

**Hirnstrukturelle Korrelate der Steigerung motorischer Lernprozesse durch
eine neuromodulatorische Voraktivierung**

Quer- und Längsschnittstudie

Von der Sportwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Leipzig

genehmigte

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor philosophiae

(Dr. phil.)

vorgelegt

von

Nico Lehmann, M.Ed.

geboren am 12.06.1989 in Rodewisch/ V.

Betreuer: Prof. Dr. Jürgen Krug (Universität Leipzig)

Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Krug (Universität Leipzig)

Univ.-Prof. Dr. Claudia Voelcker-Rehage (Technische Universität Chemnitz)

Tag der Verleihung: 23.01.2018

Universität Leipzig, Sportwissenschaftliche Fakultät
Institut für Allgemeine Bewegungs- und Trainingswissenschaft

Dissertation

Hauptsachtitel:

Hirnstrukturelle Korrelate der Steigerung motorischer Lernprozesse durch eine neuromodulatorische Voraktivierung
Quer- und Längsschnittstudie

.....

Verfasser:

Name: **Lehmann**

Vorname: **Nico**

Erscheinungsjahr: 2017 Blattzahl: 218 Abbildungen: 36 + 20

Tabellen: 16 + 10 Literaturstellen: 508

REFERAT

In zahlreichen Kontexten wie Leistungs-, Gesundheits-, Freizeit-, Schul- oder Rehabilitations-sport werden ständig Fertigkeiten neu gelernt, stabilisiert oder vervollkommen. Zudem bestehen in den meisten der genannten Anwendungsfelder Anforderungen an eine hohe zeitliche Ökonomie und Effizienz des Lernprozesses. Folgerichtig werden der Untersuchung von motorischen Lernprozessen und den Möglichkeiten ihrer Beeinflussung beträchtliche Forschungsanstrengungen gewidmet. Obwohl Ausdauerinterventionen als eine vielversprechende Interventionsstrategie betrachtet werden, um im Gehirn günstige Voraussetzungen für zukünftige motorische Lernprozesse zu schaffen, gibt es zu dieser Thematik momentan kaum Studien.

Vorliegende Arbeit setzt an diesem Erkenntnisdefizit an und will einen Beitrag zu den Fragen leisten, *ob* und *über welche Mechanismen* Ausdauerinterventionen motorische Lernprozesse beeinflussen. Zur Erreichung dieses Ziels wurden eine Querschnitt- sowie eine Längsschnittstudie komplementär eingesetzt. In beiden Studien wurden einheitlich eine etablierte Aufgabe zur Erfassung motorischer Lernprozesse (*Stabilometer*) sowie nichtinvasive Verfahren der strukturellen Magnetresonanztomographie des Gehirns (T1-gewichtete und diffusionsgewichtete Bildgebung) als Hauptmethoden genutzt.

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit zeigen u.a., (1) dass Variationen in der Struktur der grauen und weißen Hirnsubstanz vor dem Lernprozess *zukünftige* motorische Lernerfolge prädictieren, (2) dass durch eine kurzzeitige Ausdauerintervention die Lerngeschwindigkeit zukünftiger motorischer Lernprozesse förderlich beeinflusst werden kann und (3) dass dieser Effekt maßgeblich über Plastizität in primär sensomotorisch-assoziierten Bereichen der weißen Hirnsubstanz vermittelt wird.

ABSTRACT

The acquisition, stabilization and perfection of motor skills is of particular relevance in many sport-related settings such as competitive or leisure time sports, disease prevention, rehabilitation as well as physical education. Importantly, the process of motor learning in most of the aforementioned contexts makes high demands on time-efficiency. As a consequence, a huge body of literature in movement and training science is devoted to motor learning and its optimization. Despite the fact that endurance exercise is considered to be a promising intervention strategy to facilitate motor learning, there is a surprisingly low number of studies dealing with this topic to date.

Therefore, the aim of the present thesis was to examine *whether*, and if so *by which mechanisms* endurance exercise affects complex motor skill learning. A cross-sectional and a longitudinal study were conducted in order to investigate this research question. The main methods used in both of the aforementioned studies were a well-established task to investigate complex-motor skill learning (*stabilometer*) along with non-invasive structural magnetic resonance imaging (T1-weighted imaging and diffusion-weighted imaging).

Amongst others, the main results of the present thesis are that (1) baseline-variations in gray and white matter predict future motor learning success, (2) a short endurance exercise intervention may facilitate the speed of complex motor skill learning and that (3) this effect of exercise on motor skill learning is mediated by neuroplastic changes in white matter, especially in sensorimotor-related fibre tracts.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Marco Taubert, der mein wissenschaftliches Fortkommen seit der Masterarbeit in vielerlei Hinsicht unterstützte und der diese Arbeit betreute. Du warst ein stets hilfsbereiter, konstruktiv-kritischer und inspirierender Mentor, der mir die nötigen Freiräume bei der Durchführung der Studie und der Abfassung der Arbeit gewährte.

Herrn Prof. Dr. Arno Villringer danke ich für die Möglichkeit und das entgegengebrachte Vertrauen, diese Arbeit am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften anzufer-tigen.

Ein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Jürgen Krug, der sich aus dem rastlosen Ruhestand heraus bereit erklärte, die Betreuung dieser Arbeit zu übernehmen. Ob persönlich bei einem Kaffee im Büro oder per Videotelefonat aus der Schweiz, war er stets erreichbar, um Ergebnisse der Arbeit, Fragen zur Statistik oder die anstehende Verteidigung zu diskutieren. Insbesondere auf der "Zielgeraden" war er mir damit eine große Unterstützung.

Frau Prof. Dr. Claudia Voelcker-Rehage danke ich für die freundliche Bereitschaft zur Begut-achtung der Arbeit.

Eine Längsschnittstudie mit einer mehrere Monate währenden Datenerhebung ist ohne die Zu-verlässigkeit und den Enthusiasmus vieler Personen nicht durchführbar. Dazu gehören in erster Linie alle motivierten Studienteilnehmer, die die mehrwöchige "Tortur" der Studie auf sich genommen und durchgehalten haben. Ein herzliches Dankeschön gilt allen Studierenden, die die Datenerhebungen im Rahmen von Seminar- und Graduierungsarbeiten absichern halfen. Namentlich möchte ich Mandy Jochemko, Anke Kummer, Nicole Pampus, Lukas Hecker, Tommy Kreuzberg, Anja Neubert, Simon Renner, J. Walter Tolentino Castro sowie meinen Doktoranden-Mitstreiterinnen Maike Hoff, Elisabeth Kaminski und Viola Rjosk für die Unter-stützung und Mit-Absicherung der MRT-Messungen bei Tag, Nacht und an Wochenenden danken.

Meinen lieben Kollegen der Fribourger Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Wolfgang Taube danke ich für ein besonderes und lehrreiches Jahr in der Schweiz sowie für die Freiräume, die mir für die Fertigstellung dieser Arbeit eingeräumt wurden.

Meinen Freunden und Weggefährten während der Studien- und Promotionszeit danke ich für die gemeinsame Zeit in Leipzig und in der vogtländischen Heimat. Die kritischen Lektorinnen und Lektoren Anja Kluge, Désirée Pfaff und Christopher Görns trugen maßgeblich zur Verbes-derung der grammatikalischen und orthographischen Qualität der Arbeit bei.

Abschließend will ich meiner lieben Familie für ihren beständigen Rückhalt und die vorbehalt-lose Unterstützung meines gesamten Lebenswegs danken.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| DANKSAGUNG | IV |
| ABKÜRZUNGS- UND SYMBOLVERZEICHNIS | VIII |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | XI |
| TABELLENVERZEICHNIS | XIV |
| 1 EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 Ausgangslage | 1 |
| 1.2 Problemstellung | 3 |
| 1.3 Ziele und Aufbau der Arbeit | 6 |
| 2 WISSENSCHAFTLICHER SACHSTAND | 9 |
| 2.1 Aktivitätsspezifische strukturelle Neuroplastizität | 9 |
| 2.1.1 Strukturelle Neuroplastizität und motorisches Lernen | 11 |
| 2.1.1.1 Mikrostrukturelle Adaptationen..... | 11 |
| 2.1.1.2 Makrostrukturelle Adaptationen..... | 12 |
| 2.1.2 Strukturelle Neuroplastizität und Ausdauer | 15 |
| 2.1.2.1 Mikrostrukturelle Adaptationen..... | 15 |
| 2.1.2.2 Makrostrukturelle Adaptationen..... | 17 |
| 2.2 Individuelle Prädispositionen und motorische Lernprozesse - <i>nature or nurture?</i> | 21 |
| 2.2.1 Die Hirnstruktur als Parameter zur Quantifizierung individueller Prädispositionen | 21 |
| 2.2.2 Hirnstrukturelle Prädispositionen und motorisches Lernen | 24 |
| 2.3 Neuromodulation und Ausdauer | 26 |
| 2.3.1 Effekte von Ausdauerinterventionen auf motorische Lernprozesse - Verhaltensstudien..... | 26 |
| 2.3.2 Laktat als Mediator und Modulator der Neuroplastizität - eine Hypothese..... | 29 |
| 2.3.2.1 Laktatproduktion und -shuttling..... | 30 |
| 2.3.2.2 Laktataufnahme im Gehirn und Bedeutung für den Metabolismus | 31 |
| 2.3.2.3 Laktat als bedeutendes Signalmolekül im Gehirn | 35 |
| 2.3.2.4 Bedeutung von erhöhten BDNF-Werten für neuroplastische Prozesse | 38 |
| 2.4 Überlegungen zu einem neuroplastisch-wirksamen Belastungsgefüge von Ausdauerinterventionen | 40 |
| 2.4.1 Belastungsintensität..... | 41 |
| 2.4.2 Interventionsdauer und Rolle der Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit | 42 |
| 2.4.3 Schlussfolgerungen | 45 |
| 2.5 Methoden der strukturellen Magnetresonanztomographie | 46 |
| 2.5.1 T1-gewichtete Bildgebung und Morphometrie | 46 |
| 2.5.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung | 47 |
| 2.6 Zusammenfassung des theoretischen Teils und Arbeitshypothesen | 50 |
| 2.6.1 Theorie zum Zusammenhang von Ausdauerinterventionen, Neuroplastizität und motorischer Lernfähigkeit..... | 50 |

| | | |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.6.2 | Allgemeine Forschungshypothesen | 52 |
| 3 | QUERSCHNITTSTUDIE | 58 |
| 3.1 | Untersuchungsmethodik | 58 |
| 3.1.1 | Untersuchungsdesign..... | 58 |
| 3.1.2 | Stichprobe | 59 |
| 3.1.3 | Untersuchungsmethoden/Messinstrumente | 59 |
| 3.1.3.1 | Erhebung und Präprozessierung der T1-gewichteten Bilder | 59 |
| 3.1.3.2 | Erhebung und Präprozessierung der diffusionsgewichteten Bilder | 60 |
| 3.1.3.3 | Traktographie | 62 |
| 3.1.3.4 | Lertraining auf dem Stabilometer | 63 |
| 3.1.4 | Mathematisch-statistische Methode | 64 |
| 3.1.4.1 | Verhaltensdaten | 65 |
| 3.1.4.2 | Assoziation der grauen Hirnsubstanz mit den Verhaltensdaten | 66 |
| 3.1.4.3 | Assoziation der weißen Hirnsubstanz mit den Verhaltensdaten | 67 |
| 3.2 | Ergebnisdarstellung | 68 |
| 3.2.1 | Verhaltensdaten..... | 68 |
| 3.2.2 | Assoziation der grauen Hirnsubstanz mit den Verhaltensdaten..... | 69 |
| 3.2.3 | Assoziation der weißen Hirnsubstanz mit den Verhaltensdaten | 72 |
| 3.2.4 | Charakterisierung der FA-Befunde..... | 75 |
| 3.3 | Diskussion der Querschnittstudie..... | 76 |
| 3.3.1 | Diskussion der Verhaltensergebnisse | 76 |
| 3.3.2 | Diskussion des Hirnstruktur-Verhaltens-Zusammenhangs | 77 |
| 3.3.2.1 | Struktur-Verhaltens-Zusammenhang in der grauen Hirnsubstanz..... | 78 |
| 3.3.2.2 | Struktur-Verhaltens-Zusammenhang in der weißen Hirnsubstanz | 79 |
| 3.3.2.3 | Zusammenfassende Diskussion des Struktur-Verhaltens-Zusammenhangs | 80 |
| 3.3.3 | Limitationen und Ausblick..... | 82 |
| 4 | LÄNGSSCHNITTSTUDIE | 85 |
| 4.1 | Untersuchungsmethodik | 85 |
| 4.1.1 | Untersuchungsdesign..... | 85 |
| 4.1.2 | Stichprobe | 86 |
| 4.1.3 | Untersuchungsmethoden/ Messinstrumente | 87 |
| 4.1.3.1 | Erhebung und Präprozessierung der T1-gewichteten Bilder | 88 |
| 4.1.3.2 | Erhebung und Präprozessierung der diffusionsgewichteten Bilder | 88 |
| 4.1.3.3 | Ausdauer-Leistungsdiagnostik..... | 91 |
| 4.1.3.4 | Charakterisierung der Ausdauerintervention..... | 93 |
| 4.1.3.5 | Stabilometrie: Erfassung des Standgleichgewichts (Nintendo Wii) | 96 |
| 4.1.3.6 | Lertraining auf dem Stabilometer | 97 |
| 4.1.4 | Mathematisch-statistische Methode | 98 |
| 4.1.4.1 | Prüfung auf Baseline-Unterschiede | 98 |
| 4.1.4.2 | Vorgehen zur Prüfung von Hypothese 2 | 99 |
| 4.1.4.3 | Vorgehen zur Prüfung von Hypothese 3 | 100 |
| 4.1.4.4 | Vorgehen zur Prüfung von Hypothese 4 | 102 |
| 4.1.4.5 | Vorgehen zur Prüfung der Hypothesen 5 und 6 | 103 |
| 4.1.4.5.1 | Welches Modell der Mediation wurde genutzt und welche Effekte wurden modelliert? | 104 |
| 4.1.4.5.2 | Vorgehen zur Prüfung von Hypothese 5 | 105 |
| 4.1.4.5.3 | Vorgehen zur Prüfung von Hypothese 6 | 108 |
| 4.2 | Ergebnisdarstellung | 110 |
| 4.2.1 | Gruppendifferenzen zu Baseline..... | 110 |
| 4.2.2 | Wirksamkeit der Intervention | 112 |
| 4.2.3 | Ausdauerinduzierte hirnstrukturelle Veränderungen..... | 113 |

| | | |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.2.4 | Verhaltensergebnisse des motorischen Lernens | 118 |
| 4.2.5 | Neuronale Korrelate der ausdauerinduzierten Beeinflussung motorischer Lernprozesse | 119 |
| 4.2.5.1 | Überprüfung von Hypothese 5 | 120 |
| 4.2.5.2 | Überprüfung von Hypothese 6 | 123 |
| 4.3 | Diskussion der Längsschnittstudie..... | 126 |
| 4.3.1 | Gruppencharakteristika und Effektivität der Intervention | 126 |
| 4.3.2 | Effekte der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die Struktur der grauen und weißen Hirnsubstanz..... | 127 |
| 4.3.2.1 | Reduktion des regionalen Volumens der grauen Substanz im inferioren frontalen Gyrus | 128 |
| 4.3.2.2 | Keine Effekte im Hippokampus und im primären Motorkortex | 130 |
| 4.3.2.3 | Erhöhung des regionalen Volumens der grauen Substanz im Bereich des Hirnstamms | 131 |
| 4.3.2.4 | Keine Effekte in der weißen Hirnsubstanz..... | 132 |
| 4.3.3 | Verhaltensergebnisse des motorischen Lernens nach der neuromodulatorischen Voraktivierung..... | 133 |
| 4.3.4 | Zusammenhang zwischen ausdauerinduzierten Strukturänderungen und motorischer Lernleistung.. | 135 |
| 4.3.4.1 | Diskussion der Ergebnisse zu Hypothese 5..... | 135 |
| 4.3.4.2 | Diskussion der Ergebnisse zu Hypothese 6..... | 138 |
| 5 | METHODENKRITIK | 140 |
| 5.1 | Querschnittstudie | 140 |
| 5.2 | Längsschnittstudie | 141 |
| 5.3 | Methoden der strukturellen Magnetresonanztomographie | 143 |
| 5.3.1 | T1-gewichtete Bildgebung und VBM | 143 |
| 5.3.2 | Diffusionsgewichtete Bildgebung, TBSS und Traktographie | 145 |
| 6 | ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK..... | 147 |
| 6.1 | Resümee der Hauptergebnisse..... | 147 |
| 6.2 | Ausblick und Orientierungen für zukünftige Forschungsvorhaben | 149 |
| | LITERATURVERZEICHNIS | 153 |
| | ANHANG | 180 |
| | Anhang 1: Studienübersicht zu struktureller Neuroplastizität und Ausdauer | 182 |
| | Anhang 2: Supplementäre Materialien zur Querschnittstudie..... | 186 |
| | Anhang 3: Supplementäre Materialien zur Längsschnittstudie..... | 193 |
| | LEBENS LAUF | 201 |
| | WISSENSCHAFTLICHE VERÖFFENTLICHUNGEN..... | 203 |
| | VERSICHERUNG | 204 |

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------|
| A. | Arteria (lat.) |
| Abb. | Abbildung |
| Anh. | Anhang |
| Anm. | Anmerkung (Verweis auf Fußnote) |
| ANCOVA | analysis of covariance; Kovarianzanalyse |
| ANOVA | analysis of variance; Varianzanalyse |
| AV | abhängige Variable |
| BA | Brodmann-Areal |
| b0 | DWI-Bild ohne Diffusionswichtung ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) |
| BCa CI | Bias-korrigiertes und akzeleriertes Konfidenzintervall |
| BDNF | brain-derived neurotrophic factor |
| BHS | Blut-Hirn-Schranke |
| BMI | Body Mass Index |
| BOLD | Blood-Oxygen-Level-Dependent |
| bspw. | beispielsweise |
| bzgl. | bezüglich |
| bzw. | beziehungsweise |
| CC | Corpus callosum, Balken |
| CI | Konfidenzintervall |
| COMT | Catechol-O-Methyltransferase |
| COP | Center of Pressure |
| CSF | Cerebrospinal fluid; Zerebrospinalflüssigkeit |
| CST | Tractus corticospinalis; Kortikospinaltrakt |
| d | Tag(e) |
| d.h. | das heißt |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| DTI | Diffusions-Tensor-Bildgebung |
| DWI | diffusionsgewichtete Bildgebung |
| EEG | Elektroenzephalographie |
| FA | Fraktionale Anisotropie |
| fMRT | funktionelle Magnetresonanztomographie |
| FSL | FMRIB Software Library |
| FWE | Family-Wise Error |
| FWHM | full width at half maximum; Halbwertsbreite |
| GDNF | glial cell line-derived neurotrophic factor |
| GLM | General Linear Model |
| GM | graue Hirnsubstanz |
| GMV | Volumen der grauen Hirnsubstanz |
| h | Stunde(n) |
| H | Wasserstoff |
| HC | Hippokampus |

| | |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------|
| HF/HF _{max} | (maximale) Herzfrequenz in Schlägen * min ⁻¹ |
| HRR | Herzfrequenzreserve |
| HRV | heart rate variability; Herzfrequenzvariabilität |
| IAS | individuelle anaerobe Schwelle |
| IFG | inferiorer frontaler Gyrus |
| IQR | Interquartilsabstand |
| k | Cluster-extent; Größe eines Clusters (in Voxel) |
| Kap. | Kapitel |
| kg | Kilogramm |
| KG | Kontrollgruppe |
| KP | knowledge of performance |
| KR | knowledge of results |
| $\lambda_{//}$ | axiale Diffusivität |
| λ_{\perp} | radiale Diffusivität |
| LIPSIA | Leipzig Image Processing and Statistical Inference |
| LTP | long-term potentiation, Langzeitpotenzierung |
| M | mean; arithmetisches Mittel |
| m.a.W. | mit anderen Worten |
| M1 | primärer Motorcortex |
| MANCOVA | multivariate analysis of covariance; multivariate Kovarianzanalyse |
| ♂ | Marssymbol (männlich) |
| MD | mittlere Diffusivität |
| min | Minuten |
| MLSS | maximales Laktat-Steady-State |
| mmol*l ⁻¹ | Millimol pro Liter |
| MNI | Montréal Neurological Institute |
| MPI CBS | Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig |
| MPRAGE | magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo |
| mRNA | Messenger-Ribonukleinsäure |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MZP | Messzeitpunkt |
| n | Anzahl |
| $N.$ | Nervus (lat.) |
| NGF | nerve growth factor |
| P, P_{max} | (maximale) physikalische Leistung |
| PDT | probabilistische Diffusions-Traktographie |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PFC | Präfrontaler Cortex |
| PMC | Prämotorischer Cortex |
| PWC | Physical Working Capacity |
| resp. | respektive |
| ROI | region of interest |
| rpm | revolutions per minute; Kadenz in Umdrehungen pro Minute |
| s | Sekunde(n) |
| s. | siehe |
| s.o. | siehe oben |

| | |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <i>SD</i> | standard deviation, Standardabweichung |
| SLF | Fasciculus longitudinalis superior; oberes Längsbündel |
| SMA | Supplementär-motorisches Areal |
| <i>SMD</i> | Standardisierte Differenz der Mittelwerte |
| SPM | Statistical Parametric Mapping |
| T1w | T1-gewichtet |
| Tab. | Tabelle |
| T | Tesla (Maßeinheit der magnetischen Flussdichte) |
| TBSS | <i>Tract-Based Spatial Statistics</i> ; Trakt-basierte räumliche Statistik |
| tDCS | transkranielle Gleichstromstimulation |
| TMS, rTMS | (repetitive) transkranielle Magnetstimulation |
| u.a. | unter anderem |
| UV | unabhängige Variable |
| V. | Vena (lat.) |
| VBM | Voxel-basierte Morphometrie |
| VEGF | vascular endothelial growth factor |
| ♀ | Venussymbol (weiblich) |
| VO _{2max} | maximale Sauerstoffaufnahme |
| VG | Versuchsgruppe |
| vgl. | vergleiche |
| VP, VPn | Versuchsperson, Versuchspersonen |
| W | Watt (physikalische Einheit der Leistung) |
| WM | weiße Hirnsubstanz |
| z.B. | zum Beispiel |
| z.T. | zum Teil |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Übersicht der angenommenen neurobiologischen Mechanismen der Vermittlung des Effekts von Ausdauerbelastungen auf motorische Funktionen (unter Verwendung der Abbildungen 430, 507 und 726 aus Gray, 1918). Intensive Ausdauerbelastungen führen zu einer vermehrten Bildung von Laktat im Skelettmuskel. Das angefallene Laktat gelangt über Monocarboxylat-Transporter (MCT) aus dem Muskel und kann in diversen Zielgeweben, darunter dem Gehirn, ebenfalls über MCTs wieder aufgenommen werden (Brooks, 1986). Im Gehirn kann Laktat über verschiedene Mechanismen zur Steigerung des neuroplastischen Potentials beitragen. | 30 |
| Abbildung 2: T1-gewichtetes Ganzhirnbild in sagittaler, koronarer und transversaler Schnittebene. | 47 |
| Abbildung 3: Übersicht über Parameter (Eigenwerte und Eigenvektoren), die der mathematischen Beschreibung eines Ellipsoids/ Tensors zugrunde liegen (Mori et al., 2005, p. 3). | 48 |
| Abbildung 4: FA-Map nach der voxelweisen Anpassung der Diffusionstensoren in sagittaler, koronarer und transversaler Schnittebene. | 50 |
| Abbildung 5: Theorie zum Zusammenhang von Ausdauerinterventionen, Neuroplastizität und motorischer Lernfähigkeit (Erläuterungen im Text). | 50 |
| Abbildung 6: Entscheidungsbaum zum Einschluss von Probanden in die Querschnittstudie. | 58 |
| Abbildung 7: Prinzipskizze der frei schwingenden Plattform (links) sowie Probandin auf dem Stabilometer (rechts). Die Trainingseinheit bestand aus 15 Versuchen à 30 s Versuchsdauer (symbolisiert durch die orangen Rechtecke), wobei die Probanden nach jedem Versuch ein Ergebnisfeedback (knowledge of results) über ihre Zeit in der Mittelposition erhielten. Während der Übungsausführung mussten die Probanden ihren Blick auf ein in ca. 2 m Entfernung an der Wand befestigtes Fixationskreuz richten (oben links abgebildet). | 63 |
| Abbildung 8: Beispielhafter Datensatz einer Trainingseinheit der komplexen Ganzkörper-Balancieraufgabe (Erläuterungen im Text). Grüne Ellipsen symbolisieren die Initial- bzw. Finalleistung, die rote Ellipse markiert die Bestleistung innerhalb der Trainingseinheit. Der schwarze Pfeil verdeutlicht die Berechnung des Index Leistungsverbesserung (Finalleistung - Initialeistung). | 65 |
| Abbildung 9: Positiver Zusammenhang zwischen dem Baseline-GMV und der Initialeistung der Trainingseinheit ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 2, Suppl.-Tabelle 4 zu entnehmen. | 70 |
| Abbildung 10: Positiver Zusammenhang zwischen dem Baseline-GMV und der Bestleistung der Trainingseinheit ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 2, Suppl.-Tabelle 4 zu entnehmen. | 71 |
| Abbildung 11: Positiver Zusammenhang zwischen dem Baseline-GMV und der Finalleistung der Trainingseinheit ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 2, Suppl.-Tabelle 4 zu entnehmen. | 71 |
| Abbildung 12: Positiver Zusammenhang zwischen dem Baseline-GMV und der Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingseinheit ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 2, Suppl.-Tabelle 4 zu entnehmen. | 72 |
| Abbildung 13: Positiver Zusammenhang zwischen der Baseline-FA und der Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingseinheit ($p < .05$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 2, Suppl.-Tabelle 6 zu entnehmen. | 73 |
| Abbildung 14: Ergebnisse der probabilistischen Traktographie des signifikanten FA-Clusters der Leistungsverbesserung. Durch die Voxelintensitäten (Helligkeit der Farbgebung) wird die Anzahl der Probanden symbolisiert, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Gezeigt sind jedoch nur jene Pfade, die bei mindestens 1/3 der Probanden ($n = 20$) des Datensatzes präsent waren. | 73 |
| Abbildung 15: Positiver Zusammenhang zwischen der Baseline-FA und der Finalleistung ($p < .05$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 2, Suppl.-Tabelle 6 zu entnehmen. | 74 |
| Abbildung 16: Ergebnisse der probabilistischen Traktographie der signifikanten FA-Cluster der Finalleistung. Durch die Voxelintensitäten (Helligkeit der Farbgebung) wird die Anzahl der Probanden symbolisiert, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Gezeigt sind jedoch nur jene Pfade, die bei mindestens 1/3 der Probanden ($n = 20$) des Datensatzes präsent waren. | 74 |
| Abbildung 17: Perzeptions-Aktions-Zyklus der Informationsverarbeitung (Fuster & Bressler, 2015, p. 643). Erläuterungen im Text. | 82 |
| Abbildung 18: Ablauf der Längsschnittstudie (Erläuterungen im Fließtext). | 85 |

- Abbildung 19: Fließschema der längsschnittlichen Präprozessierung der DTI-Daten. Die FA-Bilder der 5 Messzeitpunkte wurden zunächst symmetrisch auf das initiale Referenzbild (Scan 1) registriert (a). Die linearen Transformationsmatrizen wurden dann mittels FSL midtrans gemittelt und das Bild jedes MZP in den probandenspezifischen Mittelraum registriert (b). Im nächsten Schritt wurden die 5 in den Mittelraum registrierten FA-Bilder gemittelt (c). Aus Schritten a-c resultiert ein Template im probandenspezifischen Mittelraum. Diese Templates werden im Folgeschritt hochdimensional untereinander registriert und das Target identifiziert, auf das sich alle anderen Bilder mit den geringsten Kosten registrieren lassen (d). Mit einer kombinierten Transformation wurden die probandenspezifischen Templates dann zunächst nichtlinear auf das Target und im nächsten Schritt linear in den MNI-152-Standardraum registriert (e). Abschließend wurden die resultierenden Bilder gemittelt (f) und skeletonisiert (g). Für die statistischen Analysen wurden die DTI-Skalarindizes aller VP zu allen MZP zunächst in den linear in den probandenspezifischen Mittelraum registriert, und dann die kombinierte Transformation in den Normalraum aus Schritt e) angewendet. 90
- Abbildung 20: Beispielhafte Ergebnisse der Ausdauer-Leistungsdiagnostik eines Probanden. Die grauen Rauten zeigen einen annähernd linearen Anstieg der Herzfrequenz während der Belastung, wie er auch für die Berechnung der PWC170 unterstellt wird (Rost & Hollmann, 1982). Die schwarzen Quadrate zeigen einen positiv-akzelerierten Anstieg der Laktatwerte, der durch eine kubische Kurvenanpassung adäquat beschrieben werden kann (Heck, 1990). Außerdem eingezeichnet ist die Bestimmung der IAS durch Addition eines fixen Laktatwerts von $1,5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ zum minimalen Laktatäquivalent (Dickhuth, Huonker, Münzel, Drexler, Berg & Keul, 1991; Dickhuth, Yin, Niess, Röcker, Mayer, Heitkamp & Horstmann, 1999). 91
- Abbildung 21: Belastungsgefüge der Ausdauerintervention in der ersten Trainingswoche (TE 1, TE 2, TE 3). Schwarze Pfeile symbolisieren die Zeitpunkte der Blutentnahmen am Ohrläppchen. 93
- Abbildung 22: Belastungsgefüge der Ausdauerintervention in der zweiten Trainingswoche (TE 4, TE 5, TE 6, TE 7). Schwarze Pfeile symbolisieren die Zeitpunkte der Blutentnahmen am Ohrläppchen. 95
- Abbildung 23: Testbedingungen der Zweibein- und Einbeinstandkondition (Abb. aus Sefton, Yarar & Berry, 2012, p. 19). Im Zweibeinstand hüftbreiter Stand, Hände ruhen in den Hüften (a). Einbeinstand mit dominantem Bein, nichtdominantes Bein etwa mit einem rechten Winkel im Knie angehoben (b). In beiden Bedingungen Blick zu einem Fixationskreuz. 97
- Abbildung 24: Multiples Mediationsmodell mit j vermittelnden Variablen (Mediatoren) (Abb. aus Preacher & Hayes, 2008, p. 881). Die Modellannahme ist, dass die unabhängige Variable X einen indirekten Effekt auf die abhängige Variable Y über die im Modell spezifizierten Mediatoren (M_1 bis M_j) ausübt (Erläuterungen im Text). 104
- Abbildung 25: Laktatverläufe der Gruppen EXELEARN (blau) und EXEREST (rot) einer Trainingseinheit aus der ersten Trainingswoche (links) und einer Trainingseinheit aus der zweiten Trainingswoche (rechts). Visualisierung der Daten als Mittelwert und Standardabweichung. 112
- Abbildung 26: GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekt (ungerichteter F-Kontrast) ausdauerinduzierter Strukturveränderungen der grauen Substanz ($p < .001$ unkor. [Voxel-Level], $k > 100$ [Cluster-extent]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 3, Suppl.-Tabelle 13 zu entnehmen. 116
- Abbildung 27: Kontrastschätzer des GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekts im Peak-Voxel des signifikanten Clusters im Bereich des Hirnstamms (s. Abbildung 26). Während des Interventionszeitraums kam es zu einer Abnahme des lokalen GMV in der Gruppe RESTLEARN (linke Bildhälfte), während eine Zunahme desselben in der Gruppe EXELEARN festzustellen war (rechte Bildhälfte). 116
- Abbildung 28: Ergebnisse der probabilistischen Traktographie des Clusters im Bereich des Hirnstamms, in dem ein signifikanter GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekt gefunden wurde (s. Abbildung 26). Durch die Voxelintensitäten (Helligkeit der Farbgebung) wird die Anzahl der Probanden visualisiert, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Gezeigt sind jedoch nur jene Pfade, die bei mindestens 1/3 der Probanden ($n = 11$) des Datensatzes präsent waren. 117
- Abbildung 29: Leistungsverlauf (Zeit in der Mittelposition) der Gruppen RESTLEARN und EXELEARN über 6 Trainingseinheiten à jeweils 15 Versuchen. Gestrichelte Vertikallinien symbolisieren den Beginn einer neuen Trainingseinheit. 118
- Abbildung 30: Positiver Zusammenhang zwischen der Veränderung des Diffusionsparameters FA (Scan 1 zu Scan 2, in %) und der Lernrate mittels explorativer Ganzhirnanalyse ($p < .05$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 3, Suppl.-Tabelle 16 zu entnehmen. 121
- Abbildung 31: Negativer Zusammenhang zwischen der Veränderung des Diffusionsparameters MD (Scan 1 zu Scan 2, in %) und der Lernrate mittels explorativer Ganzhirnanalyse ($p < .05$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 3, Suppl.-Tabelle 16 zu entnehmen. 121
- Abbildung 32: Negativer Zusammenhang zwischen der Veränderung des Diffusionsparameters λ_{\perp} (Scan 1 zu Scan 2, in %) und der Lernrate mittels explorativer Ganzhirnanalyse ($p < .05$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 3, Suppl.-Tabelle 16 zu entnehmen. 121

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 33: Multiples Mediationsmodell des Einflusses der Gruppenzugehörigkeit (Prädiktor) auf die Lernrate (Kriterium), vermittelt über ausdauerinduzierte Veränderungen der Struktur der grauen und weißen Substanz in verschiedenen Arealen des Gehirns (Beschreibung s. Text). Bias-korrigierte und akzelerierte Konfidenzintervalle des totalen und spezifischen indirekten Effekts basieren auf der Ziehung von 50000 Bootstrap-Samples. | 123 |
| Abbildung 34: Positiver Zusammenhang zwischen der Veränderung des GMV (Scan 2 zu Scan 5, in %) und der Lernrate mittels explorativer Ganzhirnanalyse ($p < .001$ unkor. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 3, Suppl.-Tabelle 19 zu entnehmen. | 124 |
| Abbildung 35: Positiver Zusammenhang zwischen den strukturellen Veränderungen in der grauen Hirnsubstanz und den individuellen Leistungsverbesserungen in der Stabilometer-Aufgabe über vier MRT-Messzeitpunkte (Scan 2 bis Scan 5) ($p < .001$ unkor. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 3, Suppl.-Tabelle 20 zu entnehmen. | 125 |
| Abbildung 36: Multiples Mediationsmodell des Einflusses der Gruppenzugehörigkeit (Prädiktor) auf die Lernrate (Kriterium), vermittelt über lerninduzierte Veränderungen der Struktur der grauen und weißen Substanz in verschiedenen Arealen des Gehirns (Beschreibung s. Text). Bias-korrigierte und akzelerierte Konfidenzintervalle des totalen und spezifischen indirekten Effekts basieren auf der Ziehung von 50000 Bootstrap-Samples. | 126 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 1: Übersicht zu Studien, die einen Zusammenhang zwischen Indizes der Akquisition und Leistung motorischer Fertigkeiten und der Beschaffenheit der Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz (fraktionale Anisotropie, FA) und/ oder des Volumens der grauen Hirnsubstanz (GMV) vor dem Lernprozess zeigen..... | 26 |
| Tabelle 2: Deskriptive Statistiken des Datensatzes der Probanden mit T1-gewichtetem Datensatz. | 59 |
| Tabelle 3: Deskriptive Statistiken des Datensatzes der Probanden mit diffusionsgewichteten Datensatz. | 59 |
| Tabelle 4: Wesentliche Charakteristika des Stabilometer-Lernprozesses in der Querschnittstudie. | 64 |
| Tabelle 5: Signifikanzgrenzen nach Bös, Hänsel und Schott, 2004. | 65 |
| Tabelle 6: Deskriptive Statistiken der Verhaltensindizes der Stichproben mit T1w- bzw. DWI-Datensatz..... | 68 |
| Tabelle 7: Deskriptive und Inferenzstatistik der Median-Split-Analysen. OH entspricht den Daten der oberen, UH den Daten der unteren 5 Dezile der Initialleistung. Daten sind angegeben als Median und Interquartilsabstand (in Klammern). | 69 |
| Tabelle 8: Multiples lineares Regressionsmodell der Diffusionsindizes λ_{\perp} und λ_{\parallel} als Prädiktoren des Verhaltensparameters Leistungsverbesserung. Bias-korrigierte und akzelerierte Konfidenzintervalle und Standardfehler basieren auf der Ziehung von 10000 Bootstrap-Samples (Field, 2013). Determinationskoeffizient des Gesamtmodells $R^2 = .33$, $p < .001$ | 75 |
| Tabelle 9: Multiples lineares Regressionsmodell der Diffusionsindizes λ_{\perp} und λ_{\parallel} als Prädiktoren des Verhaltensparameters Finalleistung. Bias-korrigierte und akzelerierte Konfidenzintervalle und Standardfehler basieren auf der Ziehung von 10000 Bootstrap-Samples (Field, 2013). Determinationskoeffizient des Gesamtmodells $R^2 = .21$, $p = .001$. Anmerkung: λ_{\perp} - und λ_{\parallel} -Werte wurden über beide Cluster gemittelt. | 76 |
| Tabelle 10: Scanparameter der T1-gewichteten Sequenz (MPRAGE)..... | 88 |
| Tabelle 11: Scanparameter der Doppelspinecho-Sequenz. | 89 |
| Tabelle 12: Deskriptive Statistik und Unterschiedsprüfung der Gruppen bzgl. demographischer, anthropometrischer und motorischer Variablen zu Baseline. Legende: PWC150/PWC170 - körperrgewichtrelativierte Leistung (W/kg) bei einer fixen Herzfrequenz von 150 bzw. 170*min ⁻¹ im PWC-Test; P ₂ /P ₃ - körperrgewichtrelativierte Leistung (W/kg) bei einem fixen Laktatwert von 2 bzw. 3 mmol*I ⁻¹ im PWC-Test; BBO - Stabilometrie, Kondition beidbeiniger Stand, Augen geöffnet; BBZ - Stabilometrie, Kondition beidbeiniger Stand, Augen geschlossen; DBO - Stabilometrie, Kondition einbeiniger Stand mit dem dominanten Bein, Augen geöffnet; LOP - Totale Pfadlänge des COP; CA - Konfidenzareal des COP. | 111 |
| Tabelle 13: Deskriptive Statistik und Unterschiedsprüfung der Gruppen bzgl. des lokalen Volumens der grauen Substanz bzw. der FA in potentiell prädisponierenden Hirnregionen der Stabilometer-Aufgabe. Eine Legende der getesteten ROIs samt Koordinaten im stereotaktischen Raum ist Anhang 3, Suppl.-Tabelle 8 und Suppl.-Tabelle 9, zu entnehmen. | 112 |
| Tabelle 14: Deskriptive Statistiken zur Ausdauerintervention. Wiedergabe der Daten als Mittelwert und Standardabweichung. Legende: Lac _{IAS} - Laktatwert an der individuellen anaeroben Schwelle (ermittelt im PWC-Test), Lac _{Int} - gemittelte Interventionslaktatwerte der Trainingswochen 1 und 2, Lac _{Int_norm} - Normalisierung der Interventionslaktatwerte an der individuellen anaeroben Schwelle (vgl. Kap. 4.1.4.2).. | 113 |
| Tabelle 15: Univariate follow-up-Analysen der 2x2-mixed-effects-MANCOVA. Begründungen zur Auswahl der ROIs sowie das Vorgehen bei ihrer Erstellung sind Kap. 2.6.2 und 4.1.4.3 zu entnehmen. Legende: HC = Hippokampus, M1 = primärer Motorkortex, IFG - inferiorer frontaler Gyrus, FM - Forceps minor, CST - Kortikospinaltrakt (links), SLF - oberes Längsbündel (links), GMV - Volumen der grauen Substanz, FA - fraktionale Anisotropie, MD - mittlere Diffusivität, λ_{\perp} - radiale Diffusivität, λ_{\parallel} - axiale Diffusivität. | 115 |
| Tabelle 16: Partialkorrelation der gemittelten Voxelintensitäten der verschiedenen Diffusionsindizes mit dem Kriterium Lernrate, korrigiert für Alter, Geschlecht und Ausgangsniveau der Fertigkeit. Die Mittelung und Extrahierung der Voxelintensitäten erfolgte mithilfe einer Maske, in der alle signifikanten Cluster der jeweiligen Modalität enthalten waren. | 122 |

1 Einleitung

1.1 Ausgangslage

Das Erlernen neuer motorischer Fertigkeiten¹ ist von grundlegender Bedeutung für die Alltags-, Arbeits- und Sportmotorik des Menschen (Meinel, 1960). Folgerichtig werden der Untersuchung von motorischen Lernprozessen und den Möglichkeiten ihrer Beeinflussung beträchtliche Forschungsanstrengungen gewidmet. So untersuchte man beispielsweise, wie die Gestaltung der Übungseinheiten verändert werden kann, um deren Effektivität zu erhöhen. Beispiele dafür sind Studien zum Einfluss von Übungsreihung und -variation (z.B. Kontextinterferenz-Ansatz, systemdynamische Ansätze, *variability-of-practice*-Hypothese), zu Einflüssen von massiertem und verteiltem Üben oder zur Optimierung der Feedbackvergabe und der Aufmerksamkeitsfokussierung (Magill, 2011; Schmidt & Lee, 2014). Seit kurzem werden akute als auch länger andauernde Ausdauerinterventionen als weitere Möglichkeit diskutiert, um motorische Lernprozesse förderlich zu beeinflussen (Adkins, Boychuk, Remple & Kleim, 2006; Kleim & Jones, 2008; Taubert, Villringer & Lehmann, 2015).

Entscheidende biologische Grundlage für das Bewegungslernen ist die Fähigkeit des Gehirns, sich äußeren Einflüssen anzupassen. Diese unter dem Begriff *Neuroplastizität* bekannte Eigenschaft beschreibt die *"basic ability of the nervous system to make functionally relevant adaptations to functional challenges of various kinds during development and adulthood"* (Zilles, 1992, p. 383) und kann beispielsweise über das beobachtbare und messbare Verhalten, die Hirnfunktion (fMRT, EEG usw.) oder die Hirnstruktur (z.B. kortikale Dicke, morphologische Veränderungen der grauen und weißen Hirnsubstanz) untersucht werden.

Die genannte Definition der Neuroplastizität impliziert die wichtige Feststellung, dass es keine genetische Determiniertheit im zentralen Nervensystem gibt - die neuronalen Anlagen des Menschen werden erst durch ihre gezielte Nutzung ausgebildet (Changeux, Courrège & Danchin, 1973; Edelman, 1993; Huttenlocher, 2002; Thelen, 1995). In diesem Sinne basiert auch die seit Jahrzehnten dominierende Theorie zur Informationsspeicherung im Gehirn, der sogenannte zellulär-konnektionistische Ansatz (Cajal, 1894)², auf der Annahme, dass die Informationsspeicherung durch dynamische, anatomische Änderungen in der Stärke synaptischer Verbindungen vonstatten geht (Kandel, Dudai & Mayford, 2014). Diese Änderungen sind nur

¹ Eine motorische Fertigkeit wird in der klassischen Definition nach Bernstein definiert als *"ability to solve one or another type of motor problem"* (Bernstein, 1996, p. 181). Die Akquisition motorischer Fertigkeiten ist durch Wiederholung mit dem Ziel gekennzeichnet, die zu erlernende Bewegung zu verändern bzw. zu verbessern. Diese *"repetition without repetition"* (Bernstein, 1996, p. 204) kann im Endeffekt zu einer *„erfahrungsabhängigen und relativ überdauernden Veränderung in der Kompetenz, in bestimmten Situationen durch ein bestimmtes Verhalten bestimmte Effekte zu erzielen“* (Hossner & Künzler, 2003, S. 132), führen (motorisches Lernen).

² Andernorts nach Donald O. Hebb und Jerzy Konorski auch Hebb-Konorski-Theorie genannt (Lamprecht & LeDoux, 2004).

durch die umweltabhängige dynamische Regulierung des Nervensystems möglich (Lamprecht & LeDoux, 2004). Genauer gesagt sind es *epigenetische Mechanismen* wie DNA-Methylierung oder Histonmodifikation, die im Endeffekt Gentranskription und Proteinbiosynthese beeinflussen (Miller & Sweatt, 2007; Dinai, Wolf & Assaf, 2014; Doherty & Roth, 2016).

Anzunehmen ist, dass diese elektrophysiologischen Änderungen an den Synapsen auch die Grundlage für die makroskopischen strukturellen Plastizitätsprozesse des Gehirns bilden, die z.B. mittels der MRT untersucht werden können (Blumenfeld-Katzir, Pasternak, Dagan & Assaf, 2011; Will, Dalrymple-Alford, Wolff & Cassel, 2008b). Allerdings findet durch Lernen nicht nur eine morphologische Reorganisation der Strukturen der Synapse (Axone, Dendriten), sondern auch von nicht-neuronalen Elementen wie Blutgefäßen und Neuroglia (Astrozyten, Oligodendrozyten) statt (Blumenfeld-Katzir et al., 2011; Markham & Greenough, 2004). Strukturelle MRT-Aufnahmen der grauen und weißen Hirnsubstanz beinhalten damit ein Konglomerat aus den eben erwähnten anatomischen Alterationen (Valkanova, Eguia Rodriguez & Ebmeier, 2014; Zatorre, Fields & Johansen-Berg, 2012).

Relativ stabile, zeitlich persistente modifikative Variationen des Phänotyps resultieren auch aus anderen Umwelteinflüssen als Lerntätigkeit. Ausdauertraining³ führt z.B. zu epigenetischen Adaptationsprozessen verschiedenster Organsysteme wie Skelettmuskulatur, Herz, Leber oder Haut (Hawley, Hargreaves, Joyner & Zierath, 2014; Heinonen, Kalliokoski, Hannukainen, Duncker, Nuutila & Knuti, 2014; Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou & Koutsilieris, 2013). Am Beispiel der Skelettmuskulatur konnte demonstriert werden, dass ein ausdauerorientiertes Training einbeiniger Knieextensionen über 3 Monate zu einer veränderten DNA-Methylierung an 5000 Stellen des Genoms und zu einer Änderung der Expression von nicht weniger als 4000 Genen führte (Lindholm, Marabita, Gomez-Cabrero, Rundqvist, Ekstrom, Tegner & Sundberg, 2014).

Interessanterweise führt Ausdauertraining aber auch zu stabilen Veränderungen der Genexpression im ZNS (Denham, Marques, O'Brien & Charchar, 2014; Ntanasis-Stathopoulos et al., 2013; Voss, Vivar, Kramer & van Praag, 2013). Diese Veränderungen können forschungsethischen Gründen nur am Tiermodell untersucht werden und wurden bisweilen am häufigsten im Hippokampus demonstriert (Collins, Hill, Chandramohan, Whitcomb, Droste & Reul, 2009; Gomez-Pinilla, Zhuang, Feng, Ying & Fan, 2011; Neeper, Gómez-Pinilla, Choi & Cotman, 1995), einer Hirnstruktur, die funktionell vor allem mit dem Gedächtnis in Verbindung steht.

³ Konstitutiv für die Definition von Ausdauer ist allgemein die "*Widerstandsfähigkeit gegenüber Ermüdung*" sowie die Minderung "*ermüdungsbedingte[r] Leistungsverluste*" (Harre, 2011a, S. 180). Charakteristisch ist die Dominanz der aeroben Energiebereitstellung und eine vergleichsweise lange Belastungsdauer (Jones & Poole, 2009). Hinsichtlich der Funktionssysteme dominiert daher das kardiovaskuläre System, dessen Leistungsfähigkeit die Versorgung der Arbeitsmuskulatur mit Sauerstoff entscheidend beeinflusst (Blomqvist & Saltin, 1983; Saltin & Calbet, 2006). Von hoher Bedeutung für die Ausdauerleistungsfähigkeit sind darüber hinaus die oxydativ arbeitenden, langsam kontrahierenden Typ-I- (slow-twitch) Muskelfasern (Shephard, 2000). Aus neurowissenschaftlicher Sicht ist hinzu-
zufügen, dass sich Ausdauerbelastungen durch zyklische, also repetitive Bewegungen auszeichnen und damit in aller Regel nicht mit dem Erlernen neuer räumlich-zeitlicher Bewegungsmuster einhergehen (Anderson, Eckburg & Relucio, 2002; Kleim, Cooper & VandenBerg, 2002).

Allerdings machen jüngste Forschungsergebnisse deutlich, dass sich der Effekt von Ausdauerbelastungen nicht auf den Hippokampus reduzieren lässt und auch in Regionen zu finden ist, die von hoher Relevanz für die Motorik sind. So zeigten sich bei adoleszenten Mäusen nach nur einer Woche freiem Zugang zu einem Laufrad Veränderungen nicht nur in der hippocampalen, sondern auch in der zerebellären Genexpression im Vergleich zu einer inaktiven Kontrollgruppe (Abel & Rissman, 2013). Dabei waren die durch die Ausdauerintervention beeinflussten Genexpressionsprofile in erster Linie assoziiert mit synaptischer Plastizität und Signaltransduktion (Abel & Rissman, 2013). In einer anderen Studie wurde die Veränderung der Expression verschiedener Nervenwachstumsfaktoren im Gehirn im Anschluss an eine zweiwöchige Ausdauerintervention untersucht (Sølvsten, Paoli, Christensen & Nielsen, 2016). Einer der zahlreichen Befunde dieser Studie ist, dass die Intervention zu einer Hochregulierung der Expression des Nervenwachstumsfaktors NGF im präfrontalen Kortex (PFC) führte (Sølvsten et al., 2016).

Diese Veränderungen in der Genexpression des ZNS könnten auch den sowohl in Tier- als auch in Humanstudien gefundenen ausdauerinduzierten strukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns zugrundeliegen (Abel & Rissman, 2013; Gomez-Pinilla et al., 2011) und somit potentiell mit Kognition und Lernen interagieren (Hötting & Röder, 2013; Kempermann, Fabel, Ehninger, Babu, Leal-Galicia, Garthe & Wolf, 2010; Voss, Vivar et al., 2013). Diese Position wird durch die Beobachtung gestützt, dass lern- und ausdauerinduzierte Plastizität ähnliche Mechanismen im Gehirn teilen, darunter die regulative Beteiligung bestimmter Nervenwachstumsfaktoren und weiterer plastizitätsrelevanter Gene (Klintsova, Dickson, Yoshida & Greenough, 2004; Molteni, Ying & Gómez-Pinilla, 2002; Tong, Shen, Perreau, Balazs & Cotman, 2001) sowie gewisse neuronale und nicht-neuronale morphologische Adaptationen (Cotman & Berchtold, 2002; Hillman, Erickson & Kramer, 2008; Thomas, Dennis, Bandettini & Johansen-Berg, 2012). Basierend auf diesen Überschneidungen ist es nicht verwunderlich, dass Ausdauertraining als ein Mittel angesehen wird, um optimale Voraussetzungen für nachfolgende lerninduzierte motorische Neuroplastizität zu schaffen (Adkins et al., 2006; Kleim & Jones, 2008; Taubert et al., 2015).

1.2 Problemstellung

Auch vorliegende Untersuchung basiert auf der Überlegung, dass Ausdauertraining mit einem optimierten, neuroplastisch wirksamen Belastungsgefüge zu epigenetischen Adaptationen des ZNS führen kann, deren Potenz es ist, die inhärente Kapazität des Systems für nachfolgende erfahrungsbedingte Neuroplastizität (Lernprozesse) zu verbessern, wobei diese Annahme das Vorhandensein eines *allgemeinen positiven Transfereffekts* von vorausgehendem Ausdauertraining auf nachfolgende motorische Lernprozesse einschließt (Kleim & Jones, 2008; Lin-

denberger, Wenger & Lövdén, 2017)⁴. In der Literatur finden sich für diese Interventionsstrategie Begriffe wie *priming exercise* (Berchtold, Chinn, Chou, Kessler & Cotman, 2005; Fabel, Wolf, Ehninger, Babu, Leal-Galicia & Kempermann, 2009; Korol, Gold & Scavuzzo, 2013; Stoykov & Madhavan, 2015) oder *neuromodulatorische Voraktivierung* (Taubert & Krug, 2015).

Eine der ersten Experimentalstudien mit *priming exercise* wurde von der Arbeitsgruppe um Kempermann an Nagern durchgeführt und demonstrierte additive Effekte einer zehntägigen Ausdauerintervention und dem Leben in einer stimulierenden Umwelt (*enriched environment*) auf die hippokampale Neurogenese (Fabel et al., 2009). Trotz des Umstandes, dass in einer Vielzahl von Übersichtsarbeiten auch positive Effekte von *priming exercise* auf die Optimierung der motorischen Plastizität (insbesondere im Bereich der motorischen Rehabilitation) angenommen werden (Mang, Campbell, Ross & Boyd, 2013; Petzinger, Fisher, McEwen, Beeler, Walsh & Jakowec, 2013), ist festzustellen, dass gegenwärtig nur wenige experimentelle Untersuchungen zu diesem Zusammenhang vorliegen und erheblicher Forschungsbedarf besteht (Stoykov & Madhavan, 2015). Dies gilt mit einer Ausnahme (Taubert & Krug, 2015) in noch höherem Maße für Studien mit gesunden, erwachsenen Testpersonen⁵.

Nicht zuletzt sind die neurobiologischen Wirkmechanismen der Interaktion von Ausdauerinterventionen und motorischem Lernen kaum erforscht. Nach Wissen des Autors liegen zu diesem Themenkomplex bisher ausschließlich Arbeiten vor, die die Wirkung einer akuten Ausdauerbelastung *unmittelbar vor* oder *nach* einem Lerntraining untersuchten. So konnten mit korrelativen Ansätzen Zusammenhänge zwischen ausdauerinduzierten Veränderungen bestimmter humoraler Parameter mit der Lernleistung (Skriver, Roig, Lundbye-Jensen, Pingel, Helge, Kiens & Nielsen, 2014) oder zwischen ausdauerinduzierten Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit mit der Lernleistung (Ostadan, Centeno, Daloz, Frenn, Lundbye-Jensen & Roig, 2016; Stavrinou & Coxon, 2017) registriert werden. Keine Studie untersuchte indes vergleichbare Mechanismen bei längeren Ausdauerinterventionen.

Noch allgemeiner lässt sich konstatieren, dass gegenwärtig keine Untersuchung zu den Effekten von Ausdauerinterventionen auf Lernprozesse⁶ in Verbund mit der parallelen Erfassung bestimmter Neuromarker vorliegt. Beispielsweise wurde im Rahmen der Arbeit von Erickson et al. zwar mehrmals während des Trainingszeitraums ein räumlicher Gedächtnistest zur Überprüfung der Wirksamkeit der Intervention durchgeführt, doch ging es dabei eher um die Diagnose der aktuellen *Leistung* in Form der räumlichen Merkfähigkeit (Erickson, Voss, Prakash,

⁴ Dabei wird Transfer wie folgt definiert: "*Transference refers to the ability of plasticity within one set of neural circuits to promote concurrent or subsequent plasticity*" (Kleim & Jones, 2008, p. S232).

⁵ Diese Aussagen beziehen sich auf Studien, in denen die Effekte längerer Ausdauerinterventionen mit einer Dauer von mehreren Tagen, Wochen oder Monaten auf motorische Plastizität/ motorisches Lernen untersucht wurden. Die Studienlage zur Beeinflussung des motorischen Lernens durch eine akute Vor- oder Nachbelastung ist im Vergleich sehr viel besser einzuschätzen (vgl. Taubert et al., 2015).

⁶ Verstanden als aktive Aneignung von Kenntnissen und Fertigkeiten sowohl kognitiver als auch motorischer Art über längere Zeiträume.

Basak, Szabo, Chaddock, Kim, Heo, Alves, White, Wojcicki, Mailey, Vieira, Martin, Pence, Woods, McAuley & Kramer, 2011).

Die Studienlage hinsichtlich der Wirksamkeit von Ausdauerinterventionen auf die Struktur und Funktion des menschlichen Gehirns ist verglichen mit den eben genannten Erkenntnisdefiziten im Bereich der Motorik zwar gut (Reviews: Taubert et al., 2015; Voelcker-Rehage, Niemann, Hübner, Godde & Winneke, 2016; Voss, Vivar et al., 2013), doch auch hier müssen bestehende Desiderate der Forschung konstatiert werden. Während eine ganze Reihe an gut kontrollierten Studien mit älteren Versuchspersonen existieren (u.a. Colcombe, Erickson, Scalf, Kim, Prakash, McAuley, Elavsky, Marquez, Hu & Kramer, 2006; Erickson et al., 2011; Voss, Heo, Prakash, Erickson, Alves, Chaddock, Szabo, Mailey, Wojcicki, White, Gothe, McAuley, Sutton & Kramer, 2013), liegen nur fünf Interventionsstudien mit jungen Erwachsenen vor, wobei auch hier gewisse Limitationen unübersehbar sind.

- In der Studie von Malchow et al. wurde keine Kontrollgruppe getestet und die Altersspanne der Probanden war sehr groß (Malchow, Keeser, Keller, Hasan, Rauchmann, Kimura, Schneider-Axmann, Dechent, Gruber, Ertl-Wagner, Honer, Hillmer-Vogel, Schmitt, Wobrock, Niklas & Falkai, 2016).
- In der Studie von Mueller et al. wurden übergewichtige und adipöse Probanden getestet, die nicht Zielgruppe vorliegender Arbeit sind. Auch hier erfolgte keine Einbeziehung einer inaktiven Kontrollgruppe. Darüber hinaus wurden Ausdauer- und Krafttrainingsinhalte vermengt (Mueller, Möller, Horstmann, Busse, Lepsien, Blüher, Stumvoll, Villringer & Pleger, 2015).
- In der Studie von Svatkova et al. wurden in den statistischen Analysen gesunde Probanden mit Patienten (Schizophrenie) gepoolt. Auch hier waren die Trainingsinhalte vermengt (Verhältnis Ausdauertraining-Krafttraining 2:1), sodass eine isolierte Betrachtung des Effekts des Ausdauertrainings nicht möglich war (Svatkova, Mandl, Scheewe, Cahn, Kahn & Hulshoff Pol, 2015).
- In zwei weiteren Studien fokussierten sich die Analysen ausschließlich auf den Hippokampus als *region of interest* (Thomas, Dennis, Rawlings, Stagg, Matthews, Morris, Kolind, Foxley, Jenkinson, Nichols, Dawes, Bandettini & Johansen-Berg, 2016; Wagner, Herbsleb, La Cruz, Schumann, Brunner, Schachtzabel, Gussew, Puta, Smesny, Gabriel, Reichenbach & Bär, 2015).

Bezogen auf Humanstudien mit jungen Erwachsenen ist daher nicht oder kaum bekannt

- ob und wie sich Ausdauerinterventionen in der grauen Hirnsubstanz auf andere Hirnstrukturen als den Hippokampus auswirken (obgleich sich auch bei hippokampalen Strukturveränderungen kein konsistentes Bild ergibt, vgl. Thomas et al., 2016; Wagner et al., 2015),

- ob und wie sich Ausdauerinterventionen *allein* auf Indizes der weißen Hirnsubstanz auswirken und nicht zuletzt
- welchen Einfluss Ausdauertrainingsmethoden, die primär den anaerob-laktaziden Stoffwechsel rekrutieren, auf hirnstrukturelle Veränderungen haben.

Vergleichsweise wenig bearbeitet ist bisher auch die Problematik, inwieweit bestimmte Neuromarker wie die Struktur der grauen und weißen Hirnsubstanz mit zukünftigen motorischen Lernleistungen korrelieren bzw. ob sie letztere präzisieren. Dies gilt insbesondere für komplexe motorische Fertigkeiten, für die, von wenigen Ausnahmen abgesehen (Sampaio-Baptista, Scholz, Jenkinson, Thomas, Filippini, Smit, Douaud & Johansen-Berg, 2014; Taubert, Draganski, Anwender, Muller, Horstmann, Villringer & Ragert, 2010), gegenwärtig kaum Daten vorliegen. Diese Situation ist unbefriedigend, da die Kenntnis von Neuromarkern, die mit der Leistung komplexer motorischer Aufgabenstellungen assoziiert sind, unter anderem die Chance bietet, neurobiologisch begründbare Interventionsstrategien zur Effektivierung von Lernprozessen in ökologisch-validen Settings abzuleiten (Gabrieli, Ghosh & Whitfield-Gabrieli, 2015).

1.3 Ziele und Aufbau der Arbeit

Vorliegende Doktorarbeit setzt an den eben geschilderten Erkenntnisdefiziten an und will als Hauptziel einen experimentellen Beitrag zur Aufklärung der Interaktion von *eher konditionellen* (Ausdauerintervention) und *eher koordinativen* (Akquisition einer motorischen Fertigkeit) Beanspruchungswirkungen auf das ZNS leisten. Zur Erreichung dieses Ziels werden eine retrospektive Querschnitt- sowie eine Längsschnittstudie komplementär eingesetzt. In beiden Studien werden einheitlich eine etablierte Aufgabe zur Erfassung motorischer Lernprozesse (Stabilometer) sowie nichtinvasive Messverfahren der strukturellen Magnetresonanztomographie (sMRT) des Gehirns genutzt. Dabei wurde die Überprüfung auf Veränderungen in der grauen (Neurone, Dendriten, intrakortikale Axone, Astrozyten) und der Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz (Nervenfaserverbindungen) im Zeitverlauf mittels T1w-Bildgebung (graue Substanz) und DWI (weiße Substanz) durchgeführt.

Übung ist neben Feedback ein fundamentaler Einflussfaktor auf den Lernprozess motorischer Fertigkeiten. Während sich jedermann durch Übung verbessert, wird kaum bezweifelt, dass manche Personen sich in höherem Maße verbessern bzw. schneller lernen als andere (Fox, Hershberger & Bouchard, 1996). Als Grund für dieses Phänomen wird der Einfluss von genetischen und Umwelteinflüssen diskutiert. Ziel der *Querschnittstudie* ist die Identifizierung bedeutender prädisponierender Faktoren des Lernerfolgs der komplexen Ganzkörper-Balancieraufgabe (Stabilometer) auf Ebene des Gehirns. Aus bisherigen Querschnittstudien verschiedenster Domänen ist bekannt, dass sich Experten und Untrainierte bzw. Novizen hinsichtlich morphologischer Eigenschaften ihrer Gehirne unterscheiden. Dies konnte exemplarisch an der grauen Hirnsubstanz der posterioren Hippokampi bei Londoner Taxifahrern

(Maguire, Gadian, Johnsrude, Good, Ashburner, Frackowiak & Frith, 2000) oder der Integrität der weißen Hirnsubstanz des Pyramidaltrakts bei Pianisten gezeigt werden (Bengtsson, Nagy, Skare, Forsman, Forssberg & Ullén, 2005). Eine Leitfrage dieser Arbeit wird hingegen sein: wirken sich natürliche, durch die Interaktion genetischer und Umwelteinflüsse hervorgerufene interindividuelle Variationen der Hirnstruktur (Neurodiversität) auch auf das aktuelle *Verhaltenspotential* von Menschen, bspw. für das Erlernen einer völlig neuen motorischen Aufgabenstellung, aus? Gibt es also Neuromarker der Stabilometer-Aufgabe, die eine *Prädiktion* zukünftigen Lernerfolges erlauben (Gabrieli et al., 2015; Kanai & Rees, 2011; Zatorre, 2013)?

Im Rahmen des anschließenden Hauptexperiments erfolgt dann die Untersuchung der Effekte einer Ausdauerintervention auf die Struktur des Gehirns junger Erwachsener sowie die Untersuchung der Wirksamkeit dieser neuromodulatorischen Voraktivierungsstrategie auf das Erlernen der Stabilometer-Aufgabe über mehrere Wochen (Taubert et al., 2010; Sehm, Taubert, Conde, Weise, Classen, Dukart, Draganski, Villringer & Ragert, 2014). Der Fokus liegt hierbei auf der Identifikation neuronaler Korrelate der ausdauerinduzierten Beeinflussung motorischer Lernprozesse mittels Methoden der sMRT.

Der Nexus zwischen beiden Teilstudien ist erstens, dass die Querschnittstudie einen Beitrag zur Aufklärung struktureller neuronaler Mechanismen der zu lernenden Fertigkeit leisten kann (Ragert, 2017). Wenn bekannt ist, in welchen Regionen des Gehirns die Struktur der grauen oder weißen Substanz mit Leistungsparametern in der motorischen Fertigkeit assoziiert ist, so können gerichtete Hypothesen darüber formuliert werden, in welchen Regionen des Gehirns die neuromodulatorische Voraktivierung wirksam werden und damit zur Steigerung der Lernleistung beitragen könnte. Des Weiteren dürfte die motorische Lernfähigkeit nicht unabhängig von individuellen Prädispositionen⁷ sein, die das aktuelle Verhaltensrepertoire der Lernenden begrenzen (Kelso, 1995; Lövdén, Bäckman, Lindenberger, Schaefer & Schmiedek, 2010). Wenn die initialen Prädispositionen der Lernenden aber potentiell mit dem späteren Lernerfolg interagieren, könnten die im Zuge des Lernprozesses erhobenen Verhaltens- und MRT-Daten nicht nur ein Produkt des (erwünschten) Wirkens des experimentellen Faktors, sondern auch der vor dem Lernprozess vorhandenen individuellen Prädispositionen der Lerner sein (Kanai & Rees, 2011; Zatorre, 2013). Sind jedoch neurostrukturelle Korrelate der Aufgabe bekannt, so ist es möglich, die Gruppen hinsichtlich potentieller interindividueller Unterschiede zu Beginn des Lernprozesses zu untersuchen und eventuelle Unterschiede bei der statistischen Auswertung und der späteren Interpretation der Resultate in Rechnung zu stellen (Lehmann, 2015).

Das vorliegende Wissen um die hier skizzierten Problemstellungen der Arbeit wird im Kapitel zum wissenschaftlichen Sachstand aufgearbeitet (Kap. 2). Dabei ist der erste größere Abschnitt der aktivitätsspezifischen strukturellen Neuroplastizität gewidmet (Kap. 2.1), im Spezi-

⁷ Individuelle Prädisposition wird dabei in Folge so verstanden, dass sie sowohl (primär) heritable Elemente, als auch durch Person-Umwelt-Interaktion erworbene Elemente enthalten kann (vgl. Kent, 2006, Stichwort "Predisposition", pp. 431-432). Diese Position wird implizit auch von Zatorre vertreten, wenn er schreibt, dass Prädispositionen "[may] be affected by, or even be the consequence of, ongoing functional and structural changes" (Zatorre, 2013, p. 589).

ellen wird die bisherige Evidenz bezüglich neurostruktureller Adaptationen an motorisches Lernen (Kap. 2.1.1) und Ausdauerbelastungen (Kap. 2.1.2) thematisiert. Im Anschluss wird die Rolle individueller Prädisposition für motorische Lernprozesse im Fokus der Betrachtung stehen (Kap. 2.2). Gleichsam werden im Rahmen dieses Kapitels hirnstrukturelle Parameter als potentielle Biomarker motiviert, um diese Prädispositionen zu objektivieren. Im Folgekapitel wird der Schwerpunkt auf Ausdauerinterventionen und ihrer Potenzen zur *Optimierung* motorischer Lernprozesse gelegt (Kap. 2.3). Hier werden zunächst die bislang vorliegenden Verhaltensstudien zum Thema referiert (Kap. 2.3.1). Anschließend wird ein hypothetischer neurobiologischer Mechanismus vorgeschlagen, durch den der Effekt von Ausdauerinterventionen auf das motorische Lernen vermittelt werden könnte (Kap. 2.3.2). Auf Grundlage dieser Vorarbeiten werden in Folge Überlegungen zu einem neuroplastisch-wirksamen Belastungsgefüge angestellt (Kap. 2.4). Im nächsten Abschnitt werden die theoretischen Grundlagen zweier Methoden der sMRT, die in dieser Arbeit zur Anwendung kommen, eingeführt (Kap. 2.5).

Im Anschluss wird basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen eine Theorie formuliert, deren Inhalt der Zusammenhang zwischen Ausdauerinterventionen und der Beeinflussung motorischer Lernprozesse inkl. möglicher Mechanismen der Mediation ist (Kap. 2.6.1). Diese Theorie dient nachfolgend als Grundlage für die Deduktion der Arbeitshypothesen (Kap. 2.6.2).

Im empirischen Teil der Arbeit werden Hypothesen, Methodik, Ergebnisse und Diskussionen zur Quer- (Kap. 3) und Längsschnittstudie (Kap. 4) in separaten Kapiteln bearbeitet. Den Abschluss der Arbeit bilden methodenkritische Anmerkungen (Kap. 5) und eine Zusammenfassung der Hauptergebnisse samt Ausblick (Kap. 6).

2 Wissenschaftlicher Sachstand

2.1 Aktivitätsspezifische strukturelle Neuroplastizität

"Here it may be asked whether the organs [of the brain] increase by exercise? This may certainly happen in the brain as well as in the muscles; nay, it seems more than probable, because the blood is carried in greater abundance to the parts which are excited, and nutrition is performed by the blood." (Spurzheim, 1815, zit. n. Bennett, Diamond, Krech & Rosenzweig, 1964)

Schon seit den Anfängen der Erforschung der Neuroplastizität fragten sich Wissenschaftler, ob und wie bestimmte Umwelteinflüsse, wie z.B. Lern- oder Trainingsprozesse, Struktur und Funktion des Gehirns beeinflussen. Wie aus dem einleitenden Zitat hervorgeht, stellte man bereits vor über 200 Jahren Vermutungen zu einer möglichen Analogie der Plastizität des Gehirns und jener des Skelettmuskels her.

Körperliche Aktivität war bereits Gegenstand der ersten Tierversuche, in denen man neuronale Korrelate von erfahrungsabhängiger Hirnplastizität studierte (Rosenzweig & Bennett, 1996). So berichtet Hebb in seinem Standardwerk *The Organization of Behavior*, dass Ratten, die er aus dem Labor mit zu sich nach Hause nahm und ihnen freie Bewegung und das Sammeln verschiedenster Erfahrungen ermöglichte, ihren im Käfig gehaltenen Wurfgeschwistern in einer Problemlösungs-Aufgabe überlegen waren (Hebb, 1949). Inspiriert von diesen Beobachtungen führte eine Arbeitsgruppe an der Universität Berkeley mehrere Experimente an Ratten durch (Diamond, 2009). So gelang erstmals der Nachweis, dass eine stimulierende Umwelt (*enriched environment*) zu einem erhöhten Gewicht des Kortex oder einer verstärkten Aktivität von Enzymen wie Azetylcholinesterase führt (Bennett et al., 1964). In diesen frühen experimentellen Untersuchungen hatten die Versuchstiere sowohl Zugang zu eher *koordinativ-anspruchsvollen* Aufgaben wie dem Erklimmen einer Leiter, als auch zu eher *konditionell-anspruchsvollen* Bewegungsmöglichkeiten wie dem Laufrad (vgl. Bennett et al., 1964, p. 611, fig. 1), sodass die relative Kontribution dieser unterschiedlichen Aufgabentypen zu den berichteten neuroplastischen Anpassungen nicht untersucht werden konnte (Markham & Greenough, 2004). Dies unternahmen Greenough und Kollegen in ihrer wegweisenden histologischen Studie an Ratten, die entweder einer "akrobatischen" Bedingung mit vielseitigen koordinativen Anforderungen, oder einer "Lauf"-Bedingung zugeordnet wurden (Black, Isaacs, Anderson, Alcantara & Greenough, 1990). Letztere Versuchstiere trainierten entweder freiwillig oder gezwungen in einem Laufrad entsprechend einer "Ausdauer"-Intervention. Die histologischen Analysen des Kleinhirns nach 30 Tagen Training ergaben, dass sich die strukturellen Anpassungen in Abhängigkeit des Trainingsregimes unterschieden. Während sich in der "akrobatischen" Bedingung eine Zunahme der Synapsen pro Purkinje-Zelle (d.h. Synaptogenese) zeigte,

nahm bei den Versuchstieren der "Lauf"-Bedingung die Dichte der Blutgefäße zu (Black et al., 1990; Isaacs, Anderson, Alcantara, Black & Greenough, 1992).

Obwohl beide Formen körperlicher Aktivität zu vergleichbaren makrostrukturellen Veränderungen wie einer Erhöhung der Dicke des Motorkortex führen können (Anderson, Eckburg & Relucio, 2002), sprechen die Ergebnisse von Black et al. (1990) dafür, dass sich die zentralnervalen Adaptationen in Reaktion auf primär metabolische Anforderungen (Ausdauertraining) und koordinativ-anspruchsvolle Tätigkeiten (motorisches Lernen) zumindest partiell unterscheiden. Entsprechend findet sich in der Literatur meist die Position, dass motorisches Lernen in erster Linie mit einer Reorganisation synaptischer Verbindungen einhergehe, wohingegen sich Anpassungen an Ausdauertraining hauptsächlich im Bereich der Blutgefäße manifestieren (Churchill, Galvez, Colcombe, Swain, Kramer & Greenough, 2002).

Auch wenn letztgenannte Position im Lichte neuerer Forschungsergebnisse nicht aufrecht zu erhalten ist, werden in Folge die strukturellen Adaptationen des Gehirns an motorisches Lernen (Kap. 2.1.1) und Ausdauerinterventionen (Kap. 2.1.2) in getrennten Abschnitten behandelt. Dabei werden die Adaptationen jeweils nur insoweit gekennzeichnet, als es für das Verständnis der potentiellen Interaktion zwischen ausdauerinduzierten Anpassungen und lerninduzierter Neuroplastizität notwendig ist. Zu Beginn der Abschnitte werden Erkenntnisse über mikrostrukturelle Adaptationen an die jeweilige Aktivität referiert, die sich auf Befunde am Tiermodell stützen. Hier ist es durch den Einsatz histologischer und immunohistochemischer Methoden möglich, eine räumliche Genauigkeit zu erreichen, die deutlich im Submillimeter-Bereich (≤ 0.5 mm) liegt (Thomas et al., 2012). Hiernach werden Studien aufgearbeitet, in denen die aktivitätsspezifische Neuroplastizität mit Methoden der MRT untersucht wurde. Im Gegensatz zu histologischen Studien am Tiermodell werden bei der Standard-MRT bei 3 T nur Auflösungen in einer Größenordnung von rund 1 mm erreicht, womit die beobachteten Phänomene notwendigerweise ein Konglomerat aus verschiedenen mikrostrukturellen Alterationen sind (Valkanova et al., 2014; Zatorre et al., 2012). Andererseits ist die ökologische Validität dieser Experimente höher, da sie *in vivo* an Mensch und Tier stattfinden. Dies lässt eine komplementäre Betrachtung der Erkenntnisse an Tiermodell und den Ergebnissen von Humanstudien sinnvoll erscheinen (Voss, Vivar et al., 2013).

Trotz des Umstandes, dass viele der nachstehend zu kennzeichnenden histologischen und immunohistochemischen Untersuchungen zur aktivitätsspezifischen Plastizität an Nagern durchgeführt wurden, wird die Position vertreten, dass dieselben oder zumindest ähnliche Mechanismen auch für das Primatengehirn relevant sind. Dies wird dadurch deutlich, dass das Leben in einer angereicherten Umwelt auch bei Marmosetten zu ähnlichen strukturellen und biochemischen Adaptationen des Gehirns wie beim Nager führt (Kozorovitskiy, Gross, Kopil, Battaglia, McBreen, Stranahan & Gould, 2005). Darüber hinaus wurde bei Makaken nach einer fünfmonatigen Ausdauerintervention auf dem Laufband eine höhere Vaskularisierung im Motorkortex (M1) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe festgestellt, die lediglich inaktiv auf dem Laufband saß (Rhyu, Bytheway, Kohler, Lange, Lee, Boklewski, McCormick, Williams, Stan-

ton, Greenough & Cameron, 2010). Auch dies ist in grundsätzlicher Übereinstimmung mit Arbeiten an Nagern.

2.1.1 Strukturelle Neuroplastizität und motorisches Lernen

Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Auswirkungen einer neuromodulatorischen Voraktivierungsstrategie auf den motorischen Lernprozess zu untersuchen. Hierfür ist es natürlich nicht nur von Interesse, wie sich das Gehirn an Ausdauerinterventionen anpasst (s. Kap. 2.1.2), sondern auch, ob und wie es sich im Zuge motorischer Lernprozesse verändert. Die nachfolgende Betrachtung beginnt mit den molekularen und zellulären Grundlagen der Informationsspeicherung und geht im zweiten Teil der Frage nach, wie sich diese mikrostrukturellen Alterationen auf Systemebene manifestieren.

2.1.1.1 Mikrostrukturelle Adaptationen

Auf molekularer Ebene erfolgt die Informationsspeicherung im Gehirn grundsätzlich, unabhängig vom zu speichernden Gedächtnisinhalt, durch biochemische Veränderungen synaptischer Verbindungen, wobei letztere verstärkt (LTP) oder abgeschwächt (LTD) werden können (Kandel, 2001). Solche Veränderungen in der Übertragungsstärke der Synapsen sind auch mit motorischem Lernen assoziiert (Bütefisch, Davis, Wise, Sawaki, Kopylev, Classen & Cohen, 2000; Donchin, Sawaki, Madupu, Cohen & Shadmehr, 2002; Rioult-Pedotti, Friedman & Donoghue, 2000; Rioult-Pedotti, Friedman, Hess & Donoghue, 1998). Am Menschen konnte jüngst gezeigt werden, dass die lernbedingte Induktion der LTP entscheidend für das spätere Behalten einer motorischen Fertigkeit ist (Cantarero, Lloyd & Celnik, 2013). So führte die Depotenzierung der LTP durch eine kurze magnetische Hirnstimulation (*continuous theta burst stimulation, cTBS*) zu einer stark beeinträchtigten Retention der geübten Fertigkeit (Cantarero et al., 2013). Folgerichtig werden diese synaptischen Prozesse auch in der der sportwissenschaftlichen Literatur als "*Basismechanismus der Informationsspeicherung*" (Schnabel & Panzer, 2011, S. 84) akzeptiert und für motorisches Lernen als relevant erachtet.

Die frühe Form der LTP wird nach der neuronalen Erregung induziert und ist nicht an Prozesse der Genexpression und Proteinbiosynthese gebunden (Lu, Christian & Lu, 2008). Letztgenannte Prozesse, die auch mit strukturellen Veränderungen der Synapse einhergehen (Caroni, Donato & Muller, 2012; Chang & Greenough, 1984; Lamprecht & LeDoux, 2004; Yuste & Bonhoeffer, 2001), sind jedoch unabdingbar, um die funktionellen Veränderungen an der Synapse auch *zeitlich überdauernd* stabilisieren zu können (Kandel, 2001). So ist die späte Phase der LTP bspw. mit dem Wachstum dendritischer Verästelungen (*branching*) am postsynaptischen Neuron assoziiert, wie erstmals nach räumlichem Lernen von Ratten in der hippocampalen Region CA1 demonstriert wurde (Moser, Trommald & Andersen, 1994). Für eine sehr schnelle strukturelle Reorganisation des Gehirns spricht, dass derartige morphologische Veränderungen bereits 30 Minuten nach Induktion der LTP zu beobachten sind (Engert & Bonho-

effer, 1999). Zudem entstehen in der späten Phase der LTP auch neue Synapsen (*Synaptogenese*) (Toni, Buchs, Nikonenko, Bron & Muller, 1999).

Während die eben referierten Studien hauptsächlich Hippokampus-abhängige Lernprozesse untersuchten, gibt es einige Evidenz dafür, dass dieselben Prozesse der synaptischen Reorganisation auch für motorisches Lernen relevant sind. Verstärktes *dendritic branching* und damit assoziierte Synaptogenese⁸ bilden demnach auch die strukturelle Basis für die überdauernde Stabilisierung motorischer Gedächtnisinhalte (Black et al., 1990; Harms, Rioult-Pedotti, Carter & Dunaevsky, 2008; Kleim, Barbay, Cooper, Hogg, Reidel, Remple & Nudo, 2002; Kleim, Lussnig, Schwarz, Comery & Greenough, 1996; Monfils, VandenBerg, Kleim & Teskey, 2004). Bemerkenswert ist, dass sich die strukturellen Veränderungen an den Dendriten ebenfalls bereits nach sehr kurzer Lerndauer (etwa 1 Stunde) einstellen und dass diese Veränderungen leistungsrelevant sind. So korrelierte die Formierung dendritischer Dornfortsätze mit der Leistung in einer schwierigen Greifaufgabe (Xu, Yu, Perlik, Tobin, Zweig, Tennant, Jones & Zuo, 2009). Nicht zuletzt ist speziell in Bezug auf motorisches Lernen nachgewiesen, dass die strukturelle Reorganisation der Synapse an Prozesse der Genexpression und *de novo* Proteinbiosynthese gebunden ist (Kleim, Bruneau, Calder, Pocock, VandenBerg, MacDonald, Monfils, Sutherland & Nader, 2003; Luft, Buitrago, Ringer, Dichgans & Schulz, 2004).

Strukturelle Adaptationen als Reaktion auf motorisches Lernen sind aber bei weitem nicht auf Synapsen oder Neuronen beschränkt, sondern gehen einher mit zahlreichen weiteren Mechanismen *nichtneuronaler Plastizität* (Markham & Greenough, 2004; Zatorre et al., 2012). Da die eben geschilderten Veränderungen im Bereichen der Synapsen durch die zeitlich koordinierte Aktivität verschiedener Gehirnbereiche ausgelöst wird (Hebb, 1949), ist es naheliegend, dass auch die sie verbindenden Nervenfasern Anpassungserscheinungen an motorisches Lernen zeigen (Fields, 2015). In der Tat konnten aktuelle Untersuchungen eine lerninduzierte Myelinisierung von Nervenfasern (McKenzie, Ohayon, Li, Faria, Emery, Tohyama & Richardson, 2014; Sampaio-Baptista, Khrapitchev, Foxley, Schlagheck, Scholz, Jbabdi, DeLuca, Miller, Taylor, Thomas, Kleim, Sibson, Bannerman & Johansen-Berg, 2013) und eine eventuell damit assoziierte Formierung von Oligodendrozyten (Gibson, Purger, Mount, Goldstein, Lin, Wood, Inema, Miller, Bieri, Zuchero, Barres, Woo, Vogel & Monje, 2014; Xiao, Ohayon, McKenzie, Sinclair-Wilson, Wright, Fudge, Emery, Li & Richardson, 2016) nachweisen. Ein weiterer bedeutender nichtneuronaler Anpassungsprozess ist in der Hypertrophie der Astrozyten zu erblicken (Anderson, Li, Alcantara, Isaacs, Black & Greenough, 1994).

2.1.1.2 Makrostrukturelle Adaptationen

Während nun wesentliche mikrostrukturelle Anpassungen des Gehirns an koordinativanspruchsvolle Tätigkeiten und Lernprozesse in Kürze umrissen wurden, ist es Gegenstand des

⁸ Durch die Erhöhung der Dichte der dendritischen Fortsätze vergrößert sich auch das funktionelle Areal des Dendritenbaums, sodass hierdurch neue synaptische Verbindungen entstehen (Monfils, Plautz & Kleim, 2005; Taubert, Villringer & Ragert, 2012).

folgenden Abschnitts, die makrostrukturelle Ebene der Adaptation in den Blick zu nehmen. Dabei wird nicht angezielt, einen erschöpfenden Überblick über die Studienlage zu Neuroplastizität und motorischem Lernen zu geben. Hierfür sei auf die zahlreichen Reviews zum Thema verwiesen (Thomas & Baker, 2013; Valkanova et al., 2014; Voelcker-Rehage & Niemann, 2013). Stattdessen soll eine erste Annäherung an die Thematik durch eine kurze Skizzierung und Einschätzung der Forschungsdesigns stattfinden, mit denen Neuroplastizität und motorisches Lernen bislang untersucht wurden. Daran anschließend werden einige ausgewählte Studien zum Themenkreis eingehender referiert.

Um den Zusammenhang von anatomischen Eigenschaften des Gehirns (bzw. seiner Veränderung) mit Verhaltensparametern zu untersuchen, werden in der wissenschaftlichen Forschung verschiedene Designs angewendet. Dies sind

- a. Querschnittstudien, in denen Gruppen von Experten und Novizen in einer bestimmten Domäne bzgl. Unterschieden in ihrer Hirnstruktur untersucht wurden (z.B. Maguire et al., 2000),
- b. Querschnittstudien, die Zusammenhänge zwischen dem Trainingsumfang einer bestimmten Aufgabe oder dem Alter bei Trainingsstart und ihren Auswirkungen auf die Hirnstruktur untersuchten (z.B. Bengtsson et al., 2005),
- c. Querschnittstudien, die Zusammenhänge zwischen den hirstrukturellen Gegebenheiten vor Beginn des Lernprozesses auf ihre prädiktive Validität in Bezug auf zukünftiges Verhalten untersuchten (s. Kap. 2.2) und
- d. Längsschnittstudien, in der *Training* oder *Übung* als *unabhängige Variablen* gezielt manipuliert und hinsichtlich ihrer Auswirkung auf bestimmte *abhängige Variablen* (z.B. Hirnstruktur, Leistung in einem behavioralen Test) untersucht wurden (z.B. Erickson et al., 2011).

Die Beobachtung, dass sich Gruppen mit unterschiedlichem Leistungsniveau in einer gewissen Domäne auch in den anatomischen Eigenschaften ihrer Gehirne unterscheiden (a) ist zwar nützlich, aber nicht hinreichend, um zu zeigen, dass die anatomische Eigenschaft durch das Training verursacht wurde und relevant für die Leistung in dem untersuchten Verhaltensparameter ist (Zatorre, 2013). Diese Probleme können zwar mit den Forschungsdesigns b) und c) jeweils zum Teil adressiert werden, doch eint alle Querschnittstudien die Schwäche, dass die Richtung der Kausalität nicht aufgeklärt werden kann. Es ist also nicht aufzulösen, ob ein bestimmter Umweltreiz wie Training für Alterationen in der Hirnstruktur verantwortlich ist oder ob gegebene interindividuelle Unterschiede in der Hirnstruktur zu einer stärkeren Affinität zum Umweltreiz führen, sodass z.B. ausdauernder oder mit höheren Umfängen trainiert werden kann (May, 2011). So kann nur Strategie d) überzeugende Evidenz dafür liefern, dass hirn-

strukturelle Alterationen tatsächlich ein Resultat des Trainings sind⁹. Die methodische Qualität kann nochmals gesteigert werden, indem eine Kontrollgruppe eingeschlossen wird, mit deren Hilfe ein bloßer Entwicklungseffekt als Ursache von Veränderungen ausgeschlossen werden kann (Nieuwenhuis, Forstmann & Wagenmakers, 2011) und nicht zuletzt, wenn zusätzlich Korrelationen mit behavioralen Leistungsparametern vorgenommen werden (Thomas & Baker, 2013; Valkanova et al., 2014). Aus genannten Gründen werden bei der nachstehenden Vorstellung von Studien nur Arbeiten mit einem experimentellen, kontrollierten Design berücksichtigt.

Draganski et al. legten die erste Studie dieser Art vor und konnten erstmals lerninduzierte makroskopische Veränderungen der Hirnstruktur bei erwachsenen Menschen mittels sMRT nachweisen (Draganski, Gaser, Busch, Schuierer, Bogdahn & May, 2004). Der dreimonatige Lernprozess einer Dreibalkkaskade (Jonglage) führte verglichen mit einer nicht-trainierenden Kontrollgruppe zu einer signifikanten Erhöhung des Volumens der grauen Hirnsubstanz (GMV) in Regionen, die für visuomotorische Informationsverarbeitung verantwortlich sind. Diese Volumenzunahme war auch drei Monate nach Beendigung des Trainings noch nachweisbar, jedoch bereits rückläufig (Draganski et al., 2004).

Scholz et al. zeigten mit einem ähnlichen Paradigma (Jonglage über sechs Wochen) ebenfalls einen Anstieg des GMV, jedoch in anderen Hirnregionen (medial-okzipitaler und parietaler Kortex) (Scholz, Klein, Behrens & Johansen-Berg, 2009). Darüber hinaus handelte es sich um die erste Längsschnittstudie, in der trainingsinduzierte neuroplastische Veränderungen in der weißen Hirnsubstanz (WM) gezeigt werden konnten. Die Autoren berichteten signifikant höhere FA-Werte im Bereich des rechten intraparietalen Sulcus, einer Region also, die in räumlicher Nähe zu den neuroplastisch-beeinflussten Gebieten der grauen Hirnsubstanz (GM) lagen (Scholz et al., 2009).

Auch nach diesen frühen Arbeiten zur Neuroplastizität blieben wichtige Fragen bestehen. Sie betrafen insbesondere die *Verhaltensrelevanz* der trainingsbedingten neurostrukturellen Anpassungen sowie die *zeitliche Dynamik* der strukturellen Veränderungen. Diese Fragen wurden in der Studie von Taubert et al. adressiert, in der makrostrukturelle und funktionelle Adaptationen des Gehirns an ein mehrwöchiges, gleichgewichtsorientiertes motorisches Lerntraining untersucht wurden (Taubert et al., 2010; Taubert, Lohmann, Margulies, Villringer & Ragert, 2011). Im Rahmen dieser Studie erlernte die Versuchsgruppe ($n = 14$) über einen Zeitraum von 6 Wochen die Stabilometer-Aufgabe, die auch in vorliegender Arbeit als Paradigma genutzt wird. Die Trainingseinheiten fanden einmal wöchentlich mit einer Dauer von etwa 45 min (15 Durchgänge à 30 s) statt. Darüber hinaus wurde eine inaktive Kontrollgruppe ($n = 14$) eingeschlossen. Zusammengefasst konnten in dieser Studie sowohl kurzlebige, reversible, als auch sich langsam entwickelnde Veränderungen in frontalen und parietalen Hirnarealen gezeigt werden (Taubert, Villringer & Ragert, 2012). So wurden beispielsweise schon nach zwei

⁹ Wenngleich auch durch Längsschnittstudien nicht ausgeschlossen werden kann, dass gewisse Prädispositionen mit dem Treatment interagieren (Zatorre, 2013).

Wochen Training Veränderungen in der grauen und weißen Hirnsubstanz in motorisch-relevanten Arealen registriert, während keine Alterationen in der inaktiven Kontrollgruppe feststellbar waren. Im Verlauf des Trainings stellten Taubert et al. (2010) einen weiteren Anstieg des GMV in frontalen Hirnarealen fest. Im Kontrast dazu ging mit der Leistungsverbesserung in der Gleichgewichtsaufgabe eine Verringerung der fraktionalen Anisotropie (FA) in präfrontalen Nervenfaservertrakten sowie eine Erhöhung der mittleren Diffusivität (MD) in parietalen und zerebellären Regionen einher (Taubert et al., 2010). Hervorzuheben ist nicht zuletzt, dass diese Strukturveränderungen auch von Alterationen in der funktionellen Konnektivität, beispielsweise in fronto-parietalen Netzwerken, begleitet wurden (Taubert et al., 2011). Diese gelten als bedeutsam für motorisches Lernen, da sie u.a. mit dem Prozess der motorischen Gedächtniskonsolidierung in Zusammenhang stehen (Dayan & Cohen, 2011).

Zusammenfassend legen diese Studien also nicht nur den Schluss nahe, dass sich das Gehirn an motorische Lernprozesse in morphologischer Hinsicht anpasst, sondern auch, dass diese Anpassungen verhaltensrelevant sind und mit behavioralen Daten des motorischen Lernens korrelieren. Insbesondere legen Befunde am Tiermodell den Schluss nahe, dass die eingangs (Kap. 2.1.1) gekennzeichneten mikrostrukturellen Adaptationen an motorisches Lernen auch tatsächlich die Grundlage für die mittels MRT messbaren makrostrukturellen Anpassungen sind (s. Kap. 5.3).

2.1.2 Strukturelle Neuroplastizität und Ausdauer

Ähnlich wie motorische Lernprozesse, beeinflussen auch Ausdauerbelastungen das Gehirn auf molekularer, zellulärer und makrostruktureller Ebene. Die Adaptationsprozesse des Gehirns an diese primär metabolische Form der Beanspruchung werden im folgenden Kapitel näher betrachtet.

2.1.2.1 Mikrostrukturelle Adaptationen

Generell ist bezüglich der Adaptationen des Gehirns an Ausdauerbelastungen festzustellen, dass gewisse Analogien zu den ausdauerinduzierten morphologischen Anpassungen des Skelettmuskels bestehen. In beiden Fällen ist die hauptsächliche Zielrichtung der Anpassung ein verbesserter Sauerstoff- und Substrattransport sowie die Beeinflussung der Verstoffwechslung von Energieträgern, die zur Deckung des erhöhten Energiebedarfs der arbeitenden Muskel- oder Nervenzellen dienen. So gelten in der Literatur ausdauerinduzierte Anpassungen des Gehirns im Bereich der Blutgefäße und -versorgung wie Angiogenese/ Kapillarisation als "*primary component of change*" (Thomas et al., 2012, p. 5)¹⁰. In der Tat spricht eine solide

¹⁰ In Folge wird nicht auf die ebenfalls mit Ausdauertraining assoziierte Neubildung von Nervenzellen (Neurogenese) eingegangen, da umstritten ist, ob sie auch außerhalb des Hippokampus und der subventrikulären Zone eine Rolle spielt (Thomas, Dennis, Bandettini & Johansen-Berg, 2012). Zudem wird die Relevanz der Neurogenese für Lernprozesse beim Menschen, zumal für jene, die nicht primär mit der Hippokampus-Funktion assoziiert sind, als gering eingeschätzt (Zatorre, Fields & Johansen-Berg, 2012).

Datenbasis, bestehend aus histologischen Untersuchungen verschiedener Hirnareale, für diese Annahme (Black et al., 1990; Clark, Brzezinska, Puchalski, Krone & Rhodes, 2009; Isaacs et al., 1992; McCloskey, Adamo & Anderson, 2001; Pereira, Huddleston, Brickman, Sosunov, Hen, McKhann, Sloan, Gage, Brown & Small, 2007; Rhyu et al., 2010; Swain, Harris, Wiener, Dutka, Morris, Theien, Konda, Engberg, Lauterbur & Greenough, 2003). Die Anpassung der Blutgefäße scheint sich dabei, zumindest im Hippokampus, sehr rasch zu vollziehen. In dieser Region konnten van der Borght et al. bereits nach 3 Tagen Training eine signifikante Zunahme der Kapillardichte feststellen, die nach Beendigung des Trainings allerdings auch schnell wieder rückläufig war (van der Borght, Kobor-Nyakas, Klauke, Eggen, Nyakas, Van der Zee & Meerlo, 2009).

Zahlreiche weitere Studien untermauern die Position, dass Ausdauertraining starke Effekte auf den Energiestoffwechsel des Gehirns hervorruft. Dies wird ersichtlich an Adaptionen wie einer erhöhten mitochondrialen Biogenese (Bayod, Del Valle, Canudas, Lalanza, Sanchez-Roige, Camins, Escorihuela & Pallas, 2011; Steiner, Murphy, McClellan, Carmichael & Davis, 2011), einer vermehrten Speicherung von Energieträgern wie Glykogen (Matsui, Ishikawa, Ito, Okamoto, Inoue, Lee, Fujikawa, Ichitani, Kawanaka & Soya, 2012) oder der Hochregulierung von spezialisierten Transporter-Proteinen für das Shuttling von Glukose oder Laktat (Bergeresen, 2015; Takimoto & Hamada, 2014).

Allerdings gibt es neben diesen primär mit dem Metabolismus assoziierten Veränderungen auch noch andere ausdauerinduzierte Strukturanpassungen des Gehirns. Die ersten Hinweise auf derartige Anpassungserscheinungen lieferte eine histologische Studie an Ratten, in der ein vierwöchiges Laufrad-Training zu einer erhöhten Dicke des Motorkortex führte (Anderson et al., 2002). Da eine erhöhte Kapillardichte in früheren Studien nicht mit einer Änderung des Gewebevolumens korrelierte (Isaacs et al., 1992), spekulierten Anderson et al., dass ihr Befund nicht durch Angiogenese/ Kapillarisation, sondern stattdessen durch ein erhöhtes Mitochondrienvolumen (s.o.) oder durch Adaptationen im Bereich der Dendriten/ Synapsen und/ oder Gliazellen erklärt werden könnte (Anderson et al., 2002). Letztere Möglichkeit ist interessant, da die herrschende Lehrmeinung über lange Zeit war, dass die repetitive Nutzung von Gliedmaßen allein keinen Effekt auf die Neubildung von Synapsen oder Gliazellen habe (Adkins et al., 2006; Churchill et al., 2002; Markham & Greenough, 2004; Thomas et al., 2012). Hauptsächlicher Bezugspunkt für diese Annahme waren histologische Studien der Arbeitsgruppe von Greenough, die insbesondere das Kleinhirn und seine Anpassungen an motorische Lerntätigkeit und Ausdauertraining untersuchten (Anderson et al., 1994; Black et al., 1990).

Besagte Lehrmeinung muss jedoch im Lichte neuer Forschungsergebnisse revidiert werden. So stellten Studien eine ausdauerinduzierte Erhöhung der Dichte der dendritischen Fortsätze und eine Vergrößerung der Synapsenanzahl im Hippokampus (Eadie, van Redila & Christie, 2005; Stranahan, Khalil & Gould, 2007) sowie im medialen PFC (Brockett, LaMarca & Gould, 2015) fest. Auch Adaptationen der Neuroglia sind inzwischen durch zahlreiche tierexperimentelle Arbeiten belegt (Brockett et al., 2015; Fahimi, Baktir, Moghadam, Mojabi, Sumanth,

McNerney, Ponnusamy & Salehi, 2017; Li, Ding, Rafols, Lai, McAllister & Ding, 2005; Saur, Baptista, Senna, Paim, do Nascimento, Ilha, Bagatini, Achaval & Xavier, 2014; Tatsumi, Okuda, Morita-Takemura, Tanaka, Isonishi, Shinjo, Terada & Wanaka, 2016).

Nicht zuletzt scheinen Ausdauerinterventionen auch in der weißen Hirnsubstanz Spuren zu hinterlassen. So konnte gezeigt werden, dass ein Laufrad-Training über zwei bzw. drei Wochen zu einer signifikanten Erhöhung der Vorläuferzellen der myelinbildenden Oligodendrozyten in verschiedenen kortikalen Arealen (Simon, Gotz & Dimou, 2011) und im *Corpus callosum* (McKenzie et al., 2014) des adulten Mäusegehirns führt.

2.1.2.2 Makrostrukturelle Adaptationen

Am Tiermodell konnte also eine umfassende strukturelle Reorganisation neuronaler und nichtneuronaler Komponenten des Gehirns durch Ausdauerinterventionen demonstriert werden. Wie spiegeln sich diese mikrostrukturellen Veränderungen auf makrostruktureller Ebene wider?

In der Auswahl der zu referierenden Studien müssen vorab einige Einschränkungen vorgenommen werden. Da in vorliegender Arbeit die sMRT als Hauptmethode zur Erfassung neuroplastischer Veränderungen Einsatz findet, wird auf eine Aufarbeitung von Studien mit transkranieller Magnetstimulation (TMS) oder funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) weitgehend verzichtet (s. dazu Taubert et al., 2015). Im Bereich der Tierliteratur wurden jene Studien berücksichtigt, die Strukturveränderungen mittels der MRT über das gesamte Hirn und damit auch in motorisch-assoziierten Hirnarealen untersuchten. Die zahlreichen Studien an Nagern, die ausschließlich Strukturveränderungen des Hippokampus (Biedermann, Fuss, Zheng, Sartorius, Falfan-Melgoza, Demirakca, Gass, Ende & Weber-Fahr, 2012) oder deren neurobiologische Korrelate (Biedermann, Fuss, Steinle, Auer, Dormann, Falfan-Melgoza, Ende, Gass & Weber-Fahr, 2016) untersuchten, werden außer Acht gelassen. Auch für die Aufarbeitung der Humanstudien, die sich mit struktureller Neuroplastizität und Ausdauer befassen, müssen Einschränkungen vorgenommen werden. Da es sich bei der Stichprobe vorliegender Untersuchung um junge, gesunde Erwachsene handelt, werden die zahlreichen Studien mit älteren (z.B. Colcombe et al., 2006; Erickson et al., 2011; Voss, Heo et al., 2013) oder jüngeren Versuchspersonen (Chaddock-Heyman, Erickson, Holtrop, Voss, Pontifex, Raine, Hillman & Kramer, 2014; Herting, Colby, Sowell & Nagel, 2014; Herting, Keenan & Nagel, 2016) nicht referiert. Ebenfalls nicht berücksichtigt werden Studien zu metabolisch extremen Beanspruchungen wie Ultramarathon, da Hirnstrukturänderungen hier maßgeblich von katabolen Prozessen beeinflusst werden (Freund, Faust, Gaser, Gron, Birklein, Wunderlich, Muller, Bilingual & Schutz, 2014).

Die Zielstellung bei der Aufarbeitung der Literatur bestand also darin, jene Arbeiten zu finden, die sich mit hirnstrukturellen Parametern und Ausdauer bei jungen, gesunden Tieren oder Menschen befassten. Die Ergebnisse dieser Recherche sind tabellarisch in Anhang 1 zusam-

mengestellt. In Folge wird auf ausgewählte Studien detaillierter eingegangen, die indizieren, dass Ausdauerinterventionen zu makrostrukturellen Anpassungen des Gehirns in jenen Arealen führen, die mit motorischer Kontrolle und motorischem Lernen in Verbindung stehen.

Zunächst werden nachfolgend einige *Querschnittstudien* referiert, die entweder Assoziationen zwischen Hirnstruktur und Ausdauer untersuchten oder disparate Gruppen hinsichtlich des Merkmals Ausdauer miteinander verglichen. Derartige Assoziationen oder Zwischengruppenunterschiede können erste Hinweise liefern, in welchen Regionen des Gehirns ein ausdauerorientiertes Training wirksam werden kann.

In einer solchen Studie fanden Schlaffke et al. ein höheres lokales GMV im Bereich des supplementär-motorischen Areals (SMA) bzw. des dorsolateralen prämotorischen Kortex (PMC, BA 6) bei Ausdauer- und Kampfsportathleten im Vergleich zu gesunden, untrainierten Probanden (Schlaffke, Lissek, Lenz, Brüne, Juckel, Hinrichs, Platen, Tegenthoff & Schmidt-Wilcke, 2014). Zudem wiesen die Ausdauerathleten im Vergleich zu beiden anderen Gruppen ein höheres GMV im medialen Temporallappen auf. Die Autoren diskutieren ihre Ergebnisse dahingehend, dass die höheren Volumina der grauen Substanz in den Bereichen SMA/dorsolateraler PMC relevant für motorische Kontrolle oder die Akquisition motorischer Fertigkeiten sein könnten (Schlaffke et al., 2014). Trotz des unterschiedlichen metabolischen Anforderungsprofils der Sportarten differierten die Gehirne von Ausdauer- und Kampfsportathleten abgesehen vom medialen Temporallappen nicht (Schlaffke et al., 2014).

Eine weitere aufschlussreiche Arbeit ist die Zwillingsstudie von Rottensteiner et al., in der u.a. die Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und der Morphologie der grauen Hirnsubstanz untersucht wurde (Rottensteiner, Leskinen, Niskanen, Aaltonen, Mutikainen, Wikgren, Heikkilä, Kovanen, Kainulainen, Kaprio, Tarkka & Kujala, 2015). Aus methodischer Sicht ist diese Studie wertvoll, da sie neuroplastische (und damit epigenetische) Effekte bestimmter Umweltfaktoren wie körperlicher Aktivität bei Probanden mit identischem Erbgut untersuchte. Um sicherzustellen, dass die Probanden in ihrer körperlichen Aktivität differierten, wurden nur Zwillingspaare eingeschlossen, die eine deutliche Differenz bzgl. ihres habituellen Energieumsatzes aufwiesen. Die Ergebnisse zeigten ein höheres GMV der "aktiven" Probanden im Striatum und im PFC jeweils der nicht-dominanten Hemisphäre - also in Regionen, die für ihre Beteiligung an motorischen Funktionen wohlbekannt sind (Halsband & Lange, 2006; Lohse, Wadden, Boyd & Hodges, 2014; Seidler, 2010). Trotz des Umstandes, dass die von den Studienteilnehmern am häufigsten genannten Freizeitaktivitäten Jogging und Walking waren, ist mit einem globalen Maß wie dem Energieumsatz nicht auszumachen, durch welche körperlichen Aktivitäten (oder ggf. andere Umwelteinflüsse) die Hirnstruktur beeinflusst wurde. Dennoch indizieren die Ergebnisse, dass habituelle körperliche Aktivität die Hirnstruktur unabhängig von der genetischen Prädisposition beeinflussen kann (Rottensteiner et al., 2015).

Eine noch bessere Kontrolle von Störeinflüssen gewährleisten kontrollierte *Längsschnittstudien*. Nicht zuletzt liefern diese Studien starke Evidenz dafür, dass Alterationen in der Hirnstruktur tatsächlich durch Erfahrung oder Training evoziert werden (Kap. 2.1.1.2).

In zwei Experimenten am Tiermodell wurden die Effekte von Ausdauerinterventionen auf die mittels MRT messbare Hirnstruktur von Nagern untersucht. In der Arbeit von Cahill et al. wurde männlichen Mäusen über eine Periode von vier Wochen *ad libitum* Zugang zu einem Laufrad gewährt (Cahill, Steadman, Jones, Laliberté, Dazai, Lerch, Stefanovic & Sled, 2015). Im Vergleich mit einer inaktiven Kontrollgruppe wurden nach Abschluss der Intervention mittels *ex vivo* MRT signifikante Gruppenunterschiede in diversen Hirnstrukturen festgestellt (s. Anhang 1), jedoch v.a. in jenen Arealen, die in motorisches Lernen und motorische Funktionen involviert sind (Cahill et al., 2015). In einer ähnlichen Studie an männlichen Ratten betrug der Interventionszeitraum mit freiem Zugang zu einem Laufrad lediglich 7 Tage (Sumiyoshi, Taki, Nonaka, Takeuchi & Kawashima, 2014). Auch hier zeigte sich, dass die kurze Aktivitätsperiode signifikante Veränderungen in verschiedenen Regionen des Gehirns im Vergleich mit einer nicht trainierenden Kontrollgruppe hervorrief (motorische, somatosensorische, visuelle und Assoziationsareale). Für die Nachhaltigkeit des beobachteten Effekts spricht, dass die Strukturveränderungen auch in einem follow-up-Scan eine Woche nach Beendigung der Intervention noch präsent waren (Sumiyoshi et al., 2014).

Wie bereits geschildert (Kap. 1.2) gibt es v.a. im Bereich der Humanstudien beträchtliche Erkenntnisdefizite hinsichtlich der Auswirkungen von Ausdauerinterventionen auf strukturelle Neuromarker. Abzüglich der Studien ohne Kontrollgruppe (Malchow et al., 2016; zum Problem s. Nieuwenhuis et al., 2011) und den Studien mit übergewichtigen und adipösen Probanden (Mueller et al., 2015) liegen zu diesem Thema überhaupt nur drei experimentelle Arbeiten vor (Svatkova et al., 2015; Thomas et al., 2016; Wagner et al., 2015).

Wagner et al. untersuchten den Einfluss einer sechswöchigen Ausdauerintervention mit intensiver Dauerethode auf das Volumen und den Metabolismus des Hippokampus (Wagner et al., 2015). Mittels FreeSurfer konnte gezeigt werden, dass es durch die Intervention zu einer durchschnittlichen Volumenabnahme von etwa 2 % im Hippokampus kam. Dieser Effekt wurde mit einer anschließenden VBM-Analyse (GRUPPE*ZEIT-Interaktion) bestätigt. Die Autoren berichten zudem eine positive Korrelation der Veränderung der Ausdauerleistungsfähigkeit mit volumetrischen Strukturveränderungen im hippokampalen Bereich CA2/3 und führen dies auf interindividuelle Responder-Charakteristika zurück. Insbesondere diskutieren sie, dass bei den Nonrespondern eine inflammatorische Reaktion (Anstieg des der Tumor-Nekrose-Faktors [TNF- α]) mit den beobachteten Effekten in Verbindung stehen könnte (Wagner et al., 2015).

Auch in der Studie von Thomas et al. im Cross-Over-Design trainierten die Probanden über 6 Wochen mit kontinuierlicher Dauerethode, wobei die Belastungsintensität etwa im Bereich des aerob-anaeroben Übergangsbereichs lag (Thomas et al., 2016). Die Autoren erfassten mit multimodalem Imaging diverse Parameter, die sensitiv für verschiedene zugrunde liegende

neurobiologische Phänomene sind. Im Gegensatz zu Wagner et al. (2015) berichten die Autoren unmittelbar nach Abschluss der Intervention von einer Erhöhung des hippocampalen Volumens, das jedoch nach einer sechswöchigen Follow-up-Periode nicht mehr nachweisbar war. Ein kombinierter z -Score der Daten der erfassten MRT-Sequenzen stützt die Annahme, dass die hippocampale Volumenzunahme maßgeblich durch Prozesse der Myelinisierung getrieben wurde (Thomas et al., 2016).

Svatkova et al. untersuchten die Plastizität der Nervenfaserverbindungen des Gehirns im Rahmen einer sechsmonatigen Interventionsstudie, wobei Indizes der weißen Hirnsubstanz vor und nach der Intervention mithilfe der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) erfasst wurden (Svatkova et al., 2015). Die teilnehmenden Probanden wurden durch Randomisierung entweder der Trainingsbedingung (2 TE pro Woche, bestehend aus Ausdauer- oder Krafttrainingsinhalten) oder einer *life-as-usual*-Bedingung zugeordnet. Im Vergleich zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe zeigte sich, dass das Treatment zu einer Erhöhung der FA (s. 2.4.2), insbesondere in motorisch-assoziierten Fasertrakten wie dem *Corpus callosum*, dem Kortikospinaltrakt (CST) oder des oberen Längsbündels (SLF), führte. Im Gegensatz dazu zeigte die Kontrollgruppe eine Verringerung der FA, sodass in besagten Trakten auch ein GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekt registriert wurde. Dieser Befund kann als eine Verbesserung der Integrität der zugrundeliegenden Mikrostruktur der weißen Substanz (z.B. Axone, Myelin) in der Versuchsgruppe interpretiert werden (Beaulieu, 2014). Eine höhere FA könnte nicht nur zu einer schnelleren Informationsübertragung im Gehirn führen, sondern auch zu einer verbesserten Kommunikation zwischen den verschiedenen Hirnarealen beitragen (Svatkova et al., 2015). In der Tat indizieren erste Arbeiten mit jüngeren Testpersonen, dass leistungsorientiertes Ausdauertraining (Raichlen, Bharadwaj, Fitzhugh, Haws, Torre, Trouard & Alexander, 2016) sowie akute (Rajab, Crane, Middleton, Robertson, Hampson & MacIntosh, 2014) und längerfristige Ausdauerinterventionen (Bär, Herbsleb, Schumann, La Cruz, Gabriel & Wagner, 2016) auch die funktionelle Konnektivität des Gehirns beeinflussen können. Allerdings ist die Aussagekraft der Studienergebnisse von Svatkova et al. auf die Grundgesamtheit der jungen Erwachsenen durch den Umstand eingeschränkt, dass in den statistischen Analysen gesunde Probanden mit Patienten (Schizophrenie) gepoolt wurden (Svatkova et al., 2015). Des Weiteren ist durch die Vermengung der Trainingsinhalte (Ausdauer- und Krafttraining wurden im Verhältnis 2:1 durchgeführt) eine eindeutige Zuordnung des beobachteten Effekts zur Ausdauerkomponente des Treatments nicht möglich (Svatkova et al., 2015).

Zusammenfassend indizieren die Ergebnisse der vorliegenden Quer- und Längsschnittstudien an Tier und Mensch ein beträchtliches neuroplastisches Potential von Ausdauerinterventionen, insbesondere in jenen Hirnregionen und Nervenfasertrakten, die mit motorischer Kontrolle und motorischem Lernen assoziiert sind. Gleichwohl muss die Existenz von einigen Erkenntnislücken konstatiert werden. Neben den bereits genannten Aspekten (s. Kap. 1.2) mangelt es allen voran an Daten zur Verhaltensrelevanz ausdauerinduzierter Neuroplastizität für

Kognition und Motorik. Hierzu liegt gegenwärtig außer der Arbeit von Erickson et al. (2011) unseres Wissens nach keine Studie vor.

2.2 Individuelle Prädispositionen und motorische Lernprozesse - *nature or nurture?*¹¹

In Kap. 2.1.1 wurde bereits der Forschungsstand zu neurostrukturellen Grundlagen des motorischen Lernens aufgearbeitet. Der Fokus lag dabei vor allem auf der Frage, welche morphologischen Alterationen des Gehirns sich durch den Übungsprozess motorischer Fertigkeiten ergeben und ob sie von funktioneller Relevanz für die Leistung der entsprechenden Fertigkeit sind. Die dabei vertretene Position war, dass sich plastische Veränderungen des Nervensystems einstellen müssen, damit ein Organismus sein Verhalten im Verhältnis zu seiner Umwelt optimieren kann (Zatorre, 2013; Zilles, 1992).

Weitgehend unberücksichtigt blieb dabei die Tatsache, dass verschiedene Personen auch mit unterschiedlichen Eigenschaften und Voraussetzungen in einen Lernprozess gehen, so z.B. bzgl. des individuellen Zustands ihres ZNS (Zatorre, 2013). Diese interindividuellen Unterschiede beeinflussen jedoch potentiell den Prozess der Interaktion mit einem neuen Umweltreiz, indem sie z.B. den Bereich der gegenwärtigen Leistungsfähigkeit und die Fähigkeit zur zukünftigen neuroplastischen Anpassung beeinflussen könnten (Kelso, 1995; Lövdén et al., 2010).

Daher soll im Rahmen dieses Kapitels zunächst der Frage nachgegangen werden, mit welchen Indizes individuelle Prädispositionen des motorischen Lernens quantifiziert werden können. Nach der Motivierung der Struktur der grauen und weißen Hirnsubstanz als geeignete Parameter werden in Folge Studien vorgestellt, die zeigen, dass die hirnstrukturellen Gegebenheiten *vor* der Aufnahme eines Lernprozesses tatsächlich eine prädiktive Validität hinsichtlich der später mit Verhaltensdaten erfassten motorischen Leistung aufweisen.

2.2.1 Die Hirnstruktur als Parameter zur Quantifizierung individueller Prädispositionen

Um sich der der Bedeutung interindividueller Differenzen beim Erlernen neuer Fertigkeiten anzunähern, ist ein Blick auf Arbeiten aus dem Bereich der *Differentiellen Psychologie* hilfreich. In diesem Feld wurde seit Beginn des letzten Jahrhunderts die Problematik interindividueller Unterschiede der motorischen Lernfähigkeit intensiv bearbeitet (Adams, 1987). In einer Vielzahl von Studien zum Thema wurde seither festgestellt, dass

¹¹ Der folgende Abschnitt ist eine überarbeitete Fassung einer im Rahmen der Dissertation entstandenen früheren Veröffentlichung des Autors (Lehmann, 2015).

- Individuen typischerweise unterschiedliche Leistungsniveaus einer zu lernenden Fertigkeit zu Beginn des Übungsprozesses aufweisen,
- die Leistungsverbesserung in definierter Zeiteinheit ("Lernrate") ebenfalls interindividuell variiert und dass
- die Leistungsverbesserung in negativer Relation zum Ausgangsniveau der Fertigkeit zu stehen scheint (vgl. Adams, 1987).

Die Bedeutung dieser Ergebnisse ist insbesondere im Hinblick auf Längsschnittstudien zum motorischen Lernen alles andere als trivial, demonstrieren sie doch, dass Lerner offensichtlich mit unterschiedlichen Hintergründen und Fähigkeiten in den motorischen Lernprozess eintreten und keine *tabula rasa* sind (Kelso, 1995). Folgerichtig wird es als wichtige Aufgabe erachtet, geeignete Parameter zu identifizieren, die eine Aussage über die inhärente Befähigung von Personen erlauben, eine bestimmte motorische Fertigkeit zu erlernen (Kelso, 1995).

Die Arbeitsgruppe um Kelso versuchte dies, indem sie in Lernexperimenten motorische Aufgaben einsetzten, die eine mathematische Modellierung und damit eine Analyse von vor dem Übungsprozess vorhandenen *Attraktorenlandschaften* erlaubten (Kelso, 1995). Dieser Ansatz bleibt gegenwärtig jedoch weitgehend auf zyklische bzw. periodische Bewegungen oder bestenfalls einfache diskrete Bewegungen beschränkt (Sternad, 2008). Diese Vorgehensweise stößt zudem an Grenzen, wenn Bewegungsmuster *neu* erlernt werden müssen, sodass eine initiale Erfassung der Attraktorenlandschaft nicht ohne Weiteres möglich ist. Da eine Vielzahl von Fertigkeiten zudem nicht-zyklischen Charakter aufweist, müssen andere Wege beschritten werden, um individuelle Prädispositionen zu erfassen.

Weitere Möglichkeiten zur Objektivierung individueller Prädispositionen für motorische Lernprozesse liefern die Methoden der Genetik. Diesbezüglich sind insbesondere Zwillingsstudien (Fox et al., 1996; Missitzi, Gentner, Misitzi, Geladas, Politis, Klissouras & Classen, 2013; Williams & Gross, 1980) sowie Untersuchungen bestimmter lernrelevanter Polymorphismen von Genen wie BDNF (Gonzalez-Giraldo, Rojas, Mueller, Piper, Adan & Forero, 2016; Joundi, Lopez-Alonso, Lago, Brittain, Fernandez-Del-Olmo, Gomez-Garre, Mir, Jenkinson, Cheeran & Brown, 2012; McHughen, Rodriguez, Kleim, Kleim, Marchal Crespo, Procaccio & Cramer, 2010) oder COMT (Noohi, Boyden, Kwak, Humfleet, Burke, Muller, Bohnen & Seidler, 2014) zu nennen.

Sowohl Zwillingsstudien als auch genetische Assoziationsstudien sind jedoch nicht unumstritten hinsichtlich ihrer Kontributionen zur *nature-nurture*-Kontroverse. Speziell im Hinblick auf Assoziationsstudien wird kritisiert, dass in der Regel mehrere Gene mit der Leistung in einer bestimmten Domäne/ Fertigkeit assoziiert sind und dass folglich einzelne Genpolymorphismen meist nur einen begrenzten Anteil der interindividuellen Verhaltensvariabilität zu erklären vermögen (Baker, 2012; Davids & Baker, 2007). Darüber hinaus wird vom Standpunkt der Entwicklungspsychologie argumentiert, dass sich der genetische Code des Menschen stets

nur in aktiver Auseinandersetzung mit der Umwelt realisiert (Baltes, Lindenberger & Staudinger, 2006; Bronfenbrenner & Ceci, 1994; Huttenlocher, 2002). Auch könne der genetische Code nur eine begrenzte Anzahl an Merkmalen spezifizieren, sodass er über eine relativ große Bandbreite funktioneller Variationen verfügt, die Anpassungen an bestimmte Umwelteinflüsse während der Ontogenese ermöglichen (Pickenhain, 1988). Dies scheint in besonderem Maße auf den Menschen zuzutreffen, dessen neuronale Netzwerke stärker von Umwelteinflüssen geprägt werden, als dies bei anderen Primaten, wie z.B. Schimpansen, der Fall ist (Gomez-Robles, Hopkins, Schapiro & Sherwood, 2015). Demzufolge wird im bioökologischen Ansatz, ohne die Bedeutung des Genotyps zu negieren, die Position vertreten, dass durch vorteilhafte Umwelteinflüsse das Ausmaß des *verwirklichten* genetischen Potentials optimiert werden kann (Bronfenbrenner & Ceci, 1994). Der Heritabilitätskoeffizient h^2 , der in Zwillingsstudien zur Schätzung der Erblichkeit eines Merkmals ermittelt wird, ist demnach umso höher, je vorteilhafter die mit dem Genotyp interagierenden Umwelteinflüsse sind (sog. *proximale Prozesse* nach Bronfenbrenner und Ceci, 1994).

Nach aktueller Studienlage dürfte die Auseinandersetzung mit Umwelteinflüssen im Laufe der Ontogenese tatsächlich auch das Erlernen neuer, vorher ungeübter motorischer Fertigkeiten beeinflussen. Dafür sprechen zunächst die im vorigen Abschnitt vorgestellten Studien, die übungsbedingte Veränderungen der grauen und weißen Hirnsubstanz demonstrieren und damit das plastische Potential des Gehirns verdeutlichen (Draganski et al., 2004; Scholz et al., 2009; Taubert et al., 2010). In einer Verhaltensstudie konnte gezeigt werden, dass Turner im Vergleich zu untrainierten Kontrollprobanden bessere Leistungen bei Reaktionszeitaufgaben, Gleichgewichtsaufgaben, visuomotorischen Aufgaben und beim Sequenzlernen aufweisen (Pereira, Abreu & Castro-Caldas, 2013). In weiteren experimentellen Studien gelang der Nachweis, dass allgemeines Koordinationstraining (Hirtz & Wellnitz, 1985; Nicklisch & Zimmermann, 1981) oder verschiedenartige motorische Lernerfahrungen (Seidler, 2004) zu einer Optimierung des späteren Erlernens neuer motorischer Fertigkeiten oder, allgemeiner ausgedrückt, zu einer verbesserten *motorischen Lernfähigkeit* führen¹².

Diese Studien sprechen allesamt gegen die Annahme einer genetischen Determiniertheit des Potentials zum Erlernen motorischer Fertigkeiten, wenngleich diese Feststellung natürlich nicht ausschließt, dass der Genotyp einen mehr oder weniger begünstigenden Einfluss die Person-Umwelt-Interaktion nehmen kann (Davids & Baker, 2007; Gu & Kanai, 2014). Insofern ist die Frage, ob die interindividuelle Variabilität in bestimmten Verhaltensweisen eher genetisch oder eher umweltbedingt ist, obsolet¹³.

¹² *Motorische Lernfähigkeit* wird dabei als Befähigung des Menschen verstanden, motorische Fertigkeiten zu erlernen. Andernorts wird der positive Transfer des Übens verschiedener motorischer Aufgaben auf die Akquisition neuer, unabhängiger motorischer Aufgaben auch als *learning to learn* bezeichnet (Seidler, 2010).

¹³ Bei Baker findet sich dazu folgende Passage: "As succinctly described by Kimble (1993), determining whether human variation is attributable to genes or environment is much like determining whether the area of a rectangle is attributable to height or width – both are inexorably bound together and performers are the product of their biological raw material and their developmental experiences" (Baker, 2012, p. 21). Zuckerman formuliert, dass nicht

2.2.2 Hirnstrukturelle Prädispositionen und motorisches Lernen

Wenn also basierend auf diesen Überlegungen Genetik *und* Umwelt für die Erklärung individueller Verhaltensweisen untrennbar miteinander verbunden sind, so muss ein geeigneter Parameter, der die individuelle Prädisposition für eine gewisse Verhaltensweise erfassen will, Informationen über genetische *und* Umweltkomponenten enthalten (Baker, 2012). Hierfür eignet sich die Struktur der grauen und weißen Hirnsubstanz, die durch ein komplexes Zusammenspiel aus genetischer Veranlagung (Blokland, Zubicaray, McMahon & Wright, 2012; Jansen, Mous, White, Posthuma & Polderman, 2015; Pezawas, Verchinski, Mattay, Callicott, Kolachana, Straub, Egan, Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2004; Toga & Thompson, 2005) und Umwelteinflüssen (Draganski et al., 2004; Scholz et al., 2009; Taubert et al., 2010) bestimmt wird, in besonderem Maße (Gu & Kanai, 2014; Muhlert & Ridgway, 2016).

Dabei können zwei mögliche Formen des Zusammenwirkens differenziert werden, nämlich *Gen-Umwelt-Interaktion* und *Gen-Umwelt-Korrelation* (Plomin, DeFries & Loehlin, 1977). In ersterem Fall beeinflusst die genetische Veranlagung die Möglichkeiten der Anpassung an einen Umweltreiz, es könnte auch von *Trainierbarkeit* gesprochen werden. Hingegen beschreibt die Gen-Umwelt-Korrelation, dass Menschen die Interaktion mit jenen Umwelten suchen, die ihrer genetischen Veranlagung entsprechen. Nach Gu und Kanai (2014) ist die dynamische Hirnstruktur eines Menschen zu jedem Zeitpunkt von beiden Faktoren beeinflusst.

Vor dem Hintergrund, dass sich sowohl genetische als auch Umwelteinflüsse in der Struktur des menschlichen Gehirns manifestieren, ist es wenig überraschend, dass sich interindividuelle Differenzen in der Hirnstruktur als einzigartige Informationsquelle zur Verhaltensvariabilität in unterschiedlichsten Domänen wie Sprache oder Musik erwiesen, um nur wenige zu nennen (Gabrieli et al., 2015; Kanai & Rees, 2011; Zatorre, 2013). Selbst Persönlichkeitsmerkmale oder politische Einstellungen sind mit hirnstrukturellen Parametern assoziiert (Kanai, Feilden, Firth & Rees, 2011; Nostro, Muller, Reid & Eickhoff, 2016).

Folgerichtig stieß das Studium von Neuromarkern und deren Relation mit Verhaltensdaten auch im Bereich der Motorik auf beträchtliches Interesse. Bisherige Studien konnten bereits die prädiktive Validität von Daten der Elektroenzephalographie (Meyer, Peters, Zander, Schölkopf & Grosse-Wentrup, 2014; Wu, Srinivasan, Kaur & Cramer, 2014) oder der funktionellen MRT im Ruhezustand (Mary, Wens, Beeck, Leproult, Tiege & Peigneux, 2016) für zukünftige Prozesse der Akquisition motorischer Fertigkeiten nachweisen. Ist eine solche Prädiktion auch auf Basis hirnstruktureller Parameter möglich?

Tatsächlich zeigt eine ganze Reihe von Studien Zusammenhänge zwischen Leistungsindizes motorischer Fertigkeiten und der initialen Beschaffenheit der grauen und weißen Hirnsubstanz

bestimmte Verhaltensweisen als solche erblich sind, sondern vielmehr "[...] *chemical templates that produce and regulate proteins involved in building the structure of nervous systems and the neurotransmitters, enzymes, and hormones that regulate them.* [...] [W]e are born with differences in reactivities of brain structures and levels of regulators [...]" (Zuckerman, 1995, pp. 331–332).

(Tabelle 1). Wie aus Tabelle 1 ersichtlich wird, waren jedoch die Stichproben in den vorliegenden Studien in der Regel relativ klein. Zudem wurden in den meisten Arbeiten Fertigkeiten eingesetzt, für deren Ausführung lediglich Einzelgelenkaktionen oder Teilkörperbewegungen vonnöten waren und für deren Aneignung es keiner hohen Übungsumfänge bedurfte (Della-Maggiore, Scholz, Johansen-Berg & Paus, 2009; Gryga, Taubert, Dukart, Vollmann, Conde, Sehm, Villringer & Ragert, 2012; Johansen-Berg, Della-Maggiore, Behrens, Smith & Paus, 2007; Tomassini, Jbabdi, Kincses, Bosnell, Douaud, Pozzilli, Matthews & Johansen-Berg, 2011). Diese Aufgabenstellungen können damit als vergleichsweise einfache Fertigkeiten klassifiziert werden, deren Komplexität sich beträchtlich von Mehrgelenksbewegungen unterscheidet (Schneider, 1990; Wulf & Shea, 2002).

Für das Erlernen komplexer motorischer Aufgabenstellungen, bei deren Ausführung multiple Freiheitsgrade des Organismus involviert sind, liegen bis dato überhaupt nur zwei Studien vor (Sampaio-Baptista et al., 2014; Taubert et al., 2010). In der ersten Studie wurde dieselbe Kriteriumsfrage wie in vorliegender Arbeit genutzt und an 14 Versuchspersonen überprüft, ob das Baseline-GMV mit der Finalleistung nach einem sechswöchigen Lernprozess korreliert. Signifikante Assoziationen wurden im *Polus temporalis* und im *Gyrus temporalis superior*, jeweils in der rechten Hemisphäre, gefunden (Taubert et al., 2010). Im Rahmen der zweiten Studie konnte gezeigt werden, dass das GMV in mehreren Arealen der rechten Hemisphäre (visuelle Areale, Precuneus, posteriorer cingulärer Cortex) vor der Aufnahme eines mehrwöchigen Jonglage-Trainings die später registrierte Lernrate prädizierte (Sampaio-Baptista et al., 2014). Allerdings ist zu diesen Untersuchungen anzumerken, dass im ersten Fall nur Daten für eine relativ kleine Stichprobe vorliegen (Taubert et al., 2010) während im zweiten Fall, basierend auf Videoaufnahmen, lediglich eine qualitative Leistungsbewertung durch Rater vorgenommen wurde (Sampaio-Baptista et al., 2014).

Trotz der bestehenden Limitationen kann jedoch konstatiert werden, dass sMRT-Parameter bereits mehrfach erfolgreich eine Prädiktion des zukünftigen motorischen Lernens erlaubten. Dies stützt die Position, dass die gegebene Hirnstruktur vor dem Lernprozess den gegenwärtig möglichen Bereich der funktionellen Reorganisationsfähigkeit des Gehirns beeinflusst (Lövdén et al., 2010) und somit potentiell auch den gegenwärtig möglichen Bereich kognitiver oder motorischer Leistungen begrenzt (Tomassini et al., 2011).

Tabelle 1: Übersicht zu Studien, die einen Zusammenhang zwischen Indizes der Akquisition und Leistung motorischer Fertigkeiten und der Beschaffenheit der Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz (fraktionelle Anisotropie, FA) und/ oder des Volumens der grauen Hirnsubstanz (GMV) vor dem Lernprozess zeigen.

| Studie | Probanden | Motorische Aufgabenstellung | Korrelation mit... |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Johansen-Berg et al., 2007 | n = 10 (5 ♀, 5 ♂), Altersspanne 21-45 y | bimanuelle Koordination | <i>Corpus callosum</i> (FA) |
| Della-Maggiore et al., 2009 | n = 12 (k.A. zur Geschlechterverteilung), 30 ± 8 y | visuomotorische Adaptation | <i>Pedunculus cerebellaris superior</i> (FA) |
| Taubert et al., 2010, Suppl. Material | n = 14 (7 ♀, 7 ♂), 25.9 ± 2.8 y ¹⁴ | komplexe Ganzkörper-Balancieraufgabe | <i>Polus temporalis</i> und <i>Gyrus temporalis superior</i> (jeweils rechts) (GMV) |
| Tomassini et al., 2011 | n = 12 (9 ♀, 3 ♂), 30.1 ± 5.3 y | Griffkraftdifferenzierung | Prämotorischer Kortex (FA), <i>Cerebellum</i> (GMV, FA) |
| Gryga et al., 2012 | n = 15 (5 ♀, 10 ♂), Altersspanne 22-32 y | Pinch force task | <i>Cerebellum</i> (GMV) |
| Sampaio-Baptista et al., 2014 | n = 40 (22 ♀, 18 ♂), 23.8 ± 3.5 y | Jonglage (3-Ball-Kaskade) | Visueller und parietaler Kortex (jeweils rechts) (GMV) |

2.3 Neuromodulation und Ausdauer

Nachdem in den letzten Abschnitten schwerpunktmäßig neurowissenschaftliche Studien zu lern- und ausdauerinduzierten hirnstrukturellen Veränderungen resp. zu hirnstrukturellen Korrelaten des motorischen Lernprozesses aufgearbeitet wurden, soll es in diesem Kapitel um die Kombination von Ausdauerinterventionen und motorischem Lernen gehen. Dabei werden zunächst die (wenigen) vorliegenden behavioralen Studien wiedergegeben, in denen die Verhaltensrelevanz von Ausdauerinterventionen für motorische Lernprozesse untersucht wurde. Im zweiten Teil des Kapitels soll dagegen die Frage im Vordergrund stehen, auf welchem Wege die Vermittlung des vermuteten Effekts von Ausdauerinterventionen auf den motorischen Lernprozess erfolgen könnte.

2.3.1 Effekte von Ausdauerinterventionen auf motorische Lernprozesse - Verhaltensstudien

Obwohl viele Übersichtsarbeiten die potentielle Bedeutung von *priming exercise* für die Optimierung der motorischer Lernprozesse, insbesondere im Bereich der Rehabilitation, hervorheben (Adkins et al., 2006; Kleim & Jones, 2008; Mang et al., 2013; Petzinger et al., 2013; Stoykov & Madhavan, 2015), gibt es gegenwärtig überraschenderweise nur sehr wenige experimentelle Untersuchungen zu diesem angenommenen Zusammenhang. In Folge werden Studien referiert, in denen untersucht wurde, wie längerfristige Ausdauerintervention mit einer

¹⁴ Durchschnittsalter der Gesamtstichprobe ($n = 28$), von der jedoch nur die Versuchsgruppe ($n = 14$) die Aufgabe erlernte.

Dauer von mehreren Tagen oder Wochen die Bewegungskoordination bzw. die motorische Lernfähigkeit beeinflussen. Nicht berücksichtigt wurden hingegen Studien, in denen Ausdauerbelastungen unmittelbar vor oder nach einem motorischen Lerntraining platziert wurden (für eine Übersicht hierzu s. Roig, Nordbrandt, Geertsen & Nielsen, 2013; Taubert et al., 2015).

Im Bereich der motorischen Rehabilitation konnten zwei relevante Interventionsstudien auffindig gemacht werden. In einer Studie an Ratten zeigte sich, dass das Auftreten motorischer Defizite (ausgelöst durch das Säugen mit vanadiumhaltiger Muttermilch) durch ein fünfwöchiges Laufradtraining verhindert werden kann (Wang, Lin & Lin, 2015). Während das Säugen mit Vanadium zu reduzierten Plasma-BDNF- und zerebellären BDNF-Levels bei den Versuchstieren führte, die ihrerseits mit der beeinträchtigten motorischen Koordination korrelierten, normalisierte die Intervention die BDNF-Level sowie die motorische Koordination (Wang et al., 2015).

In einer experimentellen Humanstudie wurden Schlaganfall-Überlebende entweder einer Ausdauer- oder einer Stretching-Gruppe zugeteilt, wobei sich die Trainingshäufigkeit zwischen den Gruppen nicht unterschied (Dauer der Intervention 8 Wochen, 3 Trainingseinheiten à 45 min pro Woche) (Quaney, Boyd, McDowd, Zahner, He, Mayo & Macko, 2009). Die Ausdauergruppe zeigte nach der Intervention im Vergleich zur Stretching-Gruppe bessere Leistungen in einer Reihe von kognitiven und motorischen Tests, darunter die serielle Reaktionszeit-aufgabe und eine Griffkraftdifferenzierungsaufgabe (Quaney et al., 2009).

Während diese Studien indizieren, dass Ausdauerinterventionen die motorische Rehabilitation förderlich beeinflussen können, lassen sie noch keine Schlussfolgerungen für motorische Kontrolle und motorisches Lernen bei gesunden Personen zu. In einer Pilotstudie wurden 10 ältere Erwachsene zwischen 72 und 91 Jahren auf zwei Gruppen aufgeteilt (Bakken, Carey, Di Fabio, Erlandson, Hake & Intihar, 2001). Die Versuchsgruppe führte über 8 Wochen (3 Trainingseinheiten pro Woche) verschiedenste ausdauerorientierte Trainingsinhalte durch (darunter Kallisthenie, Training auf einem stationären Fahrrad und Walking), während die Kontrollgruppe ruhte. Vor und nach der Intervention wurde eine Tracking-Aufgabe mit dem Zeigefinger durchgeführt. Die Analyse des Genauigkeitsindex dieser Aufgabe zeigte einen signifikanten Zwischengruppenunterschied, der sich auf eine Verbesserung in der Versuchsgruppe und eine Verschlechterung in der Kontrollgruppe zurückführen ließ. Kritisch anzumerken sind jedoch neben der kleinen Stichprobengröße auch die Gruppenunterschiede bzgl. der Ruheherzfrequenzen und des Blutdrucks sowie die unterschiedliche Medikation der Teilnehmer (Bakken et al., 2001).

Indirekte Evidenz für die Wirksamkeit von Ausdauerinterventionen für motorisches Lernen ist aus einer weiteren Tierstudie an Ratten abzuleiten, in der das sogenannte Rotarod-Paradigma eingeführt wurde, bei dem die Versuchstiere so lange wie möglich das Gleichgewicht auf einem rotierenden Stab (bei ansteigender Drehgeschwindigkeit) halten müssen (Buitrago, Schulz, Dichgans & Luft, 2004). Vor der achttägigen Lernphase dieser Aufgabe wurde

fünf Versuchstieren in einem Zeitraum von 7 Tagen täglicher Zugang zu einem Laufrad *ad libitum* gewährt, wobei die tägliche Laufdistanz auf 100 m begrenzt war. Eine aus ebenfalls fünf Tieren bestehende Kontrollgruppe hatte im selben Zeitraum keinen Zugang zu einem Laufrad. Interessanterweise zeigte sich, dass die auf dem Laufrad trainierende Gruppe nicht nur höhere Eingangsleistungen bei der Rotarod-Aufgabe aufwies, sondern ihren initialen Vorteil auch über die gesamte Lernperiode aufrecht erhalten konnte. Dieses Ergebnis wurde von den Autoren der Studie als spezifischen positiver Transfereffekt des Laufrad-Trainings auf die Rotarod-Aufgabe interpretiert, der durch eine verbesserte motorische Kontrolle durch das vorhergehende Training vermittelt werden könnte (Buitrago et al., 2004). Die Annahme eines spezifischen, engen Transfers erscheint jedoch zumindest fraglich, wenn man berücksichtigt, dass das Laufen im Rad als eine sehr einfache, stereotype und somit kaum herausfordernde Aufgabe für Ratten gilt (Black et al., 1990). Eine alternative Erklärung könnte also sein, dass sich der beobachtete positive Transfer eher durch generelle Effekte des Laufradtrainings erklären lässt, der sich in einer allgemeinen Verbesserung der Reorganisationsfähigkeit des Gehirns bzw. der "Lernfähigkeit" manifestiert (Kleim & Jones, 2008).

Am relevantesten für vorliegende Arbeit ist eine Studie, in der es darum ging, den Einfluss einer kurzzeitigen Ausdauerintervention auf den darauf folgenden Lernprozess einer komplexen Ganzkörper-Balancieraufgabe (Stabilometer) an gesunden jungen Erwachsenen zu untersuchen (Taubert & Krug, 2015). Hierfür wurden zunächst in einem experimentellen Design eine hochintensive und eine moderat-intensive Vorbelastungsgruppe untersucht und danach mit bestehenden Stabilometer-Datensätzen nicht vorbelasteter Probanden gepoolt. Es ergaben sich 4 Gruppen à 13-15 Testpersonen, wobei beide Vorbelastungs-Gruppen und eine inaktive Kontrollgruppe aus Sportstudenten bestand, die verbleibende inaktive Gruppe hingegen aus Untrainierten (< 2 h Sport pro Woche). Mittels einer Messwiederholungs-Varianzanalyse konnte neben den Haupteffekten der Faktoren Gruppe und Zeit vor allem ein signifikanter Interaktionseffekt GRUPPE*ZEIT gezeigt werden. Ein Vergleich der beiden vorbelasteten Gruppen zeigte zudem deutliche Unterschiede zugunsten der hochintensiven Gruppe, wobei letztere eine Lernleistung aufwies, die etwa dem Niveau der Kontrollgruppen entsprach. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Interaktionseffekt maßgeblich von der gesteigerten Lernleistung der hochintensiv trainierenden Gruppe getrieben wurde. Die Autoren schließen, dass sich eine nur zweiwöchige, intensive Ausdauerintervention auf einem Fahrradergometer positiv auf einen nachfolgenden motorischen Lernprozess auswirkt und dass die Intensität der Voraktivierung eine entscheidende Rolle zu spielen scheint (Taubert & Krug, 2015).

Zusammengefasst indizieren die hier aufgearbeiteten Studien, dass sich Ausdauerinterventionen als "Voraktivierungsstrategie" positiv sowohl im Bezug auf die koordinativ-motorische Leistungsfähigkeit (Bakken et al., 2001; Quaney et al., 2009; Wang et al., 2015) als auch auf die motorische Lernfähigkeit auswirken (Buitrago et al., 2004; Taubert & Krug, 2015).

2.3.2 Laktat als Mediator und Modulator der Neuroplastizität - eine Hypothese

Im vorherigen Abschnitt wurden Verhaltensstudien referiert, in denen der Effekt längerfristiger Ausdauerinterventionen auf motorische Kontrolle und motorisches Lernen untersucht wurde. Nun muss es darum gehen, begründete Annahmen darüber zu formulieren, wie der Effekt von Ausdauerbelastungen auf die Motorik vermittelt werden könnte. Ein Verständnis dieser Prozesse ist nicht nur in theoretischer Hinsicht bedeutsam, sondern unerlässlich für eine fundierte Herleitung eines neuromodulatorisch wirksamen Belastungsgefüges.

Der Umstand, dass viele Studien, die den Zusammenhang von akuten und längerfristigen Ausdauerbelastungen mit motorischen oder kognitiven Funktionen untersuchten, eine besondere Rolle der Belastungsintensität für die Stärke des Effekts der Intervention indizieren (Ferris, Williams & Shen, 2007; Mang, Snow, Campbell, Ross & Boyd, 2014; Roig, Skriver, Lundbye-Jensen, Kiens & Nielsen, 2012; Taubert & Krug, 2015; Winter, Breitenstein, Mooren, Voelker, Fobker, Lechtermann, Krueger, Fromme, Korsukewitz, Floel & Knecht, 2007), führte zu der Überlegung, dass das Stoffwechselintermediat *Laktat* als Mediator involviert sein könnte. Eine weitere Ausgangsüberlegung war, dass hohe Belastungsintensitäten i.d.R. mit hohen Konzentrationen von im Blut zirkulierenden Nervenwachstumsfaktoren einhergehen (Übersicht bei Huang, Larsen, Ried-Larsen, Møller & Andersen, 2014; Knaepen, Goekint, Heyman & Meeusen, 2010). Hieraus resultierte eine Hypothese, dergemäß das während intensiver Ausdauerbelastungen gebildete Laktat in das Gehirn gelangt, um dort begünstigend auf neuroplastische Prozesse zu wirken. Dies könnte über die folgenden Stationen geschehen (s. auch Abbildung 1):

- Bildung des Laktats im Skelettmuskel durch Ausdauerbelastungen;
- Shuttling des Laktats aus der Muskelzelle über Monocarboxylat-Transporter (MCTs) sowie Transport über die Blutzirkulation und Nutzung in unterschiedlichen Organsystemen, darunter das Gehirn;
- vermehrte Laktataufnahme im Gehirn (ebenfalls mittels MCTs), speziell wenn ein Gradient zwischen der Laktatkonzentration im Gehirn und derjenigen im arteriellen Blut herrscht;
- im Gehirn Einnahme verschiedener potentiell neuroplastisch bedeutsamer Funktionen, darunter die vermehrte Expression von Nervenwachstumsfaktoren wie BDNF oder anderer plastizitätsrelevanter Gene;
- positive Wirkung der veränderten Genexpression im Gehirn auf neuroplastische Prozesse.

Die Eckpunkte dieser Hypothese sollen in den folgenden Abschnitten näher skizziert werden. An dieser Stelle ist hervorzuheben, dass natürlich weitere potentiell relevante Mechanis-

men existieren, durch die der Effekt von Ausdauerinterventionen auf motorische Funktionen vermittelt werden könnte (für ausführliche Darstellungen s. Hillman et al., 2008; Hötting & Röder, 2013; Phillips, Baktir, Srivatsan & Salehi, 2014; Voss, Vivar et al., 2013). Indes beschränken sich die nachfolgenden Ausführungen i.S. der inhaltlichen Tiefe auf *einen* aus Sicht des Autors vielversprechenden potentiellen Wirkmechanismus.

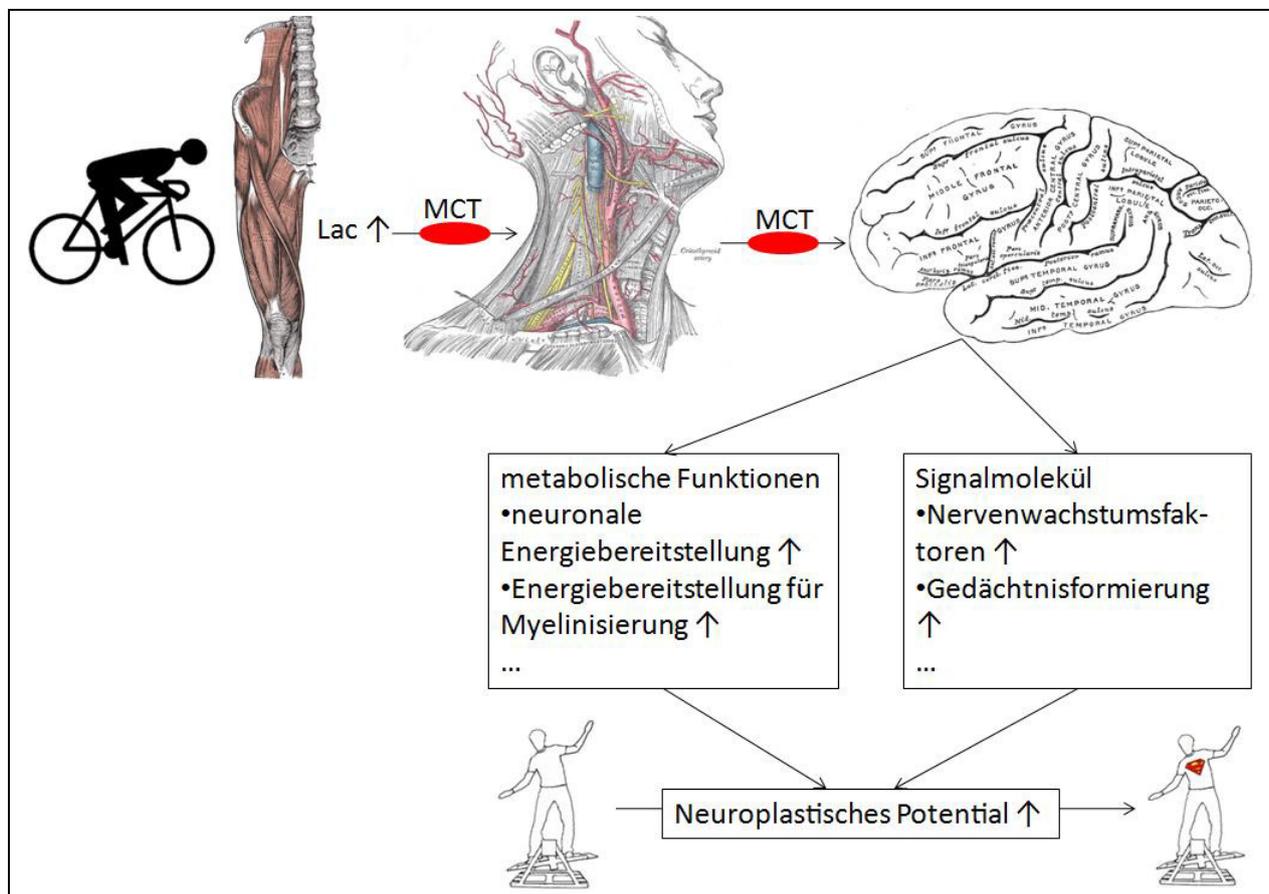


Abbildung 1: Übersicht der angenommenen neurobiologischen Mechanismen der Vermittlung des Effekts von Ausdauerbelastungen auf motorische Funktionen (unter Verwendung der Abbildungen 430, 507 und 726 aus Gray, 1918). Intensive Ausdauerbelastungen führen zu einer vermehrten Bildung von Laktat im Skelettmuskel. Das angefallene Laktat gelangt über Monocarboxylat-Transporter (MCT) aus dem Muskel und kann in diversen Zielgeweben, darunter dem Gehirn, ebenfalls über MCTs wieder aufgenommen werden (Brooks, 1986). Im Gehirn kann Laktat über verschiedene Mechanismen zur Steigerung des neuroplastischen Potentials beitragen.

2.3.2.1 Laktatproduktion und -shuttling

Der Ausgangspunkt der Überlegungen ist die Bildung von Laktat im Zuge der Muskelkontraktion¹⁵. Bereits in den 1920er Jahren konnten Hill und Meyerhof zeigen, dass intensive Muskelkontraktionen die Bildung von Milchsäure nach sich ziehen, und dass die Milchsäure¹⁶ wiederum durch die Reduktion von Pyruvat, dem energiereichen Endprodukt der anaeroben

¹⁵ Für eine detaillierte biochemische Darstellung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels sei an dieser Stelle auf Gladden (2004) verwiesen.

¹⁶ In Folge wird nur noch von Laktat gesprochen, da die Milchsäure unter physiologischen Bedingungen nahezu vollständig zu Laktat (Lac⁻) und Wasserstoffionen (H⁺) dissoziiert (Gladden, 2004).

Glykolyse, entsteht (Beneke & Leithäuser, 2012; Gladden, 2004). Lange Zeit galt Laktat lediglich als *Endmüll* ("*dead end waste product*") der anaerob-laktaziden Energiebereitstellung, verantwortlich für so unerwünschte Effekte wie Muskelschmerz und -ermüdung (Åstrand, Rodahl, Dahl & Strømme, 2003, p. 252). Wie in Folge zu zeigen sein wird, wurden diese Positionen in den letzten Jahren grundlegend revidiert¹⁷.

Ein Paradigmenwechsel hinsichtlich der Rolle des Laktats setzte etwa Mitte der 1980er Jahre mit den Arbeiten von Brooks und seiner Theorie des *Laktat-Shuttles* ein (Brooks, 1986). Wesentlicher Baustein dieser Theorie ist die Idee, dass im aktiven Skelettmuskel gebildetes Laktat freigesetzt werden kann und (nach Wiederaufnahme in anderen Geweben/Organen) diverse Funktionen im Organismus erfüllt. Es fungiert demnach u.a. als metabolisches Intermediärprodukt, als Energieträger in verschiedenen Organen (z.B. Niere, Herz sowie belastete und unbelastete Skelettmuskulatur) oder als glukoneogenetischer Vorläufer in der Leber (Åstrand et al., 2003; Beneke & Leithäuser, 2012; Brooks, 2009; Gladden, 2004). Dabei wird sowohl das Shuttling von Laktat aus der Muskelzelle, als auch die Aufnahme in anderen Geweben aktiv über spezielle Transport-Proteine (*Monocarboxylat-Transporter, MCTs*) reguliert, die erstmals Mitte der 1990er Jahre beschrieben wurden (Garcia, Goldstein, Pathak, Anderson & Brown, 1994). Neuere Forschungen heben zudem die Rolle von Laktat als Signalmolekül (*Laktormon*) hervor, das an adaptiven Prozessen in Reaktion auf Ausdauerbelastungen beteiligt ist (Haas, Cucchi, Smith, Pucino, Macdougall & Mauro, 2016; Hashimoto & Brooks, 2008). Dazu zählen in der Körperperipherie die Beteiligung an der Genexpression von MCTs (insbesondere MCT1) oder der mitochondrialen Biogenese (Hashimoto, Hussien, Oommen, Gohil & Brooks, 2007; Hoshino, Tamura, Masuda, Matsunaga & Hatta, 2015; Kitaoka, Takeda, Tamura & Hatta, 2016).

Die Demonstration eines Laktat-Shuttles in der Skelettmuskulatur wirft die Frage auf, ob ähnliche Mechanismen auch im Gehirn eine Rolle spielen. Im Folgeabschnitt wird daher die Frage diskutiert, *ob* und *wie* das Gehirn aus der Körperperipherie stammendes Laktat aufnehmen kann. Zudem soll abgeschätzt werden, welche Rolle Laktat für den Hirnmetabolismus spielt. Als theoretische Grundlage für letztere Frage wird Bezug auf das Astrozyten-Neuronen-Laktat-Shuttle genommen (ANLS), dessen Grundzüge erstmals vor etwa 20 Jahren beschrieben wurden (Pellerin & Magistretti, 1994).

2.3.2.2 Laktataufnahme im Gehirn und Bedeutung für den Metabolismus

Dass das Gehirn in der Lage ist, Laktat aufzunehmen, ist seit vielen Jahren bekannt (vgl. Ashford & Holmes, 1931; Ahlborg & Wahren, 1972), wenngleich die exakten Mechanismen anfangs unklar waren. Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen der Laktataufnahme des Gehirns und derjenigen anderer Organsysteme besteht darin, dass der Flüssigkeitsraum des zent-

¹⁷ Ebenfalls im *Text Book of Work Physiology* heißt es: "*It has been known for a long time that skeletal muscle is a major producer of lactic acid in the body, but the way we regard lactate changed dramatically during the last quarter of the 20th century*" (Åstrand et al., 2003, p. 252).

ralen Nervensystems durch die Blut-Hirn-Schranke (BHS) vor im Blutkreislauf zirkulierenden Stoffen selektiv isoliert und geschützt ist. Allerdings verfügt auch das Gehirn, in Analogie zur Skelettmuskulatur, über Monocarboxylat-Transporter (MCTs), die in den Endothelzellen der BHS exprimiert werden (Froberg, Gerhart, Enerson, Manivel, Guzman-Paz, Seacotte & Drewes, 2001; Gerhart, Enerson, Zhdankina, Leino & Drewes, 1997). Laktat kann über diesen Carrier-Mechanismus die BHS durchdringen (Oldendorf, 1971), wobei dieser Transport mit einer Permeabilität von etwa 50 % derer von Glukose erfolgt (Knudsen, Paulson & Hertz, 1991).

Für den weiteren Transport des Laktats spielen nach gegenwärtigem Kenntnisstand die *Astrozyten*, deren Endfüße direkt die Blutgefäße des Gehirns umhüllen, eine entscheidende Rolle (Pellerin & Magistretti, 2012). Zu den wichtigsten Eigenschaften der Astrozyten gehört ihre Rolle in der *neurovaskulären* (Freisetzung vasoaktiver Substanzen zur Anpassung des lokalen Blutflusses an die neuronale Aktivität) und *neurometabolischen Kopplung*, Prozesse also, durch die der Energiebedarf der Neuronen gedeckt werden kann (Allaman, Belanger & Magistretti, 2011).

Die neurometabolische Kopplung ist assoziiert mit einer verstärkten Verstoffwechselung von Glukose in den Astrozyten sowie einer erhöhten Freisetzung von (auf diesem Wege generiertem oder direkt aus den Blutgefäßen aufgenommenen) Laktat in den Extrazellularraum (Allaman et al., 2011; Bergersen, 2015; Pellerin & Magistretti, 2012). Dort kann das Laktat wiederum über MCTs von den weiteren Elementen der sogenannten *tripartiten Synapse*, also Axon und Dendrit, aufgenommen und als Energieträger genutzt werden (Bergersen, 2015; Mächler, Wyss, Elsayed, Stobart, Gutierrez, Faber-Castell, Kaelin, Zuend, San Martin, Romero-Gomez, Baeza-Lehnert, Lengacher, Schneider, Aebischer, Magistretti, Barros & Weber, 2016). Glukose und Laktat können alternativ auch über Gap-Junctions (*Connexin*) zwischen den Astrozyten an Orte mit hohem lokalem Energiebedarf transportiert werden (Rouach, Koulakoff, Abudara, Willecke & Giaume, 2008).

Für die Bedeutung von MCTs für das Laktat-Shuttling im Gehirn sprechen auch die Ergebnisse einer Studie, in der immunohistochemische Untersuchungen am Rattengehirn im Zeitraum nach Beendigung einer Ausdauerbelastung vorgenommen wurden (Takimoto & Hamada, 2014). Die Autoren wiesen eine erhöhte Proteinexpression u.a. von MCT1 (Kortex, Hippokampus), MCT2 (Kortex, Hippokampus, Hypothalamus) und MCT4 (Hypothalamus) nach und diskutieren diese Hochregulierung vor dem Hintergrund eines adaptiven Prozesses des Gehirns, der eine Erhöhung der Laktataufnahme während der Belastung und gleichzeitig eine schnellere Reduktion des angefallenen Laktats nach der Belastung ermöglicht (Takimoto & Hamada, 2014).

Die Feststellung, dass im Skelettmuskel gebildetes Laktat carriervermittelt durch die BHS gelangen und dort auch verstoffwechselt werden kann (Boumezbeur, Petersen, Cline, Mason, Behar, Shulman & Rothman, 2010; Gallagher, Carpenter, Grice, Howe, Mason, Timofeev,

Menon, Kirkpatrick, Pickard, Sutherland & Hutchinson, 2009; Wyss, Jolivet, Buck, Magistretti & Weber, 2011), ist *per se* natürlich noch wenig aussagekräftig für die Frage nach der tatsächlichen metabolischen und neuroplastischen Relevanz von Laktat unter Ruhe- oder Belastungsbedingungen.

Im Labor konnte mit dem Einsatz elektrophysiologischer Methoden am Hippokampuschnitt demonstriert werden, dass Laktat unter hypoglykämischen Bedingungen die zerebrale Energiebereitstellung absichern kann und damit eine potentielle Alternative zu Glukose als Energieträger im Gehirn darstellt (Schurr, West & Rigor, 1988). Weitere Studien zeigen im Speziellen, dass Laktat ein wichtiger Energielieferant der Axone ist (Fünfschilling, Supplie, Mahad, Boretius, Saab, Edgar, Brinkmann, Kassmann, Tzvetanova, Mobius, Diaz, Meijer, Suter, Hamprecht, Sereda, Moraes, Frahm, Goebbels & Nave, 2012; Lee, Morrison, Li, Lengacher, Farah, Hoffman, Liu, Tsingalia, Jin, Zhang, Pellerin, Magistretti & Rothstein, 2012). Eine weitere wichtige metabolische Funktion übt Laktat auch bzgl. der Myelinbildung aus. So konnten Rinholm et al. zeigen, dass hypoglykämische Bedingungen in Schnittkulturen des Gehirns zwar einen Verlust von Oligodendrozyten und schwere Beeinträchtigungen der Myelinisierung zur Folge haben, dass diese negativen Effekte jedoch durch die Supplementierung mit Laktat verhindert werden können (Rinholm, Hamilton, Kessaris, Richardson, Bergersen & Atwell, 2011).

Während die genannten Studien hauptsächlich den Effekt von Energiedeprivation untersuchten, stellt sich naturgemäß die Frage, ob Laktat auch unter euglykämischen Bedingungen bei der Aufrechterhaltung der normalen (Ruhe-)Hirnfunktion mitwirkt. Dieser Frage wurde im Rahmen einer Studie nachgegangen, in der den Versuchspersonen intravenös Laktat oder Kochsalzlösung über einen Katheter in die Ellenbeuge des dominanten Arms injiziert wurde, während gleichzeitig eine Erfassung des Metabolismus des Gehirns mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erfolgte (Smith, Pernet, Hallett, Bingham, Marsden & Amiel, 2003). Die Laktat-Infusion erhöhte die peripheren Plasma-Laktatspiegel auf etwa $4 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$. Die PET-Ergebnisse zeigten, dass Glukose-Aufnahmerate des Gehirns unter diesen Bedingungen um 17 % reduziert war. Die Autoren schlussfolgern, dass das Gehirn nicht nur Zugang zu zirkulierendem Laktat hat, sondern dieses auch als präferierten Energieträger nutzt (Smith et al., 2003; vgl. auch Wyss et al., 2011).

Während diese Arbeiten den Schluss nahelegen, dass Laktat bei hohen peripheren Laktatkonzentrationen vermehrt vom Gehirn aufgenommen wird und prinzipiell als Energieträger im Gehirn dienen kann, ist noch unklar, ob diese Aussagen auch für Ausdauerbelastungen und damit einhergehende erhöhte Laktatkonzentrationen Gültigkeit besitzen. Es ist also zu fragen, ob das ursprünglich aus peripheren Geweben (v.a. Skelettmuskulatur) stammende Laktat unter den Bedingungen intensiver Ausdauerbelastungen a) vermehrt im Gehirn aufgenommen und b) dort auch als Energieträger genutzt werden kann?

Für die Position der Laktataufnahme und -nutzung sprechen die Resultate einer weiteren PET-Studie, in der eine Abnahme der Glukoseaufnahme des Gehirns bei zunehmender Ausdauer-Belastungsintensität festgestellt wurde (Kempainen, Aalto, Fujimoto, Kalliokoski, Långsjö, Oikonen, Rinne, Nuutila & Knuuti, 2005). Zudem berichten die Autoren eine negative Korrelation von Serumlaktat-Konzentrationen und Glukoseaufnahme des Gehirns und folgern, dass andere Energieträger als Glukose den erhöhten Energiebedarf unter Belastungsbedingungen decken müssen, wobei der wahrscheinlichste Kandidat hierfür Laktat sei (Kempainen et al., 2005).

In weiteren Studien wurde die vermehrte Laktataufnahme des Gehirns unter Belastungsbedingungen mittels der Erfassung der arterio-venösen Laktat-Differenz (typischerweise an der *A. brachialis* und der *V. jugularis interna*) untersucht. Ide et al. gelang mit dieser Methode der Nachweis, dass während Ausdauerbelastungen mit ansteigender Intensität auch die arterio-venöse Laktat-Differenz zunimmt (Ide, Schmalbruch, Quistorff, Horn & Secher, 2000). Interessanterweise war dies jedoch erst der Fall, nachdem der arterielle Laktatwert über die *lactate threshold*¹⁸ anstieg (Ide et al., 2000). Eine weitere Studie derselben Arbeitsgruppe replizierte diesen Befund und zeigte zudem mittels des Einsatzes der Lumbarpunktion, dass sich das vermehrt im Gehirn verbliebene Laktat nicht in der Zerebrospinalflüssigkeit sammelt (Dalsgaard, Quistorff, Danielsen, Selmer, Vogelsang & Secher, 2004).

Diese ohnehin starke Evidenz für eine Verstoffwechslung von Laktat im Gehirn wird von einer Tracer-Studie gestützt, in der gezeigt wurde, dass im Körper zirkulierendes Laktat (unabhängig davon, ob belastungsinduziert oder in Ruhe) nicht nur vom Gehirn aufgenommen, sondern auch nahezu vollständig oxidiert wird (van Hall, Strømstad, Rasmussen, Jans, Zaar, Gam, Quistorff, Secher & Nielsen, 2009, so auch Boumezbeur et al., 2010). Das zeigte sich daran, dass das gelabelte Laktat das Gehirn größtenteils als Kohlendioxid (¹³CO₂) verlässt (van Hall et al., 2009). Diese Studie zeigte zudem eine hohe Korrelation zwischen arterieller Laktatkonzentration und der Laktataufnahme des Gehirns ($r = .99$) (van Hall et al., 2009).

Ähnliche Befunde konnten auch mit Studien erbracht werden, die die Magnetresonanzspektroskopie nutzten. In den drei vorliegenden Studien mit dieser Methode wurde entweder kein (Dalsgaard et al., 2004) oder nur ein vergleichsweise kleiner (Dennis, Thomas, Rawlings, Near, Nichols, Clare, Johansen-Berg & Stagg, 2015; Maddock, Casazza, Buonocore & Tanase, 2011) Anstieg der Laktatkonzentration im Gehirn nach Ausdauerbelastungen registriert, wobei anzumerken ist, dass die so gemessenen Gehirn-Laktatkonzentrationen deutlich unter der vom Gehirn aufgenommenen Menge von Laktat lagen (Dennis et al., 2015; Maddock et al., 2011).

Diese Studien lassen zusammengefasst folgende Schlussfolgerungen zu. Erstens wird die Nutzung von Laktat im Gehirn aktiv reguliert. In körperlicher Ruhe ist der Laktatspiegel im Gehirn höher als im Blut - das Gehirn entlässt Laktat in die Blutzirkulation. Laktat verdrängt

¹⁸ Gemeint ist dabei die Belastungsintensität, auf der der erste messbare Anstieg der Plasmalaktatspiegel über den Ruhewert eintritt (Ide et al., 2000). Damit ist die *lactate threshold* dem Konzept des minimalen Laktatäquivalents (vgl. Dickhuth et al., 1991; Dickhuth et al., 1999) sehr ähnlich.

Glukose allerdings als bevorzugter Energieträger des Gehirns, wenn die arterielle Laktatkonzentration jene im Gehirn übersteigt (Barros, 2013). Eine vermehrte Laktataufnahme des Gehirns tritt höchstwahrscheinlich nach Überschreiten eines bestimmten arteriellen Laktatwerts ein (Kemppainen et al., 2005), der möglicherweise mit der *lactate threshold* zusammenfällt. Hierfür spricht die Veränderung der arterio-venösen Laktatdifferenz nach Überschreiten dieser Schwelle (Ide et al., 2000). Nicht zuletzt wurde mittels verschiedenster Methoden (PET, Erfassung der arterio-venösen Laktatdifferenz, Magnetresonanztomographie, Lumbarpunktion) nachgewiesen, dass das vom Gehirn vermehrt aufgenommene Laktat nicht nur im Gehirn verbleibt, sondern dort auch verstoffwechselt wird. Nimmt Laktat neben seiner metabolischen Funktion auch noch andere Funktionen im Gehirn wahr?

2.3.2.3 Laktat als bedeutendes Signalmolekül im Gehirn

Neben der bereits erwähnten Rolle als Energieträger sind zahlreiche weitere Funktionen des Laktats im Gehirn bekannt (Barros, 2013). In Folge soll jedoch nur eine dieser zahlreichen Aspekte näher beleuchtet werden, nämlich die Funktion des Laktats als bedeutendes Signalmolekül des Gehirns, das insbesondere mit Neuroplastizität in Verbindung steht (Bergersen, 2015).

Wichtige Studien zu diesem Thema wurden von der Arbeitsgruppe vorgelegt, die das ANLS-Modell (s.o.) entwickelte. Das forschungsleitende Interesse bestand dabei in der Identifikation von Funktionen und Mechanismen der Interaktion zwischen Neuronen und Neuroglia. Eine dieser Studien beschäftigte sich mit der Frage, ob der Astrozyten-Neuronen-Laktat-Transport notwendig für die Formierung des Langzeitgedächtnisses, oder genauer gesagt der Aufrechterhaltung der LTP, ist (Suzuki, Stern, Bozdagi, Huntley, Walker, Magistretti & Alberini, 2011). Hierfür blockierten die Autoren die Expression von MCT1 und MCT4 und registrierten daraufhin eine Reduktion des Laktattransports *in vitro* sowie eine Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses bei Ratten *in vivo*¹⁹. Diese amnestische Wirkung trat indes bei exogener Supplementierung mit Laktat nicht auf (Suzuki et al., 2011). Interessanterweise war der positive Effekt einer äquikalorischen Supplementierung mit Glukose deutlich geringer ausgeprägt, was die Autoren schlussfolgern lässt, dass die Bedeutung von Laktat auf Plastizitätsmechanismen unabhängig von dessen Fähigkeit als Energieträger ist (Suzuki et al., 2011).

Infolgedessen wurden von derselben Arbeitsgruppe die zugrundeliegenden Mechanismen der Langzeitgedächtnisformierung durch den Laktattransfer zwischen Astrozyten und Neuronen erforscht (Yang, Ruchti, Petit, Jourdain, Grenningloh, Allaman & Magistretti, 2014). Den Autoren gelang die Beschreibung einer molekularen Kaskade, durch die Laktat die Expression plastizitätsrelevanter Gene (darunter *Arc*, *Zif268*, *c-Fos*) *in vitro* und *in vivo* stimuliert. Auch

¹⁹ Vor diesem Hintergrund ist auch die erhöhte Expression von MCTs nach einer akuten Ausdauerbelastung (nahe an oder über der *lactate threshold*) von potentieller Relevanz für die Neuroplastizität (Takimoto & Hamada, 2014).

hier konnte kein vergleichbarer Effekt durch Glukose oder Pyruvat gefunden werden (Yang et al., 2014).

Ein weiteres Gen, dessen Expression in der Studie von Yang et al. (2014) erhöht war, ist BDNF. Interessanterweise legen auch die Ergebnisse weiterer Studien, die mit exogener Laktat-Supplementierung *in vitro* und *in vivo* arbeiteten (und damit sozusagen ausdauerinduzierte Erhöhungen der Laktatspiegel im Gehirn simulierten), einen engen Zusammenhang zwischen Laktat und BDNF nahe. Beispielsweise behandelten Coco et al. Astrozyten- und SH-SY5Y-Kulturen (eine Zelllinie, die als Modell für Neuronen genutzt wird) *in vitro* über einen Zeitraum von 4 oder 24 h mit Natriumlaktat-Konzentrationen zwischen 5 und 25 mmol \cdot l $^{-1}$ (Coco, Caggia, Musumeci, Perciavalle, Graziano, Adriana, Pannuzzo & Cardile, 2013). In den so behandelten Kulturen zeigte sich eine erhöhte BDNF mRNA Expression im Vergleich zu Kontrollkulturen. Wirkte Laktat über 4 h ein, zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der BDNF mRNA-Zunahme und der applizierten Konzentration von Natriumlaktat in beiden Kulturen. Dies traf auch für Astrozyten, jedoch nicht für SH-SY5Y-Zellen, nach 24 h zu (Coco et al., 2013). Die exakten molekularen Mechanismen der laktatinduzierten BDNF-mRNA-Erhöhung blieben indes offen (Bergersen, 2015).

Ähnliche Resultate berichten Lezi et al., die in einer *in-vivo*-Untersuchung ruhenden Mäusen Natriumlaktat peripher verabreichten und damit die Bedingungen von körperlicher Beanspruchung imitierten (Lezi, Lu, Burns & Swerdlow, 2013). In der Tat gelang es durch dieses Vorgehen, bestimmte Effekte zu reproduzieren, die auch mit Ausdauerbelastungen in Verbindung stehen, darunter eine erhöhte Expression des vaskulär-endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) im Gehirn (Lezi, Lu, Burns et al., 2013), der neben BDNF ein weiteres wichtiges, mit Neuroplastizität assoziiertes Neurotrophin darstellt (Hillman et al., 2008).

Während die eben genannten Studien sämtlich an Zellkulturen oder am Tiermodell durchgeführt wurden, existiert zum Zusammenhang zwischen Laktat und BDNF auch eine wichtige Humanstudie, in der gezeigt werden konnte, dass eine 24-minütige periphere Infusion von Natriumlaktat die BDNF-Level im Blutserum bei ruhenden Menschen erhöht (Schiffer, Schulte, Sperlich, Achtzehn, Fricke & Strüder, 2011). Durch die Infusionen wurde ein nahezu linearer Anstieg der Laktatwerte bis etwa 15 mmol \cdot l $^{-1}$ evoziert und gleichzeitig ein signifikanter Anstieg der Serum-BDNF-Konzentration zum Zeitpunkt unmittelbar nach Beendigung der Infusion im Vergleich zu Baseline festgestellt. Die Autoren interpretieren das Ergebnis dahingehend, dass Laktat eine Art ‚Pseudo-Hormon‘ darstelle, dessen Wirkung zu einer erhöhten BDNF-Ausschüttung führen könne (Schiffer et al., 2011). Da Natriumlaktat (im Gegensatz zur Milchsäure) einen basischen pH-Wert hat, ist es wahrscheinlich, dass die ansteigenden Laktat-Konzentrationen anstelle des abnehmenden pH-Werts entscheidend für das beobachtete Phänomen waren (Schiffer et al., 2011).

Zur ergänzenden Aufklärung der Hypothese, dass ein *laktatabhängiger* und *azidoseunabhängiger* Mechanismus für den akuten Anstieg peripherer BDNF-Level unter den Bedingun-

gen intensiver Ausdauer-Belastungen verantwortlich ist, führte diese Arbeitsgruppe eine weitere Untersuchung durch (Rojas Vega, Hollmann, Vera Wahrmann & Strüder, 2012). Während eines fahrradergometrischen Tests, der zunächst 10 min mit geringer Intensität und danach bis zum ermüdungsbedingten Belastungsabbruch durchgeführt wurde, erhielt die Versuchsgruppe Bikarbonat-Infusionen und die Kontrollgruppe ein Placebo. Dem Bikarbonat kommt die Eigenschaft zu, den azidotischen pH-Wert der Milchsäure zu puffern. Beide Gruppen unterschieden sich bei einem identischen Anstieg der Laktatwerte nicht im Anstieg der BDNF-Level (Rojas Vega, Hollmann, Vera Wahrmann et al., 2012), was einen azidoseunabhängigen Einfluss von Laktat auf die zirkulierenden BDNF-Konzentrationen nahelegt.

Aus diesen Studien lässt sich somit resümieren, dass Laktat nicht nur eine bedeutende Rolle für die Formierung des Langzeitgedächtnisses (Suzuki et al., 2011) durch die Beeinflussung verschiedener plastizitätsrelevanter Gene spielt (Yang et al., 2014), sondern darüber hinaus auch positiv mit den Konzentrationen neurotropher Faktoren wie BDNF und VEGF korreliert. Insbesondere die grundlagenorientierten Laborstudien lassen vermuten, dass dieser Zusammenhang zwischen Laktat und BDNF kausaler Natur ist (Coco et al., 2013; Lezi, Lu, Selfridge, Burns & Swerdlow, 2013; Schiffer et al., 2011). Diese Korrelation (zumindest jene zwischen Laktat und BDNF) gilt aller Wahrscheinlichkeit nach auch unter Feldbedingungen, bspw. bei der Durchführung intensiver Ausdauerbelastungen (Ferris et al., 2007; Rojas Vega, Hollmann & Strüder, 2012)²⁰.

Die Studienlage indiziert des Weiteren, dass BDNF nicht als Myokin (d.h. als im Zuge der Muskelkontraktion entstehender Botenstoff) die Blut-Hirn-Schranke passiert, sondern direkt im Gehirn, möglicherweise vermittelt über Laktat (Coco et al., 2013; Yang et al., 2014), vermehrt ausgeschüttet wird. Für einen solchen Mechanismus spricht, dass bei der Muskelkontraktion *in vitro* zwar BDNF (sowohl das Protein, als auch die mRNA) entsteht, dieses jedoch nicht in die Blutzirkulation freigesetzt wird (Matthews, Aström, Chan, Bruce, Krabbe, Prelovsek, Akerström, Yfanti, Broholm, Mortensen, Penkowa, Hojman, Zankari, Watt, Bruunsgaard, Pedersen & Febbraio, 2009). Diese Position wird nicht zuletzt auch dadurch untermauert, dass Rasmussen et al. aus Analysen der arterio-venösen BDNF-Differenz (gemessen an der *A. radialis* und der *V. jugularis interior*) schätzen, dass 70-80 % des im Blut zirkulierenden BDNF aus dem Gehirn stammen (Rasmussen, Brassard, Adser, Pedersen, Leick, Hart, Secher, Pedersen & Pilegaard, 2009). Gemäß dieser Theorie könnte also das im Gehirn vermehrt gebildete BDNF die BHS durchdringen (Pan, Banks, Fasold, Bluth & Kastin, 1998) und die im Blut messbaren Werte beeinflussen²¹. Da BDNF die BHS in beide Richtungen passieren kann (Pan et al., 1998), ist es auch denkbar (wenngleich spekulativ), dass das mehrheitlich vom Gehirn

²⁰ In einer weiteren Studie konnte der hier angenommene Zusammenhang der ausdauerinduzierten Erhöhung von Laktat- und BDNF-Werten jedoch nicht bestätigt werden (Skriver et al., 2014). Gleichwohl ist für das Thema der vorliegenden Arbeit relevant, dass in besagter Studie beide Biomarker *per se* sehr hoch mit Indizes der motorischen Lernleistung korrelierten (Skriver et al., 2014).

²¹ Gleichwohl muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass es zum Zusammenhang zwischen zentralen und peripheren BDNF-Werten kontroverse Studienergebnisse gibt (vgl. Karege, Schwald & Cisse, 2002; Klein et al., 2011; Lanz et al., 2012), sodass weitere Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet abzuwarten bleiben.

stammende BDNF später über die Blutzirkulation wieder in das Gehirn gelangt, um dort seine neuroplastischen Potenzen zu entfalten (Berchtold et al., 2005; Knaepen et al., 2010). Jedenfalls gibt es die Hypothese, dass das schnelle Absinken der peripheren BDNF-Level nach Beendigung einer Ausdauerbelastung mit einer vermehrten Aufnahme in bestimmten Zielgeweben, u.a. auch im Gehirn, zu erklären ist (Knaepen et al., 2010).

Als jene zentralnervale Zellkompartimente, in denen eine vermehrte BDNF-Freisetzung stattfindet, gelten Neuronen und Astrozyten (Coco et al., 2013; Yang et al., 2014), nach neuesten Erkenntnissen aber auch die Endothelzellen der kortikalen Blutgefäße (Monnier, Prigent-Tessier, Quirie, Bertrand, Savary, Gondcaille, Garnier, Demougeot & Marie, 2017; Quirié, Hervieu, Garnier, Demougeot, Mossiat, Bertrand, Martin, Marie & Prigent-Tessier, 2012). Während eine direkte Beteiligung von Laktat an den regulativen Mechanismen der BDNF-Bildung in Neuronen und Astrozyten nachgewiesen ist (Coco et al., 2013; Yang et al., 2014), liegen die genauen molekularen Pfade in der Zerebrovaskulatur noch im Dunkeln (Monnier et al., 2017), sodass eine Beteiligung von Laktat zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht unterstellt werden kann.

2.3.2.4 Bedeutung von erhöhten BDNF-Werten für neuroplastische Prozesse

Unter den zahlreichen Neuromodulatoren und neurotrophen Faktoren, denen ein förderlicher Effekt auf die Neuroplastizität zugeschrieben wird (s. dazu Hillman et al., 2008; Roig et al., 2013), spielt BDNF eine besonders prominente Rolle. Obwohl die Existenz von BDNF bereits seit längerem nachgewiesen ist (Barde, Edgar & Thoenen, 1982), gelang erst einige Jahre später der Nachweis, dass dieser Wachstumsfaktor auch entscheidend bei der Induktion der LTP involviert ist (Korte, Carroll, Wolf, Brem, Thoenen & Bonhoeffer, 1995). Nachfolgende Studien konnten sogar zeigen, dass BDNF an allen Schritten der Gedächtnisformierung, von der neuronalen Erregung bis zur Induktion und Aufrechterhaltung der LTP, mitwirkt (Bekinschtein, Cammarota, Kathe, Slipczuk, Rossato, Goldin, Izquierdo & Medina, 2008; Tanaka, Horiike, Matsuzaki, Miyazaki, Ellis-Davies & Kasai, 2008). Auch in motorisch-relevanten Hirnarealen ist BDNF an den aktivitätsinduzierten Modifizierungen der Morphologie von Dendriten und *brain maps* beteiligt (McAllister, Katz & Lo, 1996; Rocamora, Welker, Pascual & Soriano, 1996; Tolwani, Buckmaster, Varma, Cosgaya, Wu, Suri & Shooter, 2002) und damit von potentieller Bedeutung für strukturelle Neuroplastizität (Caroni et al., 2012).

Die Bedeutung von BDNF zeigt sich u.a. darin, dass eine ganze Reihe neurologischer Erkrankungen und Dysfunktionen mit geringen BDNF-Levels assoziiert sind, darunter Alzheimer, Parkinson oder Huntington, um nur eine Auswahl zu nennen (He, Zhang, Yung, Zhu & Wang, 2013; Ntanasis-Stathopoulos et al., 2013). Wird die physiologische BDNF-Funktion durch pharmakologische, molekular-genetische oder immunologische Blockaden beeinträchtigt, zieht dies schwerwiegende Folgen für die Gedächtnisverarbeitung nach sich und kann zu amnestischen Effekten führen (Bekinschtein et al., 2008; Fritsch, Reis, Martinowich, Schamb-

ra, Ji, Cohen & Lu, 2010; Kleim et al., 2003). Träger eines bestimmten Allels des BDNF-Gens (Val66Met), das die aktivitätsinduzierte BDNF-Sekretion um etwa 18-30 % verringert (Chen, Jing, Bath, Ieraci, Khan, Siao, Herrera, Toth, Yang, McEwen, Hempstead & Lee, 2006; Egan, Kojima, Callicott, Goldberg, Kolachana, Bertolino, Zaitsev, Gold, Goldman, Dean, Lu & Weinberger, 2003), wiesen in diesem Sinne eine geringere Erregbarkeit des M1 und eine reduzierte Reorganisationsfähigkeit motorischer *brain maps* auf (Kleim, Chan, Pringle, Schallert, Procaccio, Jimenez & Cramer, 2006). Mehrere Studien zeigen auch, dass dieser Genpolymorphismus die motorische Lernfähigkeit beeinträchtigen kann (Fritsch et al., 2010; Gonzalez-Giraldo et al., 2016; Joundi et al., 2012; McHughen et al., 2010), wenngleich dies nicht auf alle motorischen Aufgaben in gleichem Maße zutrifft.²²

Können sich ausdauerinduzierte Prozesse also positiv auf die Förderung der Neuroplastizität, insbesondere in motorischen Strukturen, auswirken? Zunächst ist in der wissenschaftlichen Literatur etabliert, dass durch akute, aber auch längerfristige Ausdauerinterventionen die BDNF-Level sowohl im Blut (Reviews: Dinoff, Herrmann, Swardfager, Liu, Sherman, Chan & Lanctot, 2016; Huang et al., 2014; Knaepen et al., 2010) als auch im Gehirn (Afzalpour, Chardorneshin, Foadoddini & Eivari, 2015; Berchtold et al., 2005) typischerweise erhöht sind. Dass sich Ausdauerinterventionen positiv auf die eingangs des Abschnitts geschilderten BDNF-abhängigen Prozesse der Neuroplastizität auswirken könnten, wurde folgerichtig bereits vor etwa 20 Jahren vermutet. So konnten Neeper et al. (1995) in ihrer wegweisenden Studie am Tiermodell demonstrieren, dass schon eine kurzzeitige (1 Woche) Ausdauerintervention zu einer Erhöhung der BDNF-Genexpression im Hippokampus und in gewissen Schichten des caudalen Neokortex führt. Spätere Studien zeigten, dass diese ausdauerinduzierte Erhöhung der BDNF-Expression relativ stabil ist und auch für eine gewisse Zeit nach Beendigung der Intervention anhält (Berchtold et al., 2005; Gomez-Pinilla et al., 2011).

Neeper et al. hoben in ihrer Studie außerdem hervor, dass die erhöhte BDNF-Expression insbesondere in jenen Teilen des Gehirns vonstatten geht, die als besonders plastisch gelten und vermuteten BDNF daher als möglichen Schlüsselmechanismus bei der Translation der Effekte von Ausdauertraining auf die Kognition (Neeper et al., 1995). In der Tat zeigten spätere Arbeiten, dass die ausdauerinduzierte Erhöhung der BDNF-Expression unerlässlich für den positiven Transfer auf kognitive Fähigkeiten und Lernen ist (Bechara, Lyne & Kelly, 2014; Gomez-Pinilla, Vaynman & Ying, 2008; Griffin, Bechara, Birch & Kelly, 2009; Marlatt, Potter, Lucassen & van Praag, 2012; Vaynman, Ying & Gomez-Pinilla, 2004). Stellt man in Rechnung, dass aus einer erhöhten BDNF-Genexpression höchstwahrscheinlich auch höhere BDNF-Protein-Level resultieren (Fahimi et al., 2017), ist es nicht verwunderlich, dass durch exogene BDNF-Supplementierung die Lernleistungen von Mäusen (Alonso, Vianna, Depino, Mello e Souza, Tadeu, Pereira, Szapiro, Viola, Pitossi, Izquierdo & Medina, 2002) und Ratten (Bechara et al., 2014) gesteigert werden konnten.

²² So wurden bei Trägern des Val66Met-Polymorphismus bspw. keine Leistungseinbußen bei der seriellen Reaktionszeitaufgabe festgestellt (Freundlieb et al., 2012; Morin-Moncet, Beaumont, Beaumont, Lepage & Theoret, 2014).

Eine zentrale Annahme der vorliegenden Arbeit ist, dass der Effekt von Ausdauerinterventionen auf motorisches Lernen zumindest teilweise über Prozesse struktureller Neuroplastizität vermittelt wird. Auch hier gilt BDNF als wichtiger Mediator, insbesondere für die Spätphase der synaptischen Plastizität, die an strukturelle Veränderungen der Synapse gebunden ist (Caroni et al., 2012). Eine vermehrte Bildung von BDNF könnte somit jene molekularen Mechanismen triggern, die für (strukturelle) Neuroplastizität zuständig sind.

In der Tat indizieren erste Studien, dass beispielsweise ausdauerinduzierte Prozesse der Synaptogenese wesentlich durch BDNF-abhängige Mechanismen reguliert werden (Ding, Vaynman, Akhavan, Ying & Gomez-Pinilla, 2006; Quirié et al., 2012; Vaynman et al., 2004). Übereinstimmend konnte in einer Humanstudie mit übergewichtigen und adipösen Probanden gezeigt werden, dass bei jenen Testpersonen, die eine trainingsinduzierte Erhöhung von Serum-BDNF zeigten (Responder), auch Korrelationen zwischen BDNF-Levels und der Struktur der grauen und weißen Hirnsubstanz in verschiedenen Hirnregionen bestanden (Mueller et al., 2015). Darüber hinaus ist BDNF an der Proliferation und Ausdifferenzierung der myelinbildenden Oligodendrozyten (Van't Veer, Du, Fischer, Boetig, Wood & Dreyfus, 2009) wie auch an der Myelinsynthese selbst beteiligt (Fulmer, VonDran, Stillman, Huang, Hempstead & Dreyfus, 2014; Xiao, Wong, Willingham, van den Buuse, Kilpatrick & Murray, 2010). Aktuellste Forschungsergebnisse sprechen nicht zuletzt auch für eine Rolle von BDNF bei nicht-neuronalen strukturellen Adaptationen, wie z.B. Alterationen in der Morphologie der Astrozyten (Fahimi et al., 2017).

Die Beteiligung von BDNF an Prozessen der strukturellen Neuroplastizität im Bereich der grauen und weißen Hirnsubstanz sowie der Neuroglia zeigt, welches Potential eine Mehrausschüttung dieses Wachstumsfaktors durch geeignete Interventionen sowohl für Felder wie Hirngesundheit und Neurorehabilitation, als auch für das *performance enhancement* potentiell haben könnte.

2.4 Überlegungen zu einem neuroplastisch-wirksamen Belastungsgefüge von Ausdauerinterventionen

Wie einleitend erwähnt, basiert die vorliegende Arbeit auf der Annahme, dass Ausdauerinterventionen zu Strukturänderungen des menschlichen Gehirns führen können, die mit späterem motorischem Lernerfolg interagieren. Nimmt man die Erhöhung von zirkulierendem BDNF als ein mögliches Kriterium der Effektivität der Intervention, so zeigen die zusammengefassten Effektstärken von 18 Studien, dass längerfristige Ausdauerinterventionen (Dauer ≥ 2 Wochen) zu erhöhten Ruhe-BDNF-Konzentrationen ($SMD = 0.66$, 95% CI [0.33, 0.99], $p < .001$) beim Menschen führen (Dinoff et al., 2016). Gleichwohl stellt sich die Frage, *wie* eine Ausdauerintervention konkret durchgeführt werden sollte, sodass optimale Effekte hinsichtlich der Beeinflussung der Neuroplastizität resultieren. Die Intervention sollte also zu *modifikativen Variationen* des Phänotyps führen, die sich in einer stabilen Änderung der *Expression neuro-*

plastisch-relevanter Gene innerhalb einer genetisch determinierten *Reaktionsnorm (Modifikationsbreite)* manifestieren (Denham et al., 2014; Dinai et al., 2014; Ling & Rönn, 2014; Sølvs-ten et al., 2016).

Ein neuromodulatorisch wirksames Belastungsgefüge sollte also diesen Aspekten Rechnung tragen, wobei schon der Begriff *neuroplastisch-wirksam* deutlich macht, dass sich ein solches Belastungsgefüge unter Umständen von "klassischem" Ausdauertraining mit dem Ziel einer Erhöhung der *Ausdauerleistungsfähigkeit* unterscheiden kann. Momentan wird die Frage nach einem "optimalen" Belastungsgefüge zur Beeinflussung der Neuroplastizität, und dabei insbesondere die Rolle der Belastungsintensität, in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert (Lucas, Cotter, Brassard & Bailey, 2015; Tarumi & Zhang, 2015), wobei in Folge ein eigener Standpunkt in dieser Debatte bezogen wird.

2.4.1 Belastungsintensität

In einer Meta-Regressionsanalyse, in die 15 Studien eingeschlossen wurden, zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen der Belastungsintensität langfristiger Ausdauerinterventionen und damit korrespondierenden Veränderungen in Ruhe-BDNF-Werten ($\beta = 1.478$, $p = .16$) (Dinoff et al., 2016). Dennoch wird in der Literatur die *Belastungsintensität* als ein entscheidendes Kriterium der Wirksamkeit von Ausdauerinterventionen für die Neuroplastizität angesehen (Huang et al., 2014; Knaepen et al., 2010; Saucedo Marquez, Vanaudenaerde, Troosters & Wenderoth, 2015).

Diese Annahme wird aus folgenden Gründen, die sich z.T. direkt aus den aufgearbeiteten Studien des letzten Kapitels (Kap. 2.3.2) ableiten, geteilt.

- Zahlreiche Studien indizieren, dass der Effekt von Ausdauerinterventionen auf neuroplastische Prozesse über Laktat vermittelt wird. Für diese Hypothese sprechen mehrere *in vitro* und *in vivo* Studien, die positive Korrelationen zwischen Laktat und BDNF (Coco et al., 2013; Schiffer et al., 2011), VEGF (Lezi, Lu, Selfridge et al., 2013) oder auch der Expression diverser plastizitätsrelevanter Gene (Yang et al., 2014) zeigten.
- Für eine vermehrte Aufnahme von Laktat in das Gehirn ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand eine Mindest-Belastungsintensität erforderlich, die mit der *lactate threshold* zusammenfallen könnte (Ide et al., 2000; Kemppainen et al., 2005).
- Die Notwendigkeit der Rekrutierung des anaerob-laktaziden Stoffwechsels für eine hohe BDNF-Response wird auch durch den Umstand unterstrichen, dass Krafttraining in vielen Studien *nicht* mit einer Erhöhung der gemessenen BDNF-Level einherging (Dinoff et al., 2016; Huang et al., 2014).

- Eine aktuelle Tierstudie zeigt, dass langfristige hochintensive Ausdauerinterventionen (sowohl mit Dauer-, als auch mit Intervallmethode) zu einer signifikanten Erhöhung der Wachstumsfaktoren BDNF und GDNF (jeweils verglichen mit inaktiven Kontrolltieren) im Gehirn führen (Afzalpour et al., 2015). Im Vergleich zu den vorliegenden Humanstudien (Dinoff et al., 2016) hat diese Arbeit den Vorteil, dass die Neurotrophine direkt im Gehirn gemessen wurden (zur Problematik s. Anm. 21).
- Nicht zuletzt verdeutlichen die Ergebnisse der bisher einzigen Verhaltensstudie, die die Effekte einer längeren (zweiwöchigen) Ausdauerintervention auf die motorische Lernfähigkeit an gesunden, jungen Erwachsenen untersuchte, dass hohe Belastungsintensitäten eine entscheidende Rolle bei der Effektivierung motorischer Lernprozesse einnehmen dürften (Taubert & Krug, 2015).

Die konkrete Festlegung eines Zielbereichs der Belastungsintensität, indem besonders günstige Effekte auf die Neuroplastizität zu erwarten sind, gestaltet sich basierend auf der aktuellen Befundlage allerdings schwierig. Gesetzt den Fall, dass Laktat die Auslösung der neuromodulatorischen Effekte im Gehirn zumindest teilweise vermittelt, muss die Belastungsintensität mindestens der *lactate threshold* (definiert wie in Anm. 18) entsprechen (Lezi, Lu, Burns et al., 2013), denn erst nach Überschreiten dieser Schwelle erfolgt eine vermehrte Laktat-Aufnahme durch das Gehirn (Ide et al., 2000; Kempainen et al., 2005). Trotz der Ergebnisse insbesondere der Laborstudien, die einen annähernd linearen Zusammenhang zwischen Laktat- und BDNF-Konzentrationen vermuten lassen (s. Kap. 2.3.2.3), ist das wiederholte Training mit maximalen Belastungsintensitäten unter Umständen suboptimal, da sie zu inflammatorischen Reaktionen (Billat, Flechet, Petit, Muriaux & Koralsztein, 1999; Lucas et al., 2015) oder zu einer vermehrten Ausschüttung von Stresshormonen führen könnten, die sich ihrerseits negativ auf neuroplastische Prozesse auswirken (Cacci, Claasen & Kokaia, 2005; Inoue, Okamoto, Shibato, Lee, Matsui, Rakwal & Soya, 2015; Smith, Makino, Kvetnansky & Post, 1995). Aus Sicht des Autors sollte die Belastungsintensität einer mehrtägigen Intervention daher nicht maximal, aber dennoch hoch genug sein, um den anaerob-laktaziden Stoffwechsel deutlich zu beanspruchen.

2.4.2 Interventionsdauer und Rolle der Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit

Wie zu Beginn des Kapitels erwähnt, gilt es, die relevanten molekularen Mechanismen zu beeinflussen, die in zeitlich persistenten Änderungen in Funktion und Struktur des *Gehirns* münden. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, wie lange mindestens trainiert werden muss, damit sich solche positiven Trainingseffekte bezüglich der Neuroplastizität einstellen. Eine damit verwandte Frage ist, ob die Trainingsintervention auch effektiv hinsichtlich der Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit, die sich z.B. in Parametern wie einer höheren maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$) oder Geschwindigkeit/Leistung beim maximalen

Laktat-Steady-State (MAXLASS) niederschlagen sollte, sein muss, um neuromodulatorisch wirksam zu sein?

Unstrittig ist, dass sich morphologisch-strukturelle Anpassungen des *kardiovaskulären Systems*, wie sie nach langfristigem und systematischem Ausdauertraining mit dem Ziel einer Erhöhung der *Ausdauerleistungsfähigkeit* berichtet werden, erst nach vergleichsweise langen Zeiträumen einstellen. Bestes Beispiel hierfür ist das Sportherz, das erstmals vor über 100 Jahren perkutorisch bei Skilangläufern festgestellt wurde (Henschen, 1898, 1899) und dessen Auftreten vollends einem leistungssportlich-orientierten Ausdauertraining vorbehalten bleibt (Kindermann, 2007). Aber auch andere Adaptationen an Ausdauertraining benötigen einige Zeit. So werden bspw. 2 Monate Training für eine Erhöhung der Kapillaranzahl im Skelettmuskel, 3 Monate für die Erhöhung des Volumens des linken Herzventrikels und weitaus längere Zeiträume für eine Transformation der glykolytischen (FTG) in oxydative (FTO) Fast-Twitch-Muskelfasern angegeben (Shephard, 2000). Da die Ausdauerleistungsfähigkeit wiederum wesentlich durch das Vorhandensein solcher Adaptationen determiniert wird (Saltin & Calbet, 2006), ist nach einem relativ kurzen Interventionszeitraum auch nicht mit einer markanten Verbesserung derselben zu rechnen²³.

Ist das Vorhandensein derartiger Adaptationen (und die damit verbundenen langen Interventionszeiträume) auch konstitutiv für das Auftreten neuroplastisch-relevanter Anpassungen im Gehirn? Im Gegensatz zum kardiovaskulären System, in dem sich wesentliche strukturelle Anpassungen im Zeitraum mehrerer Wochen oder Monate (s.o.) vollziehen, scheinen sich die Adaptationsprozesse im Gehirn mit besonderer Geschwindigkeit einzustellen. So konnte die Arbeitsgruppe von Kempermann zeigen, dass die adulte Neurogenese im Hippokampus in Reaktion auf das Leben in einer stimulierenden Umwelt (*enriched environment*) durch die Vorschaltung einer nur zehntägigen Ausdauerintervention gesteigert werden kann (Fabel et al., 2009). Histologisch nachweisbare strukturelle Alterationen an Synapsen, Dendriten und Astrozyten stellten sich im PFC von frei im Laufrad trainierenden Ratten bereits nach 12 Tagen ein (Brockett et al., 2015). Übereinstimmend konnten bei Nagern mittels der MRT Strukturveränderungen nach nur einer (Sumiyoshi et al., 2014) bzw. vier Wochen (Cahill et al., 2015) Ausdauertraining berichtet werden. Der Effekt betraf besonders jene Regionen, die mit motorischen Funktionen und motorischem Lernen assoziiert sind (vgl. Anhang 1). Nach vergleichsweise kurzen Interventionszeiträumen wurden ebenfalls Veränderungen in der BDNF-Expression im Gehirn registriert (Bechara et al., 2014; Gomez-Pinilla et al., 2011; Griffin et al., 2009; Neeper et al., 1995), wobei im Rahmen einer weiteren Studie erhöhte BDNF-

²³ Allerdings vollziehen sich manche ausdauerinduzierte adaptive Prozesse in kürzeren Zeiträumen. Eine Erhöhung der diastolischen linksventrikulären Kammergröße zeigte sich echokardiographisch nach nur einer Woche Ausdauertraining (Rubal, Al-Muhailani & Rosentswieg, 1987). In einer ähnlich kurzen Zeit stellte sich eine erhöhte Aktivität wichtiger Enzyme des aeroben Stoffwechsels, darunter Pyruvat-Dehydrogenase (PDH) oder Citrat-Synthase (CS), ein (Chesley, Heigenhauser & Spriet, 1996; LeBlanc, Peters, Tunstall, Cameron-Smith & Heigenhauser, 2004; Spina et al., 1996). Ein erhöhtes Mitochondrienvolumen im Skelettmuskel konnte ebenfalls bereits nach einem sechswöchigen Ausdauertraining nachgewiesen werden (Howald, Hoppeler, Claassen, Mathieu & Straub, 1985).

Proteinwerte auch noch mehrere Tage nach Beendigung des aktiven Trainings nachzuweisen waren (Berchtold et al., 2005).

All dies spricht für eine schnelle Anpassungsfähigkeit des Gehirns in Reaktion auf kurzzeitige Ausdauerinterventionen, ähnlich derer auf motorische Lerntätigkeit (Sagi, Tavor, Hofstetter, Tzur-Moryosef, Blumenfeld-Katzir & Assaf, 2012; Taubert, Mehnert, Pleger & Villringer, 2016; Xu et al., 2009). Bedeutsam ist auch, dass die geschilderten Veränderungen in der Genexpression eine direkte Verhaltensrelevanz für kognitive Aufgaben haben, die von der Funktion des Hippokampus oder des PFC abhängen (Bechara et al., 2014; Brockett et al., 2015; Griffin et al., 2009; Vaynman et al., 2004). Die Erhöhung der motorischen Lernfähigkeit nach einer nur zweiwöchigen Ausdauerintervention beim Menschen (Taubert & Krug, 2015) könnte daher durch ähnliche epigenetische Mechanismen erklärt werden, wenngleich diese Annahme im Moment spekulativ ist.

Der Umstand, dass offensichtlich schon sehr kurze Ausdauerinterventionen positive Effekte auf die Neuroplastizität zeitigen können, spricht in Verbund mit der Tatsache, dass sich bedeutsame Adaptationen des kardiovaskulären Systems erst nach relativ langen Zeiträumen manifestieren, gegen die Annahme, dass eine hohe Ausdauerleistungsfähigkeit bzw. ihre trainingsinduzierte Verbesserung unabdingbar für eine förderliche Beeinflussung von kognitivem oder motorischem Lernen sind. Der Grund dafür könnte in der erwähnten *Heterochronizität der Anpassungsprozesse* verschiedener Organsysteme an ausdauerorientierte Trainingsreize liegen.

Diese Einschätzung ist auch in Übereinstimmung mit einer Meta-Regressionsanalyse, in der die Effektstärken mehrerer Querschnitt- und Interventionsstudien zum Thema ausgewertet wurden (Etnier, Nowell, Landers & Sibley, 2006). Die Autoren konnten *keinen* signifikanten Zusammenhang zwischen Ausdauerleistungsfähigkeit und kognitiven Leistungen finden. Darüber hinaus wurde in Bezug auf Längsschnittstudien im Prä-Post-Design festgestellt, dass Veränderungen in der Ausdauerleistungsfähigkeit Veränderungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit in negativer Richtung prädizierten. Das heißt, *kleinere* trainingsinduzierte Veränderungen in der Ausdauerleistungsfähigkeit führten zu *größeren* Effektstärken in der kognitiven Domäne und *vice versa*. Die Ergebnisse dieser Studie stützen damit ausdrücklich nicht die *cardiovascular fitness hypothesis*, derzufolge die Ausdauerleistungsfähigkeit wesentlicher Mediator der kognitiven Leistungsfähigkeit sein sollte (Etnier et al., 2006). Folgerichtig wird empfohlen, nach alternativen (physiologischen und psychologischen) Erklärungen für den positiven Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und kognitiver (sowie motorischer) Leistungsfähigkeit zu suchen (Etnier et al., 2006). In diesem Sinne wird auch in einem aktuellen Review konstatiert, dass eine Verbesserung der kardiovaskulären Fitness nur einen kleinen Anteil der Varianz von kognitiven Variablen erklärt und somit keine Grundvoraussetzung für die positiven Effekte von Ausdauerbelastungen auf die Kognition zu sein scheint (Hötting & Röder, 2013).

2.4.3 Schlussfolgerungen

Aus dieser Bestandsaufnahme des Wissens um beeinflussende Faktoren der Ausdauer-Kognition/ Motorik-Interaktion lassen sich zwei Schlussfolgerungen ziehen. Zum ersten spricht die vorliegende Evidenz dafür, dass die Rekrutierung des anaerob-laktaziden Stoffwechsels eine entscheidende Rolle für die Mediation des Effekts von Ausdauerinterventionen auf Neuroplastizität und Lernen spielt. Andererseits scheinen sich diese Neuroplastizitäts-befördernden Adaptationen in relativer Unabhängigkeit von Veränderungen in der Ausdauerleistungsfähigkeit und den mit ihr assoziierten morphologisch-strukturellen Adaptationen zu vollziehen. Eine ganze Reihe von Studien wies nach, dass Trainingszeiträume von einigen Tagen ausreichend sind, um verhaltensrelevante epigenetische Adaptationen im Gehirn hervorzurufen. Daraus folgt auch, dass Trainingsstimuli, die sich als wirksam für eine Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit erwiesen haben, nicht unbedingt auch neuromodulatorisch-relevant sind. Welche Schlussfolgerungen ergeben sich für ein neuroplastisch-wirksames Trainingsregime?

Wichtig ist vor allem die Auswahl einer geeigneten Methode, die die Beanspruchung des anaerob-laktaziden Metabolismus sicherstellt. Von den bekannten Ausdauertrainingsmethoden (Harre, 2011b) ist das *Intervalltraining*, das auch als zeitökonomische Methode zur Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit (Bacon, Carter, Ogle & Joyner, 2013; Milanovic, Sporis & Weston, 2015) und der Hirngesundheit (Lucas et al., 2015) gilt, hierfür am besten geeignet. Charakteristisch für Intervalltraining ist das intermittierende Auftreten von Belastungsphasen und Phasen aktiver Erholung oder Ruhe (Billat, 2001). Es kann mit Intensitäten durchgeführt werden, die oberhalb der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) liegen (Billat, 2001) und erlaubt damit die Akkumulation beträchtlicher Laktatwerte (Buchheit & Laursen, 2013). Im Gegensatz dazu muss die Intensität kontinuierlicher Dauerbelastungen gering genug sein, um sicherzustellen, dass die evozierten Laktatwerte *nicht* dauerhaft die IAS überschreiten (Rojas Vega, Hollmann & Strüder, 2012), da dies unweigerlich zum ermüdungsbedingten Belastungsabbruch führt. Ein nicht zu unterschätzender Nebeneffekt von intermittierenden Belastungsprotokollen ist, dass sie im Vergleich zu hochintensiven kontinuierlichen Dauerbelastungen als freudvoller empfunden werden (Kilpatrick, Greeley & Collins, 2015).

Für die Rekrutierung des anaerob-laktaziden Stoffwechsels, und damit potentiell auch für die förderliche Beeinflussung der Neuroplastizität, ist die Intervallmethode also hervorragend geeignet. Dies spiegeln auch zwei Untersuchungen wider, in denen ein direkter Vergleich der Dauer- gegen die Intervallmethode stattfand (Saucedo Marquez et al., 2015; Afzalpour et al., 2015). Im Rahmen der ersten Studie trainierten die Probanden einmalig über 20 min entweder mit intensiver Dauer- (70 % P_{max}) oder intensiver Intervallmethode (90 % P_{max} ; 1 min Belastung/1 min Erholung) (Saucedo Marquez et al., 2015). Beide Protokolle führten zu einer Erhöhung der Serum-BDNF-Konzentration im Vergleich zu einer inaktiven Kontrollgruppe, wobei jedoch ebenso eine signifikant höhere BDNF-Response in der Intervall- im Vergleich zur Dau-

ermethodengruppe festgestellt wurde. In einer Tierstudie wurde ein ähnlicher Versuchsaufbau genutzt, jedoch betrug die Dauer des Interventionszeitraums insgesamt 6 Wochen (6 Trainingseinheiten wöchentlich) und die Level der Nervenwachstumsfaktoren wurden im Gehirn statt in der Peripherie gemessen (Afzalpour et al., 2015). Auch hier zeigten sich, verglichen mit inaktiven Kontrolltieren, erhöhte Werte der Nervenwachstumsfaktoren BDNF und GDNF sowohl bei der Dauer- (80% VO₂max) als auch bei der Intervallmethode (95–100% VO₂max). Ebenfalls in Übereinstimmung mit Saucedo Marquez et al. waren die Werte beider Neurotrophine in der Intervalltrainingsgruppe höher als in der kontinuierlich trainierenden Gruppe (Afzalpour et al., 2015).

2.5 Methoden der strukturellen Magnetresonanztomographie

Wie in den Kapiteln 2.1 und 2.2 bereits deutlich wurde, ist die MRT eine exzellent geeignete Methode für Fragestellungen aus dem Bereich der kognitiven Neurowissenschaften, da sie nicht-invasiv und *in vivo* durchführbar ist. Für vorliegende Arbeit ist von Bedeutung, dass die MRT die Aufnahme hochauflösender Bilder zweier wesentlicher anatomischer Komponenten des ZNS erlaubt, nämlich der grauen und weißen Hirnsubstanz.

Die etwa 0.23 m² umfassende (Turner & Geyer, 2014) graue Hirnsubstanz (*Substantia grisea*) ist im Gehirn hauptsächlich in den Rindengebieten des Großhirns (*Cortex cerebri*) und des Kleinhirns (*Cortex cerebelli*) zu finden und beinhaltet neben Neuronen und ihren verästelten Fortsätzen (Dendriten) unter anderem Axone, Neuroglia und Blutgefäße (Braitenberg & Schüz, 1998). Daneben gibt es mit der weißen Hirnsubstanz (*Substantia alba*) noch jenen Teil des ZNS, der durch eine hohe Konzentration myelinisierter Axone charakterisiert ist und die Verbindung der verschiedenen Areale des Gehirns gewährleistet.

Zur optimalen Erfassung beider Gewebsarten werden unterschiedliche MRT-Sequenzen, also Kombinationen aus Hochfrequenzpulsen und kurzen Pulsen der Gradientenfelder, eingesetzt (Walhovd, Johansen-Berg & Karadottir, 2014).

2.5.1 T1-gewichtete Bildgebung und Morphometrie

Die Bildgebung der grauen Hirnsubstanz ist etabliert gehört zu den Standardmodalitäten des Neuroimagings. Durch Anwendung einer T1w-Sequenz ist es möglich, einen hohen Kontrast zwischen den Gewebearten des Gehirns herzustellen, womit dieses Verfahren gut für den Vergleich und/ oder die längsschnittliche Erfassung der Hirnstruktur mittels morphometrischer Methoden geeignet ist (van der Kouwe & Fischl, 2015). Korrespondierend mit einer langen T1-Relaxationszeit von Wasser und einer kurzen T1-Relaxationszeit von Fett, erscheinen Strukturen mit hohem Wassergehalt (z.B. der *Liquor cerebrospinalis*) dunkel und Strukturen mit hohem Fettgehalt (z.B. myelinhaltige Nervenfaservertrakte) hell (Gaser, 2005; Walhovd et al., 2014; Abbildung 2). Dabei wird der Bildkontrast in diesen Geweben im Wesentlichen von drei

Komponenten beeinflusst, nämlich Myelin, Eisen sowie an Makromoleküle gebundene Wasserprotonen (Draganski & Kherif, 2013).

Nach der Aufnahme des Bildes ist es möglich, regionale Unterschiede in der Hirnstruktur zwischen Probandenkollektiven und/ oder über die Zeit zu untersuchen oder mittels Regressionsanalysen neuroanatomische Korrelate verschiedener Verhaltensindizes zu ermitteln. Für diese Zielstellungen werden morphometrische Methoden eingesetzt, die auf der Idee basieren, in einem einheitlichen Raum (Koordinatensystem/ Atlas) voxelweise statistische Vergleiche struktureller Hirnbilder durchzuführen (Ashburner & Friston, 2000). Um dies zu ermöglichen, müssen die T1w-Bilder in mehreren Schritten vorverarbeitet werden (Ashburner & Friston, 2000; Ashburner & Friston, 2007; Kap. 3.1.3.1).

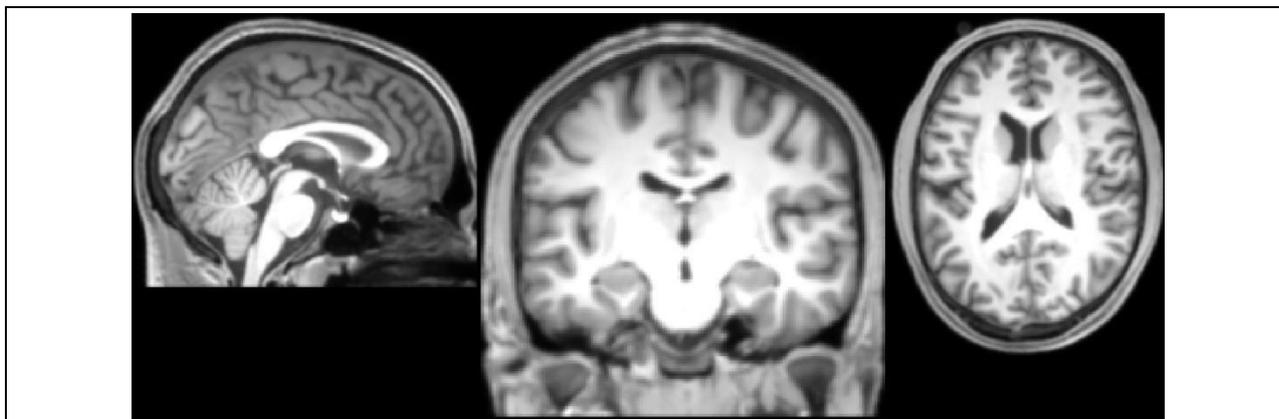


Abbildung 2: T1-gewichtetes Ganzhirnbild in sagittaler, koronarer und transversaler Schnittebene.

2.5.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung

Im Gegensatz zur grauen Hirnsubstanz kann mit konventionellen Methoden der MRT kein adäquater Bildkontrast für die weiße Substanz erreicht werden. Letztere wirkt hier eher wie eine homogene Struktur (Mori, Wakana, Nagae-Poetscher & van Zijl, 2005). Für die Bildgebung der weißen Substanz bedarf es daher spezieller Methoden wie der DWI, deren Messprinzip auf der brownischen Molekularbewegung beruht (Beaulieu, 2014; Le Bihan, Breton, Lallemand, Grenier, Cabanis & Laval-Jeantet, 1986). Bei der DWI macht man sich den Umstand zunutze, dass die Diffusion innerhalb der weißen Hirnsubstanz weitgehend *anisotrop*, also richtungsabhängig, verläuft (Moseley, Cohen, Kucharczyk, Mintorovitch, Asgari, Wendland, Tsuruda & Norman, 1990). Da die Diffusion entlang der Nervenfaservertrakte schneller verläuft als quer zu den Nervenfaservertrakten (Assaf & Pasternak, 2008), wird mittels der DWI eine Abschwächung des Signals bei paralleler Orientierung der Nervenfaservertrakte zum diffusionsempfindlichen Gradienten im Vergleich zu schräger Orientierung registriert (Moseley et al., 1990). Die biologische Grundlage dieses Phänomens liegt in dem Vorhandensein natürlicher Diffusionsbarrieren, worunter Proteinfilamente, Zellmembranen und nicht zuletzt Myelin subsumiert werden können (Beaulieu, 2014; Mori & Zhang, 2006). Zwar enthält die graue Substanz ebenfalls Axone, jedoch ist der Verlauf der Fasern hier nicht gerichtet, sondern eher knäueförmig,

weshalb das Wasser weitgehend *isotrop*, d.h. willkürlich in alle Richtungen, diffundiert (Mori et al., 2005).

Während also die Orientierung von Nervenfasern nichtinvasiv durch die Messung der Wasserdiffusion im Gehirn bestimmt werden kann, bedarf es noch eines geeigneten Modells für die objektive Beschreibung mikrostruktureller Eigenschaften der weißen Hirnsubstanz. Die meistgenutzte Methode hierfür ist die *Diffusions-Tensor Bildgebung (DTI)* (Basser, Mattiello & LeBihan, 1994), deren Prinzip es ist, die Wasserdiffusion in einer Reihe verschiedener räumlicher Richtungen zu messen und anschließend voxelweise die Form und Orientierung eines Diffusionsellipsoids (*Tensor*) anzupassen (Mori et al., 2005). Mit anderen Worten wird mit dem Einsatz der DTI angestrebt, die notwendigen Parameter zu erfassen, um diesen symmetrischen Ellipsoid in jedem Voxel des Gehirns mathematisch beschreiben zu können (Madden, Bennett, Burzynska, Potter, Chen & Song, 2012). Zu diesen Parametern zählen zum einen die sogenannten Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 , die die Länge der längsten, mittleren und kürzesten Achse des Ellipsoids bestimmen, und zum anderen die Eigenvektoren v_1 , v_2 und v_3 , die ihre Orientierung vorgeben (Mori & Zhang, 2006; Abbildung 3 und Abbildung 4).

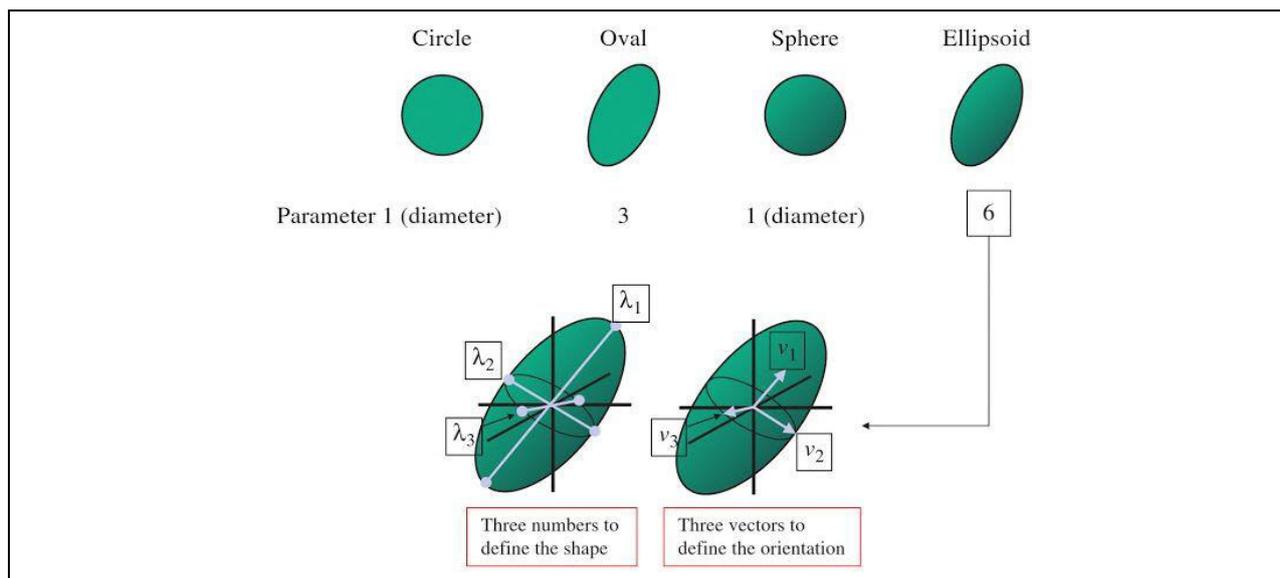


Abbildung 3: Übersicht über Parameter (Eigenwerte und Eigenvektoren), die der mathematischen Beschreibung eines Ellipsoids/ Tensors zugrunde liegen (Mori et al., 2005, p. 3).

Aus diesen sechs Parametern können diverse quantitative Skalargrößen der Diffusion abgeleitet werden (Basser & Pierpaoli, 1996; Pierpaoli & Basser, 1996), die bestimmte Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz erlauben. Dabei entspricht die Diffusion entlang der Hauptachse des Tensors (λ_1), also parallel zu den Nervenfasern, der axialen Diffusivität (λ_{\parallel}). Hingegen repräsentiert die radiale Diffusivität (λ_{\perp}), die aus dem Mittelwert der beiden kleineren Achsen (λ_2 , λ_3) berechnet wird, die Diffusion lotrecht zur Hauptachse. Aus den Eigenwerten können weitere Diffusionsindizes kalkuliert werden, wobei die mittlere Diffusivität (MD) und die fraktionale Anisotropie (FA) die geläufigsten sind. Die MD,

der Mittelwert der drei Eigenwerte, widerspiegelt die richtungsunabhängige Gesamtgröße der Wasserdiffusion. Dagegen stellt die FA mit der Formel

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (1)$$

einen Index der Richtungsgebundenheit der Wasserdiffusion, unabhängig von der Diffusionsgeschwindigkeit, dar. Bei vollständiger Isotropie (freier Wasserdiffusion) ist der FA-Wert 0, bei totaler Anisotropie (Diffusion ausschließlich entlang einer Achse) ist der FA-Wert 1 (Mori & Zhang, 2006). Die zusammenfassenden Diffusionsindizes FA und MD können i.d.R. derart interpretiert werden, dass höhere FA-Werte in Verbund mit niedrigeren MD-Werten für eine bessere Integrität der Nervenfaservertrakte stehen (Beaulieu, 2014; Tarumi & Zhang, 2015)²⁴.

Aus den mathematischen Formeln der FA und der MD folgt, dass sich ein definierter Wert dieser Parameter durch unterschiedlichste Kombinationen der drei Diffusions-Eigenwerte ergeben kann. Eine höhere Spezifität hinsichtlich des zugrundeliegenden neurobiologischen Substrats kann daher nur durch die Analyse der λ_{\parallel} und der λ_{\perp} erreicht werden. So wird angenommen, dass die λ_{\parallel} speziell in Verbindung mit morphologischen Eigenschaften der Axone (Anzahl, Dichte, Durchmesser, Verzweigtheit) steht und die λ_{\perp} eher die generelle Integrität der weißen Substanz widerspiegelt, wobei letztere zudem als sensitiver (wenngleich nicht spezifischer) Index für Myelinisierung gilt (Madden et al., 2012; Mori & Zhang, 2006; Song, Yoshino, Le, Lin, Sun, Cross & Armstrong, 2005). Trotz der relativen Unabhängigkeit der Parameter λ_{\parallel} und λ_{\perp} (Song, Sun, Ramsbottom, Chang, Russell & Cross, 2002) müssen insbesondere in Plastizitätsstudien mögliche Interaktionen zwischen beiden berücksichtigt werden (Valkanova et al., 2014), da die Myelinisierung von Fasertrakten vom Axondurchmesser reguliert wird und andererseits myelinisierende Gliazellen auch das Überleben von Axonen und deren Durchmesser beeinflussen (Zatorre et al., 2012). Schon hier sei jedoch angemerkt, dass trotz vorliegender Validierungsstudien eine Gleichsetzung der genannten Diffusionsindizes mit bestimmten neurobiologischen Korrelaten nicht möglich ist (Kap. 5.3.2). Jedoch liefern die Validierungsstudien einen evidenzbasierten Rahmen für die Interpretation von Messergebnissen.

Analog zur Morphometrie bei der T1w-Bildgebung gibt es auch Softwarelösungen für die voxelweise Auswertung der gewonnenen Diffusionsindizes in einem Standardraum. In vorliegender Untersuchung kam dabei die sog. *Trakt-basierte räumliche Statistik (TBSS)* zum Einsatz, die später näher geschildert wird (Kap. 3.1.3.2).

²⁴ Bezogen auf den Hirnstruktur-Verhaltens-Zusammenhang ist allerdings anzumerken, dass behaviorale Leistungszuwächse in Kognition und Motorik nicht zwangsläufig mit ansteigenden FA- oder abnehmenden MD-Werten assoziiert sein müssen. So zeigen Studien auch FA-Reduktionen (Imfeld, Oechslin, Meyer, Loenneker & Jäncke, 2009; Taubert et al., 2010) und MD-Anstiege (Taubert et al., 2010) mit zunehmender Expertise.

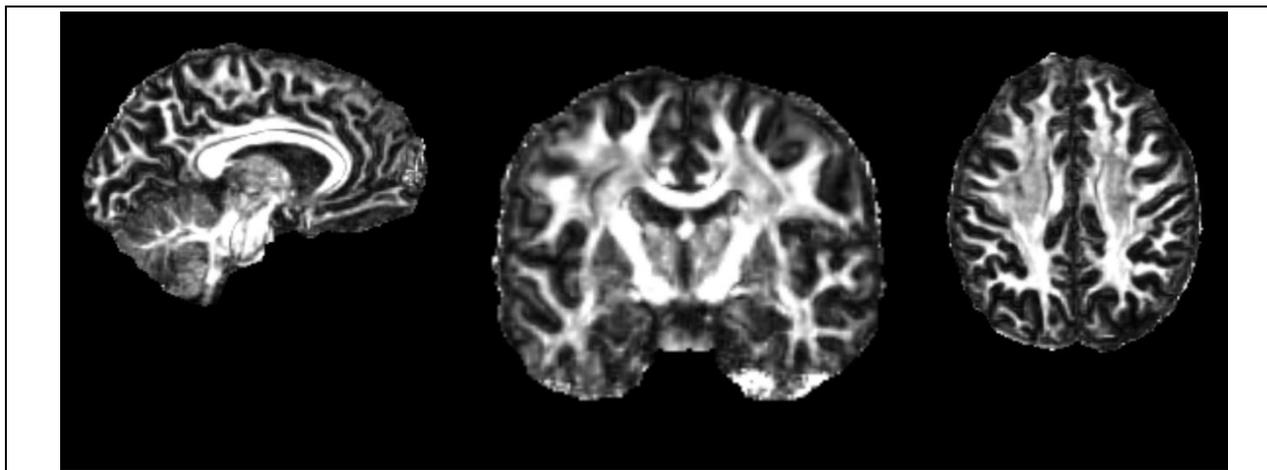


Abbildung 4: FA-Map nach der voxelweisen Anpassung der Diffusionstensoren in sagittaler, koronarer und transversaler Schnittebene.

2.6 Zusammenfassung des theoretischen Teils und Arbeitshypothesen

Den Abschluss der theoretischen Vorüberlegungen zur Arbeit bildet der Versuch einer Synthese der bisher referierten Studienergebnisse und Erkenntnisse (Kap. 2.6.1). Diese sollen nachfolgend für eine theoriegeleitete Deduktion der Arbeitshypothesen genutzt werden (Kap. 2.6.2).

2.6.1 Theorie zum Zusammenhang von Ausdauerinterventionen, Neuroplastizität und motorischer Lernfähigkeit

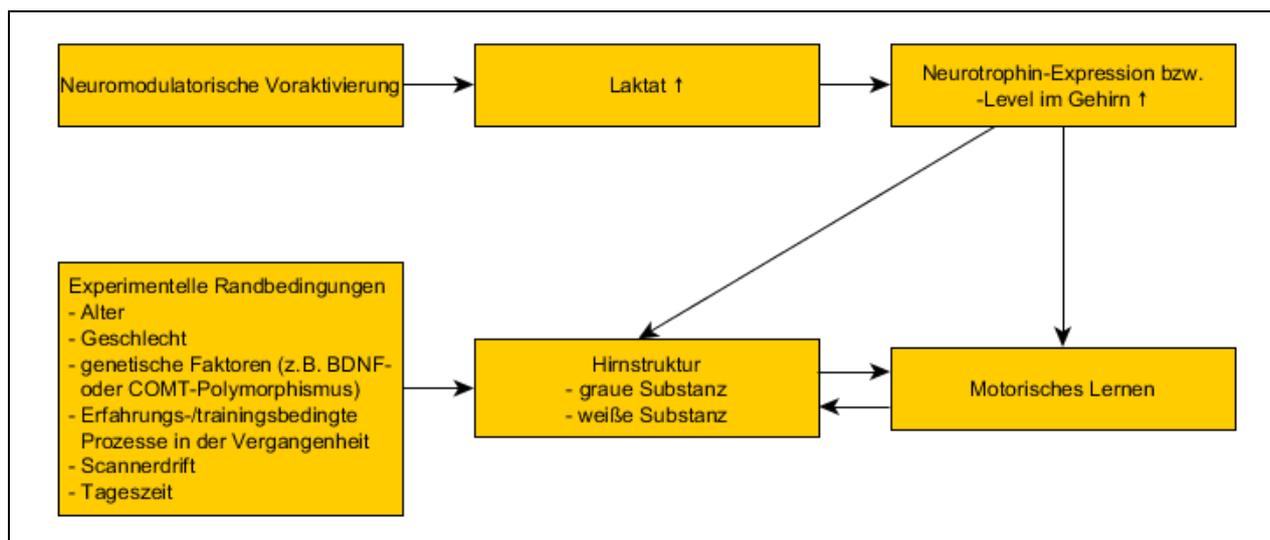


Abbildung 5: Theorie zum Zusammenhang von Ausdauerinterventionen, Neuroplastizität und motorischer Lernfähigkeit (Erläuterungen im Text).

Den Mittelpunkt der Theorie vorliegender Arbeit bildet die *Struktur der grauen und weißen Hirnsubstanz* (Abbildung 5). Die erste zentrale Prämisse ist das bidirektionale Verhältnis zwischen Hirnstruktur und motorischem Lernen.

- Die gegebene Hirnstruktur *vor* dem Beginn der aktiven Lerntätigkeit beeinflusst und begrenzt den gegenwärtig möglichen *Bereich der flexiblen Anpassung*, also der unmittelbaren *Reorganisationsfähigkeit* des Gehirns an einen Umweltreiz (Lövdén et al., 2010; Will, Dalrymple-Alford, Wolff & Cassel, 2008a; Kap. 2.2). Damit geht zumindest potentiell auch eine Begrenzung der gegenwärtig möglichen behavioralen *Leistung* einher (Lövdén et al., 2010; Tomassini et al., 2011), die sich bspw. in der Qualität des Erlernens einer koordinativ anspruchsvollen Bewegungsaufgabe manifestieren könnte. Dabei ist zu betonen, dass sich die "Ausschöpfung" des gegenwärtig möglichen Bereichs der flexiblen Anpassung natürlich auch in messbaren hirnstrukturellen Alterationen niederschlagen kann²⁵.
- Andererseits zeichnet sich das Gehirn durch seine enorme Anpassungsfähigkeit (*Plastizität*) an Umweltreize aus (Zilles, 1992; Kap. 2.1.1). Der Impetus für diese Prozesse ist nach Lövdén et al. eine Diskrepanz zwischen dem Bedarf an strukturellen Ressourcen, der sich aus der dauerhaften Interaktion mit einem bestimmten Umweltreiz ergibt, und dem gegenwärtigen (begrenzten) Bereich der flexiblen Anpassung (Lövdén et al., 2010). Ein neuer, erweiterter Bereich der flexiblen Anpassung²⁶ sollte demnach die funktionelle Konsequenz struktureller Plastizität sein (Will et al., 2008b).

Man kann also mit Zatorre et al. über dieses bidirektionale Verhältnis formulieren: "*The brain is the source of behavior, but in turn it is modified by the behaviors it produces*" (Zatorre et al., 2012, p. 528). Ähnlich lautend sind die Prämissen der dynamischen Systemtheorie, nach denen Lerner keine *tabula rasa* sind (Kelso, 1995). Vielmehr beeinflussen einerseits die vor dem Lernprozess vorhandenen Eigenschaften der Lerner die Qualität des zukünftigen Lernprozesses, andererseits werden durch den Lernprozess die bereits vorhandenen Eigenschaften der Lerner modifiziert (Kelso, 1995).

Die zweite Annahme ist, dass eine neuromodulatorische Voraktivierungsstrategie über bestimmte Signalkaskaden (Beanspruchung des anaerob-laktaziden Stoffwechsels, erhöhte Expression bzw. Level von Neurotrophenen) das motorische Lernen bzw. die motorische Lernfähigkeit beeinflusst (Kap. 2.3; 2.4). Eine erhöhte Neurotrophin-Expression bzw. erhöhte Neurotrophin-Level im Gehirn könnten wiederum das motorische Lernen auf verschiedenen Wegen beeinflussen (vgl. Bekinschtein, Oomen, Saksida & Bussey, 2011), wobei sich diese Wege

²⁵ Sowohl am Tiermodell (Sagi et al., 2012; Xu et al., 2009), als auch in Humanstudien (Sagi et al., 2012; Taubert, Mehnert, Pleger und Villringer, 2016), konnte gezeigt werden, dass sich strukturelle Alterationen des Gehirns bereits unmittelbar nach Beendigung einer Trainingseinheit nachweisen lassen.

²⁶ Natürlich sind hier auch maladaptive Prozesse denkbar, die den Bereich der flexiblen Anpassung vermindern (Lövdén, Bäckman, Lindenberger, Schaefer & Schmiedek, 2010). Da es sich in unserer Arbeit um Lernprozesse und Plastizität handelt, wird hierauf nicht weiter eingegangen.

nicht gegenseitig ausschließen, sondern auch ein simultanes Wirken (evtl. in Abhängigkeit der jeweiligen Hirnregion) denkbar ist.

- *Mediation über Hirnstruktur.* Ausdauerinduzierte Effekte auf das motorische Lernen könnten über *neuronale* und *nichtneuronale* Strukturveränderungen des Gehirns, bspw. im Bereich der Dendriten, Astrozyten, Nervenfasern oder Blutgefäße, vermittelt werden (u.a. Brockett et al., 2015; Fahimi et al., 2017; Isaacs et al., 1992; McKenzie et al., 2014; Simon et al., 2011; Stranahan et al., 2007, s. Kap. 2.1.2). Hierbei ist davon auszugehen, dass das Wirken bestimmter Wachstumsfaktoren wie BDNF unabdingbar für diese Prozesse ist (Kap. 2.3.2.4).
- *Hirnstruktur-unabhängige Mediation.* Des Weiteren ist es denkbar, dass die Effekte der Ausdauerintervention auf das motorische Lernen unabhängig von ausdauerinduzierten strukturellen Alterationen vermittelt werden. Hierunter sind v.a. Adaptationen zu nennen, die nicht mittels hochauflösender struktureller MRT detektierbar sind. So konnte z.B. in einer Interventionsstudie mit älteren Erwachsenen gezeigt werden, dass sich eine trainingsinduzierte Veränderung der Durchblutung des Hippokampus (ohne Mediation über das hippocampale Volumen) direkt auf Gedächtnisfunktionen auswirkt (Maass, Duzel, Goerke, Becke, Sobieray, Neumann, Lovden, Lindenberger, Backman, Braun-Dullaeus, Ahrens, Heinze, Muller & Duzel, 2015). Ebenso könnten die bereits geschilderten epigenetischen Effekte auf die BDNF-Expression bzw. erhöhte BDNF-Level im Gehirn *per se* zukünftige Lernprozesse begünstigen (Bechara et al., 2014; Griffin et al., 2009; Vaynman et al., 2004). In diesem Sinne spekulieren Berchtold et al., dass Ausdauerinterventionen ein "molekulares Gedächtnis" für die BDNF-Expression herausbilden könnten, das eine verbesserte Enkodierung und Konsolidierung neuer Informationen ermöglicht (Berchtold et al., 2005; vgl. auch Korol et al., 2013). Ist die BDNF-Expression in Reaktion auf einen Lernreiz optimiert, so ist auch vorstellbar, dass dieser Prozess mit den für die langfristige Speicherung des Gelernten notwendigen Vorgängen struktureller Neuroplastizität interagiert, dass er also zukünftige lerninduzierte strukturelle Neuroplastizität befördert.

Ebenfalls zu beachten sind eine Reihe von Randbedingungen in der experimentellen Situation (Abbildung 5), die so weit als möglich standardisiert werden müssen, damit es zu einer kontrollierten Wechselwirkung der abhängigen und unabhängigen Variablen kommen kann (*experimentelle Bedingungskonstanz*). Auf sie wird im Abschnitt *Methodenkritik* (Kap. 5) näher eingegangen.

2.6.2 Allgemeine Forschungshypothesen

Basierend auf den eben dargelegten theoretischen Positionen zur Arbeit wurden mehrere allgemeine Forschungshypothesen deduziert (Popper, 1935). Der Fokus des nachfolgenden

Abschnitts liegt auf einer theoretisch begründeten Formulierung der einzelnen Hypothesen, während die Operationalisierung und das genaue Vorgehen der statistischen Hypothesenprüfung in den Methodenkapiteln zur Quer- (Kap. 3.1.4) bzw. Längsschnittstudie (Kap. 4.1.4) dargelegt ist. Die hauptsächliche Fragestellung vorliegender Arbeit, nämlich die Untersuchung des Effekts einer kurzzeitigen neuromodulatorischen Voraktivierung auf den motorischen Lernprozess samt der Identifizierung entsprechender vermittelnder neurobiologischer Wirkmechanismen, wurde schrittweise mit einem Komplex an Hypothesen (4-6) bearbeitet.

Eine zentrale Prämisse der theoretischen Positionen ist der Zusammenhang zwischen der Hirnstruktur und dem Verhalten. So wird angenommen, dass die strukturelle Beschaffenheit der grauen und weißen Hirnsubstanz *vor* der Aufnahme des Lernprozesses den möglichen Bereich der flexiblen Anpassung und damit den zukünftigen Lernerfolg einer komplexen Bewegungsaufgabe beeinflusst (Lövdén et al., 2010; Will et al., 2008b). In der Tat konnten diese strukturellen Parameter in bisherigen Studien mehrfach erfolgreich für eine Prädiktion der zukünftigen Fertigungsakquisition genutzt werden (Kap. 2.2.2; Tabelle 1). Da jedoch der gegenwärtige Kenntnisstand zu hirstrukturellen Korrelaten komplexer Bewegungsfertigkeiten begrenzt ist, wird eine ungerichtete Zusammenhangshypothese aufgestellt, die im Rahmen der *Querschnittstudie* (Kap. 3) überprüft werden soll.

Hypothese 1: Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Beschaffenheit der grauen und weißen Hirnsubstanz vor dem Beginn des motorischen Lernprozesses und Verhaltensindizes der Akquisition einer komplexen Ganzkörperbewegung.

Im Rahmen der anschließenden *Längsschnittstudie* (Kap. 4) erfolgt die Untersuchung der Effekte einer Ausdauerintervention auf den motorischen Lernprozess mitsamt dem Versuch, neurobiologische Korrelate der postulierten Interaktion zu identifizieren.

In den theoretischen Ausführungen wurde die Position vertreten, dass die *Belastungsintensität* eine entscheidende Rolle für die Vermittlung des neuroplastischen Effekts von Ausdauerinterventionen einnimmt. Dies legen einerseits die Ergebnisse bereits vorliegender Studien nahe (Taubert & Krug, 2015), andererseits lässt sich der vermutete Zusammenhang auch neurobiologisch begründen (Kap. 2.3). Für vorliegende Arbeit, in dem ein untrainiertes Probandenkollektiv getestet wird, ist von Relevanz, dass die Intervention ausreichend intensiv ist, um den erwünschten neuroplastischen Effekt hervorzurufen. Andererseits sollte die Intervention nicht zu intensiv gestaltet werden, um unerwünschte Resultate wie inflammatorische Reaktionen oder Stress- und Ermüdungseffekte zu vermeiden, da sich diese Faktoren negativ auf die Neuroplastizität auswirken könnten (Billat et al., 1999; Cacci et al., 2005; Inoue et al., 2015; Smith et al., 1995; Wagner et al., 2015). Daher ist zu prüfen, ob die Intervention diesen Kriterien genügt. Folgende globale Hypothese kann formuliert werden, für deren Bestätigung zwei Sub-Hypothesen geprüft werden müssen.

Hypothese 2: Das Belastungsgefüge der Ausdauerintervention ist neuromodulatorisch-wirksam und hat keine negativen Auswirkungen auf Parameter des vegetativen Nervensystems.

Hinsichtlich eines neuromodulatorisch-wirksamen Belastungsgefüges wurde die Überlegung formuliert, dass die Intensität mindestens der *lactate threshold* entsprechen muss, um eine Mehraufnahme von Laktat in das Gehirn abzusichern (Ide et al., 2000; Kemppainen et al., 2005). Da vorliegende Studien jedoch auch indizieren, dass ein positiver Zusammenhang zwischen Belastungsintensität bzw. Laktatwerten und der neuroplastischen Response (z.B. BDNF-Expression oder zirkulierende BDNF-Level) existiert (Coco et al., 2013; Huang et al., 2014; Knaepen et al., 2010; Lezi, Lu, Selfridge et al., 2013; Yang et al., 2014), wird eine Rekrutierung des anaerob-laktaziden Stoffwechsels für vorteilhaft erachtet.

Sub-Hypothese 2.1: Die Intervention führt zu einer Beanspruchung des anaerob-laktaziden Stoffwechsels.

Eine Einschätzung darüber, ob die Trainingsintervention zu Stress- oder Ermüdungseffekten führte (*Overreaching*), kann durch die Erfassung von Parametern der autonomen Funktion, wie z.B. der Herzfrequenzvariabilität (HRV), erfolgen (Pomeranz, Macaulay, Caudill, Kutz, Adam, Gordon, Kilborn, Barger, Shannon & Cohen, 1985). Generell gilt eine HRV-Abnahme als Symptom des *Overreaching*, da mit ihr i.d.R. ein verstärkter Sympathikotonus einhergeht (Hottenrott, Hoos & Esperer, 2006; Pichot, Roche, Gaspoz, Enjorlas, Antoniadis, Minini, Costes, Busso, Lacour & Barthelemy, 2000).

Sub-Hypothese 2.2: Die Trainingsintervention hat keine negativen Auswirkungen auf Parameter des vegetativen Nervensystems.

Im Gegensatz zur älteren Population sind die Effekte von Ausdauerinterventionen auf die Struktur des Gehirns junger Erwachsener vergleichsweise wenig erforscht (Kap. 2.1.2). Im theoretischen Teil der Arbeit wurde die Position vertreten, dass bereits relativ kurzzeitige Ausdauerinterventionen ausreichend sind, um plastizitätsrelevante Veränderungen der Genexpression im ZNS hervorzurufen. Diese Veränderungen sollten sowohl den in Tier-, als auch in Humanstudien gefundenen ausdauerinduzierten strukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns zugrundeliegen (Kap. 2.3.2). Diese Annahmen fließen in folgende Unterschiedshypothese ein.

Hypothese 3: Eine zweiwöchige neuromodulatorische Voraktivierung führt im Vergleich einer inaktiven Kontrollgruppe zu Strukturveränderungen der grauen und weißen Hirnsubstanz.

Hypothese 3 soll einerseits mit einem ROI-Ansatz, andererseits mittels explorativer VBM bzw. TBSS, d.h. ohne explizite räumliche Vorannahmen hinsichtlich zu erwartender Effekte, getestet werden (vgl. Malchow et al., 2016). Die grundsätzliche Idee von ROI-Analysen ist es, basierend auf Vorwissen aus anderen Studien räumlich spezifische Hypothesen zu testen. Dies ermöglicht eine höhere Sensitivität für die Detektion eines wahren Effekts und verringert die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 2. Art (β -Fehler). In vorliegender Arbeit werden als ROIs jene Regionen deklariert, die entweder konsistent in der Literatur im Zusammenhang mit neuroplastischen Effekten von Ausdauerinterventionen berichtet wurden und/ oder die von potentieller Relevanz für motorische Lernprozesse sind. Diesen Kriterien folgend wurden in der grauen Hirnsubstanz der Hippokampus (Erickson et al., 2011; Sehm et al., 2014; Thomas et al., 2016; Wagner et al., 2015), der *Gyrus frontalis inferior* (Rottensteiner et al., 2015; Seidler, 2010; Ergebnisse der Querschnittstudie vorliegender Arbeit) und der M1 (Anderson et al., 2002; Kleim, Cooper & VandenBerg, 2002; Rhyu et al., 2010; Sumiyoshi et al., 2014; Taubert et al., 2016) sowie in der weißen Hirnsubstanz der *Forceps minor*, das linke SLF und der linke CST (Svatkova et al., 2015) als ROIs definiert.

Aus der aufgearbeiteten Literatur geht nicht nur hervor, dass sich durch Ausdauerinterventionen epigenetische Veränderungen im ZNS einstellen, sondern auch, dass letztere funktionell relevant sind und mit Kognition und Lernen interagieren (u.a. Brockett et al., 2015; Griffin et al., 2009; Quirié et al., 2012; Vaynman et al., 2004; Kap. 2.3.2.4). Erste Verhaltensstudien stützen die Annahme, dass dies auch für den Bereich der Motorik relevant sein könnte (Buitrago et al., 2004; Taubert & Krug, 2015; Kap. 2.3.1). Unter der Voraussetzung, dass ein positiver Transfereffekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf nachfolgende motorische Lernprozesse existiert (Adkins et al., 2006; Kleim & Jones, 2008), könnte dieser theoretisch auf zwei Wegen erfolgen (vgl. Kap. 2.6.1).

Es könnte einerseits zu einer *Erweiterung des Bereichs der flexiblen Anpassung* kommen (Lövdén et al., 2010). Dies würde einer Beeinflussung der während einer Trainingseinheit im ZNS ablaufenden Prozesse entsprechen (*online learning* nach Dayan und Cohen, 2011). Entscheidend hierfür könnte z.B. sein, dass Ausdauerinterventionen die Schwelle für die Induktion der LTP herabsetzen können (Farmer, Zhao, van Praag, Wodtke, Gage & Christie, 2004), potentiell verbunden mit einer schnellen und flexiblen Anpassung an neue Umweltreize. In diesem Sinne könnten sich auch ausdauerinduzierte makrostrukturelle Veränderungen, wie beispielsweise eine Erhöhung der Integrität der weißen Substanz in motorisch relevanten Arealen (McKenzie et al., 2014; Svatkova et al., 2015), positiv auf das *online learning* auswirken, da die Signalübertragung innerhalb des Gehirns schneller und/ oder koordinierter erfolgen könnte (Fields, 2015). Weitere Faktoren, wie z.B. eine erhöhte Synapsenzahl oder ein vermehrtes

Vorhandensein von Astrozyten, könnten ebenfalls zu einer erhöhten Reorganisationsfähigkeit des Gehirns beitragen (Brockett et al., 2015; Fahimi et al., 2017; Li et al., 2005; Saur et al., 2014; Stranahan et al., 2007). Da es im Zuge der neuronalen Aktivität während der Aneignung der Fertigkeit nicht zuletzt auch zu einem erhöhten Energie- und Nährstoffbedarf des Gehirns kommt, der durch die neurovaskuläre Kopplung befriedigt wird (Kwong, Belliveau, Chesler, Goldberg, Weisskoff, Poncelet, Kennedy, Hoppel, Cohen & Turner, 1992; Ogawa, Tank, Menon, Ellermann, Kim, Merkle & Ugurbil, 1992), sind Adaptationen der Blutgefäße ebenfalls von potentieller Bedeutung (Ding, Li, Zhou, Rafols, Clark & Ding, 2006; Isaacs et al., 1992; McCloskey et al., 2001; Pereira et al., 2007; Swain et al., 2003). Dies wird auch durch die Ergebnisse einer taskbasierten fMRT-Studie deutlich, in der ein signifikanter Anstieg des BOLD-Signals in motorischen Netzwerken nach einer sechswöchigen Ausdauerintervention während einer (nicht-motorischen) Gedächtnisaufgabe festgestellt werden konnte (Wagner, Herbsleb, La Cruz, Schumann, Kohler, Puta, Gabriel, Reichenbach & Bar, 2017). Nach Meinung der Autoren könnte der trainingsinduzierte Anstieg des BOLD-Signals auf eine erhöhte kortikale Erregbarkeit bzw. einen erhöhten zerebralen Blutfluss hindeuten (Wagner et al., 2017).

Andererseits könnten auch jene Prozesse beeinflusst werden, die vor allem für die Stabilisierung des Gelernten im Gedächtnis verantwortlich sind (*offline learning* nach Dayan und Cohen, 2011). Zu ihnen gehören die strukturellen Reorganisationsprozesse an der Synapse, die gebunden sind an Genexpression und *de novo* Proteinbiosynthese (Kandel, 2001; Kleim et al., 2003; Luft et al., 2004) und die hauptsächlich im Zeitraum *nach* der Interaktion mit dem Umweltreiz stattfinden (Lamprecht & LeDoux, 2004). Diese Prozesse sind energieaufwändig und gehen Hand in Hand mit Anpassungen der Neuroglia und Blutgefäße (Magistretti, 2006; Markham & Greenough, 2004). Ist jedoch schon vor dem Lernprozess eine verbesserte Blutversorgung oder ein vermehrtes Vorhandensein bestimmter Neuroglia (z.B. Astrozyten) etabliert (s.o.), so könnte dies zu einem fruchtbaren Milieu für nachfolgende lerninduzierte neuronale Änderungen beitragen (Adkins et al., 2006). In diesem Sinne könnten sich auch Anpassungen im Bereich der Mitochondrien (Bayod et al., 2011; Steiner et al., 2011) oder der vermehrten Speicherung von Energieträgern wie Glykogen (Matsui et al., 2012) als förderlich für die strukturelle Reorganisation der Synapsen erweisen.

Wie aus dieser Zusammenstellung deutlich wird, ist es möglich, dass dieselben Adaptationsprozesse an Ausdauerbelastungen (bspw. im Bereich der Blutgefäße) sowohl *online*, als auch *offline learning* gleichermaßen beeinflussen. Dazu gehören auch Alterationen in der Expression oder den Levels von Nervenwachstumsfaktoren wie BDNF, der als bedeutende molekulare Schnittstelle für die Vermittlung ausdauerinduzierter neuroplastischer Effekte auf Kognition und Motorik gilt (Klintsova et al., 2004).

Unabhängig davon, ob durch die Intervention stärker das *online* und/ oder das *offline learning* beeinflusst wird, sollten sich die Effekte aus behavioraler Sicht in einem optimierten motorischen Lernprozess widerspiegeln. Daraus ergibt sich folgende Unterschiedshypothese.

Hypothese 4: Eine zweiwöchige Ausdauerintervention führt zu einer höheren Lernleistung einer komplexen motorischen Fertigkeit der voraktivierten Gruppe im Vergleich zu einer Gruppe ohne Voraktivierung.

Kann tatsächlich davon ausgegangen werden, dass die voraktivierte Gruppe eine höhere Lernleistung aufweist, so ist nach der neurobiologischen Grundlage dieses Effekts zu fragen. Entsprechend liegt das Hauptziel vorliegender Arbeit in der Identifikation neuronaler Korrelate der ausdauerinduzierten Beeinflussung motorischer Lernprozesse mittels der sMRT. Eine entscheidende Frage, die sich in diesem Zusammenhang stellt, ist jene nach der Vermittlung des neuroplastischen Effekts von Ausdauerinterventionen. Zu dieser Problematik wurde bereits diskutiert (Kap. 2.6.1), dass die Mediation entweder *in Abhängigkeit* oder *in Unabhängigkeit* ausdauerinduzierter neuronaler und nicht-neuronaler Strukturänderungen erfolgen könnte (wobei beide Wege natürlich auch gemeinsam auftreten können).

In der ersten sich ergebenden Mediationshypothese (Hypothese 5) wird also davon ausgegangen, dass der Effekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die motorische Lernleistung über ausdauerinduzierte Strukturveränderungen vermittelt wird.

Hypothese 5: Der Effekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die motorische Lernleistung wird über ausdauerinduzierte Alterationen der Hirnstruktur vermittelt.

Zudem besteht die Möglichkeit, dass der Effekt einer neuromodulatorischen Voraktivierung auf die motorische Lernleistung durch einen Mechanismus vermittelt wird, der unmittelbar nach Beendigung der Ausdauerintervention nicht im MRT nachweisbar ist, der jedoch später in der Phase des Lerntrainings durch eine Interaktion mit dem koordinativ-motorischen Reiz wirksam wird (Kap. 2.6.1). Unter der Voraussetzung, dass das Wirksamwerden dieser Adaptationen erst im Zuge des Lernprozesses erfolgt, könnte ein akzelerierter Zeitverlauf der Plastizität die Folge sein. Eine implizite Annahme von Hypothese 6 ist also, dass alle Lerner der Ganzkörper-Balancieraufgabe gewisse Phasen der Plastizität durchlaufen und dass sich interindividuelle Leistungsunterschiede aus der unterschiedlichen Geschwindigkeit des Durchlaufens dieser Phasen heraus begründen lassen (vgl. Taubert et al., 2012). Folgerichtig ist zu vermuten, dass dieser Prozess bei den voraktivierten Versuchspersonen qualitativ andersartig, d.h. *schneller*, als bei den nicht-voraktivierten Probanden verläuft.

Hypothese 6: Der Effekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die motorische Lernleistung wird über einen unterschiedlichen Zeitverlauf der Plastizität zwischen den Gruppen vermittelt.

3 Querschnittstudie

3.1 Untersuchungsmethodik

3.1.1 Untersuchungsdesign

Das forschungsleitende Interesse der ersten Hypothese war die Fragestellung, ob die strukturelle Beschaffenheit der grauen und weißen Hirnsubstanz vor der Aufnahme des Lernprozesses den zukünftigen Lernerfolg einer komplexen Bewegungsaufgabe beeinflusst. Um dieser Frage nachzugehen, wurde eine retrospektive Querschnittstudie konzipiert und durchgeführt.

Dabei bedeutet retrospektiv, dass für diese Studie Verhaltens- und MRT-Daten genutzt wurden, die in der Vergangenheit im Rahmen verschiedener Projekte des MPI erhoben wurden und deren Resultate z.T. veröffentlicht sind (Kaminski, Hoff, Sehm, Taubert, Conde, Steele, Villringer & Ragert, 2013; Taubert et al., 2010). Die Zusammenfassung dieser Datensätze ermöglichte es, eine hohe statistische Power zu erreichen, um so die Assoziation zwischen Hirnstruktur und Verhalten angemessen untersuchen zu können.

Der erste Schritt bestand in einer Recherche in der internen Datenbank des MPI nach mehreren Kriterien (Abbildung 6). So musste erstens ein kompletter und vergleichbarer Datensatz einer Trainingseinheit (TE) auf dem Stabilometer vorliegen (Kap. 3.1.3.4), es musste sich zweitens um junge, gesunde Rechtshänder zwischen 18 und 35 Jahren beiderlei Geschlechts handeln und drittens musste ein von Artefakten freier T1w- oder DWI-Datensatz vorliegen, der in einem Zeitraum von ≤ 2 Jahren vor der TE erhoben wurde.

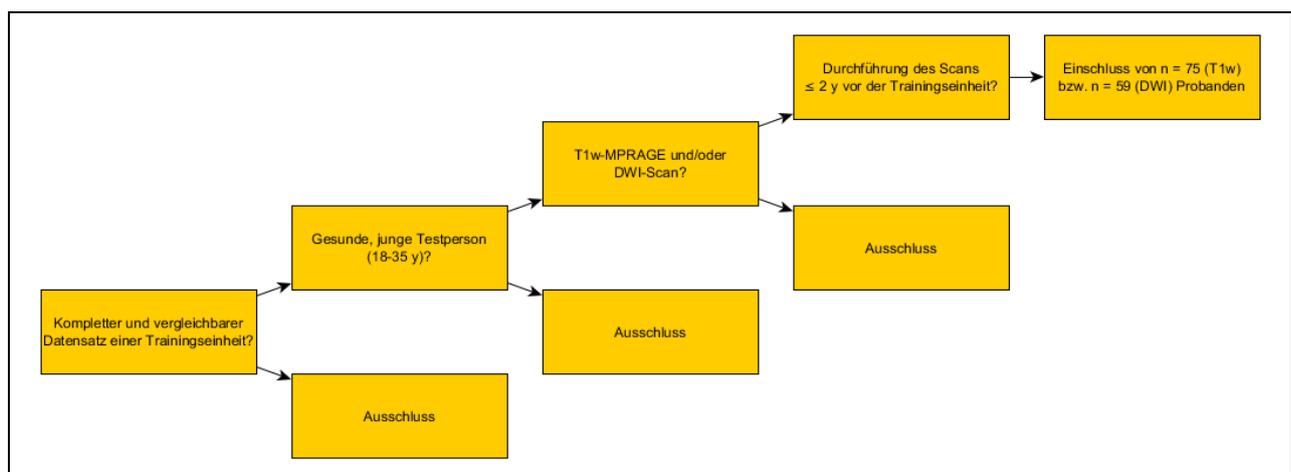


Abbildung 6: Entscheidungsbaum zum Einschluss von Probanden in die Querschnittstudie.

3.1.2 Stichprobe

Nach Abschluss der Datenbankrecherche konnten $n = 75$ rechtshändige VP (34 ♀, 41 ♂) in die Assoziationsstudie der grauen Hirnsubstanz mit dem Verhalten eingeschlossen werden. Die von den Probanden berichtete sportliche Aktivität betrug ≤ 2 h/ Woche.

Tabelle 2: Deskriptive Statistiken des Datensatzes der Probanden mit T1-gewichtetem Datensatz.

| | <i>M (SD)</i> | <i>Mdn (IQR)</i> |
|-----------------------------------------------------|----------------|------------------|
| Alter (y) | 25.77 (3.32) | 25 (5) |
| Körperhöhe (m) | 1.74 (0.08) | 1.73 (0.13) |
| Körpergewicht (kg) | 68.8 (11.5) | 67 (15) |
| BMI (kg/cm²) | 22.68 (2.68) | 22.15 (2.82) |
| Δ Scan-TE (d)²⁷ | 131.4 (219.73) | 0 (171) |
| Lateralkoeffizient (Oldfield, 1971) | 90.03 (13.21) | 100 (17) |

Für die weiße Hirnsubstanz wurden $n = 59$ VP (27 ♀, 32 ♂) identifiziert, die allen Einschlusskriterien entsprachen (sportliche Aktivität ebenfalls ≤ 2 h/ Woche).

Tabelle 3: Deskriptive Statistiken des Datensatzes der Probanden mit diffusionsgewichteten Datensatz.

| | <i>M (SD)</i> | <i>Mdn (IQR)</i> |
|--------------------------------------------|-----------------|------------------|
| Alter (y) | 25.61 (3.31) | 25 (5.0) |
| Körperhöhe (m) | 1.74 (0.09) | 1.74 (0.13) |
| Körpergewicht (kg) | 68.89 (11.43) | 68 (16.0) |
| BMI (kg/cm²) | 22.81 (2.84) | 22.21 (2.89) |
| Δ Scan-TE (d) | 100.14 (154.65) | 0 (147.0) |
| Lateralkoeffizient (Oldfield, 1971) | 91.47 (13.02) | 100 (13.0) |

3.1.3 Untersuchungsmethoden/Messinstrumente

3.1.3.1 Erhebung und Präprozessierung der T1-gewichteten Bilder

Alle Datensätze wurden mit der Sequenz T1-MPRAGE (Mugler & Brookeman, 1990) an ein und demselben Gerät (*Siemens TRIO*, MPI Leipzig) erhoben. Auf eine exakte Darstellung der Sequenzparameter wird in Folge verzichtet, da sie je nach Anwenderpräferenz der jeweiligen Studie variieren konnten. Allerdings handelt es sich bei der T1-MPRAGE um eine Standardsequenz, sodass kleinere studienspezifische Modifikationen die Vergleichbarkeit der Da-

²⁷ Abstand zwischen MRT-Scan und der TE auf dem Stabilometer in Tagen.

ten nicht beeinträchtigen sollten²⁸. Der wesentlichste Unterschied zwischen den Datensätzen war die jeweils eingesetzte Kopfspule (*32-Kanal-Spule*: $n = 56$; *12-Kanal-Spule*: $n = 19$), für deren Einfluss in den statistischen Analysen korrigiert wurde (Streitbürger, Pampel, Krueger, Lepsien, Schroeter, Mueller & Möller, 2014).

Die so erhobenen T1w-Datensätze wurden unter Nutzung des Softwarepakets *SPM 8* (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL, London, UK) mit der *VBM 8 Toolbox* (Christian Gaser, Universität Jena) unter einer *Matlab*-Oberfläche (Mathworks, Sherborn, MA, USA) weiterverarbeitet. Neben der Inhomogenitätskorrektur begann die Verarbeitung mit der semi-quantitativen *Gewebs-Segmentierung*, bei der der Anteil der unterschiedlichen Gewebearten (GM, WM, CSF) approximiert wurde. Dies geschah durch die Registrierung auf *tissue probability maps*, die *a priori* Informationen über die Gewebeklassen in jedem Voxel des Gehirns enthalten (Ashburner & Friston, 2005). Mithilfe von Methoden der Bayes-Statistik werden die Vorinformationen in den *tissue probability maps* mit den Voxelintensitäten des Bildes kombiniert und die finalen Partialvolumina für GM, WM und CSF abgeleitet (Ashburner & Friston, 2005). Das Partialvolumen des zu analysierenden Gewebes, im vorliegenden Fall der grauen Hirnsubstanz, wurde anschließend an einen stereotaktischen Raum angepasst (*räumliche Normalisierung* in den MNI152-Raum), sodass trotz interindividueller anatomischer Differenzen (und in Abhängigkeit der Qualität der Normalisierung) ein definierter Voxel dieselbe anatomische Struktur in den unterschiedlichen Gehirnen der Stichprobe repräsentieren sollte (Gaser, 2005). Hierfür wurde eine hochdimensionale Registrierungsprozedur angewendet (DARTEL), bei der nur sehr kleine Unterschiede zwischen dem *MNI-152-Template* im Normalraum und den individuellen Ganzhirnbildern verbleiben (Ashburner, 2007; Ashburner & Friston, 2009). Die Informationen über die ursprünglichen interindividuellen Unterschiede werden in den *Deformationsfeldern* gespeichert. Durch die *Modulation*, d.h. die Multiplikation der normalisierten Gewebsegmente (z.B. der grauen Hirnsubstanz) mit der Jacobi-Determinante des Deformationsfeldes, können die normalisierungsbedingten lokalen geometrischen Transformationen wie Vergrößerung oder Stauchung kompensiert werden (*nonlinear-only modulation*), sodass die interindividuellen Volumenunterschiede im Normalraum erhalten bleiben (Kurth, Gaser & Luders, 2015). Abschließend erfolgte das *Smoothing* der Daten durch die Anwendung eines räumlichen Glättungsfilters (Gauß'scher Isotropkernel) von 8 mm FWHM ($\approx 3,4 \sigma$) (Ashburner & Friston, 2007).

3.1.3.2 Erhebung und Präprozessierung der diffusionsgewichteten Bilder

Alle diffusionsgewichteten Datensätze wurden mit einer Doppelspinecho-Sequenz erfasst (Reese, Heid, Weisskoff & Wedeen, 2003). Auch hier waren die für die Vergleichbarkeit der Daten maßgeblichen Parameter zwischen den Studien identisch. Dies betraf insbesondere Feldstärke (3 T), Kopfspule (32-Kanal), Echozeit (100 ms), Voxelauflösung ($1.71875 \times 1.71875 \times$

²⁸ Nochmals sei erwähnt, dass alle Datensätze am selben Gerät erhoben wurden, sodass die Einschränkungen, denen die Anwendung der MPRAGE-Sequenz im Rahmen von Multicenter-Studien unterliegt, hier nicht vorliegen.

1.7 mm [no gap]) sowie die Anzahl der axialen Schichten (88), der gemessenen Richtungen (60) und der b0-Bilder (7).

Im Unterschied zu den T1w-Datensätzen erfolgte die Datenerhebung an drei Scannern, wobei es sich einmal um einen *Siemens TRIO* (MPI Leipzig), an dem die meisten Scans durchgeführt wurden ($n = 52$), sowie in zwei Fällen um Scanner des Fabrikats *Siemens VERIO* an verschiedenen Standorten in Leipzig ($n = 4$ und $n = 3$) handelte. Da sowohl die Intra- als auch die Interscanner-Reliabilität für die DWI als gut gelten (Grech-Sollars, Hales, Miyazaki, Raschke, Rodriguez, Wilson, Gill, Banks, Saunders, Clayden, Gwilliam, Barrick, Morgan, Davies, Rositer, Auer, Grundy, Leach, Howe, Peet & Clark, 2015; Pfefferbaum, Adalsteinsson & Sullivan, 2003; Vollmar, O'Muircheartaigh, Barker, Symms, Thompson, Kumari, Duncan, Richardson & Koepp, 2010), erscheint eine Zusammenfassung der Daten von mehreren Scannern gerechtfertigt. Für einen eventuellen Effekt der unterschiedlichen installierten Softwarepakete (*syngo B15*: $n = 36$; *syngo B17*: $n = 23$) wurde in den statistischen Analysen korrigiert (persönliche Mitteilung A. Anwander, MPI Leipzig).

Nach einer Inspizierung auf Artefakte erfolgte die Vorverarbeitung der Daten basierend auf den Softwarepaketen *LIPSIA* (Lohmann, Müller, Bosch, Mentzel, Hessler, Chen, Zysset & Cramon, 2001) und *FSL* (Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, 2015; Smith, Jenkinson, Woolrich, Beckmann, Behrens, Johansen-Berg, Bannister, Luca, Drobnjak, Flitney, Niazy, Saunders, Vickers, Zhang, Stefano, Brady & Matthews, 2004) mittels einer speziellen in-house-Pipeline des MPI Leipzig. Für jeden Datensatz wurde zunächst die Hirnextrahierung (mithilfe eines T1w-Scans der jeweiligen VP) vorgenommen, gefolgt von einer Ko-Registrierung in den Talairach-Raum (Talairach & Tournoux, 1988) sowie einer Berechnung von Parametern für die Bewegungskorrektur unter Zuhilfenahme der Bilder ohne Diffusionswichtung (b0-Bilder). Die errechneten Parameter für die Bewegungskorrektur wurden dann angewendet und mit einer globalen Registrierung auf den T1w-Scan verbunden, wobei eine Korrektur der Gradientenrichtung erfolgte. Anschließend wurde für jeden Voxel ein Diffusionstensor angepasst und die DTI-Skalarindizes errechnet (Basser & Pierpaoli, 1996; s. Kap. 2.5.2).

Ziel und Prinzip der nachfolgenden TBSS (Smith, Jenkinson, Johansen-Berg, Rueckert, Nichols, Mackay, Watkins, Ciccarelli, Cader, Matthews & Behrens, 2006) ist es, die DTI-Skalarindizes jedes Probanden auf ein einheitliches Skeleton zu projizieren, das jene Trakte der weißen Substanz repräsentiert, die allen Probanden gemein (also invariant) sind. Nachfolgend wird diese Methode basierend auf den Angaben der Entwickler näher geschildert (Smith et al., 2006)²⁹.

Im ersten Schritt wurden *cost functions* für die hochdimensionale (nichtlineare) Registrierung der FA-Daten aller Probanden untereinander erstellt und jener Datensatz identifiziert, auf

²⁹ Die Verarbeitung erfolgte weiterhin mit der bereits erwähnten, auf LIPSIA und FSL basierenden, in-house Pipeline.

welchen sich alle anderen Gehirne mit den geringstmöglichen Änderungen registrieren ließen (*Target*). Im Anschluss wurde die nichtlineare Registrierung aller FA-Datensätze auf das *Target* durchgeführt. Die registrierten Daten wurden dann gemittelt und für die Erstellung eines *Trakt-Skeletons* genutzt, in dem die Zentren der Nervenfaserbündel repräsentiert sind, die allen Probanden gemein sind (auch *Thinning* oder *Skeletonisierung* genannt). Basierend auf der Annahme, dass die Zentren der Nervenfasertrakte die höchsten FA-Werte aufweisen, wird in senkrechter Richtung des Trakts nach dem Voxel mit dem höchsten FA-Wert gesucht. Das hierdurch entstandene FA-Skeleton wurde anschließend mit einem FA-Schwellenwert von 0.25 binarisiert, sodass nur die gemeinsamen Nervenfaserbündel der Probanden der Stichprobe Berücksichtigung finden. Durch diese Prozedur können Partialvolumeneffekte und der Einschluss interindividuell variierender Nervenfaserbündel (insbesondere unmittelbar unterhalb des Neokortex) in das Skeleton bestmöglich ausgeschlossen werden. Im letzten Schritt wurden die FA-Daten jedes Probanden (in der bereits berechneten Richtung) senkrecht zum Skeleton nach den maximalen FA-Werten, die wiederum das individuelle Zentrum des Nervenfasertrakts repräsentieren sollten, durchsucht und die entsprechenden FA-Werte auf das Skeleton projiziert (Smith et al., 2006). Die für die Projektion genutzten Transformationen wurden nachfolgend auch für die weiteren DTI-Skalarindizes (MD, λ_{\parallel} , λ_{\perp}) angewendet. Nach der Projizierung der Daten auf das Skeleton wurden abschließend automatisierte statistische Analysen über das gesamte Gehirn durchgeführt (Kap. 3.1.4.3).

3.1.3.3 Traktographie

Durch die hohe anatomische Komplexität der Nervenfaserbündel im Marklager (*Centrum semiovale*) gestaltet sich die anatomische Lokalisierung von Voxeln/ Clustern in der weißen Hirnsubstanz ausschließlich mithilfe von stereotaktischen Atlanten als schwierig. Daher wurde die probabilistische Diffusions-Traktographie (PDT) angewendet, um jene Nervenfasertrakte inklusive ihrer kortikalen Projektionsorte zu identifizieren, in denen sich Korrelationen zwischen der Mikrostruktur der weißen Substanz und den Verhaltensdaten zeigten (Boorman, O'Shea, Sebastian, Rushworth & Johansen-Berg, 2007). Das Prinzip der PDT ist es, eine Karte des Gehirns zu erstellen, in der repräsentiert ist, mit welcher *Wahrscheinlichkeit*³⁰ eine Verbindung jedes Voxels im Gehirn mit einem definierten Ausgangspunkt (*Seed*) besteht (Behrens, Woolrich, Jenkinson, Johansen-Berg, Nunes, Clare, Matthews, Brady & Smith, 2003).

Die praktische Umsetzung erfolgte mit den FSL-basierten Softwarelösungen *BEDPOSTx* and *PROBTRACKx* (Behrens et al., 2003; Behrens, Berg, Jbabdi, Rushworth & Woolrich, 2007). Im ersten Schritt wurde unter Nutzung eines Markov-Chain-Monte-Carlo-Verfahrens

³⁰ Bei der Interpretation der Ergebnisse ist entsprechend zu berücksichtigen, dass mit dieser Methode keine Rekonstruktion der *tatsächlichen* Nervenfaserverläufe möglich ist. Der Grund ist hauptsächlich darin zu erblicken, dass die Auflösung der MRT im Vergleich zum Durchmesser der Axone zu gering ist. Gleichwohl zeigt eine Studie, in der *ex vivo* die Traktographie gegen invasives Tracing validiert wurde, dass zumindest die Hauptfasertrakte "gefunden" werden, während Probleme hauptsächlich in Regionen mit komplexer Faserorganisation (Faserkrümmungen und -kreuzungen) auftreten (Knösche, Anwander, Liptrot & Dyrby, 2015).

eine Wahrscheinlichkeitsverteilungsfunktion der Hauptdiffusionsrichtung in jedem Voxel des Gehirns berechnet, wobei zwei Faserorientierungen innerhalb eines Voxels berücksichtigt wurden (Behrens et al., 2007). Die Seed-Region des anschließenden *Fibertrackings* war eine binarisierte Maske der signifikanten Cluster der vorangegangenen statistischen Analysen. Basierend auf den berechneten Wahrscheinlichkeitsverteilungen, wurden von jedem Voxel in der Maske 25000 Streamlines durch das Gehirn nachverfolgt (Boorman et al., 2007). Der Output dieses Schritts ist ein 3D-Bild jedes Probanden im Standardraum (MNI152), in dem die Voxelintensitäten die absolute Anzahl der Streamlines repräsentierten, die durch den jeweiligen Voxel zogen. Um das Auftreten zufälliger Pfade zu vermeiden, wurde dieses 3D-Bild so binarisiert, dass lediglich jene Voxel in der Maske verblieben, die von mindestens 1/25 aller Streamlines passiert wurden (Song, Sharma, Buch & Cohen, 2012). Die sich ergebenden binär kodierten Masken aller Probanden wurden danach mit dem Programm *fslmaths* addiert, um damit *group probability maps* für jeden Pfad zu erhalten (Boorman et al., 2007). Die Voxelintensitäten der *group probability maps* zeigen somit die Anzahl der Probanden, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Die Ergebnisse wurden im letzten Schritt so visualisiert, dass nur jene Pfade gezeigt werden, die bei mindestens 1/3 der Probanden präsent waren (Song et al., 2012).

3.1.3.4 Lerntraining auf dem Stabilometer

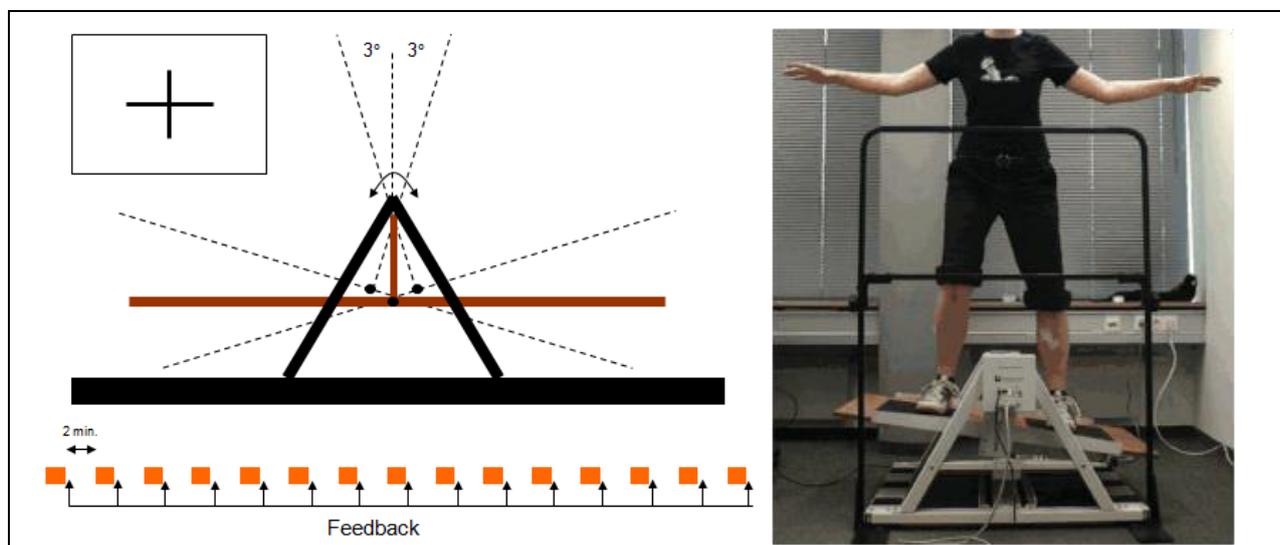


Abbildung 7: Prinzipskizze der frei schwingenden Plattform (links) sowie Probandin auf dem Stabilometer (rechts). Die Trainingseinheit bestand aus 15 Versuchen à 30 s Versuchsdauer (symbolisiert durch die orangenen Rechtecke), wobei die Probanden nach jedem Versuch ein Ergebnisfeedback (*knowledge of results*) über ihre Zeit in der Mittelposition erhielten. Während der Übungsausführung mussten die Probanden ihren Blick auf ein in ca. 2 m Entfernung an der Wand befestigtes Fixationskreuz richten (oben links abgebildet).

Der Lern- und Übungsprozess der Probanden wurde mit einem Stabilometer des Typs 16030L der Firma *Lafayette Instrument Co.* (Lafayette, IN, USA) erfasst. Stabilometer werden seit Jahrzehnten im Rahmen diverser Studien eingesetzt (u.a. Orrell, Eves & Masters, 2006;

Taubert et al., 2010; Wulf, McNevin & Shea, 2001) und dürfen als etablierte Aufgabenstellung in der Erforschung komplexer motorischer Lernprozesse gelten.

Das Gerät ist im Prinzip eine frei schwingende Plattform, die auf einer Drehachse befestigt ist. Die Achsendrehrichtung ist von der stehenden Versuchsperson aus medio-lateral. Das Stabilometer besaß eine Schwankungsamplitude von je 26° nach beiden Seiten. Die Herausforderung der Aufgabe besteht darin, das Gleichgewicht auf diesem instabilen Untergrund zu halten (Abbildung 7).

Auch wenn die in der Querschnittstudie verwendeten Verhaltensdaten aus verschiedenen Studien stammen, wurde nach verschiedenen Kriterien ein vergleichbarer Datensatz zusammengestellt. Eingeschlossen wurden nur Testpersonen, von denen die Resultate einer kompletten Stabilometer-Trainingseinheit à 15 Versuchen vorlagen. Das Messverfahren basierte stets auf goniometrischen Messungen über eine definierte Zeitspanne von 30 s pro Versuch. Als abhängige Leistungsvariable wurde die ‚Zeit in der Mittelposition‘ definiert, die jeweils festgelegt war durch eine Schwankungsamplitude von 3° nach beiden Seiten, wobei die Horizontale mit 0° gegeben sei (Abbildung 7). Die Zeit in Sekunden, die eine Versuchsperson während der Durchgangsdauer innerhalb dieser Schwankungsamplitude verbrachte, wurde durch das Bedienelement des Messinstrumentes registriert.

In Tabelle 4 werden zusammenfassend die wesentlichen Charakteristika der Stabilometer-Lerntrainings zusammengefasst, die in allen Studien konstant eingesetzt wurden.

Tabelle 4: Wesentliche Charakteristika des Stabilometer-Lernprozesses in der Querschnittstudie.

| Charakteristikum | Standardisierung in den Studien |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Messinstrument | Stabilometer 16030L, Fa. Lafayette Instrument Co. |
| Leistungsvariable | Zeit in der Mittelposition (totale Zeit, die die VP während eines Versuchs innerhalb einer Schwankungsamplitude von 3° zu beiden Seiten der Horizontalen verbrachte, s. Taubert et al., 2010) |
| Instruktion | explorativer Ansatz; achsensymmetrischer Stand mit beiden Füßen auf der Plattform; während der Versuchsdauer möglichst lange in einer horizontalen Position verbleiben |
| Übungsreihung | geblockt |
| Anzahl der Versuche in der Trainingseinheit | 15 |
| Dauer eines Versuchs/Pausenzeit | 30 s Versuchsdauer/ 90-120 s Pause |
| Art und Zeitpunkt der Informationsgebung | Ergebnisrückmeldung (KR) über die Zeit in der Mittelposition nach jedem Versuch; kein qualitatives Feedback (KP) oder andere Hinweise zur Bewegungsausführung |
| Aufmerksamkeitsfokussierung | external; Blick während des Durchgangs auf ein Fixationskreuz (Abbildung 7) |

3.1.4 Mathematisch-statistische Methode

Zur statistischen Datenanalyse der behavioralen Daten wurde das Softwarepaket *IBM SPSS Statistics 22* (Armonk, NY, USA) eingesetzt. Vor der Anwendung inferenzstatistischer Test-

verfahren wurden die Datensätze mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung (Pearson-Korrelation, t-Test) und des Levene-Tests auf Varianzhomogenität (t-Test) geprüft. Im Falle einer Verletzung der Anwendungsvoraussetzungen wurden nichtparametrische Äquivalente (Spearman-Rangkorrelation/ Mann-Whitney-U-Test) eingesetzt. Für inferenzstatistische Tests wurde der in der Sportwissenschaft konventionelle α -Fehler von .05 als Signifikanzgrenze definiert (Tabelle 5). Als Maß der Effektstärke bei der statistischen Überprüfung von Unterschieden wird das partielle Eta-Quadrat (η^2_p) angegeben, in das nahezu alle Effektstärken umgerechnet werden können (Cohen, 1988; Rosenthal, 1994).

Tabelle 5: Signifikanzgrenzen nach Bös, Hänsel und Schott, 2004.

| α -Fehler | Signifikanzniveau |
|------------------|-------------------------|
| $\leq .1$ | tendenziell signifikant |
| $\leq .05$ | signifikant |
| $\leq .01$ | sehr signifikant |
| $\leq .001$ | hochsignifikant |

3.1.4.1 Verhaltensdaten

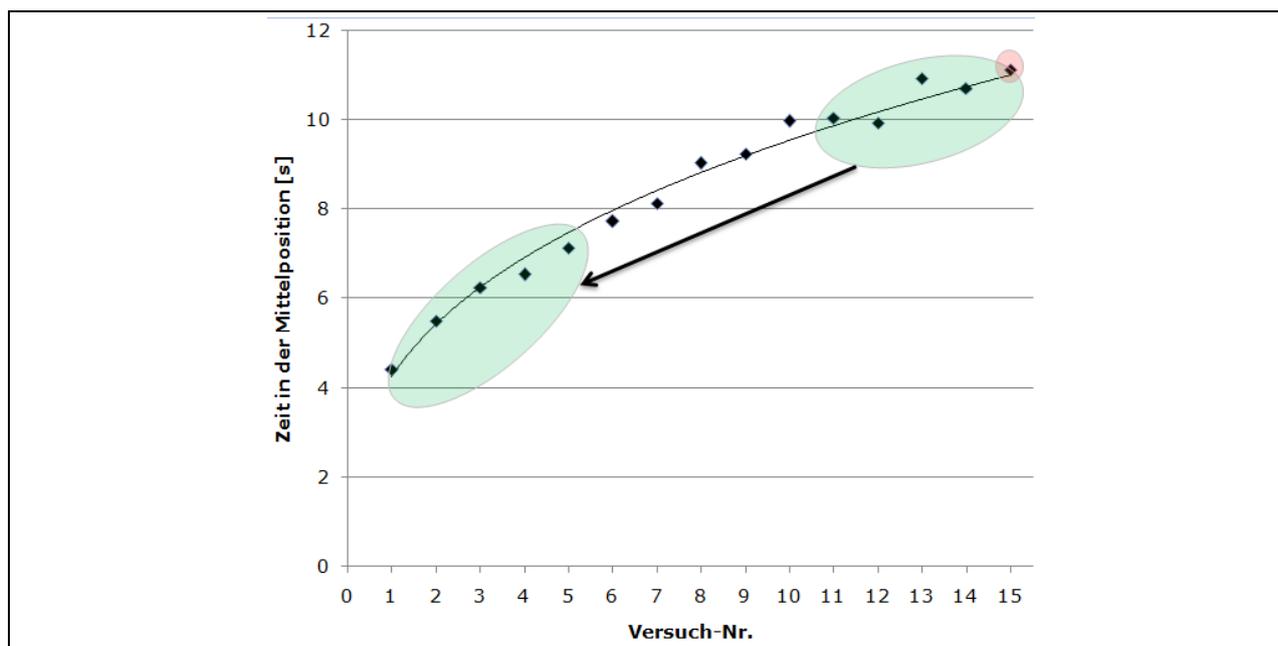


Abbildung 8: Beispielhafter Datensatz einer Trainingseinheit der komplexen Ganzkörper-Balancieraufgabe (Erläuterungen im Text). Grüne Ellipsen symbolisieren die Initial- bzw. Finalleistung, die rote Ellipse markiert die Bestleistung innerhalb der Trainingseinheit. Der schwarze Pfeil verdeutlicht die Berechnung des Index Leistungsverbesserung (Finalleistung - Initialleistung).

Individuelle Prädispositionen können potentiell verschiedene Leistungsindizes der Akquisition einer motorischen Fertigkeit beeinflussen, darunter die Initialleistung, die Leistungsverbesserung (Lernrate) oder die Best- bzw. Finalleistung (vgl. Fox et al., 1996). Da hinsichtlich der Definition dieser Variablen in der wissenschaftlichen Literatur kein Konsens besteht, wurden sie im Rahmen dieser Untersuchung wie folgt operationalisiert (s. auch Abbildung 8):

- Initialleistung = arithmetisches Mittel der ersten 5 Versuche der TE eines Probanden;
- Finalleistung = arithmetisches Mittel der letzten 5 Versuche der TE eines Probanden;
- Bestleistung = Versuch mit der höchsten motorischen Leistung (Zeit in der Mittelposition) innerhalb der TE eines Probanden;
- Leistungsverbesserung = Initialleistung subtrahiert von Finalleistung.

Erste Anhaltspunkte darüber, ob den Lernern inhärente Faktoren den frühen motorischen Lernprozess beeinflussen, können auf Verhaltensebene gewonnen werden. Die Bedeutung der Prädisposition kann mittels einer Rangkorrelation zwischen Initial- und Finalleistung eingeschätzt werden. Ein hoher Korrelationskoeffizient würde anzeigen, dass die Probanden ihr relatives Standing innerhalb der Stichprobe im Verlauf der Trainingseinheit weitgehend beibehalten. Des Weiteren kann betrachtet werden, wie Gruppen mit unterschiedlicher Initialleistung vom Training profitieren, d.h. ob eingangs des Lernprozesses vorhandene Leistungsunterschiede während des Übungsprozesses zur Konvergenz neigen oder nicht. Eine Einschätzung hierüber kann über eine Korrelation der Parameter Initialleistung und Leistungsverbesserung erfolgen (Adams, 1987).

Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der initialen Hirnstruktur und der zukünftigen motorischen Lernleistung besteht, wurden die eben beschriebenen Verhaltensindizes mit voxelweisen multiplen linearen Regressionsmodellen weiter analysiert (s. Kap. 3.1.4.2; 3.1.4.3).

3.1.4.2 Assoziation der grauen Hirnsubstanz mit den Verhaltensdaten

Die statistischen Analysen des Zusammenhangs der grauen Hirnsubstanz mit verschiedenen Indizes der Akquisition der motorischen Fertigkeit erfolgten mit der in *SPM 5* (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL, London, UK) implementierten *VBM 5 Toolbox* (Christian Gaser, Universität Jena) unter einer *Matlab*-Oberfläche (Mathworks, Sherborn, MA, USA). Die parallele Nutzung der *VBM 8 Toolbox* hauptsächlich für die Bildvorverarbeitung und der *VBM 5 Toolbox* für die Lokalisierung signifikanter Cluster erfolgte bereits in anderen Studien (z.B. Axelrod, Schwarzkopf, Gilaie-Dotan & Rees, 2017), um für die statistische Analyse die *Non-Stationary Cluster Extent Correction for SPM*-Option nutzen zu können (s.u.).

Mittels multipler linearer Regressionsmodelle (s.o.) erfolgte die Überprüfung auf einen Zusammenhang zwischen den oben skizzierten Verhaltensindizes und den geglätteten, normalisierten Segmenten der grauen Hirnsubstanz. Als Kovariaten wurden Alter (Mills, Goddings, Herting, Meuwese, Blakemore, Crone, Dahl, Guroglu, Raznahan, Sowell & Tamnes, 2016), Körperhöhe (Boisgontier, Cheval, Chalavi, van Ruitenbeek, Leunissen, Levin, Nieuwboer & Swinnen, 2016), Δ Scan-TE, Geschlecht (Ruigrok, Salimi-Khorshidi, Lai, Baron-Cohen, Lombardo, Tait & Suckling, 2014) und Kopfspule (Streitbürger et al., 2014) in die Modelle aufge-

nommen. Von den statistischen Analysen wurden alle Voxel ausgeschlossen, die eine Wahrscheinlichkeit von unter 20 % aufwiesen, der grauen Hirnsubstanz anzugehören (*absolute threshold* von 0.2)³¹. Da bei der VBM in jedem Voxel des Partialvolumenbilds ein univariater statistischer Test gerechnet wird, muss für die potentielle Inflation des α -Fehlers korrigiert werden. Dies erfolgte durch eine Clusterkorrektur im Sinne der *Gaussian Random Field Theory* (Friston, Holmes, Poline, Price & Frith, 1996). Als clusterbildende Grenze wurde auf Voxel Ebene ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p < .001$ anberaumt. Die erforderliche Mindest-Clustergröße wurde mit einer FWE-korrigierten *extent threshold* von $p < .05$ berechnet (Hayasaka, Phan, Liberzon, Worsley & Nichols, 2004). Durch diese Prozedur wird sichergestellt, dass in lediglich 1 von 20 Fällen ein Cluster der errechneten Größe zufällig auftritt (*false positive*). Die Lokalisierung signifikanter Cluster erfolgte mit dem *aal-Atlas* aus der SPM Anatomy Toolbox.

3.1.4.3 Assoziation der weißen Hirnsubstanz mit den Verhaltensdaten

Die statistische Analyse der DTI-Daten erfolgte nichtparametrisch durch voxelweise Permutationstests (Nichols & Holmes, 2002) mit dem in FSL (Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, 2015) implementierten Tool *randomise* (Winkler, Ridgway, Webster, Smith & Nichols, 2014). Genauer gesagt wurde auf eine Assoziation zwischen den Verhaltensdaten des motorischen Lernens und der auf ein Trakt-Skeleton projizierten DTI-Skalarindizes (FA, MD, λ_{\parallel} , λ_{\perp}) getestet, wobei Alter, Körperhöhe, Zeitdifferenz zwischen MRT-Scan und Lerntraining in Tagen, Geschlecht und Softwareversion des Scanners als *covariates of no interest* in die Designmatrizen einfließen. Für jeden Kontrast wurden 5000 zufällige Permutationen durchgeführt (Nichols & Holmes, 2002) und eine Korrektur für Mehrfachvergleiche mittels TFCE und einem FWE-korrigierten Signifikanzniveau von $p < .05$ vorgenommen (Smith & Nichols, 2009). Statistische Trends werden zudem für FWE-korrigierte Cluster mit einem Signifikanzniveau von $p < .1$ berichtet (Burgaleta, Johnson, Waber, Colom & Karama, 2014; Laneri, Schuster, Dietsche, Jansen, Ott & Sommer, 2015; Menzies, Goddings, Whitaker, Blakemore & Viner, 2015). Die Lokalisierung signifikanter Cluster wurde mittels probabilistischer Traktographie vorgenommen (Kap. 3.1.3.3).

Im Falle signifikanter Assoziationen zwischen der FA und Indizes der Akquisition der motorischen Fertigkeit wurde nachfolgend versucht, mehr Informationen zur neurobiologischen Grundlage dieses Effekts zu gewinnen. Zunächst werden hierfür die λ_{\parallel} - und λ_{\perp} -Werte innerhalb der signifikanten Cluster gemittelt³² und anschließend vom Trakt-Skeleton extrahiert. In einem Regressionsmodell kann dann ermittelt werden, welchen Beitrag die λ_{\parallel} - und λ_{\perp} -Werte innerhalb des Clusters zur Varianzaufklärung des jeweiligen Verhaltensparameters leisten. Der Ein-

³¹ In der optimierten VBM wird jedem Voxel aller Partialvolumina (GM, WM, CSF) eine Wahrscheinlichkeit zwischen 0 und 1 zugeordnet, dem jeweiligen Gewebetyp anzugehören. Die Anwendung einer solchen *threshold* ist üblich, um Partialvolumeneffekte an der Grenze zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz zu vermeiden (Taubert et al., 2010; Wenger et al., 2017).

³² Es ergibt sich also jeweils ein gemittelter λ_{\parallel} - und λ_{\perp} -Wert pro Cluster und Proband.

satz der multiplen linearen Regression scheint auch für die Stichprobengröße vorliegender Untersuchung ($n = 59$) gerechtfertigt, da mittels Monte-Carlo-Simulationen gezeigt werden konnte, dass eine akkurate Schätzung von Regressionskoeffizienten bereits mit zwei Probanden pro Prädiktorvariable gewährleistet ist (Austin & Steyerberg, 2015). Da die Stichprobe für eine Regressionsanalyse relativ klein ist und mit der Verletzung von Anwendungsvoraussetzungen gerechnet werden muss, werden die Konfidenzintervalle und Signifikanztests der Modellparameter mittels robuster, auf Resampling basierender Regression ermittelt (Field, 2013). Hierfür wurden 10000 akzelerierte und Bias-korrigierte Bootstrap-Samples gezogen.

3.2 Ergebnisdarstellung

3.2.1 Verhaltensdaten

Die Charakterisierung interindividueller Differenzen der Fertigungsakquisition wurde in Anlehnung an Adams (1987) und Fox et al. (1996) anhand verschiedener Indizes vorgenommen (Kap. 3.1.4.1). Tabelle 6 zeigt eine deskriptive Aufbereitung dieser Indizes mit Maßen der zentralen Tendenz (Mittelwerte und Mediane) und ihren entsprechenden Streumaßen. In Anhang 2 (Suppl.-Tabelle 2 und Suppl.-Tabelle 3) wurden zudem Interkorrelationsmatrizen der Parameter zusammengestellt.

Tabelle 6: Deskriptive Statistiken der Verhaltensindizes der Stichproben mit T1w- bzw. DWI-Datensatz.

| | T1w-Datensatz ($n = 75$) | | DWI-Datensatz ($n = 59$) | |
|------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | <i>M</i> (<i>SD</i>) | <i>Mdn</i> (<i>IQR</i>) | <i>M</i> (<i>SD</i>) | <i>Mdn</i> (<i>IQR</i>) |
| Initialeistung | 5.96 (2.36) | 5.42 (3.34) | 6.02 (2.12) | 5.74 (3.29) |
| Bestleistung | 13.30 (5.04) | 12.50 (5.70) | 13.25 (4.83) | 12.56 (5.70) |
| Finalleistung | 10.54 (4.38) | 9.56 (5.14) | 10.56 (4.15) | 9.66 (4.82) |
| Leistungsverbesserung | 4.58 (3.04) | 3.78 (3.36) | 4.54 (2.95) | 3.78 (3.02) |

Zunächst soll die Frage beantwortet werden, ob das relative Leistungsniveau der Probanden innerhalb der Trainingseinheit konstant bleibt. Eine Rangkorrelation von Initialeistung und Finalleistung indiziert, dass die Probanden ihr relatives Standing zum Beginn der Trainingseinheit weitgehend beibehalten (T1w-Datensatz: $r_S = .76$, $p < .001$; DWI-Datensatz: $r_S = .75$, $p < .001$). Des Weiteren zeigt die schwache, aber signifikante Korrelation³³ der Parameter Initialeistung und Leistungsverbesserung (T1w-Datensatz: $r_S = .27$, $p = .02$; DWI-Datensatz: $r_S = .30$, $p = .02$), dass anfängliche Leistungsunterschiede im Laufe der Trainingseinheit nicht zur Konvergenz neigen.

³³ Auch hier wurde aufgrund der nicht gegebenen Normalverteilung des Parameters Leistungsverbesserung die Rangkorrelation nach Spearman angewendet.

Diese Beobachtung wird zusätzlich gestützt, wenn die Gesamtstichprobe artifiziell durch einen Median-Split basierend auf der Initialleistung geteilt wird und daraufhin die Leistungsunterschiede zwischen den sich ergebenden Gruppen analysiert werden. Da stets die Daten mindestens einer Stichprobe keine Normalverteilung aufwiesen und die Stichprobenumfänge $n < 30$ betragen, wurde zur Unterschiedsprüfung der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet (Bortz & Schuster, 2010). Wie in Tabelle 7 ersichtlich ist, unterscheiden sich die artifiziell gebildeten Gruppen in allen Merkmalen mit Ausnahme der Leistungsverbesserung hochsignifikant.

Tabelle 7: Deskriptive und Inferenzstatistik der Median-Split-Analysen. OH entspricht den Daten der oberen, UH den Daten der unteren 5 Dezile der Initialleistung. Daten sind angegeben als Median und Interquartilsabstand (in Klammern).

| | T1w-Datensatz (n = 75) | | | DWI-Datensatz (n = 59) | | |
|------------------------------|------------------------|----------------|----------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------|
| | OH (n=37) | UH (n=37) | MWU-Test | OH (n=29) | UH (n=29) | MWU-Test |
| Initialleistung | 7.46 (2.63) | 4.12 (1.24) | $U(37,37) = 0, z = -7.40, p < .001, \eta^2_p = .74$ | 7.50 (1.69) | 4.21 (1.86) | $U(29,29) = 0, z = -6.54, p < .001, \eta^2_p = .737$ |
| Bestleistung | 14.80 (5.43) | 10.0 (4.78) | $U(37,37) = 232.5, z = -4.89, p < .001, \eta^2_p = .323$ | 14.50 (4.91) | 10.00 (3.82) | $U(29,29) = 144, z = -4.30, p < .001, \eta^2_p = .319$ |
| Finalleistung | 11.64 (5.48) | 7.88 (3.64) | $U(37,37) = 214.5, z = -5.08, p < .001, \eta^2_p = .349$ | 11.78 (5.18) | 7.88 (3.11) | $U(29,29) = 117, z = -4.72, p < .001, \eta^2_p = .38$ |
| Leistungsverbesserung | 3.86 (3.88) | 3.64 (2.97) | $U(37,37) = 580, z = -1.13, p = .26, \eta^2_p = .017$ | 4.06 (3.42) | 3.64 (2.97) | $U(29,29) = 338, z = -1.28, p = .20, \eta^2_p = .028$ |

3.2.2 Assoziation der grauen Hirnsubstanz mit den Verhaltensdaten

Nach der behavioralen Analyse der Indizes der Fertigungsakquisition erfolgte im nächsten Schritt die Untersuchung möglicher neurostruktureller Korrelate mittels der bereits vorgestellten voxelweisen Regressionsmodelle (Kap. 3.1.4).

In der explorativen Ganzhirnanalyse der GM-Partialvolumina zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen den hirnstrukturellen Gegebenheiten der grauen Substanz vor der Aufnahme des Lernprozesses und allen untersuchten Indizes der zukünftig erreichten Lernleistung. Dabei wurden ausnahmslos positive Zusammenhänge registriert, sodass höhere regionale GM-Volumina vor dem Lernprozess mit besseren Lernleistungen assoziiert waren. Die entsprechenden Areale sind durch die rot-gelb eingefärbten Cluster in den Abbildungen 9-12 gekennzeichnet. Detaillierte Angaben zu den Clusterstatistiken können Anhang 2 (Suppl.-Tabelle 4) entnommen werden. Nachfolgend wird näher auf die Zusammenhänge in den einzelnen Verhaltensparametern eingegangen.

Hinsichtlich der Initialleistung zeigten sich signifikante Assoziationen mit der grauen Substanz in einem Cluster, der sich über superior- und inferior-partietale Areale der rechten Hemisphäre erstreckt.

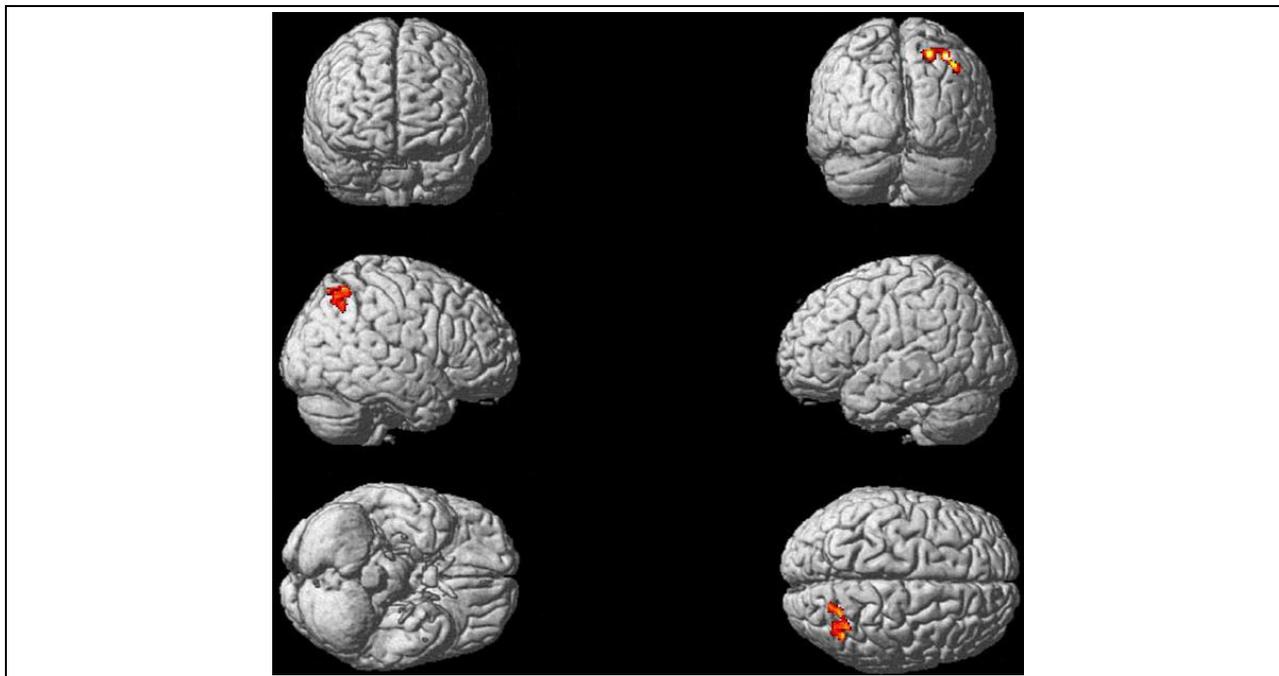


Abbildung 9: Positiver Zusammenhang zwischen dem Baseline-GMV und der Initialleistung der Trainingseinheit ($p < .001$ unkor. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 2, Suppl.-Tabelle 4 zu entnehmen.

Hinsichtlich der Bestleistung zeigte sich ein signifikanter Cluster, der große Bereiche des rechten inferioren frontalen Gyri, insbesondere des orbitofrontalen Kortex, umfasst.

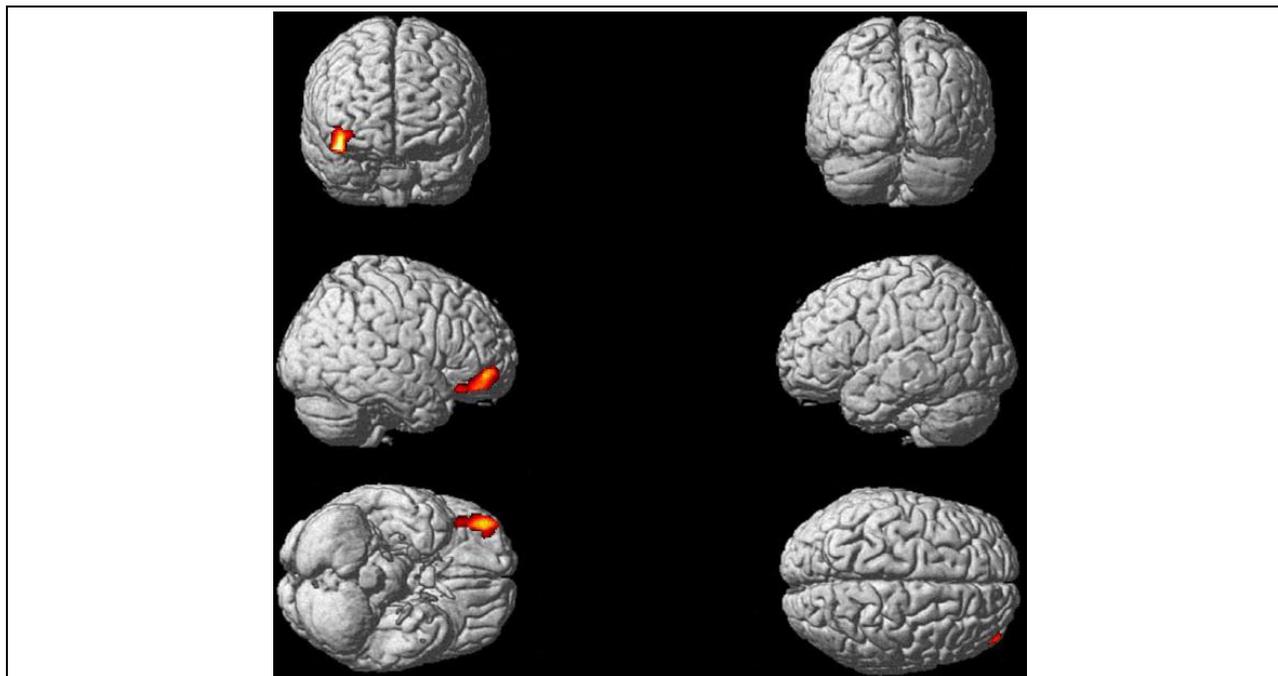


Abbildung 10: Positiver Zusammenhang zwischen dem Baseline-GMV und der Bestleistung der Trainingseinheit ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 2, Suppl.-Tabelle 4 zu entnehmen.

Auch bei der Finalleistung wurde eine positive Assoziation zwischen der grauen Substanz im rechten inferioren frontalen Gyrus und dem Leistungsindex registriert, wobei der Cluster in räumlicher Hinsicht weitgehend mit jenem der Bestleistung überlappte. Dieser Umstand ist durch die hohe Interkorrelation beider Indizes (Anh. 2, Suppl.-Tabelle 3) zu erklären.

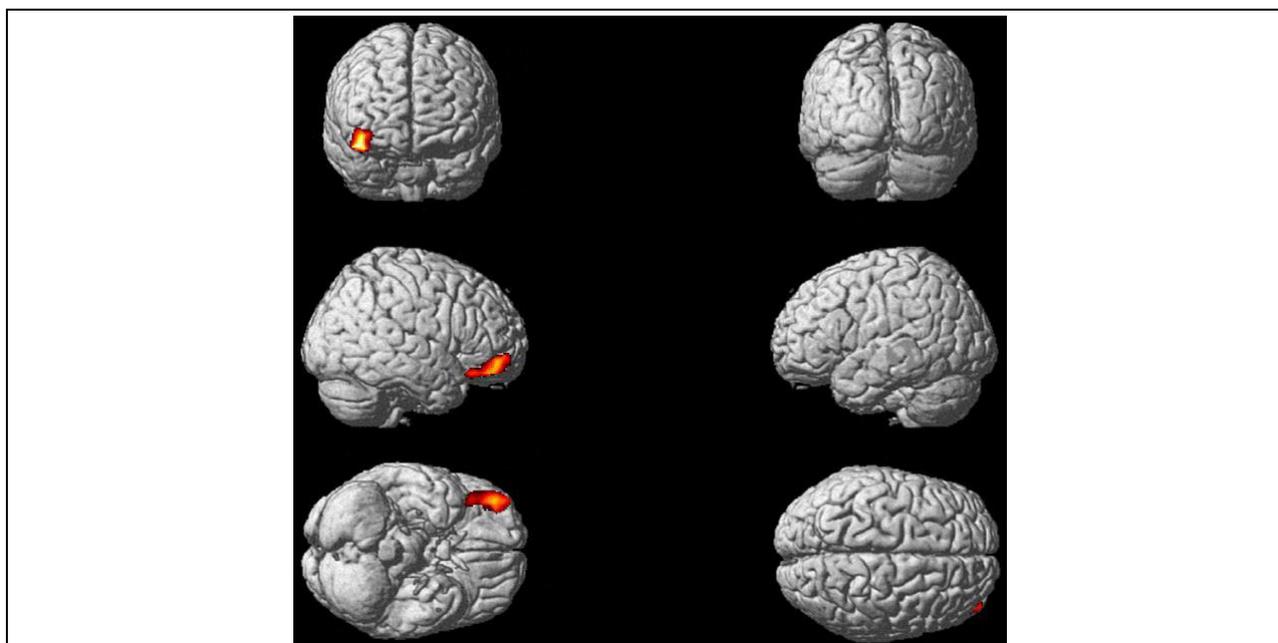


Abbildung 11: Positiver Zusammenhang zwischen dem Baseline-GMV und der Finalleistung der Trainingseinheit ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 2, Suppl.-Tabelle 4 zu entnehmen.

Eine kleinere Fraktion dieses inferior-frontalen Clusters, der sich aber ebenfalls um denselben Peak-Voxel erstreckt, konnte auch bei der Analyse der Leistungsverbesserung gefunden werden. Darüber hinaus zeigte sich ein weiterer Cluster, der hauptsächlich den linken superior-frontalen Gyrus umspannt. Große Teile des letztgenannten Clusters sind im PMC (BA6) zu lokalisieren.

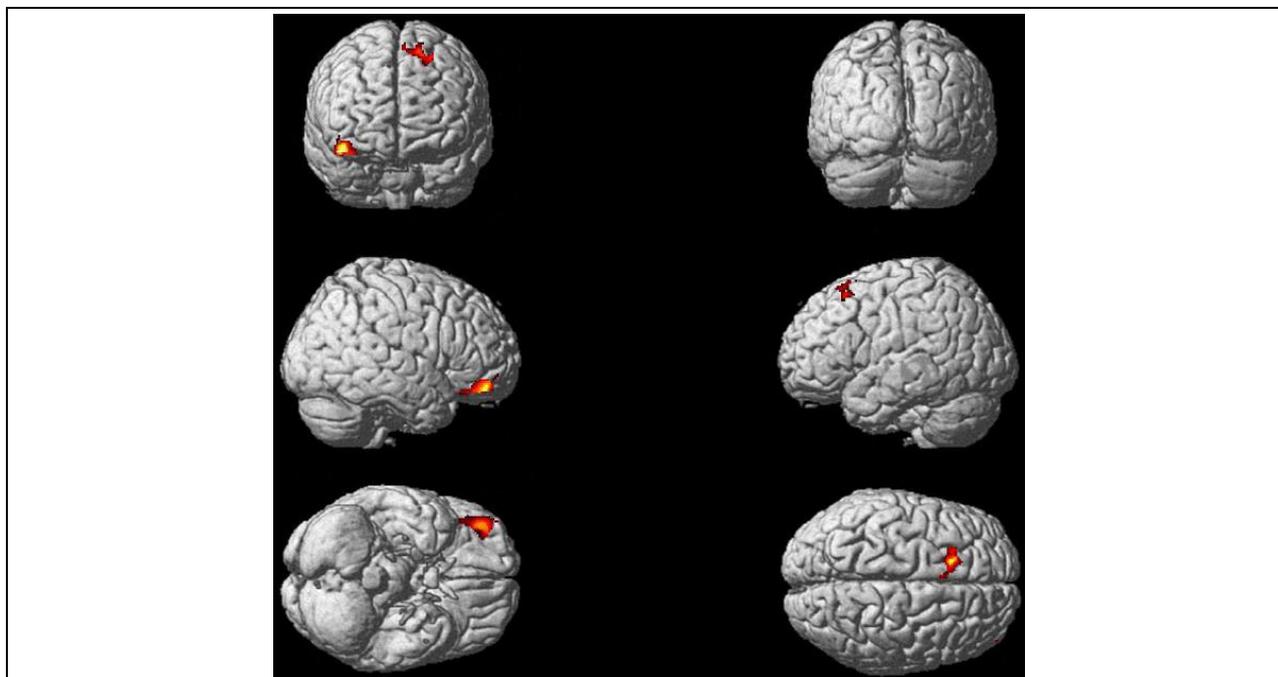


Abbildung 12: Positiver Zusammenhang zwischen dem Baseline-GMV und der Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingseinheit ($p < .001$ unkorrr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 2, Suppl.-Tabelle 4 zu entnehmen.

Wird in der Analyse der Leistungsverbesserung noch die Initialleistung als *covariate of no interest* in das Modell hinzugefügt, so erreichen diese Cluster nicht mehr das erforderliche Signifikanzniveau der Clusterkorrektur. Bei einer etwas liberaleren Schwelle auf Voxelenebene ($p < .005$ unkorrigiert, $p < .05$ FWE Cluster-Extent-korrigiert, vgl. Taubert et al., 2010) ergibt sich jedoch, analog zur Analyse ohne Initialleistung als Kovariate, ein großer Cluster im Bereich des medialen und superioren frontalen Gyrus (Anh. 2, Suppl.-Tabelle 5, Suppl.-Abbildung 1).

3.2.3 Assoziation der weißen Hirnsubstanz mit den Verhaltensdaten

Auch für die vier berechneten DTI-Skalarindizes wurden Zusammenhangsanalysen mit den Verhaltensdaten des motorischen Lernprozesses vorgenommen. Signifikante Cluster sind rot-gelb in Abbildung 13 und Abbildung 15 dargestellt. Detaillierte Angaben zu den Clusterstatistiken finden sich in Anhang 2 (Suppl.-Tabelle 6).

Bei der Prüfung auf einen positiven Zusammenhang zwischen der Leistungsverbesserung und der FA konnte ein signifikanter Cluster in der rechten Hemisphäre gefunden werden (TFCE-korr. $p < .05$).

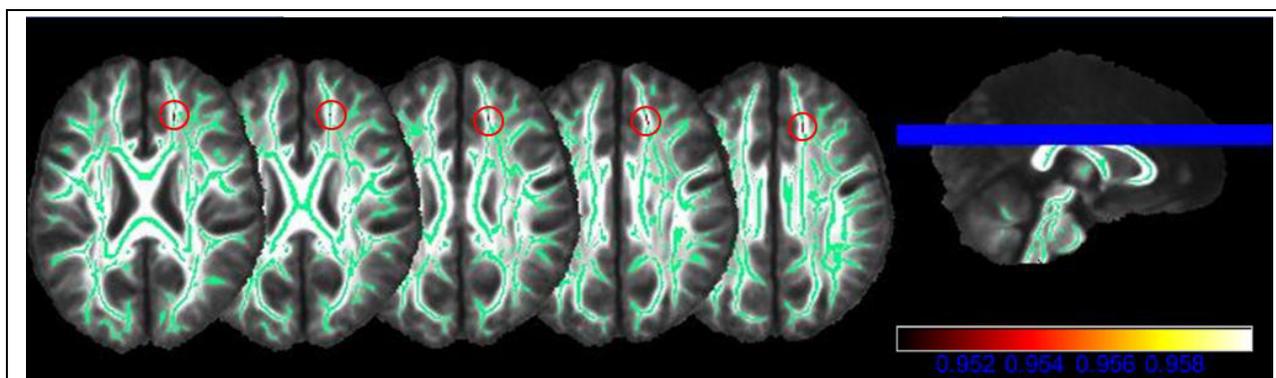


Abbildung 13: Positiver Zusammenhang zwischen der Baseline-FA und der Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingseinheit ($p < .05$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 2, Suppl.-Tabelle 6 zu entnehmen.

Aus anatomischer Sicht legen die Ergebnisse der probabilistischen Traktographie nahe, dass dieser Cluster im *Forceps minor* zu lokalisieren ist (Abbildung 14), der jene Kommissurenfasern umfasst, die durch das Balkenknie (*Genu*) nach vorne bzw. vorne-oben in Richtung des PFC ziehen und dortige homologe Hirnareale miteinander verbinden (Gray, 1918).

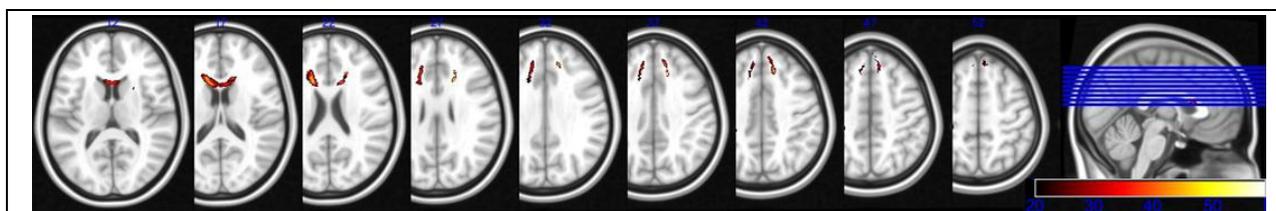


Abbildung 14: Ergebnisse der probabilistischen Traktographie des signifikanten FA-Clusters der Leistungsverbesserung. Durch die Voxelintensitäten (Helligkeit der Farbgebung) wird die Anzahl der Probanden symbolisiert, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Gezeigt sind jedoch nur jene Pfade, die bei mindestens 1/3 der Probanden ($n = 20$) des Datensatzes präsent waren.

Ebenfalls im Bereich des *Corpus callosum* fand sich ein positiver Zusammenhang der Baseline-FA mit der Finalleistung in zwei Clustern (Abbildung 15).

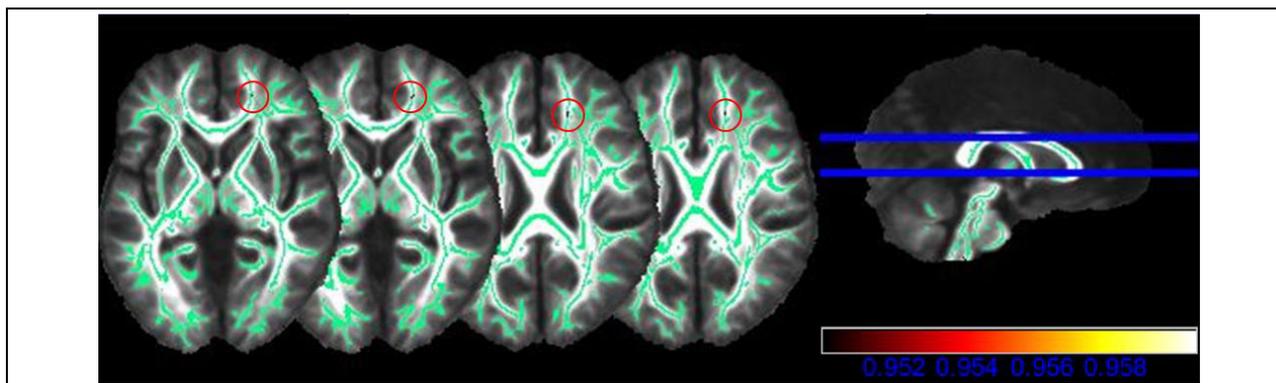


Abbildung 15: Positiver Zusammenhang zwischen der Baseline-FA und der Finalleistung ($p < .05$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 2, Suppl.-Tabelle 6 zu entnehmen.

Dabei überlappt der stärker cranial gelegene Cluster mit den Befunden der Leistungsverbesserung (s.o.), während der caudal gelegene Cluster ebenfalls durch das Balkenknie in Richtung des frontalen Pols projiziert (Abbildung 16).

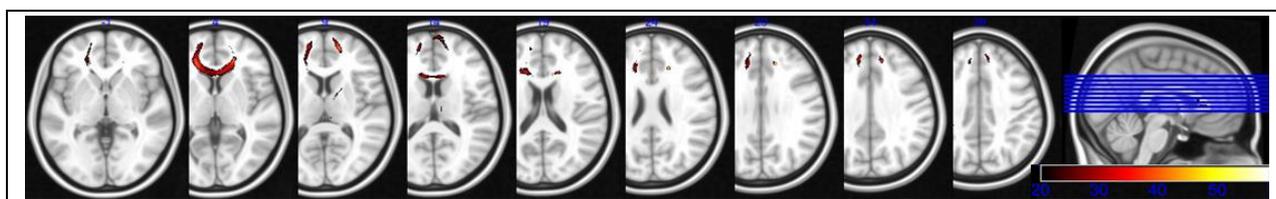


Abbildung 16: Ergebnisse der probabilistischen Traktographie der signifikanten FA-Cluster der Finalleistung. Durch die Voxelintensitäten (Helligkeit der Farbgebung) wird die Anzahl der Probanden symbolisiert, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Gezeigt sind jedoch nur jene Pfade, die bei mindestens 1/3 der Probanden ($n = 20$) des Datensatzes präsent waren.

Neben den berichteten signifikanten TBSS-Resultaten konnten noch weitere statistische Tendenzen (TFCE-korr. $p < .1$) für einen positiven Zusammenhang zwischen der Baseline-FA und der Bestleistung (Anh. 2, Suppl.-Tabelle 7, Suppl.-Abbildung 2 und Suppl.-Abbildung 3) sowie einen negativen Zusammenhang der Baseline- λ_{\perp} und der Leistungsverbesserung gefunden werden (Anh. 2, Suppl.-Tabelle 7, Suppl.-Abbildung 4 und Suppl.-Abbildung 5). In erstem Fall zeigte der Peak-Cluster ebenfalls deutliche regionale Überlappungen mit den vorher berichteten Effekten der Leistungsverbesserung und Finalleistung. Hinsichtlich des tendenziellen Zusammenhangs zwischen der λ_{\perp} und der Leistungsverbesserung war bemerkenswert, dass sich der Peak-Cluster in der linken Hemisphäre befand und damit kontralateral zu den bisher berichteten Ergebnissen lokalisiert war.

Analog zu den GM-Analysen wurde in weiteren statistischen Modellen getestet, ob die Zusammenhänge der DTI-Skalarindizes mit der Leistungsverbesserung auch weiterhin Bestand haben, wenn für die Initialleistung als Kovariate kontrolliert wird. Im Falle der FA ergab sich ein annähernd identischer Cluster im Vergleich zur Analyse ohne Berücksichtigung der Initialleistung (Anh. 2, Suppl.-Tabelle 7, Suppl.-Abbildung 6 und Suppl.-Abbildung 7), wobei sich jedoch das Signifikanzniveau zu einer statistischen Tendenz verringerte (TFCE-korr. $p < .1$).

Zudem bestätigte sich die Tendenz hinsichtlich des negativen Zusammenhangs zwischen der Baseline- λ_{\perp} und der Lernrate auch unter Berücksichtigung der Initialleistung als Kovariate, wobei die Clustergröße etwas geringer ausfiel (Anh. 2, Suppl.-Tabelle 7, Suppl.-Abbildung 8 und Suppl.-Abbildung 9).

Für die weiteren Diffusionsindizes (MD, λ_{\parallel}) wurden keine Ergebnisse registriert, die mindestens Trendniveau erreichten.

3.2.4 Charakterisierung der FA-Befunde

Wie bereits in den theoretischen Vorbemerkungen zu den DTI-Skalarindizes ausgeführt wurde (Kap. 2.5.2), können sich identische Werte des Komplexparameters FA aus unterschiedlichen Kombinationen der drei Diffusions-Eigenwerte ergeben. Daraus folgt zwar, dass die FA mit Faktoren wie axonaler Integrität, Myelinisierung, Axondurchmesser und -dichte assoziiert ist (Beaulieu, 2014), gleichzeitig aber auch, dass das entsprechende neurobiologische Substrat recht unspezifisch ist.

Eine höhere Spezifität hinsichtlich möglicher zugrundeliegender histologischer Gewebeeigenschaften kann durch die Analyse der λ_{\parallel} und der λ_{\perp} erreicht werden (Madden et al., 2012; Mori & Zhang, 2006; Song et al., 2002; Song et al., 2005; Kap. 2.5.2). Das Ziel der nachfolgenden Analysen war es, innerhalb der FA-Cluster, die aus den explorativen Ganzhirnanalysen hervorgingen, den Beitrag der λ_{\parallel} - und λ_{\perp} -Werte zur Varianzaufklärung des jeweiligen Verhaltensparameters zu ermitteln (Kap. 3.1.4.3).

Im ersten Regressionsmodell wurden die gemittelten Diffusionsindizes λ_{\perp} und λ_{\parallel} als Prädiktoren der Leistungsverbesserung genutzt (Tabelle 8). Es wird deutlich, dass ein negativer Zusammenhang zwischen der λ_{\perp} und der Leistungsverbesserung besteht ($\beta = -.46, p = .004$), während kein signifikanter Zusammenhang mit der λ_{\parallel} festgestellt werden konnte ($\beta = .14, p = .30, n.s.$).

Tabelle 8: Multiples lineares Regressionsmodell der Diffusionsindizes λ_{\perp} und λ_{\parallel} als Prädiktoren des Verhaltensparameters Leistungsverbesserung. Bias-korrigierte und akzelerierte Konfidenzintervalle und Standardfehler basieren auf der Ziehung von 10000 Bootstrap-Samples (Field, 2013). Determinationskoeffizient des Gesamtmodells $R^2 = .33, p < .001$.

| | b (95 % BCa CI) | SE B | β | p |
|-----------------------|------------------------------------|-------------|---------------------------|----------|
| Konstante | 14.75 (-0.19, 28.97) | 7.88 | - | p = .06 |
| λ_{\perp} | -33713.12 (-59120.43, -9841.92) | 11304.11 | -.46 | p = .004 |
| λ_{\parallel} | 4149.12 (-2902.63, 11712.07) | 3999.11 | .14 | p = .30 |

Im zweiten Modell sollte die Varianz des Verhaltensparameters Finalleistung aufgeklärt werden. Auch hier zeigen die Ergebnisse der multiplen linearen Regression (Tabelle 9) einen negativen Zusammenhang zwischen der λ_{\perp} und der Finalleistung ($\beta = -.35$, $p = .02$) und abermals keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der λ_{\parallel} und demselben Verhaltensparameter ($\beta = .20$, $p = .10$, n.s.).

Tabelle 9: Multiples lineares Regressionsmodell der Diffusionsindizes λ_{\perp} und λ_{\parallel} als Prädiktoren des Verhaltensparameters Finalleistung. Bias-korrigierte und akzelerierte Konfidenzintervalle und Standardfehler basieren auf der Ziehung von 10000 Bootstrap-Samples (Field, 2013). Determinationskoeffizient des Gesamtmodells $R^2 = .21$, $p = .001$. Anmerkung: λ_{\perp} - und λ_{\parallel} -Werte wurden über beide Cluster gemittelt.

| | B (95 % BCa CI) | SE B | β | p |
|-----------------------|------------------------------------|-------------|---------------------------|-----------|
| Konstante | 17.31 (-4.04, 37.49) | 12.33 | - | $p = .17$ |
| λ_{\perp} | -36100.29 (-68638.96, -2996.30) | 15511.84 | -.35 | $p = .02$ |
| λ_{\parallel} | 9922.71 (-1628.56, 23142.95) | 5932.04 | .20 | $p = .10$ |

3.3 Diskussion der Querschnittstudie

Im Rahmen der Querschnittstudie wurde die Hypothese getestet, dass die Beschaffenheit der grauen und weißen Hirnsubstanz vor dem Beginn eines motorischen Lernprozesses mit Verhaltensindizes der Akquisition einer komplexen Ganzkörperbewegung korreliert. Dieser Hypothese lag die Annahme zugrunde, dass die vor dem Lernprozess vorhandenen strukturellen Gegebenheiten des Gehirns die Anpassungsfähigkeit desselben an bestimmte Umweltreize, wie z.B. dem Erlernen neuer Fertigkeiten, determinieren (Lövdén et al., 2010; Will et al., 2008a). Auf Verhaltensebene könnte sich dieser Umstand potentiell in einer Begrenzung der gegenwärtig möglichen Leistungsfähigkeit widerspiegeln (Lövdén et al., 2010; Tomassini et al., 2011).

Tatsächlich konnte in der Vergangenheit in einer Vielzahl an Untersuchungen gezeigt werden, dass strukturelle Neuromarker mit interindividuellen Verhaltensdifferenzen in verschiedensten Domänen assoziiert sind (Gabrieli et al., 2015; Kanai & Rees, 2011; Zatorre, 2013). Nichtsdestotrotz gibt es momentan kaum Erkenntnisse darüber, ob diese Hirnstruktur-Verhaltens-Relation auch für die Akquisition komplexer motorischer Fertigkeiten gilt (Sampaio-Baptista et al., 2014).

3.3.1 Diskussion der Verhaltensergebnisse

Eine erste Annäherung an die Fragestellung, ob individuelle Prädispositionen die zukünftige motorische Lernleistung beeinflussen, erfolgte über die statistische Auswertung der Verhaltensindizes. Wenn Prädispositionen nur eine geringe Rolle für den zukünftigen Lernerfolg spielen,

so wäre zu erwarten, dass eingangs des Lernprozesses vorhandene Leistungsunterschiede im Laufe der Auseinandersetzung mit der Fertigkeit zur Konvergenz neigen (Adams, 1987). Dies würde somit für einen bedeutsamen Effekt des Wirkens des Umwelteinflusses (Übungsprozess) auf das beobachtete Leistungsresultat sprechen. Bleiben jedoch initiale Leistungsunterschiede während der Übungsphase bestehen oder divergieren sie gar, würde dies eher die Annahme stützen, dass das Wirken individueller Prädispositionen bzw. deren Interaktion mit der Übungstätigkeit im frühen motorischen Lernprozess entscheidend ist (Adams, 1987).

Diese Überlegungen wurden auf Verhaltensebene mit mehreren Vorgehensweisen getestet (Kap. 3.2.1). Es zeigte sich zum einen eine starke Korrelation zwischen Initial- und Finalleistung und zum anderen eine schwache, aber positive Korrelation zwischen Initialleistung und Leistungsverbesserung. Somit bleibt das relative Standing der Probanden innerhalb der Gesamtstichprobe im Laufe der Trainingseinheit weitgehend stabil. Darüber hinaus indiziert die positive Korrelation zwischen Initialleistung und Leistungsverbesserung, dass eingangs des Lernprozesses vorhandene Leistungsunterschiede nicht nur aufrecht erhalten werden, sondern sogar leicht zur Divergenz neigen. Diese Beobachtungen konnten durch Median-Split-Analysen bestätigt werden. Die beiden Probandengruppen, die aus den obersten resp. untersten 5 Dezilen der Initialleistung gebildet wurden, unterschieden sich hochsignifikant in allen Verhaltensindizes mit Ausnahme der Leistungsverbesserung zugunsten der initialen *high performer*.

Damit sprechen die Resultate der vorliegenden Untersuchung dafür, dass die mögliche Leistungsentwicklung innerhalb einer Trainingseinheit von individuellen Prädispositionen beeinflusst und begrenzt wird (Lövdén et al., 2010; Tomassini et al., 2011). Dieser Umstand untermauert die bedeutende Rolle der Prädisposition in frühen motorischen Lernphasen. Insbesondere indizieren die Ergebnisse *nicht* die zu erwartende Konvergenz der Leistungsverläufe von Probanden mit schlechter und guter Initialleistung mit fortschreitender Übungsdauer (Adams, 1987).

3.3.2 Diskussion des Hirnstruktur-Verhaltens-Zusammenhangs

Wie im vorherigen Abschnitt deutlich wurde, stützen die Ergebnisse vorliegender Arbeit die Position, dass das individuell mögliche Leistungspotential beim Erlernen von Fertigkeiten über vergleichsweise kurze Fristen (z.B. innerhalb einer Trainingseinheit) wesentlich von individuellen Prädispositionen beeinflusst und begrenzt wird. Im theoretischen Teil vorliegender Arbeit wurde ausgeführt, dass sich interindividuelle Differenzen in der Struktur des Gehirns in der Vergangenheit als bedeutende Informationsquelle für Verhaltensdifferenzen in verschiedensten Domänen erwiesen (Gabrieli et al., 2015; Kanai & Rees, 2011; Zatorre, 2013).

Aus den genannten Punkten ergab sich die Hypothese, dass das Stabilometer-Leistungspotential aus neurobiologischer Sicht ein Resultat struktureller Gegebenheiten des Gehirns vor der Aufnahme des Lernprozesses sein könnte (Lövdén et al., 2010; Will et al.,

2008a). Folgerichtig war die Kernfrage der Querschnittstudie, ob hirnstrukturelle Korrelate (Neuromarker) der Stabilometer-Aufgabe existieren, die eine Prädiktion des zukünftigen Lernerfolges erlauben.

3.3.2.1 Struktur-Verhaltens-Zusammenhang in der grauen Hirnsubstanz

Bezüglich der Zusammenhänge zwischen der Baseline-GM und zukünftigen motorischen Lernleistungen beschränkt sich das Wissen momentan weitgehend auf die Leistung bei relativ simplen motorischen Aufgaben (Kap. 2.2.2, Tabelle 1), die nur eines oder wenige Gelenke des Bewegungsapparates involvieren und deren Aneignung sich in sehr kurzen Zeiträumen vollzieht (Wulf & Shea, 2002). Für komplexere Aufgabenstellungen liegen gegenwärtig nur zwei Studien mit geringer Probandenanzahl (Taubert et al., 2010) bzw. einer lediglich qualitativen Bewertung der Verhaltensdaten (Sampaio-Baptista et al., 2014) vor (Kap. 2.2.2). Im Rahmen weiterer Studien wurden zwar Parameter des Standgleichgewichts voxelweise (Boisgontier, Cheval, Chalavi et al., 2016) bzw. mit dem Gesamtvolumen der grauen Substanz korreliert (Boisgontier, Cheval, van Ruitenbeek, Levin, Renaud, Chanal & Swinnen, 2016), jedoch wurde in diesen Arbeiten nicht der Prozess der Akquisition einer Fertigkeit untersucht. Ziel der vorliegenden Querschnittstudie war es entsprechend, einen Beitrag zur Bearbeitung der gekennzeichneten Erkenntnisdefizite zu leisten.

Bei der Analyse der *Initialleistung* wurden Zusammenhänge in einem Cluster in superior- und inferior-parietalen Regionen der rechten Hemisphäre gefunden. Die Beteiligung des parietalen Kortex der rechten Hemisphäre ist typisch für den frühen motorischen Lernprozess (Halsband & Lange, 2006; Lohse et al., 2014) und scheint mit kognitiven Aspekten der zu lernenden Bewegungsaufgabe in Verbindung zu stehen (Seidler, 2010). In Übersichtsarbeiten, die sich ihrerseits hauptsächlich auf taskbasierte fMRT-Studien stützen, werden darunter u.a. multisensorische Informationsintegration, Fehlererkennung und -korrektur sowie (räumliche) Aufmerksamkeit oder eine Translation von sensorischem (insbesondere räumlichem) Input in motorischen Output subsumiert (Halsband & Lange, 2006; Hardwick, Rottschy, Miall & Eickhoff, 2013; Seidler, 2010).

Besonders auffällig ist die Korrelation des Clusters im Bereich des rechten orbitalen PFC mit den Indizes der *Leistungsverbesserung*, *Bestleistung* und *Finalleistung*. Analog zu den parietalen Arealen gilt der PFC als besonders bedeutsam im frühen motorischen Lernprozess (Lohse et al., 2014; Seidler, 2010), wenngleich sich strukturelle Adaptationen im anterioren Part dieser Region auch im Zuge längerer motorischer Lernprozesse ergeben und mit zunehmendem Leistungsniveau ansteigen können (Taubert et al., 2010). In Bezug auf motorisches Lernen werden als spezielle Aufgaben u.a. multimodale (v.a. visuell-räumliche und propriozeptive) Informationsverarbeitung, Fehlererkennung und -korrektur, Aufmerksamkeit, aber auch die Beteiligung an strategischen Aspekten des Bewegungslernens angegeben (Fuster & Bressler, 2015; Seidler, 2010; Taubert et al., 2010; Tsujimoto, Genovesio & Wise, 2011).

Der Parameter *Leistungsverbesserung* korrelierte indes nicht nur mit dem lokalen GMV im rechten orbitalen PFC, sondern auch mit einem Cluster im Bereich des linken medialen- bzw. superior-frontalen Gyrus, der größtenteils dem PMC (BA6) zugeordnet werden kann. Dieser Cluster hat, im Gegensatz zum präfrontalen Cluster, auch dann noch auf einem tendenziell signifikanten Niveau Bestand, wenn im statistischen Modell für den Einfluss der Initialleistung korrigiert wird (Anh. 2, Suppl.-Tabelle 5, Suppl.-Abbildung 1). Der PMC ist beim Erlernen von Bewegungsaufgaben konsistent aktiv (Hardwick et al., 2013), wobei eine erhöhte Aktivität insbesondere in frühen und mittleren Lernphasen festgestellt wurde (Lohse et al., 2014). Eine verstärkte Aktivität wird speziell für jene Aufgaben berichtet, bei denen eine Interaktion mit der externen Umwelt bzw. mit einem Gerät erfolgt (Halsband & Lange, 2006). Seine Funktion wird darüber hinaus mit der Assoziation zwischen spezifischen sensorischen Reizen und effizienten motorischen Kommandos in Verbindung gebracht (Halsband & Lange, 2006). Darüber hinaus zeigten Schlaffke und Kollegen in ihrer Querschnittstudie, dass das GMV u.a. im Bereich des PMC bei Sportlern (Ausdauer- und Kampfsportlern) im Vergleich zu untrainierten Kontrollprobanden signifikant erhöht ist und diskutieren diesen Befund vor dem Hintergrund der Bedeutung des Areals für motorische Kontrolle und die Akquisition motorischer Fertigkeiten (Schlaffke et al., 2014).

Zusammenfassend können, basierend auf der Evidenz der bestehenden Literatur zum motorischen Lernen, alle berichteten Cluster als plausibel angesehen werden. Präfrontale, parietale und prämotorische Regionen zeigten in taskbasierten fMRT-Studien konsistente Aktivierungen besonders in frühen motorischen Lernphasen (Halsband & Lange, 2006; Lohse et al., 2014; Seidler, 2010), weshalb der Schluss naheliegend ist, dass ein initial hohes GMV in diesen Arealen zu einem optimierten Prozess der Aneignung von motorischen Fertigkeiten beiträgt.

3.3.2.2 Struktur-Verhaltens-Zusammenhang in der weißen Hirnsubstanz

Für den Zusammenhang zwischen der Mikrostruktur der weißen Substanz und nachfolgenden Lernprozessen lagen bis dato ausschließlich Ergebnisse für sehr einfache Kriteriumsaufgaben vor (Della-Maggiore et al., 2009; Johansen-Berg et al., 2007; Tomassini et al., 2011). In einer weiteren Studie wurde zwar die FA mit der zukünftigen Lernrate des Jonglierens korreliert, jedoch konnten keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden (Sampaio-Baptista et al., 2014). Mit den Resultaten vorliegender Arbeit kann damit erstmals gezeigt werden, dass die Mikrostruktur der weißen Substanz eine prädiktive Validität in Bezug auf den zukünftigen Lernerfolg komplexer motorischer Aufgabenstellungen aufweist.

Die Ergebnisse der probabilistischen Traktographie legten nahe, dass die signifikanten Resultate bzgl. der Leistungsverbesserung und der Finalleistung wahrscheinlich im *Forceps minor* des *Corpus callosum* zu lokalisieren sind (Abbildung 14 und Abbildung 16). Ein ähnlicher Befund konnte bislang nur in einer Studie zur Wirksamkeit des impliziten Lernens in Abhängigkeit der Übungsreihung (randomisiert vs. geblockt) berichtet werden (Song et al., 2012).

Die Autoren besagter Studie fanden in der Gruppe, die mit einer geblockten Übungsreihe trainierte, eine signifikante Korrelation der FA im rechten *Forceps minor* und in der rechten anterioren *Corona radiata* vor dem Training und der 7-Tages-Retention der trainierten Sequenzierungsaufgabe (Song et al., 2012). In Verbund mit den Ergebnissen vorliegender Studie lässt sich daher vermuten, dass motorische Lernprozesse mit geblockter Übungsreihe mit mikrostrukturellen Eigenschaften der weißen Substanz in transkallosalen Trakten assoziiert sind, die in den Informationstransfer des PFC involviert sind. Dies könnte mit den Anforderungen der Bewegungsaufgabe an höhere kognitiv-motorische Funktionen, insbesondere in der frühen motorischen Lernphase, in Zusammenhang stehen (Kaminski et al., 2013; Taubert et al., 2010).

Zur näheren Aufklärung neurobiologischer Phänomene, die den eben genannten FA-Befunden zugrundeliegen könnten, wurden multiple lineare Regressionsmodelle berechnet (Kap. 3.2.4). Hintergrund dieser Analysen war u.a. das Wissen aus pathologischen Studien, demgemäß eine geringe FA durch eine hohe λ_{\perp} (Typ-1-Anisotropie-Verlust, z.B. bei Demyelinisierung), eine niedrige λ_{\parallel} (Typ-2-Anisotropie-Verlust, z.B. bei Verletzungen der Axone) oder einer Kombination beider Phänomene (Typ-3-Anisotropie-Verlust) hervorgerufen werden kann (Song et al., 2002). Werden diese Überlegungen auf gesunde erwachsene Versuchspersonen übertragen, so sollte einer hohen FA eine niedrige λ_{\perp} , eine hohe λ_{\parallel} oder gegebenenfalls eine Kombination beider Phänomene zugrundeliegen.

Die Analysen der Regressionsmodelle zeigen konsistent einen stärkeren Zusammenhang zwischen λ_{\perp} mit den Verhaltensparametern im Vergleich zur λ_{\parallel} . Damit ist zu diskutieren, dass eine höhere generelle Integrität der weißen Substanz (der evtl. mit einem höheren Grad an Myelinisierung einhergeht) des *Corpus callosum* einen positiven Effekt auf das Erlernen der Stabilometer-Aufgabe hat. Die funktionelle Bedeutung könnte in einem schnelleren und/ oder zeitlich koordinierterem Einlaufen von Aktionspotentialen (im Sinne der Hebb'schen Lernregel, s. Hebb, 1949) in lernrelevanten präfrontalen kortikalen Arealen liegen (Fields, 2015).

3.3.2.3 Zusammenfassende Diskussion des Struktur-Verhaltens-Zusammenhangs

Die Ergebnisse der Querschnittstudie zeigen, dass Indizes der frühen motorischen Lernfähigkeit mit hirnstrukturellen Gegebenheiten der grauen und weißen Hirnsubstanz vor der Aufnahme des Lernprozesses korrelieren. Dies stützt die im theoretischen Teil der Arbeit formulierte Position, wonach die vor dem Beginn des Lernprozesses vorhandene Hirnstruktur die unmittelbare *Reorganisationsfähigkeit* des Gehirns an einen Umweltreiz und damit die gegenwärtig mögliche behaviorale *Leistung* begrenzt (Kelso, 1995; Lövdén et al., 2010; Tomassini et al., 2011). Jedoch werfen die Ergebnisse auch weitere Fragen auf. Erstens, gibt es eine direkte räumliche Kongruenz zwischen den Befunden in der grauen und weißen Hirnsubstanz? Zweitens, wie können die Befunde in bestehende Modelle der Informationsverarbeitung eingeordnet werden?

Mit Hinblick auf die erste Frage verdeutlichen die Ergebnisse der probabilistischen Traktographie, dass weder die GM-Befunde im präfrontalen Cortex noch jene im superior-frontalen Cortex direkt mit den Streamlines der signifikanten FA-Cluster der Leistungsverbesserung und der Finalleistung in Verbindung stehen (Anh. 2, Suppl.-Abbildung 10). So ziehen zum GM-Cluster im IFG Projektionsfasern des vorderen Thalamusstiels (*Radiatio anterior thalami*) sowie der *Fasciculus frontooccipitalis*, der den Frontallappen mit dem Okzipitallappen verbindet. Die Streamlines vom SFG-Cluster ziehen zwar durch das *Corpus callosum*, jedoch eher durch den *Truncus*, um homologe Areale des PMC miteinander zu verbinden. Gleichwohl ist bemerkenswert, dass analog zum IFG-Cluster die Streamlines einiger tendenziell signifikanter WM-Befunde (Zusammenhang zwischen Baseline-FA und Bestleistung [Anh. 2, Suppl.-Abbildung 3] sowie Baseline- λ_{\perp} und Leistungsverbesserung [Anh. 2, Suppl.-Abbildung 5]) ebenfalls im Bereich des vorderen Thalamusstiels verlaufen. Diese Kongruenz könnte potentiell auch in funktioneller Hinsicht bedeutsam sein, da der frontale Part des thalamokortikalen Systems hauptsächlich für Handlungen und deren Planung zuständig ist (Edelman & Tononi, 2000).

Hinsichtlich der zweiten Frage wird nachfolgend eine Einordnung der strukturellen Befunde in einen übergeordneten Bedeutungszusammenhang angestrebt. Als Referenz hierfür bietet sich das neurobiologisch-inspirierte Modell des *Perzeptions-Aktions-Zyklus* nach Fuster an (Fuster & Bressler, 2015). Vereinfacht gesprochen wird in diesem Modell von einer grundsätzlich hierarchischen Struktur der Informationsverarbeitung mit mehreren sensorischen und exekutiven (motorischen) Ebenen ausgegangen (Abbildung 17). Neben der Hauptrichtung des Informationsflusses von den niederen sensorischen zu den höheren sensorischen Assoziationsarealen und den präfrontalen zu den niederen primär-motorischen Arealen (dicke Pfeile) enthält es auch heterarchische Elemente, die durch intra- und intermodale Feedbackschleifen modelliert sind (dünne Pfeile). Die Existenz aller im Modell angegebenen Verbindungen ist durch Studien am nichthumanen Primatengehirn und durch DWI-Studien belegt (Fuster & Bressler, 2015).

Wird dieses Modell als Referenz zugrunde gelegt, so können die Befunde in der grauen Substanz bezüglich der Initialleistung (parietale Areale) und der Leistungsverbesserung (medial- bzw. superior-frontale Areale) am ehesten den jeweils mittleren Hierarchieebenen der sensorischen bzw. motorischen Modalität zugeordnet werden. Wie bereits erwähnt, könnten beide Areale synergistisch bezüglich gewisser Aufgaben, z.B. bei der Assoziation bzw. Translation zwischen sensorischen und motorischen Reizen, agieren (Halsband & Lange, 2006; Kap. 3.3.2.1). Der GM-Cluster im Bereich des orbitalen PFC ist hingegen der hierarchisch höchsten Stelle der Person-Umwelt-Interaktion zuzuordnen, auf der komplexe und zielgerichtete Handlungen repräsentiert sind (Fuster & Bressler, 2015). Die mögliche Bedeutung der WM-Befunde im Bereich des *Forceps minor* könnte gemäß diesem Modell darin liegen, den interhemisphärischen Informationsaustausch der wichtigen höchsten Funktionsebene zu gewährleisten.

Im Sinne einer zusammenfassenden Interpretation der Querschnittstudie kann also die Vermutung aufgestellt werden, dass die gefundenen Cluster der grauen und weißen Hirnsubstanz

keine "isolierten" Punkte auf der kortikalen Landkarte darstellen, sondern dass sie bedeutungsvoll im Sinne eines komplexen sensomotorischen Netzwerks der Informationsorganisation zusammenarbeiten.

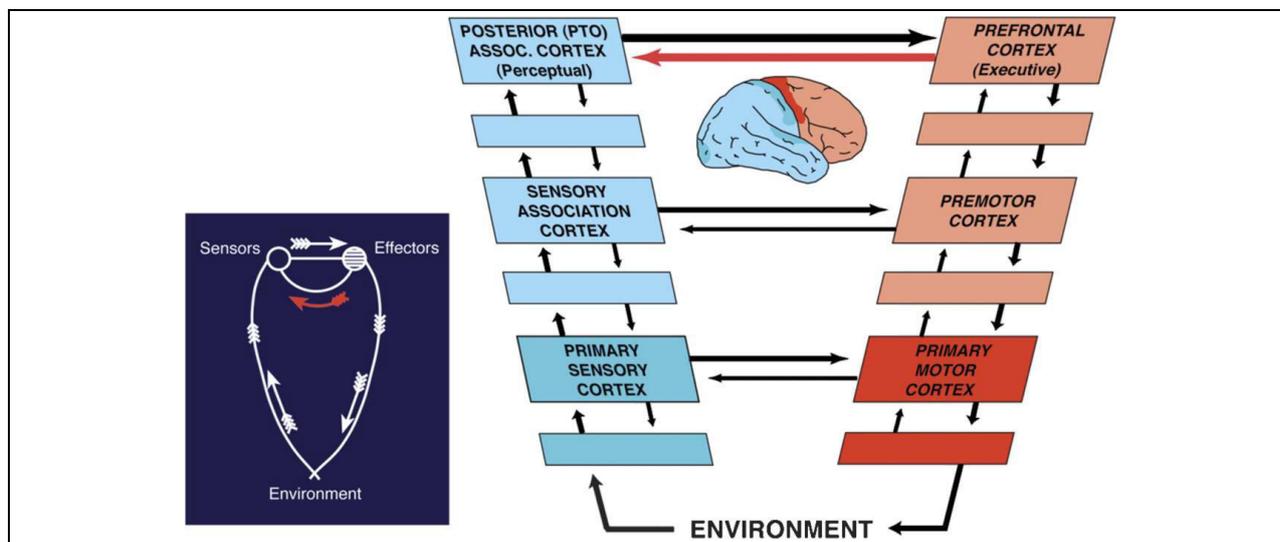


Abbildung 17: Perzeptions-Aktions-Zyklus der Informationsverarbeitung (Fuster & Bressler, 2015, p. 643). Erläuterungen im Text.

3.3.3 Limitationen und Ausblick

Zusätzlich zu generellen methodenkritischen Aspekten (s. Kap. 5.1) muss die Interpretation der Ergebnisse der Querschnittstudie mit einigen Einschränkungen vorgenommen werden.

Erstens ist bzgl. der Verhaltensergebnisse zu beachten, dass die nicht beobachtete Konvergenz der Leistungsverläufe aus mehreren Gründen *nicht* mit einer generellen Begrenzung des Leistungspotentials gleichgesetzt werden darf. Zunächst ist zu betonen, dass in vorliegender Arbeit nur eine Übungseinheit der komplexen Fertigkeit betrachtet wurde, weshalb zukünftige Leistungssteigerungen wahrscheinlich sind. In jenen Untersuchungen, auf die Adams (1987) in seinem Review rekurriert, um die Position zu stützen, dass interindividuelle Differenzen im Übungsverlauf typischerweise abnehmen, wurden vergleichsweise einfache Fertigkeiten eingesetzt, bei denen schon früh ein Leistungsplateau (Deckeneffekt) erreicht wird. Diese Untersuchungen werden damit dem *testing-the-limits*-Ansatz der Entwicklungspsychologie (vgl. Baltes et al., 2006) insofern gerecht, als dass die Übungsumfänge ausreichend hoch sind, um das Erreichen eines nahezu asymptotischen Niveaus der Leistungskurve zu gewährleisten. Nur unter dieser Voraussetzung kann die Begrenzung eines allgemeinen individuellen Leistungspotentials angemessen untersucht werden (Baltes et al., 2006). Letzteres war jedoch nicht Ziel vorliegender Untersuchung, in der ausschließlich Determinanten einer relativ frühen Phase des motorischen Lernprozesses betrachtet wurden. Damit ist eine spätere Konvergenz der Leistungsverläufe, wie sie auch den Annahmen des sogenannten Expertiseansatzes der Psychologie entsprechen würde (Ericsson, Krampe & Tesch-Römer, 1993), auch bei der hier betrachteten Fertigkeit möglich. Zudem muss in Rechnung gestellt werden, dass die individuellen Prädispositi-

onen selbst nicht statisch sind, sondern sich stets aus einer Interaktion von genetischen und Umwelteinflüssen ergeben (Kap. 2.2). Damit ist die *motorische Lernfähigkeit* plastisch und durch geeignete Interventionen beeinflussbar (Hirtz & Wellnitz, 1985; Nicklisch & Zimmermann, 1981).

Zweitens müssen auch bzgl. der Analysen zum Hirnstruktur-Verhaltens-Zusammenhang einige Limitationen berücksichtigt werden. Wenngleich alle gefundenen Cluster, insbesondere mit Blick auf die bestehende fMRT-Literatur zum motorischen Lernen, plausibel erscheinen (Halsband & Lange, 2006; Lohse et al., 2014; Seidler, 2010), ist zu beachten, dass in dieser Studie ausschließlich ein korrelativer Ansatz verfolgt wurde. Damit ist es nicht möglich, Aussagen über die *Kausalität* der Befunde zu treffen. Dennoch gibt es einige Hinweise dafür, dass zumindest einige der berichteten Ergebnisse kausaler Natur sein könnten. Dies gilt in besonderem Maße für die Befunde im Bereich des orbitofrontalen Kortex, da in einer früheren Arbeit gezeigt werden konnte, dass der Lernfortschritt der Stabilometer-Aufgabe mit neuroplastischen Veränderungen in ebendieser Region assoziiert ist (Taubert et al., 2010). In einer weiteren Studie wurde der Einfluss von tDCS auf den frühen motorischen Lernprozess der Stabilometer-Aufgabe (2 TE à jeweils 15 Versuche) getestet (Kaminski et al., 2013). Interessanterweise führte eine Elektrodenkonfiguration, bei der die Anode über dem SMA und die Kathode über dem rechten PFC platziert wurde, zu einer Beeinträchtigung der Akquisition der Fertigkeit. An dieser Stelle sei daran erinnert, dass die PFC-Befunde in vorliegender Untersuchung ebenfalls unilateral in der rechten Hemisphäre lokalisiert waren. Die Autoren diskutieren, dass die kathodale Stimulation des rechten PFC zu einer Beeinträchtigung der dortigen Informationsverarbeitungsprozesse führte (Kaminski et al., 2013). Bzgl. der positiven Korrelationen der FA im *Forceps minor* mit der motorischen Lernleistung liegen zwar keine derartigen Befunde vor, jedoch ist die Bedeutung des interhemisphärischen Informationstransfers für die Motorik hinlänglich durch *Split-Brain*-Patienten bekannt, bei denen das *Corpus callosum* durch eine *Callosotomie* ganz oder teilweise durchtrennt wurde (Gazzaniga, 1995).

Eine weitere Fragestellung betrifft die *Generalisierbarkeit* bzw. *Spezifität* der Befunde. Diesbezüglich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die hier berichteten hirnstrukturellen Korrelate der Akquisition einer komplexen motorischen Fertigkeit fertigkeitsspezifisch sind. Bspw. fanden Sampaio-Baptista et al. in jenen Regionen, die in vorliegender Studie identifiziert wurden, keine Korrelationen mit der Lernrate des Jonglierens (Sampaio-Baptista et al., 2014). Allerdings zeigten sich in besagter Arbeit Assoziationen mit der Baseline-GM in Arealen, die sich auch im Zuge längerfristiger Übungsprozesse des Jonglierens neuroplastisch anpassen (Scholz et al., 2009). Dies ist wiederum in grundlegender Übereinstimmung mit vorliegender Arbeit, insbesondere hinsichtlich der Befunde im PFC (Taubert et al., 2010). Dies stützt zunächst die Spezifitäts-Hypothese mitsamt der Annahme eines neurowissenschaftlich-basierten Transferbegriffs, demgemäß vorhandene neurostrukturelle Gegebenheiten in einer bestimmten Hirnregion *zukünftige* neuroplastische Prozesse in derselben Region beeinflussen (Kleim & Jones, 2008; Lövdén et al., 2010).

Allerdings schließt diese Deutung der Befunde nicht aus, dass vorliegende Resultate auch für motorische Lernprozesse im Allgemeinen relevant sein könnten. Das verdeutlicht ein Blick auf Meta-Analysen, die taskbasierte fMRT-Studien aufarbeiten und die eine *fertigkeitsübergreifende* Aktivierung von präfrontalen, prämotorischen und parietalen Arealen im motorischen Lernprozess verdeutlichen (Hardwick et al., 2013; Lohse et al., 2014). In diesem Sinne wurde bereits hervorgehoben, dass die gefundenen Areale funktionell im Sinne eines übergeordneten sensomotorischen Netzwerks interagieren könnten (Kap. 3.3.2.3). Somit muss eine Einschätzung darüber, wie generalisierbar resp. speziell vorliegende Ergebnisse sind, zukünftigen Studien vorbehalten bleiben.

Ebenfalls nicht beantwortet werden kann eine weitere Frage von genereller Bedeutung für Lernprozesse, nämlich welche Anteiligkeit heritable Faktoren und Umweltfaktoren am zukünftigen motorischen Lernerfolg haben. Da beide Aspekte im Laufe des Lebens in ständiger Interaktion begriffen sind (Baltes et al., 2006; Bronfenbrenner & Ceci, 1994; Gu & Kanai, 2014; Huttenlocher, 2002), ist eine Untersuchung dieses Problems alles andere als trivial. Idealerweise müssten hierfür monozygote Zwillinge, die aber im Laufe ihres Lebens in bestimmten, klar definierten Umweltmerkmalen (z.B. sportliche Aktivität bzw. Lerntätigkeiten in der Vergangenheit) voneinander unterscheiden, getestet werden (Rottensteiner et al., 2015; Kap. 2.2.1). Alternativ könnten auch Gruppen untersucht werden, die verschiedene Polymorphismen in bestimmten lernrelevanten Genen (z.B. BDNF oder COMT) aufweisen. Um überzeugende Resultate zu generieren, müssten diese Gruppen allerdings ebenfalls hinsichtlich bestimmter Umwelteinflüsse in der Vergangenheit differieren, da die tatsächliche Genexpression stark von Umweltfaktoren beeinflusst wird (Bird, 2007). Dennoch ergibt sich auch bei diesem Ansatz das kaum zu lösende Problem, dass stets eine Vielzahl an Genen mit der Leistung in einer bestimmten Domäne assoziiert ist (Baker, 2012; Davids & Baker, 2007).

Neben den genannten Limitationen ergeben sich aber auch beachtliche potentielle *Möglichkeiten*. So erlauben die Resultate eine Identifikation struktureller Korrelate der Akquisition der Stabilometer-Aufgabe. Damit können wesentliche *Leistungsvoraussetzungen* der Stabilometer-Aufgabe auf der Ebene des ZNS identifiziert und für die Datenanalyse der nachfolgenden Längsschnittstudie nutzbar gemacht werden. Zukünftig könnte es mithilfe ähnlicher querschnittlicher Ansätze in der Motorikforschung gelingen, Treatment-Effekte zu prognostizieren sowie individuell angepasste Interventionen basierend auf individuellen Prädispositionen und Bedürfnissen zu planen (Gabrieli et al., 2015).

4 Längsschnittstudie

Nachdem im Rahmen der Querschnittstudie wesentliche *Prädispositionen* für das Erlernen der Stabilometer-Aufgabe auf Ebene des Gehirns diagnostiziert wurden, stellt sich nun die Frage, ob diese auch durch eine geeignete Intervention beeinflussbar sind. Diesbezüglich wurde im theoretischen Teil der Arbeit die Annahme motiviert, dass sich kurzzeitige Ausdauerinterventionen in vielerlei Hinsicht auf die Struktur des Gehirns auswirken können (Kap. 2.1.2) und dass in ihnen eine vielversprechende Strategie zur Steigerung motorischer Lernprozesse zu erblicken ist (Kap. 2.3). Obwohl einige wenige Verhaltensstudien zu dem angenommenen Zusammenhang zwischen Ausdauerinterventionen und motorischem Lernen existieren (Kap. 2.3.1), sind die zugrundeliegenden neurobiologischen Wirkmechanismen beim Menschen noch völlig im Dunkeln liegend. Daher wurde zur Beantwortung dieser und anderer Forschungsfragen (Kap. 1.2) ein mehrwöchiges Trainingsexperiment durchgeführt.

4.1 Untersuchungsmethodik

4.1.1 Untersuchungsdesign

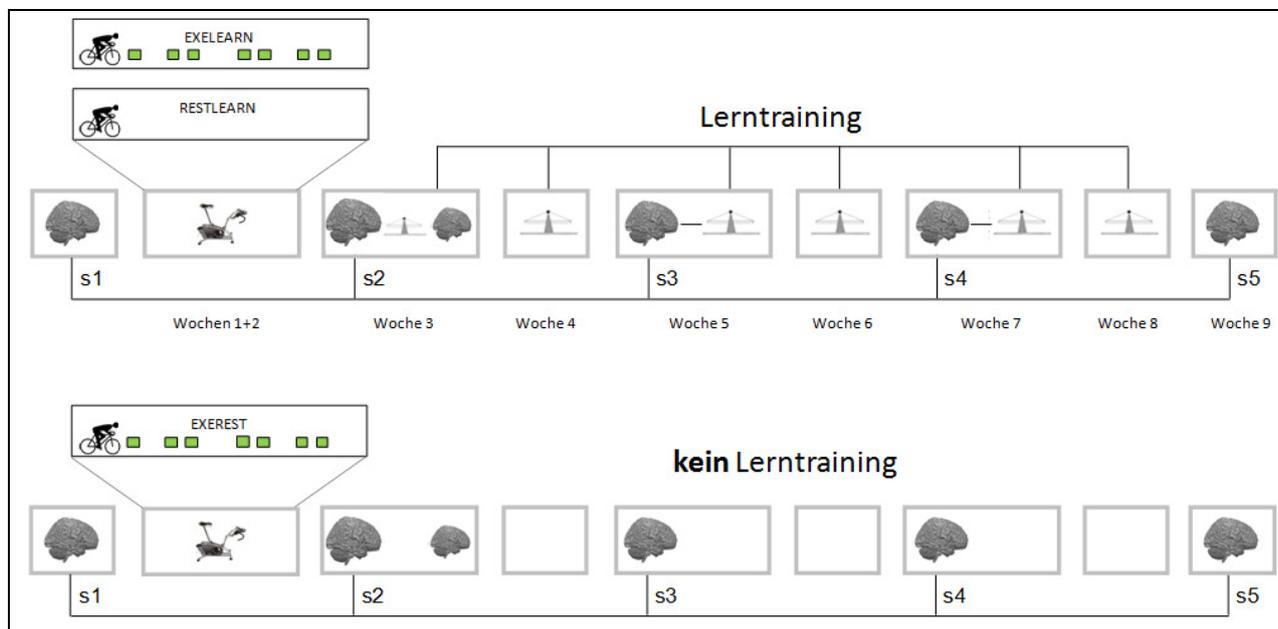


Abbildung 18: Ablauf der Längsschnittstudie (Erläuterungen im Fließtext).

Zu Beginn dieser Arbeit wurde die Überlegung formuliert und begründet, dass Ausdauertraining mit einem optimierten, neuroplastisch wirksamen Belastungsgefüge zu epigenetischen Adaptationen des ZNS führen kann, deren Potenz es ist, die inhärente Kapazität des Gehirns für nachfolgende erfahrungsbedingte Neuroplastizität (Lernprozesse) zu verbessern. Um dieser Frage nachzugehen, wurde ein Experiment im Design einer randomisierten, kontrollierten Stu-

die geplant. Dabei wurden *Neuroplastizität* (operationalisiert mittels sMRT-Daten) und Indizes der motorischen Lernleistung als *abhängige Variablen* (AV) definiert. An ihren Merkmalsausprägungen sollen Effekte der vom Versuchsleiter zielgerichtet manipulierten, *unabhängigen Variable* (UV, Gruppierungsfaktor) sichtbar werden. Letztere tritt dreifach gestuft auf, sodass die VP durch Losentscheid jeweils einer der folgenden Konditionen zugeteilt wurden:

- RESTLEARN: *life-as-usual* (2 Wochen) + Akquisition der komplexen motorischen Fertigkeit (6 Wochen);
- EXELEARN: neuromodulatorische Voraktivierung (2 Wochen) + Akquisition der komplexen motorischen Fertigkeit (6 Wochen);
- EXEREST: neuromodulatorische Voraktivierung (2 Wochen) + Ruhe (6 Wochen).

Die Datenerhebung erfolgte zwischen Ende April 2015 und Ende Juni 2016 in drei Messdurchgängen. Der Ablauf des Experiments kann folgendermaßen charakterisiert werden. Nach einem Baseline-MRT-Scan im Verbund mit der Durchführung mehrerer kognitiver Tests und einer Stabilometrie-Testung auf der Nintendo Wii, fand am folgenden Tag eine Ausdauerleistungsdiagnostik statt, um die kardiovaskuläre Fitness der Teilnehmer zu erfassen und eine herzfrequenzbasierte Planung und Supervision der nachfolgenden Ausdauerintervention zu ermöglichen. Diesen Prozeduren schloss sich die zweiwöchige Interventionsphase gemäß den oben definierten Gruppen an, d.h. EXELEARN und EXEREST führten 7 Ausdauer-Trainingseinheiten durch, während RESTLEARN ruhte. Abschließend lernten die Gruppen EXELEARN und RESTLEARN die komplexe Ganzkörper-Balancieraufgabe über 6 Wochen, wohingegen EXEREST kein Lernttraining durchführte.

Darüber hinaus wurden alle Gruppen während des Experiments in Intervallen von ca. 2 Wochen im Magnetresonanztomographen untersucht, um Veränderungen der Hirnstruktur im Zeitverlauf verfolgen zu können. Die Messungen fanden an 5 Untersuchungstagen für alle Untersuchungsgruppen statt. Ein Baseline-Scan zu Beginn der Untersuchung (s1, Baseline) wurde gefolgt von zwei Scans unmittelbar vor und nach der ersten TE auf dem Stabilometer (s2)³⁴. Weitere Scans fanden vor der dritten (s3) und fünften (s4) Lerneinheit statt. Der letzte Scan wurde eine Woche nach Beendigung der Pädagogisierungsphase auf dem Stabilometer durchgeführt (s5). EXEREST wurde ebenfalls in diesen Intervallen gescannt.

4.1.2 Stichprobe

Die Stichprobe wurde aus der Population gesunder, junger Erwachsener zwischen 18 und 35 Jahren rekrutiert. Damit kann, trotz zu erwartender interindividueller Entwicklungsunterschiede, davon ausgegangen werden, dass die Probanden sowohl in kognitiver (Li, Lindenberger, Hommel, Aschersleben, Prinz & Baltes, 2004) als auch in motorischer Hinsicht (Winter &

³⁴ Die Analyse des Post-Scans zu s2 ist Bestandteil einer anderen Fragestellung und somit nicht Teil vorliegender Arbeit.

Hartmann, 2007) einem in etwa homogenen Abschnitt der Ontogenese entstammen. Aus Sicht der Sportmotorik ist letzterer gekennzeichnet durch die relative Erhaltung der motorischen Lern- und Leistungsfähigkeit (*frühes Erwachsenenalter* nach Winter und Hartmann, 2007).

Da sich in einer früheren Untersuchung eine Gruppenstärke von etwa 15 als ausreichend erwies, um einen Effekt der Ausdauerintervention auf die motorische Lernfähigkeit auf Verhaltenzebene nachzuweisen (Taubert & Krug, 2015), wurde angezielt, mindestens 45 Probanden des o.g. Altersbereichs unter Berücksichtigung folgender weiterer Einschlusskriterien zu rekrutieren:

- BMI unter 30 kg/cm^2 ;
- neurologische Aufklärung und Absicherung der MRT-Tauglichkeit durch einen Arzt;
- keine Medikation und/ oder Drogen mit Wirkung auf das ZNS oder die Lernfähigkeit;
- Rechtshändigkeit;
- selbst berichtete sportliche Aktivität von $\leq 4 \text{ h}$ pro Woche;
- kein früheres oder gegenwärtiges reguläres Training in Ausdauer- und/ oder koordinativ anspruchsvollen Sportarten.

Die Untersuchung wurde ursprünglich mit 50 Probanden in den drei Untersuchungsgruppen begonnen. Um etwa ausgeglichene Geschlechterverhältnisse in den Gruppen zu gewährleisten, erfolgte im Zuge der Randomisierung eine separate Ziehung der weiblichen und männlichen VP. Aufgrund von Verletzung/ Krankheit, Linkshändigkeit und eines freiwilligen Dropouts liegen vollständige Datensätze von 46 Probanden vor. Eine Charakterisierung der resultierenden Stichprobe ist Tabelle 12 zu entnehmen.

Um auch während der Untersuchung unsystematische Beeinflussungen der AV so weit als möglich ausschließen zu können, wurden die Probanden instruiert, während des Experiments ihre habituelle körperliche Aktivität nicht zu steigern, keine neuen Fertigkeiten zu erlernen und an den Testtagen keinen sportlichen Tätigkeiten nachzugehen.

4.1.3 Untersuchungsmethoden/ Messinstrumente

Alle MRT-Messungen erfolgten im Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften (MPI) an einem 3 T MAGNETOM Prisma MRT-Scanner der Firma Siemens (Softwareversion syngo MR D13D) mit einer 32-Kanal Kopfspule im Ruhezustand. Die Dauer eines kompletten MRT-Scans betrug je Proband und Messzeitpunkt ohne Lagerung ca. 60-65 Minuten. Am Anfang jeder Scan-Session wurden zunächst die funktionellen Sequenzen pASL (pseudo continuous arterial spin labeling, Dauer $\approx 5 \text{ min}$) und resting state BOLD fMRT ($\approx 15 \text{ min}$) gemessen. Es folgten die strukturellen Sequenzen T1-MPRAGE (s.u.), T1-MP2RAGE (\approx

8 min), DWI (s.u.) und eine suszeptibilitätsgewichtete Sequenz (SWI; ≈ 6 min). Nachfolgend werden nur die im Rahmen dieser Arbeit analysierten MRT-Modalitäten genauer besprochen, d.h. die T1w-Bildgebung (MPRAGE) und die DWI.

4.1.3.1 Erhebung und Präprozessierung der T1-gewichteten Bilder

Die T1-gewichteten Ganzkopfbilder wurden mit einer MPRAGE-Sequenz aufgenommen (Mugler & Brookeman, 1990). Die Scanparameter sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Scanparameter der T1-gewichteten Sequenz (MPRAGE).

| | |
|-----------------------------|------------------|
| Echozeit (TE) | 2,98 ms |
| Repetitionszeit (TR) | 2300 ms |
| Flipwinkel | 9° |
| Akquisitionszeit | ≈ 10 min |
| Inversionszeit (TI) | 900 ms |
| Field of View (FOV) | 240 x 256 mm |
| Anzahl sagittaler Schichten | 176 |
| Voxelgröße | 1 x 1 x 1 mm |

Nach visueller Inspektion der Bilder für Bewegungs- oder andere Artefakte erfolgte die weitere Präprozessierung genau wie bei der Querschnittstudie mit der VBM 8 Toolbox (s. Kap. 3.1.3.1). Analog zu einer kürzlich veröffentlichten Längsschnittstudie (Wenger, Kuhn, Verrel, Mårtensson, Bodammer, Lindenberger & Lövdén, 2017) wurde auf eine spezielle longitudinale Vorverarbeitung der Daten verzichtet und stattdessen jeder Messzeitpunkt mit den Daten aller 46 VP separat präprozessiert. Die in der Querschnittstudie angewendeten Einstellungen hinsichtlich der Modulation (*non-linear only*) und der räumlichen Glättung (8 mm FWHM, $\approx 3,4 \sigma$) wurden ebenfalls beibehalten.

4.1.3.2 Erhebung und Präprozessierung der diffusionsgewichteten Bilder

Die diffusionsgewichteten Ganzhirnbilder wurden mit einer Doppelspinecho-Sequenz aufgenommen (Reese et al., 2003). Die Scanparameter sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Scanparameter der Doppelspinecho-Sequenz.

| | |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Echozeit (TE) | 80 ms |
| Repetitionszeit (TR) | 11000 ms |
| Flipwinkel | 90° |
| Akquisitionszeit | ≈ 15 min |
| Anzahl Richtungen | 60 |
| b-Wert | 1000 s/mm ² |
| Anzahl an Bildern ohne Diffusionswichtung (b = 0 s/mm ²) | 7 (Akquisition zum Beginn der Sequenz und nach jedem Block von jeweils 10 diffusionsgewichteten Bildern) |
| Field of View (FOV) | 220 x 220 mm |
| Anzahl Schichten | 88 |
| Voxelgröße | 1.71875 x 1.71875 x 1.7 mm (no gap) |
| Parallel Imaging | GRAPPA, acceleration factor 2 |

Nach einer Inspizierung der Daten auf Artefakte erfolgte die Präprozessierung bis zum Tensor-Fitting mit der hausinternen Pipeline des MPI, die bereits andernorts vorgestellt wurde (Kap. 3.1.3.2). Alle weiteren Vorverarbeitungsschritte erfolgten unter Nutzung der FMRIB Software Library (Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, 2015; Smith et al., 2004) mit einer speziellen, für längsschnittliche Datenanalyse angepassten Pipeline (vgl. Engvig, Fjell, Westlye, Moberget, Sundseth, Larsen & Walhovd, 2012; Abbildung 19).

Mit dem Ziel der Erhöhung der Reliabilität der Daten im Hinblick auf die längsschnittlichen Analysen, wurde das Bild vor der Berechnung der Skalarindizes (*FDT dtifit*) mit einem 1-Voxel-Medianfilter geglättet (Madhyastha, Merillat, Hirsiger, Bezzola, Liem, Grabowski & Jancke, 2014).

Die weitere Vorverarbeitung erfolgte, analog zur Querschnittstudie, mittels der FA-Bilder. Mithilfe der Tools *FSL siena* und *FSL siena_flirt* folgten zunächst für jeden Messzeitpunkt jedes Probanden symmetrische lineare Transformationen der FA-Bilder (Scans 2-5) auf das initiale FA-Referenzbild (Scan 1) (Engvig et al., 2012; Abbildung 19). Ein geometrischer Mittelraum der Scans jedes Probanden wurde über *FSL midtrans* aus den linearen Transformationsmatrizen plus der sogenannten *identity matrix*³⁵ ermittelt (*halfway transformation*) und alle Scans eines Probanden in diesen Raum registriert und gemittelt (Engvig et al., 2012). Somit war gewährleistet, dass jedes Bild (inklusive des initialen Referenzbildes) eine Transformation in den probandenspezifischen Mittelraum erfuhr (Madhyastha et al., 2014).

Die Vorverarbeitung wurde dann gemäß der Standard-TBSS-Pipeline fortgesetzt (Smith et al., 2006; Abbildung 19), deren grundlegende Prinzipien bereits behandelt wurden (s. Kap. 3.1.3.2). Im ersten Schritt (*tbss_1_preproc*) wurden die individuellen FA-Templates für die weiteren Vorverarbeitungsschritte präpariert, z.B. durch eine Korrektur für Ausreißer des Ten-

³⁵ Eine lineare Transformationsmatrix eines Bildes auf sich selbst.

sorfitings. Analog zur Querschnittstudie wurde nachfolgend das "repräsentativste" der individuellen FA-Templates durch hochdimensionale, nichtlineare Transformationen aller Bilder aufeinander identifiziert (*tbss_2_reg*). Im Anschluss wurden die individuellen FA-Templates im probandenspezifischen Mittelraum mit einer kombinierten Transformation zunächst nichtlinear auf das Target und im Anschluss linear in den MNI-152-Standardraum registriert, gefolgt von der abermaligen Mittelung und Skeletonisierung der Daten (*tbss_3_postreg*). Im letzten Schritt erfolgte die Binarisierung des Skeletons (FA-Schwellenwert 0.2) und die Projektion der DTI-Skalarindizes (FA, MD, λ_{\parallel} , λ_{\perp}) aller MZP (s1-s5) auf das studienspezifische Skeleton (*tbss_4_prestats*). Für diesen Schritt wurden die Bilder zunächst mit den Transformationsmatrizen der *halfway transformation* in den probandenspezifischen Mittelraum registriert, um danach die kombinierte nonlineare Transformation auf das studienspezifische Target und die lineare Transformation in den Standardraum zu erhalten. Die skeletonisierten Daten wurden abschließend für die voxelweisen und ROI-basierten statistischen Analysen verwendet.

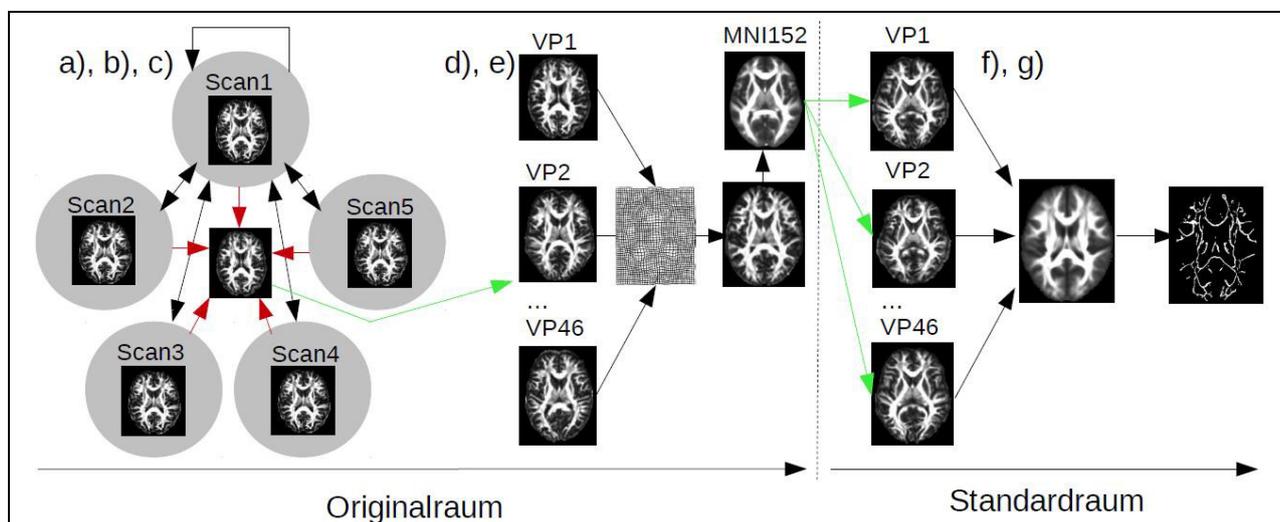


Abbildung 19: Fließschema der längsschnittlichen Präprozessierung der DTI-Daten. Die FA-Bilder der 5 Messzeitpunkte wurden zunächst symmetrisch auf das initiale Referenzbild (Scan 1) registriert (a). Die linearen Transformationsmatrizen wurden dann mittels FSL midtrans gemittelt und das Bild jedes MZP in den probandenspezifischen Mittelraum registriert (b). Im nächsten Schritt wurden die 5 in den Mittelraum registrierten FA-Bilder gemittelt (c). Aus Schritten a-c resultiert ein Template im probandenspezifischen Mittelraum. Diese Templates werden im Folgeschritt hochdimensional untereinander registriert und das Target identifiziert, auf das sich alle anderen Bilder mit den geringsten Kosten registrieren lassen (d). Mit einer kombinierten Transformation wurden die probandenspezifischen Templates dann zunächst nichtlinear auf das Target und im nächsten Schritt linear in den MNI-152-Standardraum registriert (e). Abschließend wurden die resultierenden Bilder gemittelt (f) und skeletonisiert (g). Für die statistischen Analysen wurden die DTI-Skalarindizes aller VP zu allen MZP zunächst in den linear in den probandenspezifischen Mittelraum registriert, und dann die kombinierte Transformation in den Normalraum aus Schritt e) angewendet.

4.1.3.3 Ausdauer-Leistungsdiagnostik

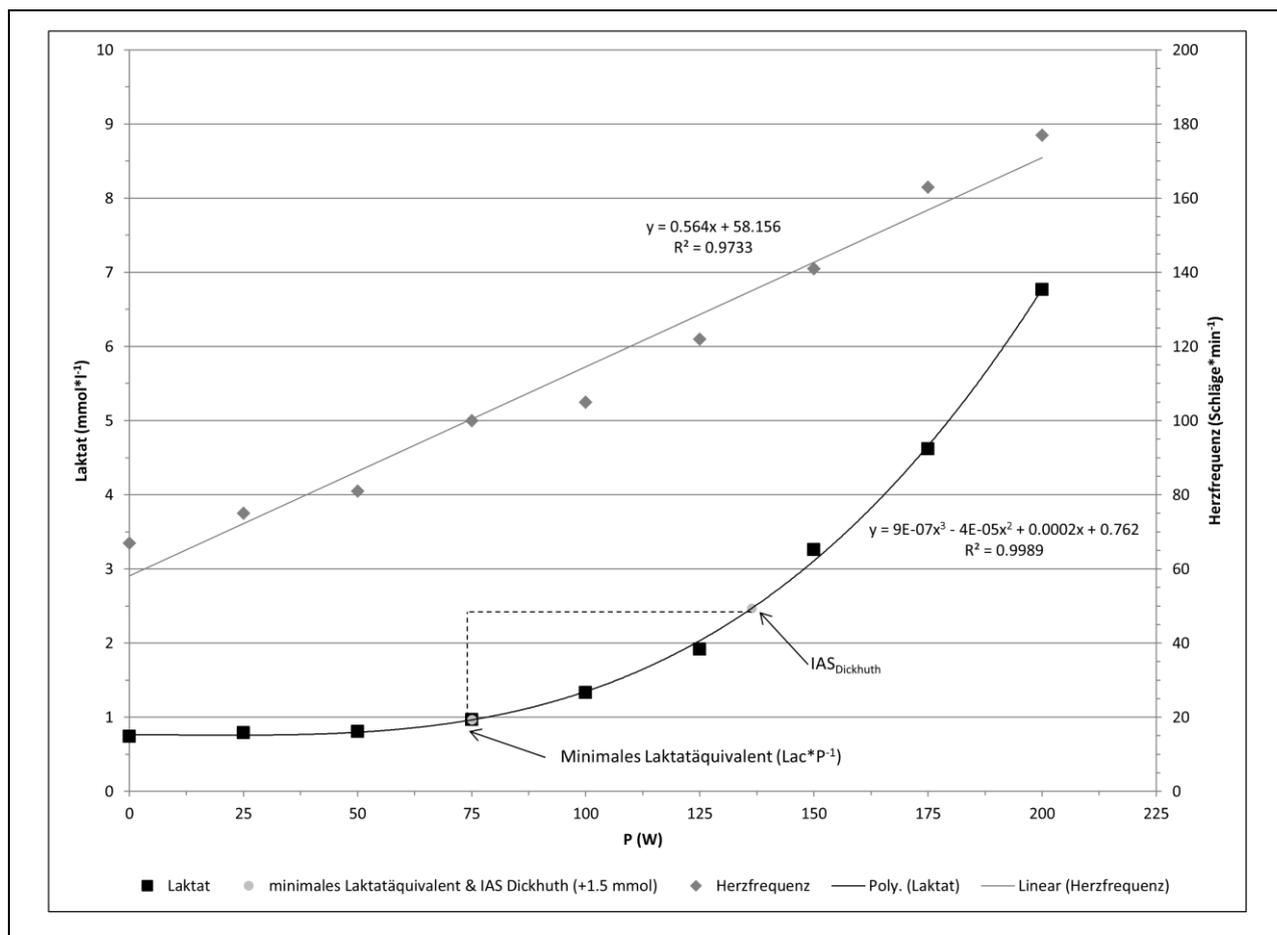


Abbildung 20: Beispielhafte Ergebnisse der Ausdauer-Leistungsdiagnostik eines Probanden. Die grauen Rauten zeigen einen annähernd linearen Anstieg der Herzfrequenz während der Belastung, wie er auch für die Berechnung der PWC170 unterstellt wird (Rost & Hollmann, 1982). Die schwarzen Quadrate zeigen einen positiv-akzelerierten Anstieg der Laktatwerte, der durch eine kubische Kurvenanpassung adäquat beschrieben werden kann (Heck, 1990). Außerdem eingezeichnet ist die Bestimmung der IAS durch Addition eines fixen Laktatwerts von $1,5 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ zum minimalen Laktatäquivalent (Dickhuth, Huonker, Münzel, Drexler, Berg & Keul, 1991; Dickhuth, Yin, Niess, Röcker, Mayer, Heitkamp & Horstmann, 1999).

Alle Ausdauerersts, d.h. sowohl die Leistungsdiagnostik als auch die Intervention, erfolgten vollcomputerisiert mit einem Fahrradergometer des Typs *ergoselect 200* (*ergoline*, Bitz, Deutschland). Die Registrierung von HF- und HRV-Daten wurde stets mit einem Messsystem der Firma *Polar Electro* (Kempele, Finnland) durchgeführt. Die Analyse von Blutlaktatkonzentrationen wurde im Labor mittels des Geräts *SU-PER GL ambulance* (Dr. Müller Gerätebau GmbH, Freital, Deutschland) nach photometrischem Messprinzip vorgenommen (Röcker & Dickhuth, 2001). Sämtliche Verbrauchsmaterialien für die Blutentnahme (u.a. Kapillaren, Reaktionsgefäße) stammten ebenfalls von dieser Firma. Vor allen Ausdauerersts (PWC-Test und Interventionen) erfolgte neben der Erfassung der Flimmerverschmelzungsfrequenz (nicht Thema dieser Arbeit) eine fünfminütige Messung der Herzfrequenzvariabilität in sitzender Position. Nach der Übertragung der Werte über eine Bluetooth-Schnittstelle erfolgte die Be-

rechnung der HRV-Zeitbereichs- und Spektralparameter mit der App *Heart Rate Variability Logger* (Marco Altini).

Die Ausdauer-Leistungsdiagnostik wurde mittels eines Stufentests nach dem Standard-Schema der WHO (World Health Organization) mit einem Belastungsincrement von 25 W/2 min bei einer Kadenz von 60-70 rpm vorgenommen, wobei die Herzfrequenz kontinuierlich registriert wurde. Die Stufe, auf der eine Herzfrequenz von 170 Schlägen/min erreicht wurde, wurde noch zu Ende gefahren. Die *physical working capacity* (Wahlund, 1948) bei gegebener Ziel-Herzfrequenz (P) von 150 oder 170 wurde nach der Formel

$$PWC = W_1 + (W_2 - W_1) \times \frac{(P - P_1)}{(P_2 - P_1)} \quad (2)$$

interpoliert³⁶. Bei einem ermüdungsbedingten Belastungsabbruch vor Erreichen von 170 Schlägen/min wurde eine Extrapolation der PWC (unter Annahme eines weiteren annähernd linearen Herzfrequenz-Anstiegs) für einen begrenzten Bereich von maximal 10 Schlägen/min vorgenommen (Rost & Hollmann, 1982). Die Probanden wurden instruiert, keine Nahrung, keinen Alkohol, keine koffeinhaltigen und keine Tabakprodukte in einem Zeitraum von mindestens 3 h vor der Untersuchung zu sich zu nehmen, Alkohol am Vorabend der Untersuchung gar nicht oder nur in Maßen zu konsumieren, ausgeruht zur Untersuchung zu erscheinen, d.h. ermüdende Tätigkeiten am Tag der Untersuchung zu meiden und im Zeitraum von 24 h vor der Untersuchung ausreichend Flüssigkeit zu sich zu nehmen (Pescatello, 2014).

Am Ende jeder Stufe wurden mit einer Einstichhilfe (Lanzette) Kapillar-Vollblutproben (10 µL) aus dem Ohrläppchen entnommen. Für die Auswertung wurde zunächst mit der Grafikfunktion des Programms *Microsoft Excel 2010* eine Kurvenanpassung der Laktat-Leistungskurve mit einem kubischen Polynom der allgemeinen Funktionsgleichung

$$y(x) = ax^3 + bx^2 + cx + d \quad (3)$$

vorgenommen, das die Laktatkinetik bei stufenförmig ansteigenden Belastungen adäquat widerspiegelt (Heck, 1990).

Zum Vergleich der Ausdauerleistungsfähigkeit zwischen den Probanden wurde die körpergewichtsrelativierte Leistung bei einem fixen Laktatwert von 3 mmol·l⁻¹ (PL₃) bestimmt, die als geeignet für die Einschätzung der Grundlagenausdauer bei zyklischen Bewegungen angesehen wird (Harre, 2011a). In diesem Sinne zeigen bisherige Studien, dass Laktatwerte an dieser "fixen" Schwelle eine gute prognostische Validität für Langzeitausdauerleistungen wie Marathonlauf (Föhrenbach, Mader & Hollmann, 1987), aber auch für intensive Ausdauerbelastungen wie die Laufgeschwindigkeit bei 90 % der HF_{max} liefern (Garcia-Tabar, Llodio, Sanchez-Medina, Ruesta, Ibanez & Gorostiaga, 2015).

³⁶ Dabei ist W₁ der Bremswiderstand, bei dem die Zielfrequenz (z.B. 170 Schläge/min) gerade noch nicht erreicht wird und W₂ der Bremswiderstand, bei dem die Zielfrequenz gerade überschritten wurde. Analog dazu ist P₁ die bei W₁ erreichte Herzfrequenz und P₂ die bei W₂ erreichte Herzfrequenz (Rost & Hollmann, 1982).

Neben der PL_3 soll jedoch auch der zu erwartenden interindividuellen Variabilität der Probanden hinsichtlich des maximalen Laktat-Steady-States (MLSS) Rechnung getragen werden³⁷. Daher wurde zudem die IAS mittels der *+1,5 mmol-Methode* (Dickhuth et al., 1991; Dickhuth et al., 1999) operationalisiert, die eine gute prognostische Validität hinsichtlich des MLSS aufweist (Dörr, 2010). Hierfür wurde zunächst das minimale Laktatäquivalent, d.h. der niedrigste Quotient aus Laktatwert und Leistung während des Stufentests (Dickhuth et al., 1999), bestimmt. Zur Ermittlung der IAS wurden zu diesem Wert $1.5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ addiert und die korrespondierende Leistung durch Einsetzen dieses Wertes in die kubische Laktat-Leistungs-Funktion ermittelt.

4.1.3.4 Charakterisierung der Ausdauerintervention

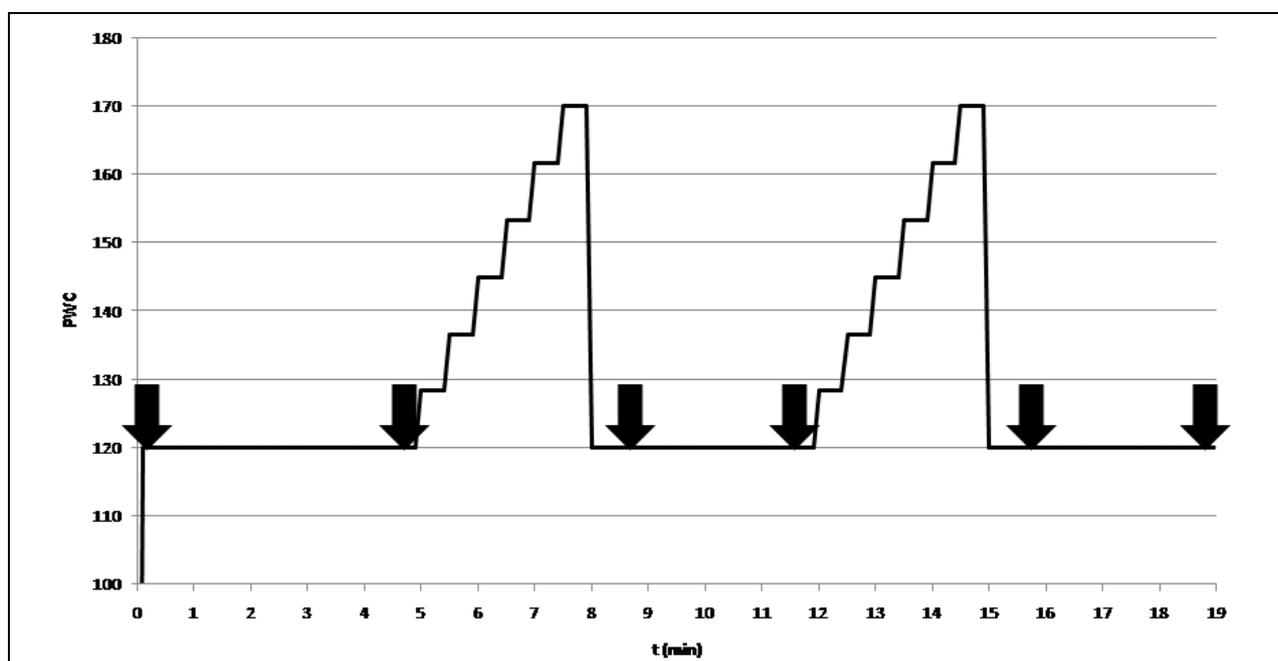


Abbildung 21: Belastungsgefüge der Ausdauerintervention in der ersten Trainingswoche (TE 1, TE 2, TE 3). Schwarze Pfeile symbolisieren die Zeitpunkte der Blutentnahmen am Ohrläppchen.

In den ersten beiden Wochen des Experiments führten die Gruppen EXELEARN und EXE-REST eine Ausdauerintervention bestehend aus 7 TE durch. Hierfür wurde ein alternierendes Belastungsprotokoll eingesetzt (Taubert & Krug, 2015), dessen Zweck es war, eine hohe Beanspruchung des anaerob-laktaziden Stoffwechsels zu gewährleisten, um die angezielten neuro-modulatorischen Effekte zu evozieren (Kap. 2.4). Besagtes Protokoll weist Merkmale sowohl der Wechsel-, als auch der Intervallmethode auf und enthält zwei Belastungsgipfel sowie Pha-

³⁷ Die Bestimmung des MLSS ist normalerweise an die Durchführung mehrerer kontinuierlicher Dauerbelastungen von unterschiedlicher Intensität und einer Dauer von mindestens 30 min gebunden (Beneke, Leithäuser & Ochentel, 2011). In Studien, die das MLSS auf diese Art und Weise ermittelten, wurden Werte zwischen 2 und 10 $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ berichtet, was zu einer Kritik an "fixen" Schwellen wie 2.5, 3 oder 4 $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ führte (Faude, Kindermann & Meyer, 2009). In Verbund mit testökonomischen Erwägungen führte dies dazu, dass verschiedene individualisierte Ansätze zur Bestimmung der anaeroben Laktatschwelle entwickelt wurden, wobei das Außenkriterium zur Validierung dieser Konzepte im Wesentlichen die Wettkampfleistung oder das MLSS ist.

sen aktiver Erholung. Die höchste Belastungsstufe (PWC 170) ist zwar intensiv, aber submaximal. Hierdurch sollte auch bei einer längeren Interventionsdauer und vergleichsweise untrainierten Probanden sichergestellt sein, dass sich keine Stress- oder Ermüdungssymptome wie eine erhöhte Sympathikusaktivität (Billat et al., 1999) oder eine verstärkte Immunreaktion (Wagner et al., 2015) durch das Training einstellen, da beide Faktoren die neuroplastische Response der Intervention negativ beeinflussen könnten (Cacci et al., 2005; Smith et al., 1995). Mit einer Gesamtdauer von zwei Wochen bewegt sich das Programm ebenfalls in dem Zeitrahmen, in dem bereits positive Effekte von Ausdauertraining auf die Neuroplastizität berichtet wurden (Kap. 2.3.2.1; 2.4.2).

Das genaue Protokoll der ersten Trainingswoche (TE1, TE2, TE3) ist Abbildung 21 zu entnehmen. Die Belastungsdauer einer TE betrug 19 min und beinhaltete eine fünfminütige Erwärmung, einen ersten dreiminütigen Belastungsanstieg, eine vierminütige Erholungsphase gefolgt von einer weiteren Belastungsspitze identisch zur ersten. Abschließend folgte eine Cooldown-Phase von vier Minuten. Die Belastungsintensitäten wurden mittels der PWC-Formel (Kap. 4.1.3.3) errechnet. In den Warm-Up-, Erholungs- und Cooldown-Phasen wurde ein Bremswiderstand entsprechend der individuellen PWC120 festgelegt. Die Belastungsanstiege erfolgten in sechs gleichen Stufen à jeweils 30 s, deren Bremswiderstände sich aus der Differenz zwischen PWC170 und PWC120 ergaben ($[PWC170 - PWC120] / 6$).

In der zweiten Trainingswoche (TE4, TE5, TE6, TE7) wurde das eben geschilderte Belastungsgefüge inklusive des zweigipfligen Belastungsanstiegs grundsätzlich beibehalten, mit dem Unterschied, dass jeweils die vierte und fünfte Stufe der Belastungsphasen von 30 s auf 60 s verlängert wurden (Abbildung 22). Diese weitere Intensivierung wurde vorgenommen, um das Auftreten eines Gewöhnungseffekts, der sich evtl. nachteilig auf die Expression neurotropher Faktoren auswirken könnte (Knaepen et al., 2010), zu vermeiden. Für eine weitere Intensivierung sprechen des Weiteren Befunde aus einer Studie, in der gezeigt werden konnte, dass ein Belastungsregime mit sukzessiv ansteigender Intensität bei Ratten mit künstlich induziertem Schlaganfall zu einer verbesserten motorischen Rehabilitation im Vergleich zu Belastungsregimen mit gleichbleibender Intensität (niedrig-intensiv oder hoch-intensiv) und zu inaktiven Kontrolltieren führte (Sun, Ke, Yip, Hu, Zheng & Tong, 2014).

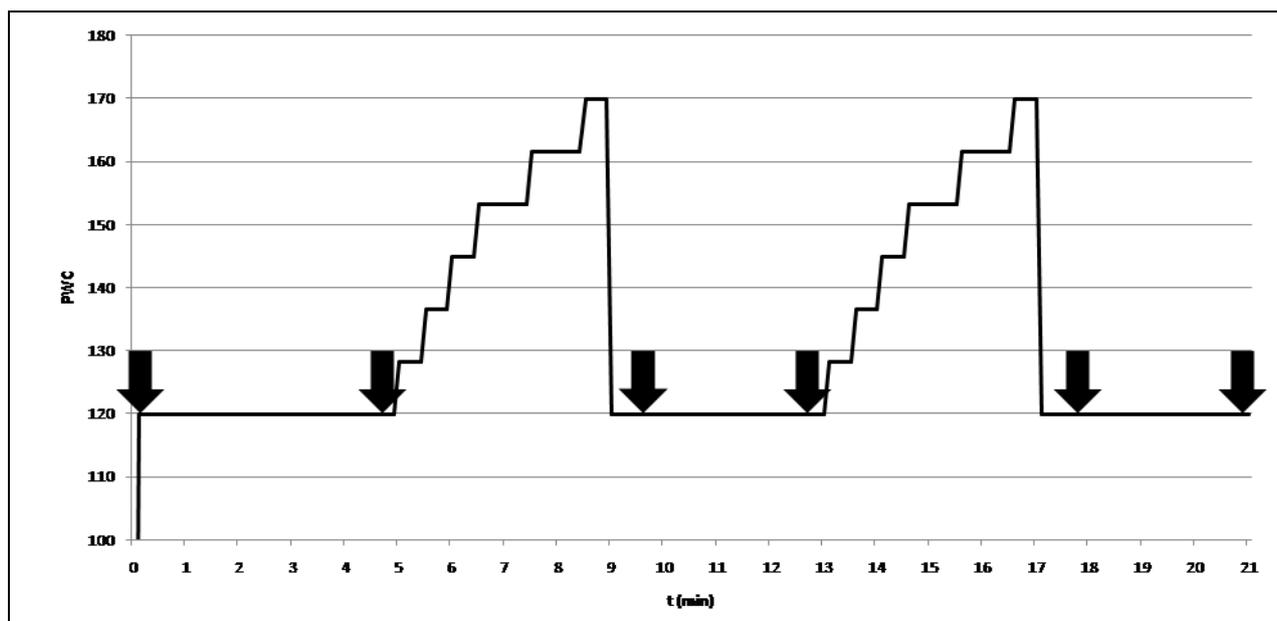


Abbildung 22: Belastungsgefüge der Ausdauerintervention in der zweiten Trainingswoche (TE 4, TE 5, TE 6, TE 7). Schwarze Pfeile symbolisieren die Zeitpunkte der Blutentnahmen am Ohrläppchen.

Die Probanden wurden während aller Trainingseinheiten angehalten, eine Kadenz von mindestens 60-70 rpm aufrecht zu erhalten. In allen Trainingseinheiten wurden die Herzfrequenzen kontinuierlich aufgezeichnet und registriert. Das Monitoring des Trainings erfolgte dadurch, dass mittels der Tanaka-Formel (Tanaka, Monahan & Seals, 2001)

$$HF_{max} = 208 - (0.7 \times \text{Lebensalter}) \quad (4)$$

für jeden Probanden Mindest-Herzfrequenzen für das Training festgelegt wurden. Diese betragen 60 % HF_{max} für die Erwärmungs- und Erholungsphasen sowie 85 % HF_{max} für die letzte Stufe der Belastungsgipfel (die dazwischen liegenden Stufen wurden interpoliert). Darüber hinaus erfolgte minütlich die Registrierung des subjektiven Anstrengungsempfindens mittels der RPE 6-20 Skala (Borg, 2004). Bei einer geringen Abweichung der Ziel-Herzfrequenzen wurden die Probanden unter Berücksichtigung ihrer subjektiv empfundenen Beanspruchung zu einer Erhöhung der Kadenz angehalten. Für den Fall, dass auch nach dieser Maßnahme die Ziel-Herzfrequenzen nicht erreicht wurden, erfolgte eine Anhebung der Bremswiderstände in den Erwärmungs- und Ruhephasen auf das 1,25-fache, am Ende der Belastungsgipfel auf das 2,5-fache des Körpergewichts.

Nicht zuletzt wurden in jeweils einer TE der ersten Trainingswoche sowie in einer TE der zweiten Trainingswoche während des Trainings zu mehreren MZP Kapillar-Vollblutproben aus dem Ohrläppchen entnommen (Abbildung 21 und Abbildung 22). Dies geschah jeweils vor Beginn der Belastung, unmittelbar zu Beendigung der Erwärmungs-, Erholungs- und Cool-down-Phase sowie jeweils ca. 1 min nach Beendigung der Belastungsgipfel. Die Verschiebung der Blutabnahme nach den Belastungsphasen wurde anberaumt, da die Erhöhung systemischer Laktatwerte typischerweise erst mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung nach Beendigung intensiver Belastungsphasen eintritt (Stegmann, Kindermann & Schnabel, 1981).

4.1.3.5 Stabilometrie: Erfassung des Standgleichgewichts (Nintendo Wii)

Zu Beginn des Experiments erfolgte eine stabilometrische Untersuchung aller VP, um Informationen darüber zu erhalten, ob die Gruppen sich in ihrer Standgleichgewichts-Leistungsfähigkeit³⁸ unterscheiden. Dabei wird unter Stabilometrie (auch: statische Posturographie) die Untersuchung von Körperschwankungen während des ruhigen Standes, also ohne die Einwirkung äußerer Perturbationen, verstanden (Chiari, 2009).

Als Messinstrument wurde das *Wii Balance Board* (Nintendo, Kyoto, Japan) in Verbund mit der Auswertungssoftware *STANDING BALANCE EVALUATION* (STABLE, pro-WISS, Gütersloh) genutzt. Das Wii Balance Board ist ein reliables und mehrfach mit guten Ergebnissen gegen Kraftmessplatten validiertes Messinstrument für das Standgleichgewicht (Clark, Bryant, Pua, McCrory, Bennell & Hunt, 2010; Huurnink, Fransz, Kingma & van Dieen, 2013; Park & Lee, 2014; Pavan, Cardaioli, Ferri, Gobbi & Carraro, 2015). Die Testaufgaben und Konditionen der Durchführung wurden entsprechend gängiger Praxis für posturographische Untersuchungen ausgewählt (Clark et al., 2010; Kapteyn, Bles, Njiokiktjien, Kodde, Massen & Mol, 1983; Park & Lee, 2014).

Die vier Aufgaben waren bipedaler Stand mit geöffneten Augen (BBO), bipedaler Stand mit geschlossenen Augen (BBZ), monopedaler Stand mit dem dominanten Bein und geöffneten Augen (DBO)³⁹ und monopedaler Stand mit dem dominanten Bein und geschlossenen Augen (DBZ). Die Instruktion lautete, die entsprechende Standposition so still wie möglich während der gesamten Dauer eines Durchgangs zu halten. Die Testdurchführung selbst erfolgte ohne Schuhe und mit in die Hüften gestützten Händen (Abbildung 23) mit Blick auf ein an der Wand befestigtes Fixationskreuz. Pro Testaufgabe wurden 3 Versuche à 30 s Testdauer mit einer Pause von ebenfalls 30 s (nach Aufgabenwechsel 60 s) durchgeführt. Ein Versuch wurde ungültig gewertet, wenn

- eine Positionsverschiebung der Beine/ des Standbeins erfolgte,
- die Arme von den Hüften gelöst wurden,
- beim Einbeinstand Bodenkontakt mit dem kontralateralen Bein bestand oder wenn
- die Augen bei den Tests mit geschlossenen Augen geöffnet wurden.

Im Falle von 3 ungültigen Versuchen wurde ein vierter Versuch durchgeführt. Mithilfe der Software wurden mehrere Variablen registriert, wobei in Folge die aus dem Statokinesigramm abgeleiteten Größen totale Pfadlänge des COP (LOP in mm) und Schwankfläche des COP (SA in mm²) für die Einschätzung des Standgleichgewichts genutzt werden.

³⁸ Aufgrund der wissenschaftlichen Kontroverse darüber, ob es aufgrund geringer Transferabilität/ Generalisierbarkeit von Gleichgewichtsleistungen überhaupt eine *Gleichgewichtsfähigkeit* gibt, wird der Begriff hier bewusst gemieden (Giboin, Gruber & Kramer, 2015; Hasenberg, 1997; Olivier, 1997).

³⁹ Als Hilfestellung für die Auswahl des dominanten Beins wurde gefragt, welches Bein beim Kicken eines Fußballs verwendet werden würde (Huurnink et al., 2013).

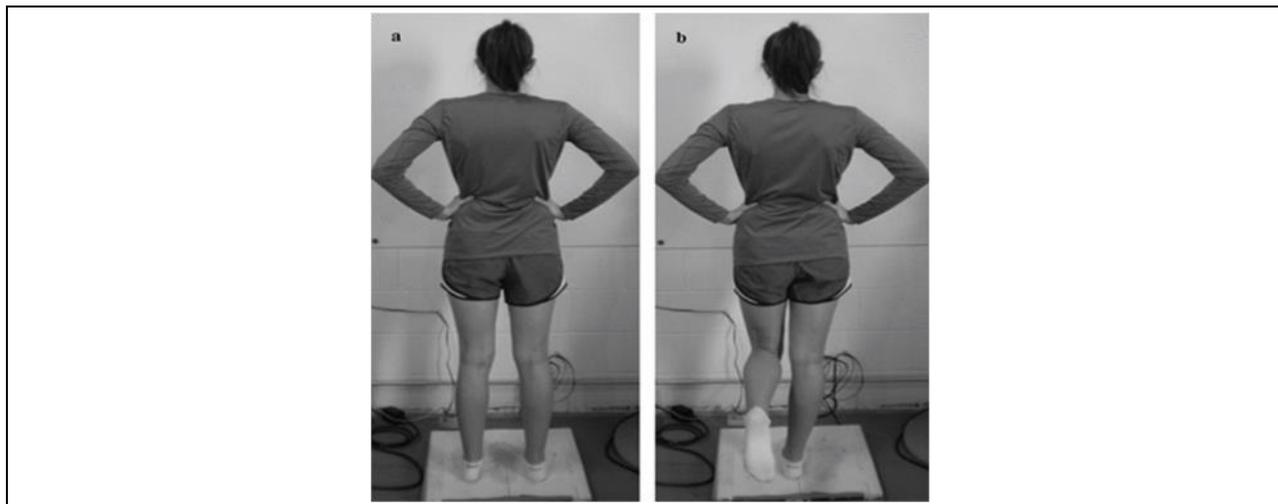


Abbildung 23: Testbedingungen der Zweibein- und Einbeinstandkondition (Abb. aus Sefton, Yarar & Berry, 2012, p. 19). Im Zweibeinstand hüftbreiter Stand, Hände ruhen in den Hüften (a). Einbeinstand mit dominantem Bein, nichtdominantes Bein etwa mit einem rechten Winkel im Knie angehoben (b). In beiden Bedingungen Blick zu einem Fixationskreuz.

4.1.3.6 Lerntraining auf dem Stabilometer

Das Lerntraining auf dem Stabilometer für die Gruppen EXELEARN und RESTLEARN fand ab der dritten Woche des Experiments über sechs Wochen mit je einer TE à ca. 45 min wöchentlich statt (Taubert et al., 2010; Sehm et al., 2014). Dabei fanden die TE 1, 3 und 5 für alle VP in unmittelbarem Anschluss an die MRT-Messungen s2, s3 und s4 statt (s. Abbildung 18).

Beim eingesetzten Messgerät handelte es sich um das Modell 16030L von *Lafayette Instrument Co.* (Lafayette, IN, USA). Nachfolgend sollen nur wesentliche Eckpunkte des Lerntrainings geschildert werden, da eine ausführliche Beschreibung bereits andernorts erfolgt ist (Kap. 3.1.3.4). Eine TE bestand abermals aus je 15 Versuchen à 30 s Länge und einer Pausendauer von 90-120 s. Die Instruktion der Probanden war, mit beiden Füßen achsensymmetrisch auf der Plattform zu stehen und während der Versuchsdauer so lange wie möglich eine horizontale Position beizubehalten. Der Blick musste während des gesamten Messdurchgangs auf ein an der Wand befestigtes Fixationskreuz gerichtet werden (externaler Aufmerksamkeitsfokus). Als standardisierte Ausgangsposition für jeden Versuch wurde die volle Amplitude der Standplattform (26°) vorgegeben, aus der sich die VP nach dem Startsignal durch den Testleiter herauswippen mussten. Leistungskriterium war die Zeit in der Mittelposition, definiert durch eine Abweichung von 3° zu beiden Seiten von der Horizontale (Abbildung 7). Nach jedem Versuch erhielten die VP eine Ergebnisrückmeldung über die erreichte Zeit (KR), jedoch keine Informationen zur Ausführung der Bewegungsaufgabe (KP).

4.1.4 Mathematisch-statistische Methode

Zur statistischen Analyse der Verhaltensdaten, der extrahierten ROI-Daten und der Mediationsanalyse wurde das Softwarepaket *IBM SPSS Statistics 22* (Armonk, NY, USA) eingesetzt. Alle Graphen wurden mithilfe von *Microsoft Excel 2010* (Redmond, VA, USA) generiert.

Die Überprüfung auf Anwendungsvoraussetzungen für die inferenzstatistischen Verfahren erfolgte mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test (Normalverteilung), Levene-Test (Varianzhomogenität) und Mauchly-Test (Sphärizität). Im Falle einer Verletzung der Anwendungsvoraussetzungen kam nach Möglichkeit ein nichtparametrisches Äquivalent des jeweiligen Tests zur Anwendung. Ein solches existiert jedoch nicht für alle Tests, wie bspw. im Falle der *mixed-effects*-Varianzanalyse, die jedoch (insbesondere bei gleich großen Stichproben) als relativ robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilung (Bortz & Schuster, 2010) und der Varianzhomogenität (Rasch, Friese, Hofmann & Naumann, 2010) gilt. Für inferenzstatistische Tests wurde der in der Sportwissenschaft konventionelle α -Fehler von .05 als Signifikanzgrenze angewendet (Tabelle 5) und das partielle Eta-Quadrat (η^2_p) als einheitliches Maß der Effektstärke berichtet.

Alle voxelweisen Ganzhirnanalysen der präprozessierten GM-Partialvolumina wurden mit der in *SPM 5* (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL, London, UK) implementierten *VBM 5 Toolbox* (Christian Gaser, Universität Jena) unter einer *Matlab*-Oberfläche (Mathworks, Sherborn, MA, USA) vorgenommen (vgl. Kap. 3.1.4.2). Um die Analysen auf die graue Substanz zu beschränken, wurde eine *absolute threshold* von 0.2 appliziert und eine Clusterkorrektur gemäß der *Gaussian Random Field Theory* angewendet (Voxel-Level-Threshold $p < .001$ unkorrigiert, Cluster-Extent-Threshold $p < .05$ FWE-korrigiert, Hayasaka et al., 2004)⁴⁰. Die Lokalisierung signifikanter Cluster erfolgte mit dem *aal-Atlas* aus der SPM Anatomy Toolbox.

Die Analyse der DTI-Daten wurde mit voxelweisen Permutationstests (Nichols & Holmes, 2002) mit dem in FSL implementierten Tool *randomise* (Winkler et al., 2014) durchgeführt. Pro Kontrast wurden 5000 zufällige Permutationen berechnet (Nichols & Holmes, 2002) und eine Korrektur für Mehrfachvergleiche mittels TFCE (Smith & Nichols, 2009) und einem FWE-korrigierten Signifikanzniveau von $p < .05$ vorgenommen. Statistische Tendenzen werden ebenfalls für FWE-korrigierte Cluster mit einem Signifikanzniveau von $p < .1$ berichtet (Burgaleta et al., 2014; Laneri et al., 2015; Menzies et al., 2015).

4.1.4.1 Prüfung auf Baseline-Unterschiede

Zur Prüfung auf demographische und anthropometrische sowie auf Unterschiede in der motorischen Leistungsfähigkeit zu Baseline wurden einfaktorielle Varianzanalysen (3 Gruppen)

⁴⁰ Eine Ausnahme bildet lediglich die Analyse von Interaktionseffekten mit ungerichteten F-Kontrasten (s. Kap. 4.1.4.3).

eingesetzt. Für den Fall, dass die Anwendungsvoraussetzungen für die Varianzanalyse nicht gegeben waren, kam der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung. Da für die Fragestellungen im Rahmen vorliegender Arbeit hauptsächlich die Daten der Gruppen EXELEARN und EXEREST analysiert wurden, erfolgte eine separate Testung besagter Gruppen auf Baseline-Unterschiede mit Zweistichproben t-Tests (alternativ: Mann-Whitney-U-Test) (Anh. 3, Suppl.-Tabelle 10).

Darüber hinaus wurden die zu Beginn der Untersuchung (s1 in Abbildung 18) aufgenommenen GM-Segmente sowie die FA-Bilder mit einer einfaktoriellem Varianzanalyse (3 Gruppen), implementiert in SPM und FSL, auf Baseline-Unterschiede getestet. Eine spezielle Überprüfung auf eventuelle Gruppenunterschiede im GMV bzw. der FA zwischen EXELEARN und EXEREST wurde mit *planned contrasts* (t-Kontraste; ebenfalls implementiert in SPM bzw. FSL) vorgenommen.

Nicht zuletzt wurde gezielt hinsichtlich potentiell prädisponierender Baseline-Unterschiede in den im Rahmen der Querschnittstudie identifizierten signifikanten Clustern getestet. Hierfür wurden diese Cluster zunächst binarisiert, um sie als Maske nutzbar zu machen. Nachfolgend wurden mithilfe des FSL-Tools *fslmaths* für jeden Probanden die Voxelintensitäten des Baseline-Scans (s1 in Abbildung 18) innerhalb dieser binarisierten Cluster gemittelt. Neben den in der Querschnittstudie registrierten Clustern erfolgte dies auch für zwei GM-Regionen, die in der Studie von Taubert et al. (2010) die Stabilometer-Leistung nach 6 Wochen Training prädizierten, weshalb sich Baseline-Unterschiede in besagten Regionen ebenfalls im Sinne einer Prädisposition auf den späteren Lernprozess auswirken könnten. Mithilfe des Tools *fslmaths* wurde in diesen Fällen um die Peak Voxel eine *Sphere* (Kugel) mit einem Radius von 8 mm (Bezzola, Mérillat, Gaser & Jäncke, 2011) gebildet, die dann ebenfalls zur Mittelung und Extrahierung der Voxelintensitäten des Baseline-Scans genutzt wurde. Die Auswertung der Daten auf Zwischengruppenunterschiede erfolgte mittels einfaktoriellem ANOVA/ Kruskal-Wallis-Test (Unterschiede zwischen allen 3 Gruppen) bzw. t-Test für unabhängige Stichproben/ Mann-Whitney-U-Test (Unterschiede zwischen EXELEARN und RESTLEARN).

4.1.4.2 Vorgehen zur Prüfung von Hypothese 2

Um zu beantworten, ob das Belastungsgefüge der Ausdauerintervention die intendierten Effekte hervorgebracht hat, wurden die während der Intervention gemessenen Parameter Laktat und HRV herangezogen. Mithilfe von zwei Sub-Hypothesen wurde die Angemessenheit der Ausdauerintervention überprüft.

Wenn die Annahme richtig ist, dass neuroplastische Effekte von Ausdauerinterventionen maßgeblich von der Belastungsintensität (Huang et al., 2014; Knaepen et al., 2010) und damit von der Beanspruchung des anaerob-laktaziden Stoffwechsels abhängig sind, so bietet sich zur Prüfung von Sub-Hypothese 2.1 eine individualisierte Einschätzung der neuromodulatorischen Wirksamkeit der Trainingsintervention in Relation zur IAS an. Für diese Analyse wurden die

fünf Laktat-Messwerte jedes Probanden während der Intervention in Woche 1 und 2 (jeweils mit Ausnahme der Ruhe-Messung) separat gemittelt (vgl. Abbildung 21 und Abbildung 22) und jeweils auf die IAS (= 100 %) normalisiert. Abschließend wurde abermals das arithmetische Mittel dieser beiden Werte gebildet. Die Nullhypothese wird verworfen, wenn mittels eines Einstichproben-t-Tests demonstriert werden kann, dass sich die gemittelten, normalisierten Interventions-Laktatwerte der Stichprobe von dem vorgegebenen Wert von $\mu_0 = 100$ (dies entspräche also exakt einem Training an der IAS) unterscheiden.

Hinsichtlich der Überprüfung von Hypothese 2.1 galt es sicherzustellen, dass die Intervention nicht zu nachteiligen Effekten auf das vegetative Nervensystem führte, wie dies im Falle eines *Overreachings* (Pichot et al., 2000) oder von Ermüdung und Stress im Allgemeinen zu erwarten wäre (Olsson, 2010). Dies ist von besonderer Bedeutung, da in die Stichprobe vergleichsweise untrainierte Probanden mit weniger als 4 h sportlicher Aktivität/ Woche eingeschlossen wurden. Basierend auf der Annahme, dass unter Stress-, Ermüdungs- oder Überlastungsbedingungen die Variabilität in vielen HRV-Indizes typischerweise abnimmt (Hottenrott et al., 2006; Pichot et al., 2000), wurde mit einem Einstichproben-Messwiederholungs-Design (Baseline-Testung + sieben Trainingseinheiten) geprüft, ob es zu einer Veränderung der HRV über den Interventionszeitraum kam. Die HRV kann mit verschiedensten Zeitbereichs- und Spektralindizes objektiviert werden, wobei wir uns in vorliegender Untersuchung auf die Parameter $rMSSD$ ⁴¹ und HF_{RR} ⁴² als Indizes der vagalen Herzfrequenzmodulation sowie den Parameter $SDNN$ ⁴³ als Index für die sympathikovagale Modulation beschränkten (vgl. Hottenrott et al., 2006). Sub-Hypothese 2.2 wird angenommen, wenn es zu keiner signifikanten Veränderung in genannten HRV-Parametern über den Interventionszeitraum kommt, die auf eine interventionsinduzierte Erhöhung der HRV schließen lassen.

4.1.4.3 Vorgehen zur Prüfung von Hypothese 3

Die Untersuchung ausdauerinduzierter Strukturveränderungen in der grauen und weißen Substanz fand in zwei Schritten statt. Zunächst wurden in beiden Modalitäten *a priori* Hypothesen mit einem ROI-Ansatz überprüft. Im zweiten Schritt erfolgten jeweils explorative Analysen über das gesamte Gehirn (VBM, TBSS). Die Entscheidung, im ersten Schritt die räumlich spezifischen Hypothesen zu prüfen und erst im Anschluss die explorativen Ganzhirnanalysen durchzuführen, wurde getroffen, um zirkuläre Analysen zu vermeiden (Kriegeskorte, Simmons, Bellgowan & Baker, 2009). In allen Analysen wurden die Datensätze von EXELEARN ($n = 15$) und RESTLEARN ($n = 16$) berücksichtigt⁴⁴.

⁴¹ $rMSSD$ - Wurzel des Mittelwerts der quadrierten Differenzen sukzessiver RR-Intervalle.

⁴² HF_{RR} - Leistung im Hochfrequenzband.

⁴³ $SDNN$ - Standardabweichung aller RR-Intervalle bei Sinusrhythmus.

⁴⁴ Um stark ungleiche Gruppengrößen zu vermeiden und deren negative Auswirkungen auf die Varianzhomogenität zu vermeiden (Bortz & Schuster, 2010; Ntoumanis & Myers, 2016), wurde auf das Zusammenfügen der Daten von EXELEARN und EXEREST verzichtet.

Die praktische Umsetzung erfolgte dergestalt, dass zunächst im MNI152-Standardraum befindliche, bilaterale Masken der ROIs (Kap. 2.6.2) erstellt wurden. Dies geschah für die GM-Masken mithilfe des *WFU-Pick Atlas/aal-Atlas* in SPM, bei der Generierung der WM-Masken kamen die in FSL implementierten Atlanten *Jülich Histological Atlas (Forceps minor)* bzw. *JHU White-Matter Tractography Atlas* (SLF, CST) zum Einsatz⁴⁵. Im nächsten Schritt wurden mit dem FSL-Tool *fslmaths* die Intensitäten der Voxel innerhalb der ROIs gemittelt, extrahiert und statistisch ausgewertet (Bezzola et al., 2011; Svatkova et al., 2015)⁴⁶. Im Falle der grauen Substanz wurden nur jene Voxel berücksichtigt, die eine Wahrscheinlichkeit von 0.2 oder größer hatten, der grauen Substanz anzugehören (Taubert et al., 2010; Wenger et al., 2017). Die statistische Analyse erfolgte mit einer *2x2-mixed-effects*-MANCOVA mit den Faktoren GRUPPE (EXELEARN und EXEREST) als kategoriale Variable und ZEIT (MRT-Scans s1 und s2, s. Abbildung 18) als messwiederholte Variable. Als Kovariaten fanden Alter (Mills et al., 2016) und Geschlecht (Ruigrok et al., 2014) Berücksichtigung im Modell.

Im Anschluss an die ROI-Analysen wurden unter Heranziehung der GM-Partialvolumina bzw. der DTI-Skalarindizes explorative statistische Tests über das gesamte Gehirn gerechnet. In der Literatur herrscht bzgl. des Setups von voxelweisen statistischen Modellen in einem *between-groups*-Design mit Messwiederholung (Baseline- und Follow-up-Messungen) kein Konsens. Diesbezüglich ist sowohl eine Analyse der Prä-Posttest-Differenz mit Zweistichproben-Tests als auch ein varianzanalytisches Design mit Messwiederholung möglich (Draganski & Kherif, 2013).

Bei den GM-Daten fiel die Entscheidung für ein in SPM implementiertes *full-factorial*-Modell, sodass in jedem Voxel des Gehirns eine RM-ANCOVA mit den Faktoren GRUPPE und ZEIT (wie oben) gerechnet wurde. Zur Überprüfung auf einen GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekt wurde ein ungerichteter *F*-Kontrast modelliert und im statistischen Modell für den Einfluss von Alter und Geschlecht korrigiert. Da eine Clusterkorrektur in SPM 5 nur für t-Kontraste möglich ist, werden die Ergebnisse mit einer Voxel-Level-Threshold von $p < .001$ unkorrigiert und einer Clustergröße von $k \geq 100$ berichtet (Schlaffke et al., 2014).

Hingegen wurden im Falle der DTI-Daten Differenzbilder zwischen s1 und s2 (s. Abbildung 18) mit einem voxelweisen t-Test für unabhängige Stichproben in FSL analysiert (vgl. Sampao-Baptista et al., 2014)⁴⁷, wobei Alter und Geschlecht als Kovariaten im Modell berücksichtigt wurden.

⁴⁵ Da die Atlanten auf traktographischen (*JHU Tracts*) bzw. histologischen (*Jülich*) Befunden basieren, ist die mit ihnen mögliche Zuordnung eines Voxels zu einem bestimmten Trakt notwendigerweise probabilistisch. In vorliegendem Fall wurden Zieltrakte aus den besagten Atlanten ausgewählt, die eine mindestens 25 %-ige Wahrscheinlichkeit aufweisen, dem entsprechenden Trakt anzugehören.

⁴⁶ Im Falle der weißen Substanz wurden ausschließlich die auf dem Skeleton liegenden Voxel-Werte berücksichtigt.

⁴⁷ Dieses Design wurde einem *Mixed Effects* Modell in FSL vorgezogen, die in letzterem Fall keine Analyse von ungerichteten *F*-Kontrasten möglich ist. Die Berechnung der Differenzbilder erfolgte mit *fslmaths* (Minuend: Scan 2, Subtrahend: Scan 1).

4.1.4.4 Vorgehen zur Prüfung von Hypothese 4

Nach Abschluss des Lerntrainings auf dem Stabilometer lagen für die Gruppen RESTLEARN und EXELEARN die Daten von sechs Trainingseinheiten, d.h. von insgesamt 90 Versuchen, vor. In Anlehnung an frühere Arbeiten mit dem Stabilometer (Taubert et al., 2010; Sehm et al., 2014), werden zunächst die arithmetischen Mittel aller sechs TE gebildet und diese nachfolgend mit einer *mixed-effects*-ANOVA mit den Faktoren GRUPPE (EXELEARN, RESTLEARN) und ZEIT (6 MZP) analysiert (Taubert & Krug, 2015).

Allerdings ergibt sich insbesondere für die Prüfung der Hypothesen 5 und 6 das Problem, dass nur ein repräsentativer Leistungsparameter des Stabilometer-Trainings in den Mediationsanalysen berücksichtigt werden kann. Hier kann man sich das Wissen zunutze machen, dass die Leistungskurve über die Zeit im motorischen Lernprozess typischerweise durch einen negativ akzelerierten Verlauf charakterisiert ist (Magill, 2011; Newell & Rosenbloom, 1981). Während im Rahmen anderer Studien eine Logarithmus-Funktion zur Beschreibung von Leistungsverläufen genutzt wurde (Sampaio-Baptista et al., 2014), wird hier eine Kurvenanpassung mit einer einfachen Potenzfunktion der allgemeinen Funktionsgleichung

$$y(x) = ax^n \quad (5)$$

vorgezogen. Dabei ist in der Basis der Funktion a die Leistung im ersten Versuch und x der Index der kumulativen Übungsdauer bzw. der vergangenen Lernzeit. Im Exponenten findet sich die Lernrate n (Lane, 1987; Newell & Rosenbloom, 1981). Der Exponent der Potenzfunktion als Maß des Anstiegs der Leistungskurve eignet sich besonders dafür, die *Lerngeschwindigkeit*, verstanden als die Zeit, die zum Erreichen eines bestimmten Leistungsniveaus notwendig war (Krug, Blume & Hartmann, 2007), zu operationalisieren.

Die praktische Umsetzung geschah dergestalt, dass zunächst mittels der Grafikfunktion des Programms *Microsoft Excel 2010* ein Kurvenfit der Mittelwerte der sechs Trainingseinheiten jedes Probanden mit der allgemeinen Potenzfunktion erfolgte. Die sich für jeden Probanden ergebenden Parameter a und n wurden für nachfolgende inferenzstatistische Analysen genutzt.

Die Analyse der *Lernleistung* erfolgte zunächst mit einer univariaten ANCOVA, mit der auf Unterschiede in der Lernrate n zwischen den Gruppen RESTLEARN und EXELEARN unter Kontrolle für das Ausgangsniveau a geprüft wurde. Die Aufnahme von a als Kovariate in das Modell erfolgte deshalb, weil bei Lernprozessen über längere Zeiträume typischerweise eine stark negative Korrelation zwischen Ausgangsniveau und Lernrate zu beobachten ist (Adams, 1987), was auch der Grundaussage des Wilderschen Ausgangswertgesetzes entspricht (Krug et al., 2007). Wird also bei der Analyse des Parameters n für den Einfluss des Parameters a kontrolliert, so ergeben sich Informationen über die "reine" Lernleistung der Probanden.

4.1.4.5 Vorgehen zur Prüfung der Hypothesen 5 und 6

Während im Rahmen von Hypothese 4 getestet werden sollte, *ob* ein Effekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf den späteren motorischen Lernprozess auf behavioraler Ebene existiert, widmen sich die Hypothesen 5 und 6 der Frage, *wie* bzw. über *welche neurobiologische Mechanismen* der Effekt der Intervention auf den nachfolgenden motorischen Lernprozess vermittelt wird. Hierzu wurden zwei denkbare Annahmen begründet und entsprechende Mediationshypothesen formuliert (Kap. 2.6.2). Gemäß der ersten Annahme erfolgt die Vermittlung des Effekts der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die Lernrate über ausdauerinduzierte Alterationen der Hirnstruktur (Hypothese 5). Alternativ ist es denkbar, dass die Vermittlung des Effekts über einen unterschiedlichen Zeitverlauf neuroplastischer Veränderungen während der Lernphase erfolgt (Hypothese 6).

Für Fragestellungen dieser Art werden in der Forschung Methoden der Pfadanalyse genutzt, wobei zumeist *Strukturgleichungsmodelle* oder *regressionsbasierte Mediationsanalyseverfahren* eingesetzt werden (Ntoumanis, Mouratidis, Ng & Viladrich, 2015). Die Analysen vorliegender Arbeit wurden mit dem auf Regressionsanalysen basierenden und gut dokumentierten SPSS-Makro PROCESS durchgeführt (Hayes, 2012, 2013).

Die regressionsbasierte Mediationsanalyse mit PROCESS weist einige Unterschiede zu Strukturgleichungsmodellen auf⁴⁸. Für vorliegende Arbeit ist jedoch entscheidend, dass beide Methoden zu sehr ähnlichen Ergebnissen führen (Hayes, 2013; Hayes, Montoya & Rockwood, 2017) und dass PROCESS durch die implementierte Möglichkeit des Resamplings (Bootstrapping) gut geeignet für den Einsatz bei relativ kleinen Stichproben ist.

In den folgenden Absätzen wird das Vorgehen zur Prüfung der beiden Mediationshypothesen unter besonderer Berücksichtigung von drei Leitfragen behandelt. Erstens, welches Mediationsmodell wurde genutzt und welche Effekte wurden modelliert? Zweitens, welche Mediatoren wurden nach welchen Kriterien in das Modell aufgenommen? Drittens, mit welchen Einstellungen und auf Basis welcher Daten erfolgte die konkrete Umsetzung in PROCESS?

⁴⁸ Neben dem Umstand, dass in Strukturgleichungsmodellen mehrere abhängige Variablen in einem Modell getestet werden können und das Hinzufügen latenter Variablen möglich ist, liegt der wesentlichste Unterschied zwischen den Verfahren darin, dass bei den Strukturgleichungsmodellen das gesamte Gleichungssystem parallel mit einer iterativen Prozedur gelöst wird (i.d.R. *maximum likelihood*). Hingegen werden bei PROCESS zunächst alle Gleichungen einzeln mit der Methode der kleinsten Quadrate gelöst und somit die interessierenden Parameter jeder Gleichung unabhängig geschätzt (Hayes, 2013). Basierend auf der Stichprobenschätzung des *indirekten Effekts* (d.h. des Mediationseffekts) werden mittels *Bootstrapping* mehrere Sekundärstichproben aus der Originalstichprobe gezogen (Ziehen *mit Zurücklegen*). Aus jeder zufälligen Sekundärstichprobe wird wiederum der indirekte Effekt geschätzt, sodass bei mehrfacher Wiederholung eine Stichprobenverteilung des indirekten Effekts resultiert, die die Grundlage für die Bestimmung des Konfidenzintervalls ist. Für eine ausführlichere Diskussion sei der interessierte Leser auf weiterführende Literatur zum Thema verwiesen (Hayes, 2013; Hayes, Montoya & Rockwood, 2017).

4.1.4.5.1 Welches Modell der Mediation wurde genutzt und welche Effekte wurden modelliert?

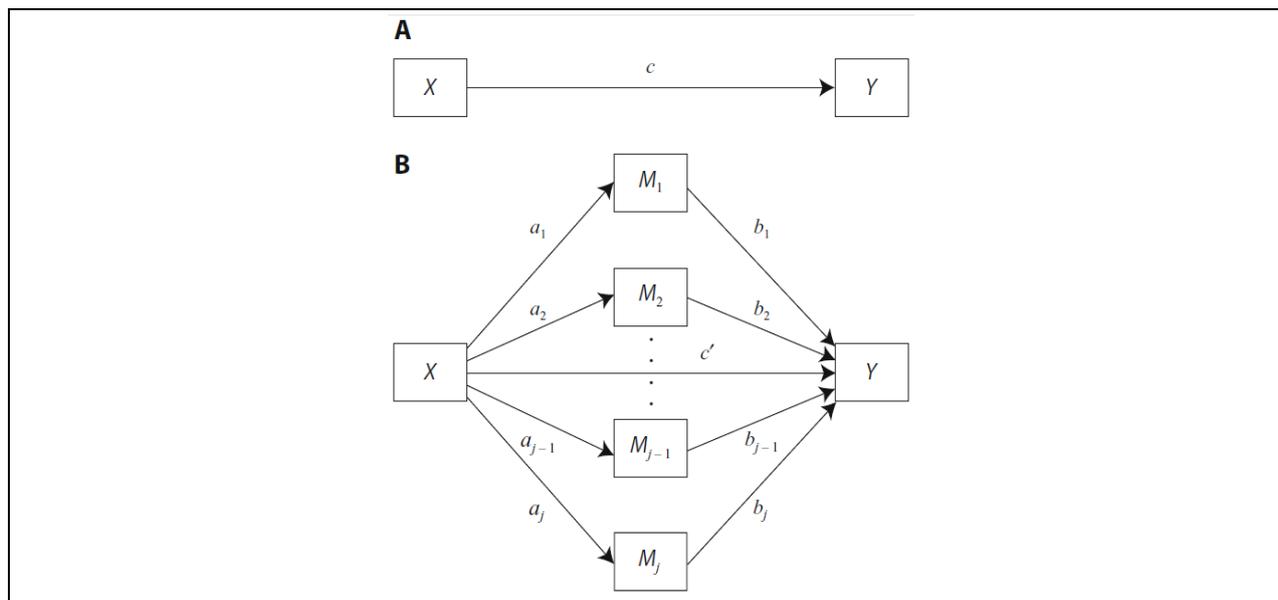


Abbildung 24: Multiples Mediationsmodell mit j vermittelnden Variablen (Mediatoren) (Abb. aus Preacher & Hayes, 2008, p. 881). Die Modellannahme ist, dass die unabhängige Variable X einen indirekten Effekt auf die abhängige Variable Y über die im Modell spezifizierten Mediatoren (M_1 bis M_j) ausübt (Erläuterungen im Text).

Die zentrale Fragestellung vorliegender Arbeit betrifft die Suche nach Mechanismen, über die die neuromodulatorische Voraktivierung ihren Einfluss auf die motorische Lernleistung vermittelt. Diese Problemstellung lässt sich i.S. eines statistischen Mediationsmodells dergestalt modellieren, dass der Einfluss der Prädiktorvariable *Gruppe* (EXELEARN oder RESTLEARN) auf das Kriterium *Lernrate* untersucht werden soll. In Abbildung 24 sei also X der Prädiktor *Gruppe* und Y das Kriterium *Lernrate*. Ziel eines jeden Mediationsmodells ist es nun, den Einfluss von X auf Y durch eine oder mehrere vermittelnde Variablen M (Mediatoren) zu beschreiben und zu quantifizieren. Unter M werden in unserem Fall entweder durch die neuromodulatorische Voraktivierung evozierte Hirnstrukturänderungen (Hypothese 5) oder sich durch den motorischen Lernprozess der Gleichgewichtsaufgabe ergebende Hirnstrukturänderungen (Hypothese 6) gefasst.

Um den potentiell vermittelnden Einfluss von Hirnstrukturänderungen zu untersuchen, wurde zur Prüfung beider Hypothesen ein *paralleles multiples Mediationsmodell* mit beobachteten (manifesten) Variablen eingesetzt (vgl. Hayes, 2013; Preacher & Hayes, 2008). Unter Rückgriff auf die in Abbildung 24 genutzten Pfadbezeichnungen wird dieses Modell nachfolgend näher charakterisiert.

Grundlegende Modellannahme ist, dass X den jeweiligen Moderator M beeinflusst und dass dieser Effekt nachfolgend auf Y übertragen wird. Im Modell quantifizieren die Pfade a die Veränderungen des jeweiligen Mediators M , wenn die X -Variable um eine Einheit verändert wird. Wenn also in unserem Beispiel die X -Variable binär mit 0 (EXEREST) und 1

(EXELEARN) kodiert ist, entspricht a der mittleren Differenz der Gruppen im Mediator M (MacKinnon & Luecken, 2011), jedoch korrigiert für den Einfluss eventuell spezifizierter Kovariaten. Hingegen repräsentieren die Pfade b die Veränderung der abhängigen Variable Y , wenn sich Mediator M um eine Einheit ändert, korrigiert für den Einfluss von X sowie den anderen Mediatoren im Modell (und ggf. spezifizierter Kovariaten). Aus der Multiplikation von a und b resultiert der *spezifische indirekte Effekt* ab jedes Mediators, der seine Fähigkeit beschreibt, den Effekt von X auf Y unter Kontrolle für alle anderen Mediatoren (und ggf. spezifizierter Kovariaten) zu vermitteln (Sobel, 1982; Preacher & Hayes, 2008). Werden die spezifischen Effekte a_1b_1 bis a_jb_j aufsummiert, ergibt sich der *totale indirekte Effekt*, der ein Indikator dafür ist, ob ein bestimmtes Set an Mediatoren den Effekt von X auf Y vermittelt (Preacher & Hayes, 2008). Ein weiterer wichtiger Haupteffekt des Modells ist der *direkte Effekt* c' , der die Veränderung der abhängigen Variablen Y beschreibt, wenn die X -Variable um eine Einheit verändert wird und wenn für alle Mediatoren (und ggf. spezifizierter Kovariaten) im Modell korrigiert wird. Die Summe des direkten und totalen indirekten Effekts ist der *totale Effekt* c .

Aus dieser Darstellung der grundlegenden Prinzipien der multiplen Mediation wird bereits deutlich, dass dieses Verfahren Vorteile zu einfachen Mediationsmodellen (mit nur einer vermittelnden Variablen) aufweist. Dies betrifft insbesondere den Aspekt, dass bei der multiplen Mediation die Interkorreliertheit der Mediatoren in Rechnung gestellt wird, sodass die *spezifische* Kontribution jedes einzelnen Mediators unter Kontrolle aller anderen Mediatoren bestimmt werden kann. Somit ist es nicht nur möglich, durch Addition den *totalen indirekten Effekt* zu ermitteln, sondern auch die relativen Effekte der Mediatoren untereinander zu vergleichen (Hayes, 2013; Preacher & Hayes, 2008). Analog zur multiplen Regression ergibt sich aus dem Gesagten aber auch die Notwendigkeit einer *Kollinearitätsdiagnostik* (Preacher & Hayes, 2008).

In den Folgeabschnitten wird für die Hypothesen 5 und 6 separat erläutert, wie das weitere Vorgehen der Mediationsanalyse aussah. Im Mittelpunkt wird dabei die Frage stehen, mit welchen Einstellungen und auf Basis welcher Daten die konkrete Umsetzung in PROCESS erfolgte.

4.1.4.5.2 Vorgehen zur Prüfung von Hypothese 5

Vor der Konzipierung der statistischen Modelle mussten in einem ersten Schritt zentrale Voraussetzungen der Mediationsanalyse überprüft werden. Genauer gesagt ist Evidenz dafür zu erbringen, dass ein Mediator beeinflussbar durch die exogene Variable ist (Pfad von X zu M) und dass ein Mediator in Beziehung zur Kriteriumsvariable steht (Pfad M zu Y) (MacKinnon & Luecken, 2011). Um dies zu realisieren, wurden zunächst Veränderungsbilder der Partialvolumina der grauen Substanz bzw. der DTI-Skalarindizes berechnet (Erickson et al., 2011). Dabei war das Vorgehen dergestalt, dass mit dem Tool *fslmaths* der Post-Interventions-Scan (s2 in Abbildung 18) der Partialvolumina der grauen Substanz bzw. der Maps der DTI-Skalarindizes durch den jeweiligen prä-Interventions-Scan (s1) geteilt und anschließend mit

100 multipliziert wurde ($[\text{s}^2 \cdot 100] / \text{s}^1$). Von den sich ergebenden Prozentwerten wurde anschließend 100 subtrahiert, sodass man für jeden Voxel jedes Probanden einen Wert der *prozentualen Veränderung* zwischen beiden MZP erhält.

Im nächsten Schritt wurde gruppenübergreifend (d.h. mit einem gepoolten Datensatz der Gruppen EXELEARN und RESTLEARN) überprüft, ob die prozentualen Veränderungen in der Hirnstruktur mit der Lernrate n korrelieren. Ähnlich wie bei den statistischen Analysen zur Ausdauerintervention wurde hierfür sowohl ein hypothesengestütztes als auch ein exploratives Vorgehen angewendet.

Beim *hypothesengestützten Ansatz* war zunächst eine *a priori* Definition potentiell verhaltensrelevanter Regionen für den Stabilometer-Lernprozess vorzunehmen. Berücksichtigt wurden dabei die signifikanten Regionen der Querschnittstudie (Kap. 3), jene Ergebnisse der Längsschnittstudie von Taubert et al. (2010), mit denen ein Hirnstruktur-Verhaltens-Zusammenhang demonstriert werden konnte und nicht zuletzt jene Areale, in denen ein GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekt bei der Analyse des Ausdauertrainings festgestellt wurde (Zusammenstellung aller ROIs in Anh. 3, Suppl.-Tabelle 8 und Suppl.-Tabelle 9). Im Falle der Regionen aus der Studie von Taubert et al. (2010) wurden um die berichteten Peak Voxel *Spheres* gebildet, innerhalb der die Voxelintensitäten der Veränderungsbilder aller VP der Gruppen EXELEARN und EXEREST gemittelt und extrahiert wurden. Diese Spheres (Kugeln) besaßen bei den GM-Ergebnissen einen Radius von 8 mm (Bezzola et al., 2011) und bei den WM-Ergebnissen einen Radius von 4 mm (Salat, Tuch, Greve, van der Kouwe, Hevelone, Zaleta, Rosen, Fischl, Corkin, Rosas & Dale, 2005). Im Falle der verbliebenen ROIs, also jenen Regionen, die im Rahmen der Querschnittstudie gefunden wurden oder in denen ein GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekt der Ausdauerintervention festgestellt wurde, erfolgte die Mittelung und Extrahierung der GM- und WM-Veränderungswerte mit binarisierten Masken, die jeweils den kompletten signifikanten Cluster umfassten (s. Kap. 4.1.4.1).

Anschließend wurden die so extrahierten Daten für Partialkorrelationen genutzt, in der die gemittelten Veränderungswerte mit der Lernrate n korreliert wurden (korrigiert für den Einfluss von Alter, Geschlecht und Ausgangsniveau der Fertigkeit a). Dabei implizieren signifikante Ergebnisse dieser Analyse zum einen, dass die Struktur eines Areals im Laufe des Interventionszeitraums veränderlich ist⁴⁹ und zum anderen, dass diese Veränderungen verhaltensrelevant sind. Somit kann die geforderte Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Prädiktor (X) und Mediator (M) sowie zwischen Mediator (M) und Kriterium (Y) erbracht werden (MacKinnon & Luecken, 2011).

Anschließend wurden im Rahmen des *explorativen Ansatzes* voxelweise Regressionsanalysen über das gesamte Gehirn mittels SPM (GM) bzw. FSL (WM) gerechnet. Hierfür wurden die Veränderungsbilder der GM-Partialvolumina bzw. die Veränderungsbilder der DTI-Skalarindizes auf einen Zusammenhang mit der Lernrate n unter Kontrolle für die *covariates of*

⁴⁹ Andernfalls wäre keine Korrelation mit der Lernrate zu erwarten, da die Werte hierfür zu wenig streuen würden.

no interest Alter, Geschlecht und Ausgangsleistung (*a*) geprüft. Im Falle signifikanter Cluster kann ebenfalls die Aussage getroffen werden, dass sich die jeweilige Region im Interventionszeitraum strukturell verändern kann (*X-M-Pfad*) und dass diese Veränderung verhaltensrelevant im Sinne der Lernleistung (*M-Y-Pfad*) ist (MacKinnon & Luecken, 2011).

Alle Regionen, in denen im hypothesengestützten oder im explorativen Ansatz⁵⁰ ein signifikanter Zusammenhang der Hirnstrukturveränderungen zwischen *s1* und *s2* und der Lernrate gefunden wurde, wurden in die nachfolgende *Kollinearitätsdiagnostik* eingeschlossen (Preacher & Hayes, 2008).

Für letztere wurden zunächst alle potentiellen Mediatoren untereinander korreliert. In Simulationsstudien bzgl. der Regression konnte gezeigt werden, dass Interkorrelationen zwischen den Prädiktoren von $r > .7$ ein zuverlässiger Indikator für Kollinearität sind (Dormann, Elith, Bacher, Buchmann, Carl, Carré, Marquéz, Gruber, Lafourcade, Leitão, Münkemüller, McClean, Osborne, Reineking, Schröder, Skidmore, Zurell & Lautenbach, 2013). Im Falle der Überschreitung dieses Werts erfolgte eine abermalige Korrelationsprüfung der betreffenden Regionen mit dem Kriterium (Lernrate *n*) und es wurden jene Variablen im Modell belassen, die den höchsten Zusammenhang mit dem Kriterium (Lernrate) aufwiesen. Auch im Falle redundanter Voxel⁵¹ wurde nach diesem Prinzip verfahren.

Alle nach dieser Prozedur verbliebenen Mediatoren wurden als UV in ein multiples lineares Regressionsmodell eingeschlossen (AV: Lernrate *n*) und die Kollinearitätsstatistik ausgewertet. Um die Annahme der Multikollinearität abzulehnen, sollte der Durchschnittswert des Varianzinflationsfaktors (*VIF*) nicht deutlich größer als 1 und die Toleranz ($1/VIF$) der einzelnen Mediatoren größer als 0.2 sein (Field, 2013).

Abschließend erfolgte die Umsetzung der multiplen Mediationsanalyse mit dem SPSS-Makro PROCESS, v. 2.16.3 (Andrew F. Hayes, Ohio State University, Columbus, OH), wobei das Standardmodell der multiplen Mediation mit *paralleler Schaltung* zum Einsatz kam (Modell 4 in PROCESS, vgl. Hayes, 2012). Dieses Modell wurde unter der Annahme gewählt, dass keine kausalen Abhängigkeiten zwischen den Mediatoren bestehen. In das statistische Modell flossen neben dem binär kodierten Prädiktor Gruppe (*X*) das intervallskalierte Kriterium Lernrate *n* (*Y*) sowie alle Mediatoren ein, die mit dem Kriterium korrelierten und nicht aufgrund der Kollinearitätsdiagnostik ausgeschlossen wurden. Um Scheineffekte weitgehend ausschließen zu können und die Fehlervarianz zu verringern, wurden im Modell außerdem weitere Variablen, die potentiell die Relation zwischen *X* auf *Y* beeinflussen könnten, als Kovariaten bedacht (Hayes, 2013; Preacher & Hayes, 2008). Neben Alter (Mills et al., 2016), Geschlecht (Ruigrok et al., 2014) und Ausgangsniveau der Fertigkeit *a* (Adams, 1987) flossen die gemittelten Vo-

⁵⁰ Im Falle signifikanter Ergebnisse der explorativen Ganzhirnanalysen erfolgte die Aufbereitung der Daten analog zum oben geschilderten vorgehen, indem zunächst die signifikanten Cluster binarisiert wurden und die sich ergebende Maske zur Mittelung und Extrahierung der Voxelintensitäten aller Probanden genutzt wurde.

⁵¹ So ist denkbar, dass es räumliche Überschneidungen zwischen den Masken zweier oder mehrerer Prädiktoren gibt. Um Redundanzen im Mediationsmodell zu vermeiden, wird in letzteres nur jener Prädiktor mit dem höchsten Zusammenhang mit dem Kriterium eingeschlossen.

xelintensitäten des Baseline-MRT-Scans (s1 in Abbildung 18) der berücksichtigten Mediatoren ein. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da sich der Ausgangswert der Hirnstruktur theoretisch auf die Beeinflussbarkeit des Mediators durch die Intervention (X - M -Pfad in Abbildung 24), auf den Einfluss des Mediators auf das Kriterium (M - Y -Pfad) und auf den Einfluss der Intervention auf das Kriterium (X - Y -Pfad) auswirken könnte.

In den Einstellungen zur Mediationsanalyse wurde dem Problem Rechnung getragen, dass es (insbesondere bei kleineren Stichproben) sehr unwahrscheinlich ist, dass alle Anwendungsvoraussetzungen der linearen Regression erfüllt sind (Field, 2013; Hayes, 2013). Unter diesen Umständen wird in der Literatur die Anwendung von robusten Regressionsmethoden empfohlen (Field, 2013; Hayes, 2013). Diesen Empfehlungen entsprechend wurde der indirekte Effekt über eine Resampling-Methode ermittelt (Bootstrapping mit 50000 Samples und Bias-Korrektur). Da die Nullhypothese für den indirekten Effekt $a_j b_j = 0$ lautet, kann ein signifikanter Mediationseffekt dann angenommen werden, wenn der Wert 0 im 95-%-Konfidenzintervall nicht enthalten ist (Field, 2013; Hayes, 2013). Zudem wurde die von Hayes (2013) empfohlene Option robuste Standardfehler (*Heteroscedasticity-consistent SEs*) für Signifikanztests und Konfidenzintervalle genutzt (Hayes, 2013).

4.1.4.5.3 Vorgehen zur Prüfung von Hypothese 6

Die Grundannahme von Hypothese 6 bestand darin, dass die Mediation des ausdauerinduzierten Effekts auf motorisches Lernen *nicht* über ausdauerinduzierte Strukturunterscheide der grauen und weißen Hirnsubstanz erfolgt, sondern über Mechanismen, die mittels sMRT unmittelbar nach Beendigung der Ausdauerintervention nicht messbar sind, die jedoch in Folge mit lerninduzierter Neuroplastizität interagieren. Folgerichtig müssen hier zunächst für alle Probanden der Gruppen EXELEARN und RESTLEARN Regionen identifiziert werden, in denen es lerninduzierte Änderungen in der grauen und weißen Hirnsubstanz gibt (X - M -Pfad), die zudem leistungsrelevant bezüglich der Lernrate sind (M - Y -Pfad) (MacKinnon & Luecken, 2011).

Wie bei Hypothese 5 erfolgte zunächst die Berechnung von Veränderungsbildern mit dem Tool *fslmaths*. Da es in dieser Hypothese darum geht, *lerninduzierte* Strukturveränderungen zu untersuchen, wurden die Berechnungen basierend auf dem letzten Scan des Lerntrainings (s5 in Abbildung 18) und dem Scan unmittelbar vor Beginn des Lerntrainings durchgeführt (s2). Die entsprechende Formel lautete also $([s5*100]/s2-100)$, sodass für jeden Probanden in jedem Voxel ein Wert der *prozentualen Veränderung* der GM-Partialvolumina bzw. der DTI-Skalarindizes während der Lernphase resultiert. Nachfolgend wurde in Übereinstimmung mit Hypothese 5 zunächst nach dem hypothesengestützten Ansatz verfahren, um später explorativ über das gesamte Hirn zu testen.

Als ROIs wurden dieselben Regionen definiert, wie bereits oben beschrieben (Anh. 3, Suppl.-Tabelle 8 und Suppl.-Tabelle 9). Danach wurden, abermals mit dem Tool *fslmaths*, die entsprechenden Voxelintensitäten der Veränderungsbilder gemittelt und extrahiert, um anschließend mit einer Partialkorrelation auf einen Zusammenhang zwischen den gemittelten

Veränderungswerten und der Lernrate n zu testen (korrigiert für Alter, Geschlecht und Ausgangsniveau der Fertigkeit a).

Auch der explorative Ansatz folgte, bis auf eine Ausnahme, dem bereits im Zuge von Hypothese 5 geschilderten Vorgehen, d.h. mit einer voxelweisen Regressionsanalyse über das gesamte Gehirn, mit der auf einen Zusammenhang der GM- bzw. DTI-Veränderungsbilder mit der Lernrate n unter Kontrolle für die Variablen Alter, Geschlecht und Ausgangsleistung (a) getestet wurde. Darüber hinaus wurde eine *within-subject*-Regressionsanalyse mit einem *full factorial design* in *SPM* berechnet, die es ermöglicht, Zusammenhänge zwischen den individuellen Leistungswerten der Stabilometeraufgabe im Trainingsverlauf und den GM-Partialvolumina der korrespondierenden MRT-Messzeitpunkte zu ermitteln (Taubert et al., 2010; Sehm et al., 2014)⁵². In Anlehnung an die Arbeiten von Taubert et al. (2010) und Sehm et al. (2014) wurde das statistische Modell so konzipiert, dass Zusammenhänge zwischen der UV (Stabilometer-Leistung an vier Trainingstagen⁵³) und der AV (Ganzhirn-GM-Segmente⁵⁴) intraindividuell analysiert wurden. Dies wurde umgesetzt, indem eine Interaktion zwischen der UV und dem Faktor PROBAND (31 Stufen; Gruppen EXELEARN und EXEREST gepoolt) modelliert wurde, wobei jede Faktorstufe von PROBAND die vier Ganzhirn-GM-Segmente enthielt (Taubert et al., 2010; Sehm et al., 2014). Im Rahmen dieser Analyse wurde für den Einfluss der Kovariaten Alter und Geschlecht korrigiert. Für die anschließende Pfadanalyse wurden signifikante Cluster binarisiert und die sich ergebende Maske zur Mittelung und Extrahierung der Voxelintensitäten aller Probanden genutzt.

Die weiteren Schritte erfolgten analog zu Hypothese 5 und werden deshalb nur in aller Kürze geschildert. Nach der *Kollinearitätsdiagnostik* der potentiellen Mediatoren und der Prüfung auf redundante Voxel (s.o.) wurde in *PROCESS* das Standardmodell der multiplen Mediation in Parallelschaltung aufgesetzt (50000 Bootstrapping-Samples mit Bias-Korrektur, Option robuste Standardfehler). Dieses beinhaltete die kategoriale exogene Variable Gruppe (X), das intervallskalierte Kriterium Lernrate n (Y) sowie die Mediatoren (M), die mit dem Kriterium korrelierten und nicht aufgrund der Kollinearitätsdiagnostik ausgeschlossen wurden (s.o.). Als Kovariaten wurden Alter, Geschlecht, Ausgangsniveau der Fertigkeit a berücksichtigt. Auch hier flossen als weitere Kovariaten die gemittelten Voxelintensitäten des MRT-Scans vor dem Beginn des motorischen Lernprozesses (s2 in Abbildung 18) innerhalb der Masken der berücksichtigten Mediatoren ein.

⁵² Dieses Verfahren ist bei den DTI-Skalarindizes nicht möglich, da die *within-subject*-Regressionsanalyse in *FSL FEAT* nicht modelliert werden kann.

⁵³ Mittelwerte des Leistungsparameters "Zeit in der Mittelposition" aller 15 Versuche der Trainingseinheiten 1, 2, 4 und 6 (s. Abbildung 18).

⁵⁴ GM-Partialvolumina der MRT-Messzeitpunkte s2, s3, s4 und s5 (s. Abbildung 18).

4.2 Ergebnisdarstellung

4.2.1 Gruppendifferenzen zu Baseline

Aufgrund des angewendeten Losverfahrens (Randomisierung) sollten die drei Gruppen RESTLEARN, EXELEARN und EXEREST theoretisch ein vergleichbares Ausgangsniveau hinsichtlich demographischer, anthropometrischer sowie Variablen der motorischen Leistungsfähigkeit (Ausdauer, Standgleichgewicht) aufweisen. Die Bildung von Untersuchungsgruppen mit homogenen Niveaus in diesen Parametern ist nicht zuletzt vor dem Hintergrund des Ausgangswertegesetzes nach Wilder relevant (Krug et al., 2007).

Um diese Annahme auch statistisch bestätigen zu können, wurden Unterschiedsprüfungen zwischen den Gruppen vorgenommen. Mittels einfaktorieller ANOVA (resp. bei Verletzung der Anwendungsvoraussetzungen Kruskal-Wallis-Test) wurden keine signifikanten Zwischengruppenunterschiede zu Beginn der Untersuchung festgestellt (Tabelle 12)⁵⁵.

Da die zentralen Fragestellungen vorliegender Arbeit zum Zusammenhang zwischen der Ausdauerintervention und der motorischen Lernleistung nur unter Rückgriff der Daten der Gruppen RESTLEARN und EXELEARN erfolgten, finden sich im Anhang zusätzlich Zweistichproben-Tests auf Baseline-Unterschiede zwischen genannten Gruppen. Auch hier wurden keine signifikanten Baseline-Unterschiede registriert (Anh. 3, Suppl.-Tabelle 10).

⁵⁵ In der Tabelle fehlen die Werte der Stabilometrie-Kondition einbeiniger Stand, Augen geschlossen. Dies ist der Fall, da mehrere Probanden in dieser Kondition keinen gültigen Wertungsversuch erreichten.

Tabelle 12: Deskriptive Statistik und Unterschiedsprüfung der Gruppen bzgl. demographischer, anthropometrischer und motorischer Variablen zu Baseline. Legende: PWC150/PWC170 - körperrichtsrelativierte Leistung (W/kg) bei einer fixen Herzfrequenz von 150 bzw. 170*min⁻¹ im PWC-Test; P₂/P₃ - körperrichtsrelativierte Leistung (W/kg) bei einem fixen Laktatwert von 2 bzw. 3 mmol*l⁻¹ im PWC-Test; BBO - Stabilometrie, Kondition beidbeiniger Stand, Augen geöffnet; BBZ - Stabilometrie, Kondition beidbeiniger Stand, Augen geschlossen; DBO - Stabilometrie, Kondition einbeiniger Stand mit dem dominanten Bein, Augen geöffnet; LOP - Totale Pfadlänge des COP; CA - Konfidenzareal des COP.

| Variable | RESTLEARN (n = 16; 11 ♀, 5 ♂) | | EXELEARN (n = 15; 9 ♀, 6 ♂) | | EXEREST (n = 15; 10 ♀, 5 ♂) | | Prüfung auf Zwischengruppenunterschiede | |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| | M (SD) | Med (IQR) | M (SD) | Med (IQR) | M (SD) | Med (IQR) | | |
| Alter (y) | 23.56 (3.79) | 23.5 (4.0) | 24.33 (4.25) | 23.0 (7.0) | 25.27 (3.08) | 25.0 (5.0) | $\chi^2 (2, n = 46) = 2.59, p = .27$ | |
| Körperhöhe (m) | 1.74 (0.09) | 1.74 (0.13) | 1.73 (0.11) | 1.74 (0.23) | 1.75 (0.08) | 1.75 (0.13) | $F(2,43) = 0.11, p = .90$ | |
| Körpergewicht (kg) | 66.50 (9.56) | 65.0 (13.0) | 65.60 (13.29) | 67.0 (21.0) | 68.80 (7.05) | 69.0 (11.0) | $F(2,43) = 0.20, p = .82$ | |
| BMI (kg/cm ²) | 21.85 (2.08) | 21.76 (2.47) | 21.63 (2.19) | 20.70 (2.78) | 22.50 (1.72) | 23.1 (2.40) | $\chi^2 (2, n = 46) = 2.71, p = .26$ | |
| Lateralkoeffizient (Oldfield, 1971) | 91.69 (10.50) | 100.0 (20.0) | 87.93 (11.60) | 86.0 (20.0) | 90.00 (12.86) | 100.0 (17.0) | $\chi^2 (2, n = 46) = 0.90, p = .64$ | |
| PWC150 (W/kg) | 1.82 (0.39) | 1.80 (0.49) | 1.92 (0.36) | 1.92 (0.42) | 1.86 (0.39) | 1.87 (0.73) | $F(2,43) = 0.15, p = .86$ | |
| PWC170 (W/kg) | 2.32 (0.40) | 2.33 (0.47) | 2.56 (0.45) | 2.60 (0.68) | 2.36 (0.42) | 2.39 (0.60) | $F(2,43) = 1.04, p = .36$ | |
| IAS (W/kg) | 1.91 (0.46) | 1.80 (0.34) | 2.13 (0.44) | 2.10 (0.56) | 1.82 (0.30) | 1.81 (0.39) | $\chi^2 (2, n = 46) = 4.91, p = .09$ | |
| P ₂ (W/kg) | 1.43 (0.53) | 1.38 (0.46) | 1.75 (0.45) | 1.80 (0.76) | 1.55 (0.37) | 1.58 (0.41) | $F(2,43) = 1.77, p = .18$ | |
| P ₃ (W/kg) | 1.85 (0.48) | 1.77 (0.36) | 2.15 (0.46) | 2.12 (0.72) | 1.90 (0.36) | 1.95 (0.39) | $\chi^2 (2, n = 46) = 4.38, p = .11$ | |
| BBO | LOP (mm) | 959.38 (144.25) | 948.50 (209.75) | 979.6 (181.82) | 928.0 (371.0) | 947.33 (102.28) | 927.0 (155.0) | $\chi^2 (2, n = 46) = 0.16, p = .92$ |
| | CA (mm ²) | 47.84 (36.15) | 37.33 (37.75) | 48.86 (35.03) | 44.24 (36.71) | 46.57 (13.37) | 41.87 (20.96) | $\chi^2 (2, n = 46) = 0.83, p = .66$ |
| BBZ | LOP (mm) | 1017.88 (144.67) | 1003.50 (224.25) | 1060.33 (117.79) | 975.0 (312.0) | 1041.47 (117.79) | 1033.0 (211.0) | $\chi^2 (2, n = 46) = 0.17, p = .92$ |
| | CA (mm ²) | 68.46 (42.12) | 58.01 (59.66) | 86.48 (56.76) | 67.33 (66.31) | 108.94 (57.29) | 93.82 (67.51) | $\chi^2 (2, n = 46) = 5.65, p = .06$ |
| DBO | LOP (mm) | 1626.13 (256.39) | 1557.50 (325.0) | 1684.67 (336.87) | 1663.0 (356.0) | 1719.87 (263.14) | 1705.0 (262.0) | $\chi^2 (2, n = 46) = 2.01, p = .37$ |
| | CA (mm ²) | 294.38 (125.96) | 268.85 (110.59) | 330.59 (101.55) | 334.37 (130.29) | 372.26 (107.95) | 360.73 (167.69) | $\chi^2 (2, n = 46) = 5.03, p = .08$ |

Vor dem Hintergrund, dass die Hirnstruktur der grauen und weißen Substanz vor dem Beginn des Lernprozesses ebenfalls einen potentiell prädisponierenden Faktor bezüglich der späteren Lernleistung darstellt (Kap. 2.2; Ergebnisse der Querschnittstudie), wurden diesbezüglich ebenfalls Unterschiedsprüfungen vorgenommen. Explorative Ganzhirnanalysen (einfaktorielle ANOVA mit drei Gruppen) ergaben weder für die Partialvolumina der grauen Substanz, noch für den globalen Diffusionsindex FA signifikante Zwischengruppenunterschiede. Eine spezielle Überprüfung auf Zwischengruppenunterschiede zwischen EXELEARN und EXEREST mit geplanten voxelweisen t-Kontrasten erbrachte ebenfalls keine signifikanten Resultate.

Auch die ROI-Analysen in Regionen, die in der Querschnittstudie sowie in der Arbeit von Taubert et al. (2010) mit Stabilometer-Leistungsindizes assoziiert waren, deuten auf ein vergleichbares Ausgangsniveau der Gruppen hin (Tabelle 13; für den Vergleich zwischen RESTLEARN und EXELEARN mit Zweistichproben-Tests s. Anh. 3, Suppl.-Tabelle 11).

Tabelle 13: Deskriptive Statistik und Unterschiedsprüfung der Gruppen bzgl. des lokalen Volumens der grauen Substanz bzw. der FA in potentiell prädisponierenden Hirnregionen der Stabilometer-Aufgabe. Eine Legende der getesteten ROIs samt Koordinaten im stereotaktischen Raum ist Anhang 3, Suppl.-Tabelle 8 und Suppl.-Tabelle 9, zu entnehmen.

| | RESTLEARN (n = 16; 11 ♀, 5 ♂) | | EXELEARN (n = 15; 9 ♀, 6 ♂) | | EXEREST (n = 15; 10 ♀, 5 ♂) | | Prüfung auf Zwischen-gruppenunter-schiede |
|---------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| | M (SD) | Med (IQR) | M (SD) | Med (IQR) | M (SD) | Med (IQR) | |
| GM_Q_init5 | 49.65*10 ⁻² (62.02*10 ⁻³) | 49.64*10 ⁻² (76.2*10 ⁻³) | 48.91*10 ⁻² (49.32*10 ⁻³) | 48.94*10 ⁻² (72.3*10 ⁻³) | 49.31*10 ⁻² (40.10*10 ⁻³) | 49.42*10 ⁻² (74.4*10 ⁻³) | F(2,43) = 0.08, p = .92 |
| GM_Q_rate_ifg | 44.39*10 ⁻² (27.57*10 ⁻³) | 44.85*10 ⁻² (45.0*10 ⁻³) | 44.52*10 ⁻² (32.33*10 ⁻³) | 44.23*10 ⁻² (45.6*10 ⁻³) | 43.47*10 ⁻² (27.51*10 ⁻³) | 43.34*10 ⁻² (48.0*10 ⁻³) | F(2,43) = 0.59, p = .56 |
| GM_Q_rate_sfg | 55.40*10 ⁻² (58.19*10 ⁻³) | 54.31*10 ⁻² (97.5*10 ⁻³) | 56.55*10 ⁻² (51.97*10 ⁻³) | 57.47*10 ⁻² (96.0*10 ⁻³) | 56.11*10 ⁻² (49.24*10 ⁻³) | 54.05*10 ⁻² (46.1*10 ⁻³) | χ ² (2, n = 46) = 0.59, p = .75 |
| GM_T_2010_predict_1 | 48.97*10 ⁻² (34.64*10 ⁻³) | 49.70*10 ⁻² (47.3*10 ⁻³) | 49.41*10 ⁻² (53.76*10 ⁻³) | 50.10*10 ⁻² (83.0*10 ⁻³) | 50.23*10 ⁻² (46.08*10 ⁻³) | 50.00*10 ⁻² (58.1*10 ⁻³) | F(2,43) = 0.31, p = .74 |
| GM_T_2010_predict_2 | 59.27*10 ⁻² (49.40*10 ⁻³) | 59.44*10 ⁻² (89.5*10 ⁻³) | 56.27*10 ⁻² (43.52*10 ⁻³) | 55.70*10 ⁻² (81.3*10 ⁻³) | 56.52*10 ⁻² (41.11*10 ⁻³) | 56.04*10 ⁻² (58.1*10 ⁻³) | F(2,43) = 2.17, p = .13 |
| FA_Q_rate | 57.02*10 ⁻² (69.15*10 ⁻³) | 58.19*10 ⁻² (92.2*10 ⁻³) | 58.68*10 ⁻² (60.93*10 ⁻³) | 57.48*10 ⁻² (99.6*10 ⁻³) | 57.48*10 ⁻² (53.05*10 ⁻³) | 56.22*10 ⁻² (78.9*10 ⁻³) | F(2,43) = 0.30, p = .74 |
| FA_Q_term5 | 43.12*10 ⁻² (50.63*10 ⁻³) | 42.14*10 ⁻² (110.8*10 ⁻³) | 45.56*10 ⁻² (69.63*10 ⁻³) | 42.33*10 ⁻² (115.0*10 ⁻³) | 47.51*10 ⁻² (47.99*10 ⁻³) | 46.81*10 ⁻² (79.4*10 ⁻³) | χ ² (2, n = 46) = 4.56, p = .10 |

4.2.2 Wirksamkeit der Intervention

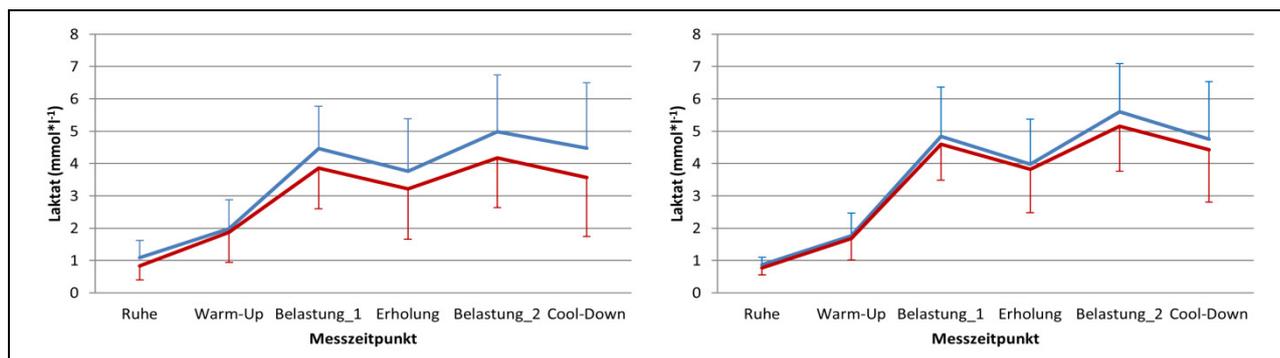


Abbildung 25: Laktatverläufe der Gruppen EXELEARN (blau) und EXEREST (rot) einer Trainingseinheit aus der ersten Trainingswoche (links) und einer Trainingseinheit aus der zweiten Trainingswoche (rechts). Visualisierung der Daten als Mittelwert und Standardabweichung.

Zur Überprüfung der Frage, ob das Belastungsgefüge der Ausdauerintervention die intendierten Effekte hervorgebracht hat, wurden die Parameter Laktat und HRV herangezogen⁵⁶.

In der ersten Sub-Hypothese wurde überprüft, ob durch die Intervention der anaerob-laktazide Stoffwechsel beansprucht wurde. Abbildung 25 zeigt den deskriptiven Verlauf der Laktatwerte während einer TE aus der ersten Trainingswoche (links) und einer TE mit intensivem Belastungsgefüge aus der zweiten Trainingswoche (rechts).

Die Einschätzung darüber, ob die Intervention den formulierten Zielen entsprach, wurde durch einen Einstichproben-t-Test der gemittelten normalisierten Interventions-Laktatwerte

⁵⁶ Die Laktat- und HRV-Rohdaten, auf denen die Datenanalysen dieses Abschnitts basieren, fanden bereits in den vom Autor mitbetreuten Masterarbeiten von Meyer (2016), Klötzer (2016) und Becker (2016) Verwendung.

(Tabelle 14) gegen den vorgegebenen Wert $\mu_0 = 100$ vorgenommen (vgl. Kap. 4.1.4.2). Die Ergebnisse des einseitigen t-Tests zeigen, dass die mittleren Laktatwerte der Intervention beider trainierender Gruppen signifikant oberhalb der IAS lagen, $t(29) = 4.95$, $p < .001$, $\eta^2_p = 0.170$. Dies gilt auch, wenn man die Gruppen EXELEARN, $t(14) = 3.74$, $p = .002$, $\eta^2_p = 0.189$, und EXEREST, $t(14) = 3.17$, $p = .007$, $\eta^2_p = 0.145$, jeweils separat analysiert⁵⁷.

Tabelle 14: Deskriptive Statistiken zur Ausdauerintervention. Wiedergabe der Daten als Mittelwert und Standardabweichung. Legende: Lac_{IAS} - Laktatwert an der individuellen anaeroben Schwelle (ermittelt im PWC-Test), Lac_{Int} - gemittelte Interventionslaktatwerte der Trainingswochen 1 und 2, Lac_{Int_norm} - Normalisierung der Interventionslaktatwerte an der individuellen anaeroben Schwelle (vgl. Kap. 4.1.4.2).

| | EXELEARN (n = 15) | EXEREST (n = 15) | Gesamt (n = 30) |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| Lac_{IAS} (mmol*l ⁻¹) | 2.90 (0.57) | 2.73 (0.45) | 2.82 (0.51) |
| Lac_{Int} (mmol*l ⁻¹) | 4.10 (1.24) | 3.64 (1.16) | 3.87 (1.20) |
| Lac_{Int_norm} (in % IAS) | 144.48 (46.05) | 134.16 (41.74) | 139.32 (43.50) |

Des Weiteren wurde mit einem Einstichproben-Messwiederholungs-Design überprüft, ob es zu einer Veränderung ausgewählter HRV-Parameter im Laufe des Interventionszeitraums kam (Anh. 3, Suppl.-Tabelle 11). Da in keiner Analyse alle Faktorstufen Normalverteilung aufwiesen, wurde durchweg mit dem Friedman-Test gearbeitet. Bei der Analyse der Parameter rMSSD, HF_{RR} und SDNN wurden keine Veränderungen über den Interventionszeitraum festgestellt, die auf einen erhöhten Sympathikotonus hindeuten könnten. Im Gegenteil zeigte sich bei der Gruppe EXELEARN sogar ein Effekt, $\chi^2(7, n = 15) = 18.47$, $p = .01$, der mit Blick auf die deskriptive Statistik als Zunahme des Parameters rMSSD über die Zeit zu deuten ist. In diesem Sinne ergaben auch die Ergebnisse von Post-Hoc-Wilcoxon-Tests aller MZP gegen Baseline (PWC) mit adjustiertem Signifikanzniveau (.05/7) in dieser Gruppe einen signifikanten Unterschied zwischen der Baseline-rMSSD-Messung und der rMSSD-Messung unmittelbar vor der letzten TE, $z = -2.95$, $p = .003$, $\eta^2_p = 0.58$.

Zusammenfassend erscheint es damit gerechtfertigt, Hypothese 2 im Komplex zu bestätigen. Die Gruppen EXELEARN und RESTLEARN trainierten signifikant oberhalb der IAS, ohne dass es dabei zu potentiell nachteiligen Effekten auf das vegetative Nervensystem kam.

4.2.3 Ausdauerinduzierte hirnstrukturelle Veränderungen

In den statistischen Analysen zu Hypothese 3 wurde die Frage überprüft, ob eine zweiwöchige neuromodulatorische Voraktivierung im Vergleich einer inaktiven Kontrollgruppe zu

⁵⁷ Die berichteten Teststatistiken für den Einstichproben-t-Test beziehen sich sämtlich auf den in SPSS standardmäßig ausgegebenen zweiseitigen Test. Die Ergebnisse wären aber auch im Falle eines einseitigen Tests, mit dem geprüft wird, ob der Stichprobenmittelwert größer als der vorgegebene Wert $\mu_0 = 100$ ist, signifikant. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = .05$ und 14 bzw. 29 Freiheitsgraden ergeben sich kritische Werte von $t = 1.761$ (14 DOF) bzw. $t = 1.699$ (29 DOF). Wie aus den Teststatistiken ersichtlich wird, sind diese kritischen Werte jeweils größer als die empirischen t-Werte und damit signifikant.

Strukturveränderungen der grauen und weißen Hirnsubstanz führt. Dabei wurde ein zweischrittiges Vorgehen gewählt, indem zunächst explizite räumliche Vorannahmen hinsichtlich zu erwartender Effekte mit einem hypothesengestützten Ansatz geprüft wurden, um anschließend explorative Analysen über das gesamte Gehirn zu berechnen (VBM, TBSS).

Die hypothesengestützte Analyse wurde mit einer *2x2-mixed-effects*-MANCOVA durchgeführt. Die nachfolgende Ergebnisdarstellung beschränkt sich auf den Interaktionseffekt, da hirnstrukturelle Unterschiede in Abhängigkeit des Messzeitpunktes zwischen den Gruppen analysiert werden sollten.

Hierbei zeigte sich zunächst, dass der Haupteffekt GRUPPE*ZEIT-Interaktion (Pillai-Spur) signifikant war, $V = 0.92$, $F(15,13) = 9.82$, $p < .001$, $\eta^2_p = .919$. Follow-up-Analysen wurden mit univariaten Tests vorgenommen, deren Ergebnisse Tabelle 15 zu entnehmen sind. Ein signifikanter spezifischer Interaktionseffekt konnte lediglich bezüglich des GMV im inferioren frontalen Gyrus registriert werden, $F(1,27) = 5.93$, $p = .02$, $\eta^2_p = .180$.

Tabelle 15: Univariate follow-up-Analysen der 2x2-mixed-effects-MANCOVA. Begründungen zur Auswahl der ROIs sowie das Vorgehen bei ihrer Erstellung sind Kap. 2.6.2 und 4.1.4.3 zu entnehmen. Legende: HC = Hippokampus, M1 = primärer Motorkortex, IFG - inferiorer frontaler Gyrus, FM - Forceps minor, CST - Kortikospinaltrakt (links), SLF - oberes Längsbündel (links), GMV - Volumen der grauen Substanz, FA - fraktionale Anisotropie, MD - mittlere Diffusivität, λ_{\perp} - radiale Diffusivität, λ_{\parallel} - axiale Diffusivität.

| Cluster | M(SD) EXELEARN | | M(SD) RESTLEARN | | Univariate Statistik des Interaktionseffekts |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| | Prä | Post | Prä | Post | |
| HC_GMV | 58.16*10 ⁻² (37.51*10 ⁻³) | 57.94*10 ⁻² (35.06*10 ⁻³) | 59.63*10 ⁻² (28.82*10 ⁻³) | 59.50*10 ⁻² (26.64*10 ⁻³) | $F(1,27) = 0.34, p = .56, \eta^2_p = .012$ |
| M1_GMV | 51.77*10 ⁻² (38.90*10 ⁻³) | 51.29*10 ⁻² (37.64*10 ⁻³) | 51.09*10 ⁻² (43.02*10 ⁻³) | 50.90*10 ⁻² (39.85*10 ⁻³) | $F(1,27) = .05, p = .83, \eta^2_p = .002$ |
| IFG_GMV | 61.33*10 ⁻² (39.06*10 ⁻³) | 60.65*10 ⁻² (38.35*10 ⁻³) | 59.67*10 ⁻² (42.51*10 ⁻³) | 59.36*10 ⁻² (39.68*10 ⁻³) | $F(1,27) = 5.93, p = .02 (*)$, $\eta^2_p = .180$ |
| FM_FA | 54.16*10 ⁻² (23.04*10 ⁻³) | 54.15*10 ⁻² (21.63*10 ⁻³) | 53.97*10 ⁻² (18.98*10 ⁻³) | 53.77*10 ⁻² (16.08*10 ⁻³) | $F(1,27) = 0.23, p = .63, \eta^2_p = .009$ |
| FM_ λ_{\perp} | 48.95*10 ⁻⁵ (29.46*10 ⁻⁶) | 48.88*10 ⁻⁵ (26.08*10 ⁻⁶) | 49.84*10 ⁻⁵ (25.45*10 ⁻⁶) | 50.16*10 ⁻⁵ (20.18*10 ⁻⁶) | $F(1,27) = 0.81, p = .38, \eta^2_p = .029$ |
| FM_ λ_{\parallel} | 12.65*10 ⁻⁴ (28.69*10 ⁻⁶) | 12.65*10 ⁻⁴ (31.11*10 ⁻⁶) | 12.88*10 ⁻⁴ (30.13*10 ⁻⁶) | 12.91*10 ⁻⁴ (34.75*10 ⁻⁶) | $F(1,27) = 0.69, p = .41, \eta^2_p = .025$ |
| FM_MD | 74.79*10 ⁻⁵ (24.65*10 ⁻⁶) | 74.73*10 ⁻⁵ (21.86*10 ⁻⁶) | 76.17*10 ⁻⁵ (22.59*10 ⁻⁶) | 76.47*10 ⁻⁵ (20.15*10 ⁻⁶) | $F(1,27) = 1.10, p = .30, \eta^2_p = .039$ |
| CST_FA | 62.27*10 ⁻² (18.39*10 ⁻³) | 62.21*10 ⁻² (14.62*10 ⁻³) | 61.66*10 ⁻² (19.12*10 ⁻³) | 61.47*10 ⁻² (17.14*10 ⁻³) | $F(1,27) = 0.38, p = .54, \eta^2_p = .014$ |
| CST_ λ_{\perp} | 43.07*10 ⁻⁵ (20.08*10 ⁻⁶) | 43.03*10 ⁻⁵ (15.23*10 ⁻⁶) | 44.06*10 ⁻⁵ (19.91*10 ⁻⁶) | 44.11*10 ⁻⁵ (18.74*10 ⁻⁶) | $F(1,27) = 0, p = 1, \eta^2_p = 0$ |
| CST_ λ_{\parallel} | 13.58*10 ⁻⁴ (23.75*10 ⁻⁶) | 13.59*10 ⁻⁴ (25.05*10 ⁻⁶) | 13.66*10 ⁻⁴ (34.78*10 ⁻⁶) | 13.63*10 ⁻⁴ (32.47*10 ⁻⁶) | $F(1,27) = 0.80, p = .38, \eta^2_p = .029$ |
| CST_MD | 73.99*10 ⁻⁵ (13.93*10 ⁻⁶) | 73.99*10 ⁻⁵ (11.40*10 ⁻⁶) | 74.92*10 ⁻⁵ (16.41*10 ⁻⁶) | 74.83*10 ⁻⁵ (16.22*10 ⁻⁶) | $F(1,27) = 0, p = 1, \eta^2_p = 0$ |
| SLF_FA | 50.43*10 ⁻² (18.92*10 ⁻³) | 50.44*10 ⁻² (21.65*10 ⁻³) | 48.89*10 ⁻² (19.68*10 ⁻³) | 48.95*10 ⁻² (17.40*10 ⁻³) | $F(1,27) = 0.01, p = .93, \eta^2_p = 0$ |
| SLF_ λ_{\perp} | 50.99*10 ⁻⁵ (21.92*10 ⁻⁶) | 51.15*10 ⁻⁵ (22.73*10 ⁻⁶) | 53.09*10 ⁻⁵ (21.46*10 ⁻⁶) | 53.04*10 ⁻⁵ (21.35*10 ⁻⁶) | $F(1,27) = 0, p = 1, \eta^2_p = 0$ |
| SLF_ λ_{\parallel} | 11.71*10 ⁻⁴ (17.53*10 ⁻⁶) | 11.76*10 ⁻⁴ (20.87*10 ⁻⁶) | 11.81*10 ⁻⁴ (30.42*10 ⁻⁶) | 11.81*10 ⁻⁴ (26.72*10 ⁻⁶) | $F(1,27) = 1.86, p = .18, \eta^2_p = .064$ |
| SLF_MD | 73.02*10 ⁻⁵ (15.91*10 ⁻⁶) | 73.30*10 ⁻⁵ (15.39*10 ⁻⁶) | 74.76*10 ⁻⁵ (19.10*10 ⁻⁶) | 74.74*10 ⁻⁵ (19.09*10 ⁻⁶) | $F(1,27) = 4.00, p = .06, \eta^2_p = .129$ |

Im Anschluss an die ROI-Analysen wurden unter Heranziehung der GM-Partialvolumina bzw. der DTI-Skalarindizes explorative statistische Tests über das gesamte Gehirn berechnet. Dabei ergaben die Analysen der DTI-Skalarindizes mittels TBSS keine signifikanten oder tendenziell signifikanten Ergebnisse. Hingegen wurde im *full-factorial*-Modell der GM-Daten (VBM) ein signifikanter Cluster bei der Analyse des ungerichteten *F*-Kontrasts auf einen Interaktionseffekt registriert, der im Bereich des rechten Hirnstamms lag (Abbildung 26; Anh. 3, Suppl.-Tabelle 13).

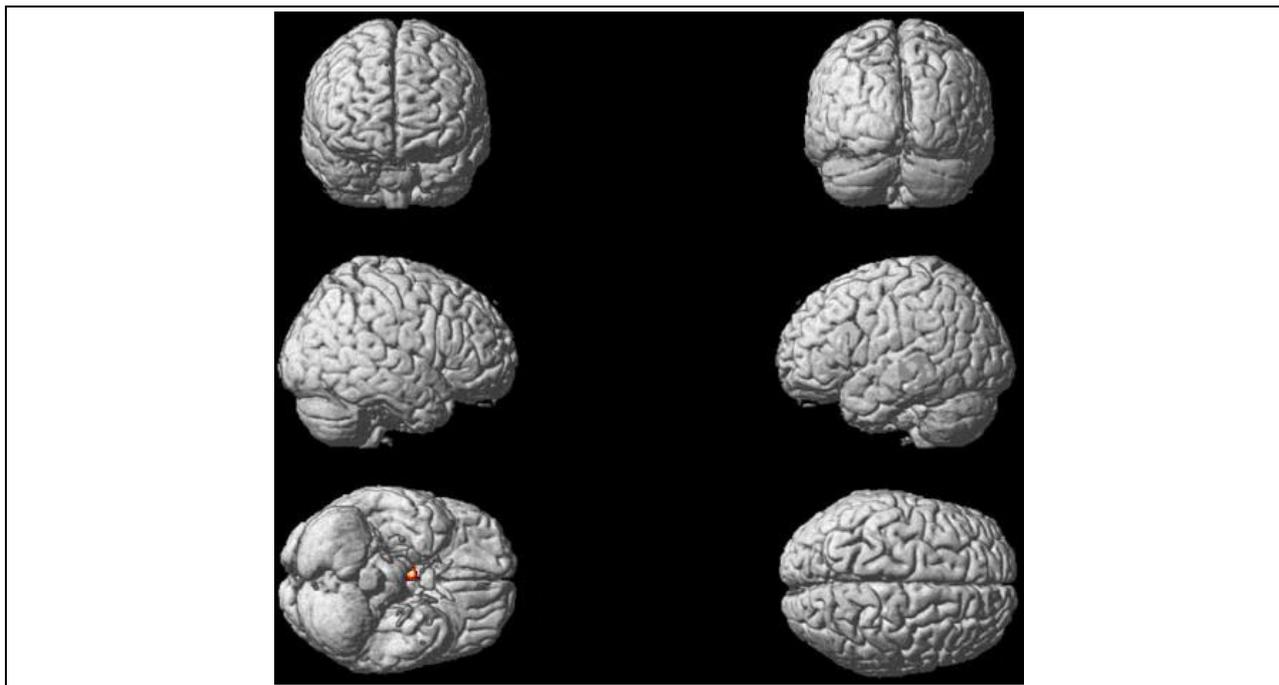


Abbildung 26: GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekt (ungerichteter F-Kontrast) ausdauerinduzierter Strukturveränderungen der grauen Substanz ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $k > 100$ [Cluster-extent]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 3, Suppl.-Tabelle 13 zu entnehmen.

Mit Blick auf den Kontrastschätzer des Interaktionseffekts zeigte sich, dass der Effekt durch eine Abnahme des lokalen GMV in der Gruppe RESTLEARN und eine Zunahme des lokalen GMV in der Gruppe EXELEARN getrieben wurde (Abbildung 27).

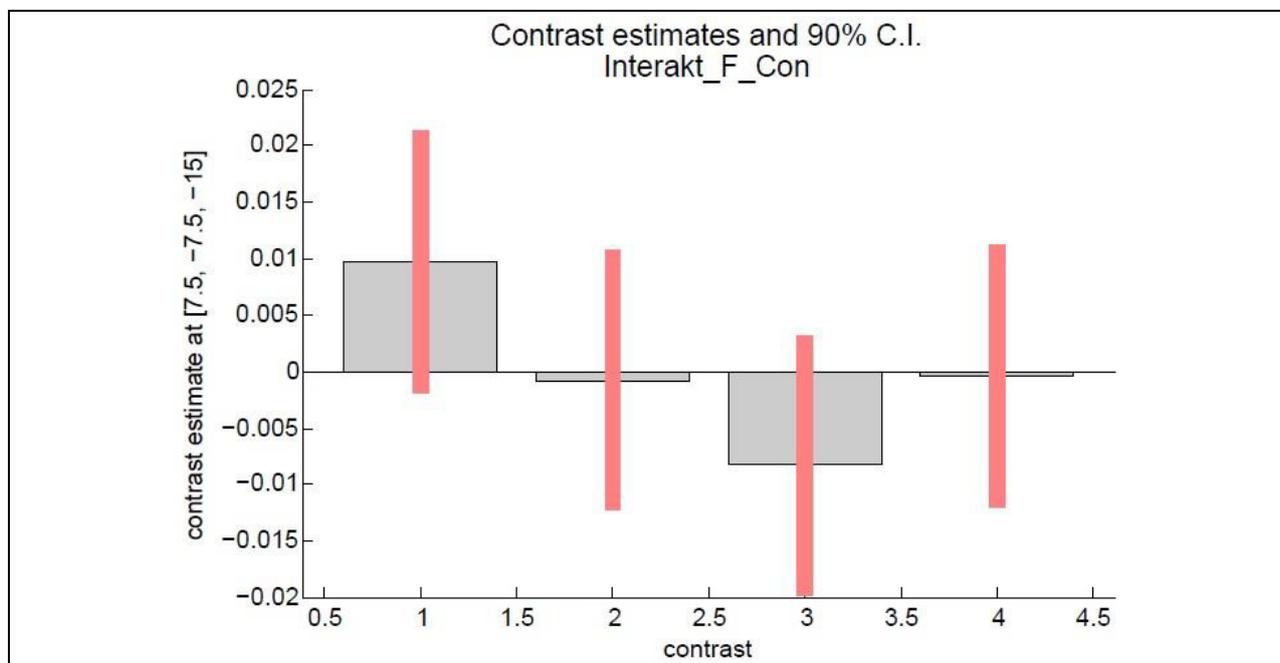


Abbildung 27: Kontrastschätzer des GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekts im Peak-Voxel des signifikanten Clusters im Bereich des Hirnstamms (s. Abbildung 26). Während des Interventionszeitraums kam es zu einer Abnahme des lokalen GMV in der Gruppe RESTLEARN (linke Bildhälfte), während eine Zunahme desselben in der Gruppe EXELEARN festzustellen war (rechte Bildhälfte).

Da eine genaue anatomische Lokalisierung von Befunden im Hirnstamm schwierig ist, wurde mithilfe der DWI-Bilder der Probanden eine probabilistische Diffusions-Traktographie⁵⁸ durchgeführt. Diese Methode erlaubt es, die Wasserdiffusion auch in Bereichen geringer Anisotropie wie in der grauen Hirnsubstanz zu tracken.

Das Profil der strukturellen Konnektivität legt nahe, dass sich im Cluster wahrscheinlich der *Mamillarkörper* befindet (Abbildung 28). Diese Annahme wird gestützt durch die im Traktogramm ersichtlichen Projektionen a) zu den vorderen Thalamuskernen (*Nuclei anteriores thalami*) über das Vicq-d'Azyr-Bündel (*Tractus mamillothalamicus*) und b) durch die Verbindungen mit der Hippokampusformation über die *Fornix*-Fasern. Nicht zuletzt ist im Traktogramm jener Neuronenkreis ersichtlich, der über afferente (*Pedunculus mamillaris*) und efferente Verbindungen (*Fasciculus mamillotegmentalis*) den Mamillarkörper mit dem Mittelhirn verbindet (Kahle & Frotscher, 2013).

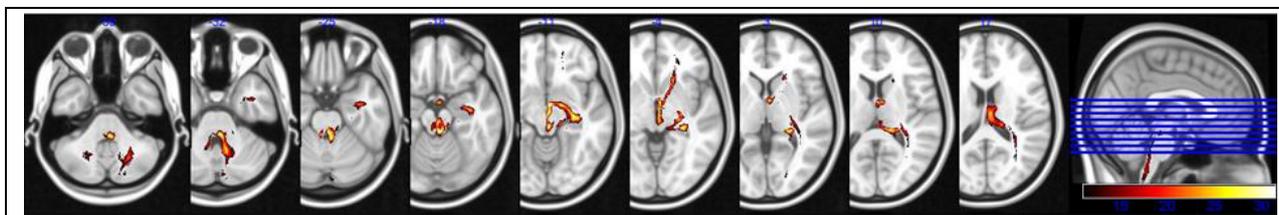


Abbildung 28: Ergebnisse der probabilistischen Traktographie des Clusters im Bereich des Hirnstamms, in dem ein signifikanter GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekt gefunden wurde (s. Abbildung 26). Durch die Voxelintensitäten (Helligkeit der Farbgebung) wird die Anzahl der Probanden visualisiert, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Gezeigt sind jedoch nur jene Pfade, die bei mindestens 1/3 der Probanden ($n = 11$) des Datensatzes präsent waren.

⁵⁸ Seed-Region der Traktographie war dabei der binarisierte Hirnstamm-Cluster (Abbildung 26). Das weitere Vorgehen war identisch wie in Kap. 3.1.3.3 beschrieben.

4.2.4 Verhaltensergebnisse des motorischen Lernens

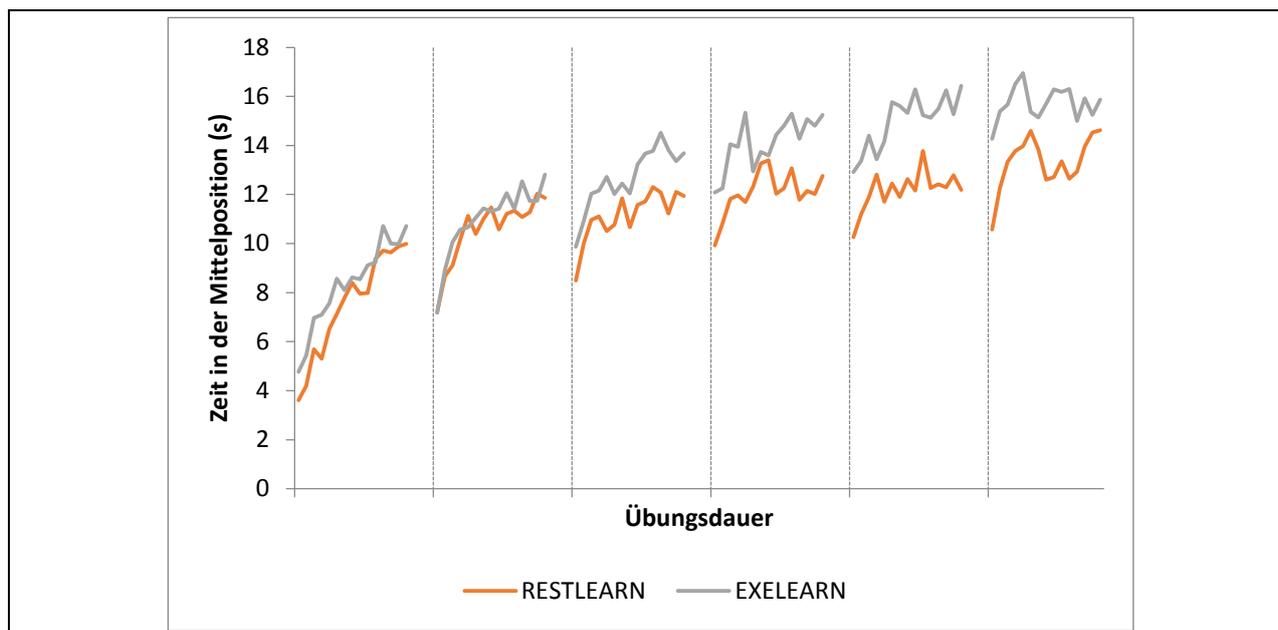


Abbildung 29: Leistungsverlauf (Zeit in der Mittelposition) der Gruppen RESTLEARN und EXELEARN über 6 Trainingseinheiten à jeweils 15 Versuchen. Gestrichelte Vertikallinien symbolisieren den Beginn einer neuen Trainingseinheit.

Die Analyse der Leistungsdaten der Gruppen EXELEARN und RESTLEARN fand auf zwei Wegen statt.

Zunächst wurden die Daten jeder Trainingseinheit für jeden Probanden gemittelt, um in Folge eine 2 (GRUPPE) x 6 (ZEIT) *mixed-effects*-ANOVA zu berechnen (Sehm et al., 2014; Taubert & Krug, 2015). Der Mauchly-Test indizierte, dass die Annahme der Sphärizität nicht gegeben war, $\chi^2(14) = 52.05$, $p < .001$, weshalb in Folge korrigierte Ergebnisse für die messwiederholten Faktoren berichtet werden. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Effekt des Faktors ZEIT, $F(2.92, 84.76) = 58.84$; $p < .001$, $\eta^2_p = 0.67$ (Greenhouse-Geisser-korrigiert mit $\epsilon = .59$). Eine statistische Tendenz konnte mit $F(2.92, 84.76) = 2.27$, $p = .09$, $\eta^2_p = 0.072$ (Greenhouse-Geisser-korrigiert mit $\epsilon = 0.59$) für den Haupteffekt Interaktion GRUPPE*ZEIT festgestellt werden. Eine Analyse der Innersubjektkontraste zeigte darüber hinaus, dass die Interaktion tendenziell linear ausgeprägt war, $F(1, 29) = 3.87$, $p = .06$, $\eta^2_p = 0.118$. Nicht signifikant war hingegen das Resultat des Haupteffekts GRUPPE, $F(1, 29) = 1.67$, $p = .21$, $\eta^2_p = .054$. Keine Zwischengruppenunterschiede wurden zudem bzgl. der Initialleistung, operationalisiert mit dem Mittelwert der ersten fünf Versuche der ersten TE, registriert, $t(29) = 1.05$, $p = .30$, $\eta^2_p = 0.035$.

Ein Ziel vorliegender Untersuchung war es, den Effekt der Intervention speziell auf die Lernleistung bzw. *Lerngeschwindigkeit* zu untersuchen. Unter der Annahme, dass der Leistungsfortschritt über die Zeit bei längeren Interventionszeiträumen typischerweise negativ-

akzeleriert verläuft, kann die Lernleistung über den Exponenten einer Potenzfunktion, unter Korrektur für den Basis-Wert, bestimmt werden (Kap. 4.1.4.4).

Im ersten Schritt wurde geprüft, ob die Potenzfunktion tatsächlich den besten Kurvenfit der individuellen Lernverläufe über die Zeit darstellt. Der durchschnittliche Determinationskoeffizient der Potenzfunktion betrug $R^2 = .79$ und war damit allen anderen Funktionstypen überlegen (logarithmisch: $R^2 = .77$, linear: $R^2 = .72$, exponentiell: $R^2 = .69$). Das zeigt insbesondere an, dass die Daten vorliegender Untersuchung etwas besser mit einer Potenz- als mit einer Logarithmusfunktion, wie sie bei Sampaio-Baptista et al. (2014) zum Einsatz kam, beschrieben werden können. Andererseits ist auch die Überlegenheit zum linearen Fit erkennbar, was zu dem Schluss führt, dass der Exponent der Potenzfunktion besser zur Beschreibung der Veränderung der Stabilometer-Leistung über die Zeit geeignet ist als bspw. die Bildung einer einfachen Differenz zwischen der Leistung der letzten und der ersten TE (Sehm et al., 2014), da letztere Variante implizit einen linearen Leistungsanstieg voraussetzt. Es erscheint damit gerechtfertigt, die individuellen Leistungsverläufe über die Zeit mittels einer allgemeinen Potenzfunktion zu beschreiben (Kap. 4.1.4.4).

Um auf Unterschiede des Exponenten der Potenzfunktion zwischen den Gruppen zu testen, wurde eine univariate ANCOVA mit dem Exponenten der Potenzfunktion (n) als abhängige Variable und der Leistung im ersten Versuch (a) als Kovariate berechnet. Für den Einfluss von a wurde korrigiert, da ein negativer Zusammenhang zwischen Initialleistung und Leistungsverbesserung angenommen wurde (Adams, 1987).

Wie erwartet zeigte sich eine hochsignifikante Relation der Parameter Initialleistung (a) und Lernrate (n), $F(1, 28) = 39.35$, $p < .001$, $\eta^2_p = 0.584$. Nach Korrektur für diesen Einflussfaktor ergibt sich ein signifikanter Effekt von GRUPPE auf die Lernrate n , $F(1, 28) = 6.39$, $p = .02$, $\eta^2_p = 0.186$. Dieser Effekt bleibt auch nach einer Korrektur für den möglichen Einfluss weiterer Kovariaten (Alter, Geschlecht, Körperhöhe) bestehen, $F(1, 28) = 5.09$, $p = .03$, $\eta^2_p = 0.169$. Auch hier unterschieden sich die Gruppen nicht hinsichtlich der Initialleistung a , $t(29) = -0.37$, $p = .71$, $\eta^2_p = 0.004$.

4.2.5 Neuronale Korrelate der ausdauerinduzierten Beeinflussung motorischer Lernprozesse

Nachdem der Effekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die motorische Lernleistung auf Verhaltensebene untersucht wurde, erfolgte im Anschluss der Versuch, mögliche vermittelnde Mechanismen dieses Effekts auf neurostruktureller Ebene aufzuklären. Zu diesem Zweck wurden zwei Mediationshypothesen (Hypothese 5 und Hypothese 6) formuliert, die in Folge in separaten Abschnitten behandelt werden. Wie bereits ausführlich in Kap. 4.1.4.5 geschildert, lässt sich das Vorgehen zur Prüfung beider Hypothesen in Kürze wie folgt beschreiben:

- Berechnung von Veränderungsbildern der GM-Segmente und aller DTI-Skalarindizes nach der Formel $[(s2*100)/s1]-100$ (Hypothese 5) bzw. $[(s5*100)/s2]-100$ (Hypothese 6) mit dem Tool *fslmaths*;
- Extrahierung und Mittelung der Veränderungswerte innerhalb potentiell verhaltensrelevanter Areale (ROI-Ansatz); anschließend Partialkorrelation der so gewonnenen Werte mit dem Kriterium (Lernrate n), korrigiert für den Einfluss von Alter, Geschlecht und Ausgangsniveau der Fertigkeit a . Eine detaillierte Legende und Liste der überprüften Areale, die den in Kap. 4.1.4.5 formulierten Kriterien der Verhaltensrelevanz entsprechen, wurde in Anhang 3 (Suppl.-Tabelle 8 und Suppl.-Tabelle 9) zusammengestellt;
- Voxelweise explorative Ganzhirnanalyse der Veränderungsbilder der GM-Segmente bzw. der der DTI-Skalarindizes mit dem Kriterium (Lernrate n), korrigiert für den Einfluss von Alter, Geschlecht und Ausgangsniveau der Fertigkeit a (explorativer Ansatz);
- Erstellung einer Interkorrelationsmatrix aller potentiellen Mediatoren und Prüfung auf Kollinearität;
- Prüfung auf Multikollinearität der verbliebenen Mediatoren in einem multiplen Regressionsmodell;
- Berechnung des multiplen Mediationsmodells mit PROCESS (Hayes, 2012, 2013).

4.2.5.1 Überprüfung von Hypothese 5

Wie einleitend erwähnt, wurden im ersten Schritt nach der Erstellung der Veränderungsbilder die Analysen des *hypothesengestützten Ansatzes* durchgeführt. Eine ausführliche tabellarische Zusammenstellung der Ergebnisse ist in Anhang 3 (Suppl.-Tabelle 14 und Suppl.-Tabelle 15) zu finden.

In der grauen Substanz zeigten sich signifikante Zusammenhänge in dem Cluster des rechten inferior-frontalen Gyri, der sich bereits im Zuge der Querschnittstudie als verhaltensrelevant bzgl. mehrerer Verhaltensindizes herausstellte (GM_Q_rate_ifg) sowie in einer weiteren GM-Region im rechten superior-temporalen Gyri, die in der Studie von Taubert et al. (2010) die Stabilometer-Finalleistung nach 6 Wochen Training prädizierte (GM_T_2010_pred_2).

Bei der Analyse der DTI-Skalarindizes zeigten sich Korrelationen der Veränderungsbilder mit der Lernrate in inferioren (λ_{\perp} in der Sphere FA_T_n_correl_1) und dorsalen präfrontalen Regionen (MD und λ_{\perp} in der Sphere FA_T_n_correl_2) der linken Hemisphäre, in denen Taubert et al. (2010) eine Abnahme der genannten Indizes mit zunehmendem Leistungsniveau der Fertigkeit registrierten. Zudem wurde auch eine negative Korrelation zwischen dem MD-

Veränderungsbild und der Lernrate in dem Cluster, der in der Querschnittstudie Finalleistung prädizierte (FA_Q_term5), festgestellt.

In den *explorativen Ganzhirnanalysen* wurden in der grauen Substanz mittels VBM keine Ergebnisse registriert, die das erforderliche Signifikanzniveau von $p < .001$ unkorrigiert auf Voxel Ebene und $p < .05$ FWE-korrigiert auf Clusterebene erreichten. Hingegen ergaben sich mittels TBSS signifikante positive (FA) bzw. negative (MD, λ_{\perp}) Zusammenhänge der Veränderungsbilder mit der Lernrate (TFCE-korrigiertes $p < .05$). Alle diese Cluster umfassen weit verzweigte Strukturen der weißen Hirnsubstanz, darunter konsistent Teile des *Corpus callosum*, des pyramidalen Systems und des SLF (Abbildungen 30-32; Cluster-Statistiken s. Anh. 3, Suppl.-Tabelle 16). Im Falle der MD und der λ_{\perp} wurden zudem Assoziationen in präfrontalen Arealen deutlich.

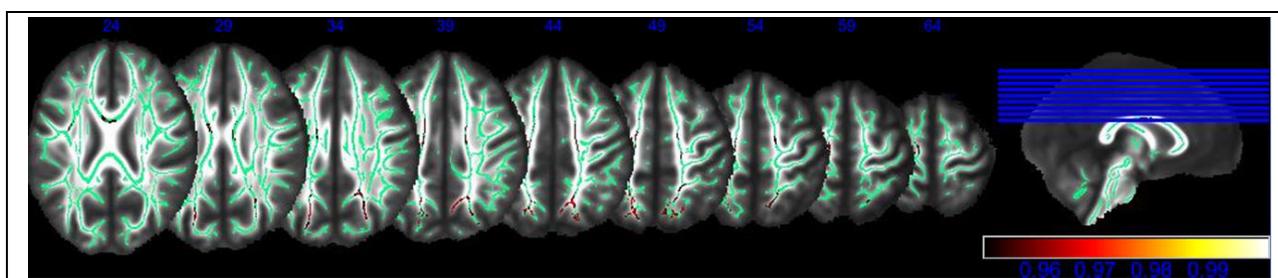


Abbildung 30: Positiver Zusammenhang zwischen der Veränderung des Diffusionsparameters FA (Scan 1 zu Scan 2, in %) und der Lernrate mittels explorativer Ganzhirnanalyse ($p < .05$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 3, Suppl.-Tabelle 16 zu entnehmen.

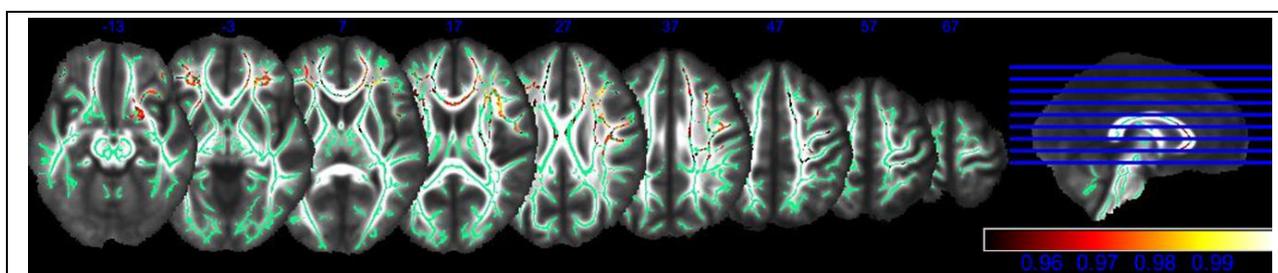


Abbildung 31: Negativer Zusammenhang zwischen der Veränderung des Diffusionsparameters MD (Scan 1 zu Scan 2, in %) und der Lernrate mittels explorativer Ganzhirnanalyse ($p < .05$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 3, Suppl.-Tabelle 16 zu entnehmen.

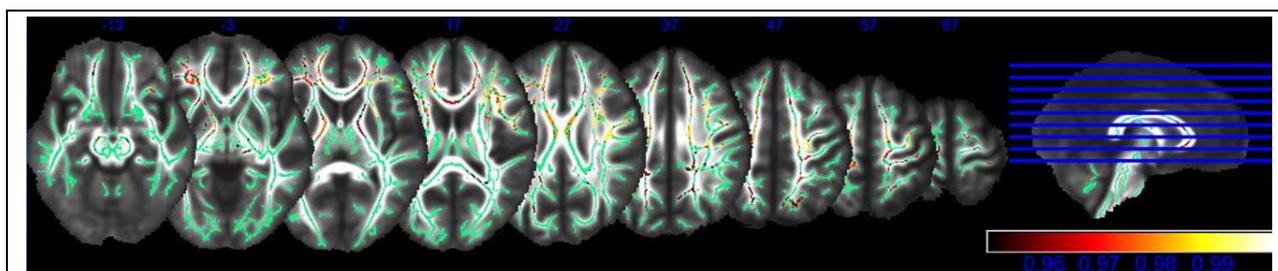


Abbildung 32: Negativer Zusammenhang zwischen der Veränderung des Diffusionsparameters λ_{\perp} (Scan 1 zu Scan 2, in %) und der Lernrate mittels explorativer Ganzhirnanalyse ($p < .05$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 3, Suppl.-Tabelle 16 zu entnehmen.

Da sich die Ergebnisse zwischen den DTI-Modalitäten räumlich weitgehend überschneiden, musste im Sinne der Vermeidung redundanter Voxel im Mediationsmodell eine Entscheidung getroffen werden, welcher Diffusionsindex für die weiteren Analysen berücksichtigt werden sollte. Diese Entscheidung wurde an die Stärke des Zusammenhangs der Diffusionsindizes mit dem Kriterium Lernrate gebunden, wobei sich die höchste Korrelation für die gemittelten Intensitäten innerhalb des Clusters der λ_{\perp} ergab (Tabelle 16).

Tabelle 16: Partialkorrelation der gemittelten Voxelintensitäten der verschiedenen Diffusionsindizes mit dem Kriterium Lernrate, korrigiert für Alter, Geschlecht und Ausgangsniveau der Fertigkeit. Die Mittelung und Extrahierung der Voxelintensitäten erfolgte mithilfe einer Maske, in der alle signifikanten Cluster der jeweiligen Modalität enthalten waren.

| Diffusionsindex | Partialkorrelation mit der Lernrate <i>n</i> |
|-------------------|----------------------------------------------|
| FA | $r = .77, p < .001$ |
| MD | $r = -.76, p < .001$ |
| λ_{\perp} | $r = -.79, p < .001$ |

Ferner zeigte sich, dass sich die drei WM-Cluster (FA_T_n_correl_1, FA_T_n_correl_2, FA_Q_term5), die im Rahmen hypothesengestützten Analysen identifiziert wurden, ebenfalls räumlich mit dem λ_{\perp} -Cluster⁵⁹ aus der explorativen Ganzhirnanalyse überschneiden und darüber hinaus weniger stark als dieser mit dem Kriterium korrelierten⁶⁰. Im Sinne der Vermeidung von Redundanzen wurden auch diese Regionen nicht in den weiteren Analysen berücksichtigt. Im Anschluss wurden die verbliebenen drei Regionen (GM_Q_rate_ifg, GM_T_pred_2, L23_change_exp) auf Multikollinearität geprüft, wobei alle in Kap. 4.1.4.5 definierten Kriterien erfüllt wurden.

Im nachfolgend berechneten multiplen Mediationsmodell (Abbildung 33) konnte demonstriert werden, dass der gemeinsame Einfluss der drei eingeschlossenen Mediatoren signifikant zur Vermittlung des Effekts der exogenen Variable *Gruppe* auf das Kriterium *Lernrate* beitrug, $b = 0.088$, 95 % BCa CI [0.04, 0.245]. Bei der Betrachtung des spezifischen Einflusses der einzelnen Mediatoren zeigte sich allerdings, dass die gemittelten Voxelintensitäten im Bereich des rechten inferior-frontalen Gyri (GM_Q_rate_ifg: $b = 0.005$, 95% BCa CI [-0.013, 0.062]) und des rechten superior-temporalen Gyri (GM_T_pred_2: $b = -0.003$, 95% BCa CI [-0.082, 0.044]) für sich genommen den Effekt des Prädiktors auf das Kriterium nicht signifikant vermittelten. Hingegen fand sich ein signifikanter spezifischer indirekter Mediationseffekt für den Diffusionsindex λ_{\perp} (L23_change_exp: $b = 0.087$, 95% BCa CI [0.017, 0.235]).

⁵⁹ In Folge "L23_change_exp" genannt.

⁶⁰ Vgl. die Ergebnisse der Partialkorrelation in Tabelle 16 mit jenen in Anh. 3, Suppl.-Tabelle 15.

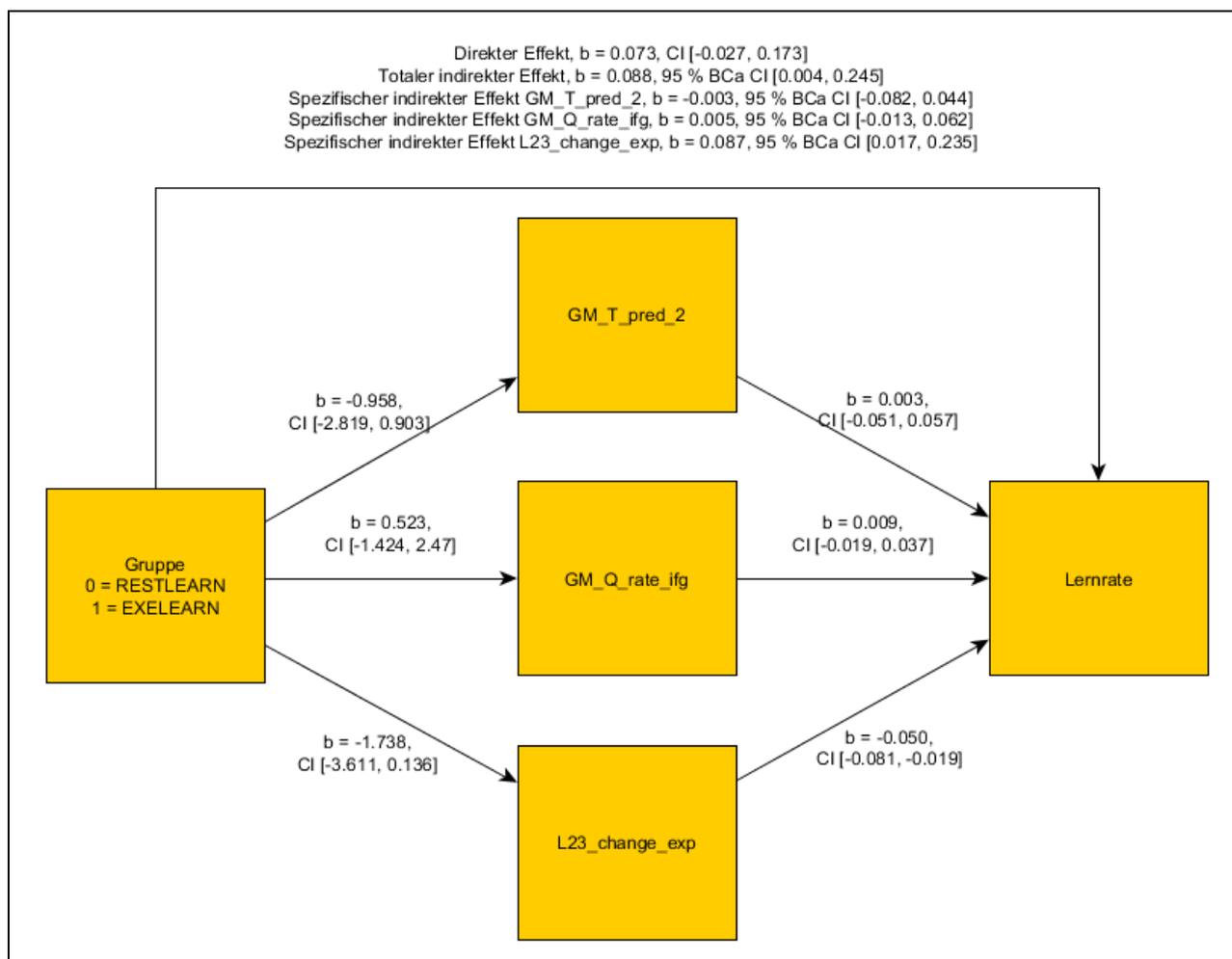


Abbildung 33: Multiples Mediationsmodell des Einflusses der Gruppenzugehörigkeit (Prädiktor) auf die Lernrate (Kriterium), vermittelt über ausdauerinduzierte Veränderungen der Struktur der grauen und weißen Substanz in verschiedenen Arealen des Gehirns (Beschreibung s. Text). Bias-korrigierte und akzelerierte Konfidenzintervalle des totalen und spezifischen indirekten Effekts basieren auf der Ziehung von 50000 Bootstrap-Samples.

4.2.5.2 Überprüfung von Hypothese 6

Hypothese 6 basierte auf der Annahme, dass der Effekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die motorische Lernleistung über einen unterschiedlichen Zeitverlauf der lerninduzierten Neuroplastizität zwischen den Gruppen vermittelt wird. Auch hier bestand der erste Schritt in der Identifizierung von verhaltensrelevanten Regionen, also von Arealen, in denen es Zusammenhänge zwischen lerninduzierten Strukturveränderungen des Gehirns und Verhaltensdaten des motorischen Lernprozesses gab.

Im Rahmen des *hypothesengestützten Ansatzes* (Anh. 3, Suppl.-Tabelle 17 und Suppl.-Tabelle 18) zeigte sich, dass lerninduzierte Veränderungen des lokalen GMV im Bereich des rechten superior-temporalen Gyrus mit der Lernrate der Fertigkeit korrelierten (GM_T_2010_pred_2). In unmittelbarer räumlicher Nähe zu diesem Befund wurden ebenfalls Zusammenhänge zwischen den Veränderungsbildern der MD und der $\lambda_{//}$ mit der Lernrate registriert (MD_T_2010_p_correl_2).

In den nachfolgenden *explorativen Ganzhirnanalysen* der Veränderungsbilder wurde in der VBM-Analyse ein signifikanter Cluster im rechten Hippokampus gefunden (Abbildung 34)⁶¹. Im Gegensatz dazu erbrachten die TBSS-Analysen keine signifikanten Zusammenhänge.

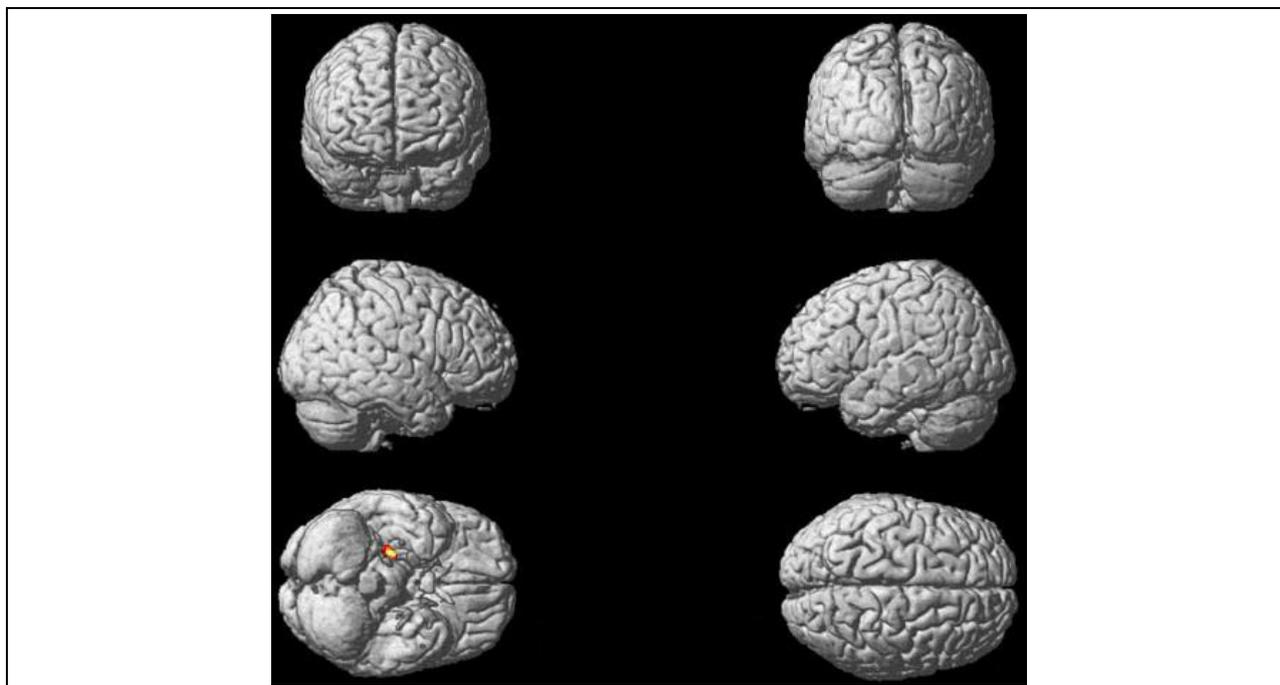


Abbildung 34: Positiver Zusammenhang zwischen der Veränderung des GMV (Scan 2 zu Scan 5, in %) und der Lernrate mittels explorativer Ganzhirnanalyse ($p < .001$ unkorrr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 3, Suppl.-Tabelle 19 zu entnehmen.

Zusätzlich zu den eben genannten Verfahren wurde eine *within-subject*-Regressionsanalyse berechnet, mit deren Hilfe ebenfalls die Verhaltensrelevanz lerninduzierter Strukturveränderungen in der grauen Substanz geprüft werden kann (Taubert et al., 2010; Sehm et al., 2014). Es ergab sich ein signifikanter Cluster im Bereich des *Gyrus frontalis superior* der linken Hemisphäre⁶².

⁶¹ In Folge "GM_change_exp" genannt.

⁶² In Folge "GM_p_correl_perf" genannt.

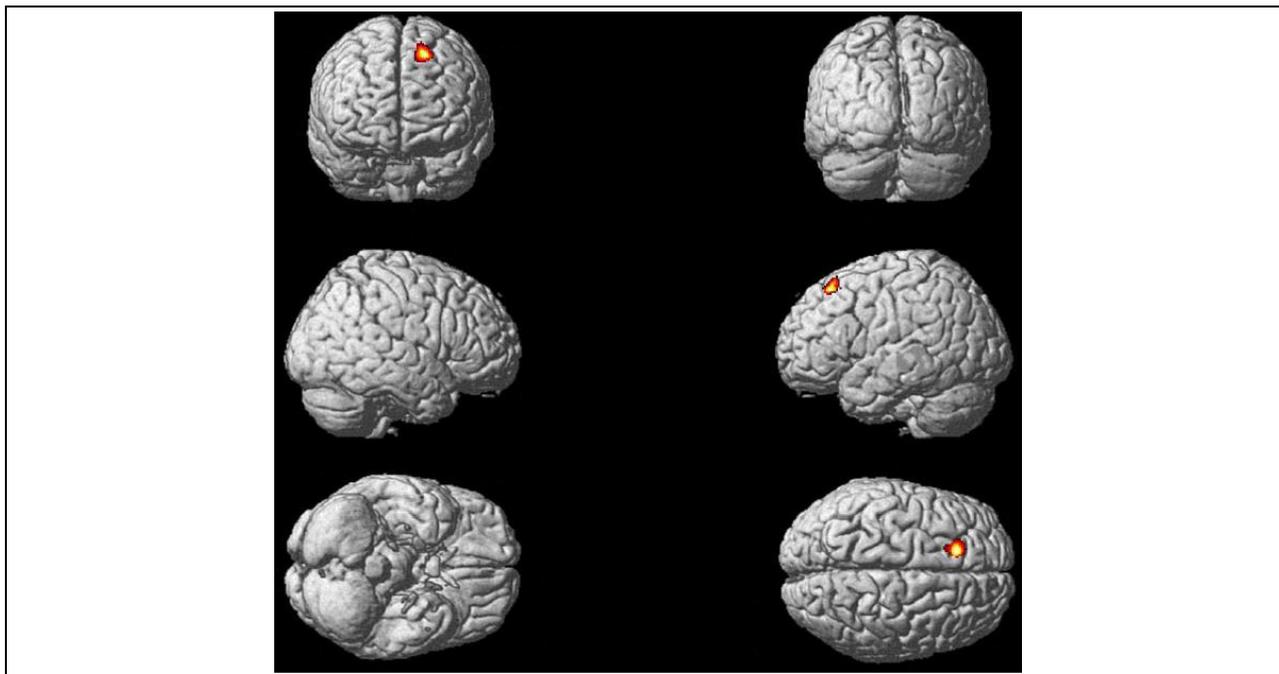


Abbildung 35: Positiver Zusammenhang zwischen den strukturellen Veränderungen in der grauen Hirnsubstanz und den individuellen Leistungsverbesserungen in der Stabilometer-Aufgabe über vier MRT-Messzeitpunkte (Scan 2 bis Scan 5) ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Anh. 3, Suppl.-Tabelle 20 zu entnehmen.

Die sich aus dem hypothesengestützten und explorativen Vorgehen ergebenden vier Regionen (GM_T_2010_predict_2, MD_T_2010_p_correl_2⁶³, GM_change_exp, GM_p_correl_perf) wurden im Anschluss auf Multikollinearität geprüft, wobei alle in Kap. 4.1.4.5 formulierten Kriterien eingehalten wurden.

Im abschließend berechneten multiplen Mediationsmodell (Abbildung 36) konnte nicht belegt werden, dass die Mediatoren in ihrer Gesamtheit den Effekt des Prädiktors *Gruppe* auf das Kriterium *Lernrate* vermitteln, $b = 0.039$, 95 % BCa CI [-0.073, 0.204]. Ebenso konnten keine signifikanten spezifischen indirekten Effekte für die einzelnen eingeschlossenen Mediatoren gefunden werden (MD_T_2010_p_correl_2: $b = 0.009$, 95% BCa CI [-0.019, 0.092]; GM_T_pred_2: $b = 0.004$, 95% BCa CI [-0.024, 0.099]; GM_change_exp: $b = 0.029$, 95% BCa CI [-0.043, 0.165]; GM_p_correl_perf: $b = -0.003$, 95% BCa CI [-0.089, 0.049]).

⁶³ In der Mediationsanalyse wurden die Werte des Diffusionsindex $\lambda_{//}$ berücksichtigt, da dieser einen höheren Zusammenhang mit dem Kriterium als der Diffusionsindex MD aufwies (Anh. 3, Suppl.-Tabelle 18).

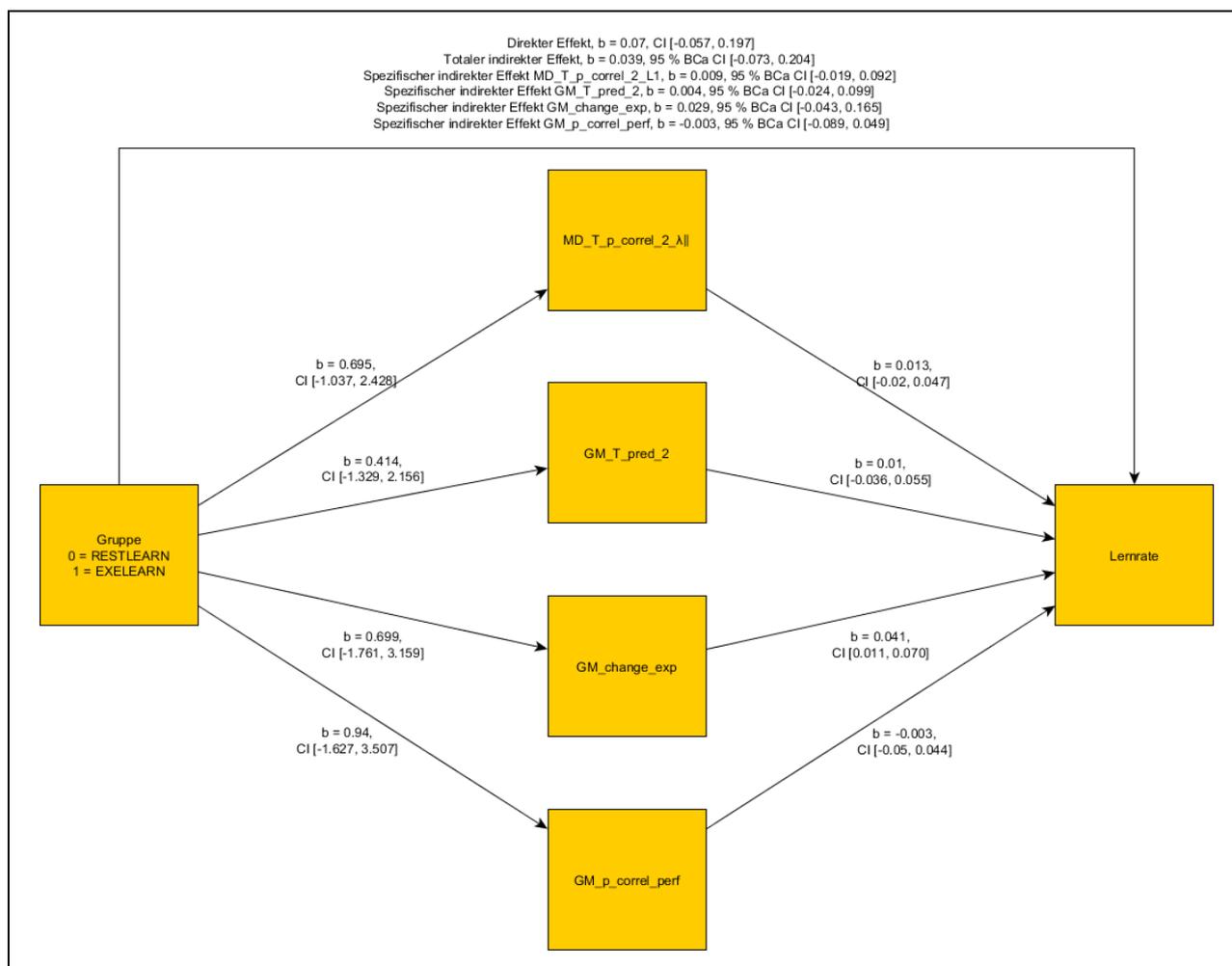


Abbildung 36: Multiples Mediationsmodell des Einflusses der Gruppenzugehörigkeit (Prädiktor) auf die Lernrate (Kriterium), vermittelt über lerninduzierte Veränderungen der Struktur der grauen und weißen Substanz in verschiedenen Arealen des Gehirns (Beschreibung s. Text). Bias-korrigierte und akzelerierte Konfidenzintervalle des totalen und spezifischen indirekten Effekts basieren auf der Ziehung von 50000 Bootstrap-Samples.

4.3 Diskussion der Längsschnittstudie

4.3.1 Gruppencharakteristika und Effektivität der Intervention

Die Analysen auf Baseline-Unterschiede bzgl. verschiedener demographischer, anthropometrischer und motorischer Variablen ergaben keine signifikanten Resultate. Auch hinsichtlich der Baseline-Hirnstruktur, die ein potentieller prädisponierender Faktor der motorischen Lernleistung ist (Kap. 2.2; Ergebnisse der Querschnittstudie vorliegender Arbeit) fanden sich keine Zwischengruppenunterschiede. Somit ist davon auszugehen, dass die Randomisierung zur Bildung von Gruppen mit vergleichbarem Ausgangsniveau führte (Krug et al., 2007).

Weiterhin war zu prüfen, ob die Intervention den Kriterien hinsichtlich eines neuroplastisch-wirksamen Belastungsgefüges genügte (vgl. Kap. 2.4). D.h. einerseits, dass durch die Intervention der anaerob-laktazide Stoffwechsel beansprucht wird. Dieses Kriterium wurde

formuliert, da aus Befunden der Grundlagenforschung bekannt ist, dass höhere systemische Laktatwerte zu einer Mehraufnahme von Laktat in das Gehirn führen (Ide et al., 2000; Kempainen et al., 2005) und dass sie dort zu einer vermehrten Expression von neurotrophen Faktoren wie BDNF oder VEGF beitragen können (Coco et al., 2013; Lezi, Lu, Selfridge et al., 2013; Schiffer et al., 2011). Diesbezüglich konnte gezeigt werden, dass die Trainings-Laktatwerte im Mittel signifikant oberhalb der nach der *+1,5 mmol-Methode* (Dickhuth et al., 1991; Dickhuth et al., 1999) bestimmten IAS der Probanden lagen.

Andererseits sollte sichergestellt sein, dass die Intervention nicht zu Ermüdungs- bzw. Stressreaktionen führte (Billat et al., 1999; Lucas et al., 2015), da unter diesen Umständen ein negativer Effekt auf zukünftige neuroplastische Prozesse angenommen wurde (Cacci et al., 2005; Inoue et al., 2015; Smith et al., 1995; Wagner et al., 2015). Da HRV-Indizes nicht nur mit trainingsinduziertem *Overreaching* (Hottenrott et al., 2006; Pichot et al., 2000), sondern auch mit Stress- und Ermüdungsphänomenen im Allgemeinen assoziiert sind (Olsson, 2010), können sie als geeigneter Parameter zur Objektivierung dieser Beanspruchungsphänomene genutzt werden. Die Auswertung diverser HRV-Indizes (rMSSD, HF_{RR}, SDNN) erbrachte keine Anzeichen für eine trainingsinduzierte Erhöhung des Sympathikotonus bzw. der sympathikovagalen Balance.

Somit kann geschlussfolgert werden, dass die Intervention den formulierten Kriterien der neuroplastischen Wirksamkeit entsprach, da das gewählte Belastungsgefüge zum einen eine ausreichend hohe Belastungsintensität gewährleistete und zum anderen keine negativen Auswirkungen auf das Vegetativum anzunehmen sind.

4.3.2 Effekte der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die Struktur der grauen und weißen Hirnsubstanz

Auch wenn das in vorliegender Untersuchung eingesetzte Belastungsgefüge als neuroplastisch wirksam eingeschätzt wurde, kann aufgrund des kurzen Interventionszeitraums nicht von einer Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit der trainierenden Gruppen ausgegangen werden (Saltin & Calbet, 2006; Shephard, 2000). Allerdings weisen die Ergebnisse von Tierstudien darauf hin, dass sich morphologische Anpassungen des ZNS in deutlich kürzeren Zeiträumen einstellen können, als dies im kardiovaskulären System der Fall ist (Kap. 2.4).

Konsequenterweise stellte sich die Frage, ob und wie sich kurzzeitige Ausdauerinterventionen auch in der Hirnstruktur des Menschen manifestieren. Bisher lagen nur wenige Interventionsstudien zu dieser Fragestellung mit gesunden, jungen Probandenkollektiven vor (vgl. Kap. 1.2; Kap. 2.1.2; Anhang 1), deren Interpretation zudem durch Aspekte wie fehlende Kontrollgruppen (Malchow et al., 2016) oder einer Vermengung von Trainingsinhalten (Mueller et al., 2015; Svatkova et al., 2015) erschwert ist. Des Weiteren fokussierten die vorliegenden Interventionsstudien bei der Datenauswertung hauptsächlich auf den Hippokampus (Thomas et al., 2016; Wagner et al., 2015), sodass mögliche Effekte in anderen Hirnarealen bisher weitgehend

unerforscht sind. Auffällig ist nicht zuletzt, dass die Belastungsintensität in keiner der vorliegenden Studien oberhalb des aerob-anaeroben Übergangsbereichs lag. Dies ist vor dem Hintergrund von potentiell positiven Effekten von hohen Belastungsintensitäten auf die Hirngesundheit (Lucas et al., 2015) sowie auf kognitive und motorische Funktionen überraschend (Roig et al., 2013; Taubert et al., 2015).

In den Folgeabschnitten werden die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse zu ausdauerinduzierten Strukturveränderungen des Gehirns diskutiert.

4.3.2.1 Reduktion des regionalen Volumens der grauen Substanz im inferioren frontalen Gyrus

Die Resultate der makrostrukturellen Analyse der grauen Substanz zeigten zunächst, dass sich das GMV im inferior-frontalen Gyrus bilateral in Abhängigkeit des Messzeitpunktes zwischen den Gruppen unterschied. Dieser Interaktionseffekt ist mit Blick auf die deskriptive Statistik so zu interpretieren, dass die Gruppe EXELEARN eine stärkere GM-Abnahme in diesem Areal aufwies als RESTLEARN.

Zwar wurde in den meisten Studien zu lern- oder ausdauerinduzierter Neuroplastizität eine Zunahme des lokalen GMV durch Training registriert (Valkanova et al., 2014; Voelcker-Rehage & Niemann, 2013), jedoch sind auch GMV-Abnahmen keine Seltenheit (Draganski, Gaser, Kempermann, Kuhn, Winkler, Buchel & May, 2006; Golestani, Paus & Zatorre, 2002; Taubert et al., 2010). Beispielsweise fanden Wagner et al. nach einer sechswöchigen Ausdauerintervention ebenfalls eine GM-Abnahme (in diesem Fall im Hippokampus) der trainierenden Gruppe verglichen mit einer *life-as-usual*-Kontrollgruppe (Wagner et al., 2015).

Dennoch bedarf eine Abnahme des lokalen GMV in einer Region, in der in einer Zwillingstudie eine positive Korrelation des GMV mit dem Fitnesslevel gefunden wurde (Rottensteiner et al., 2015) und die von Relevanz für motorische Lernprozesse ist (Halsband & Lange, 2006; Seidler, 2010; Ergebnisse der eigenen Querschnittstudie), einer Erklärung. So fanden Colcombe et al. bei älteren Versuchspersonen (60–79 Jahre) sogar einen ausdauerinduzierten Anstieg des regionalen GMV im rechten inferior-frontalen Gyrus (Colcombe et al., 2006)⁶⁴. Nicht zuletzt deuten die wenigen existierenden Tier- und Humanstudien auf einen positiven Effekt von akuten oder längerfristigen Ausdauerinterventionen auf PFC-abhängige kognitive Funktionen hin (Brockett et al., 2015; Basso, Shang, Elman, Karmouta & Suzuki, 2015). Es ist daher angezeigt, Faktoren zu diskutieren, die die longitudinale (T1-)Relaxationszeit der T1w-Sequenz beeinflusst haben und damit eine Erklärung für das beobachtete Phänomen liefern könnten. Neben allgemeinen Einflussfaktoren auf die Resultate der VBM, die an anderer Stelle ausführlicher behandelt werden (Kap. 5.3.1), sollen in Folge Dehydrierung, katabole Effekte, Verän-

⁶⁴ Allerdings ist besagte Studie mit der vorliegenden kaum vergleichbar, da neben dem unterschiedlichen Alter der Stichprobe auch ein deutlich längerer Interventionszeitraum (6 Monate) und eine deutlich geringere Intensität des Ausdauertrainings (50-70 % HRR) zur Anwendung kam (Colcombe et al., 2006).

derungen in Blutfluss und Metabolismus, eine erhöhte kortikale Myelinisierung und proinflammatorische Reaktionen als mögliche Ursachen der GMV-Abnahme im inferior-frontalen Gyrus diskutiert werden.

Zunächst ist bekannt, dass *Dehydrierung* das mittels der VBM objektivierte Volumen der grauen und weißen Substanz in gewissen Hirnregionen reduzieren kann (Streitbürger, Möller, Tittgemeyer, Hund-Georgiadis, Schroeter & Mueller, 2012). Eine Veränderung des Hydrationsstatus könnte zwar potentiell durch die Ausdauerintervention in der Gruppe EXELEARN aufgetreten sein, allerdings erscheint ein derartiger Effekt vor dem Hintergrund, dass nach Beendigung der letzten Ausdauer-Trainingseinheit und dem nächsten MRT-Scan etwa 48 Stunden lagen, fraglich. Auch ein *kataboler Effekt*, wie er bei extremen Ausdauerbelastungen über längere Zeiträume (mehrwöchige Ultramarathons) festgestellt wurde und der sich in einer Reduzierung des lokalen GMV niederschlägt (Freund et al., 2014), scheint in Anbetracht der Kürze der hier eingesetzten Ausdauerintervention zur Erklärung des Phänomens kaum geeignet.

Des Weiteren sind individuelle Responder-Charakteristika der Probanden auf die Intervention oder mögliche *proinflammatorische Reaktionen* als mögliche Ursache des Befunds zu diskutieren (Wagner et al., 2015). Marker für inflammatorische Reaktionen wurden in vorliegender Studie zwar nicht direkt erfasst, jedoch berichteten bspw. Cooper et al. von einer negativen Korrelation zwischen inflammatorischen Biomarkern wie Fibrinogen und dem HRV-Index HF_{RR} (Cooper, McKinley, Seeman, Choo, Lee & Sloan, 2015). Da in vorliegender Studie kein Anstieg des Parameters HF_{RR} oder anderer HRV-Indizes über die Zeit festgestellt wurde (vgl. Anh. 3, Suppl.-Tabelle 12), deutet dies nicht auf proinflammatorische Effekte der Intervention hin (wenngleich sie nicht gänzlich ausgeschlossen werden können).

Da im Rahmen von Ausdauerinterventionen häufig Adaptationen im Bereich der Blutgefäße des Gehirns, z.B. in Form eines erhöhten *Blutflusses* bzw. *-volumens*, beobachtet werden (Maass et al., 2015; Swain et al., 2003), könnten auch diese Aspekte die T1-Relaxationszeit beeinflusst haben (Franklin, Wang, Shin, Jagannathan, Suh, Detre, O'Brien & Childress, 2013; Tardif, Steele, Lampe, Bazin, Ragert, Villringer & Gauthier, 2017). Dagegen spricht allerdings, dass eine Erhöhung des Blutvolumens eher mit einer *Überbewertung* des lokalen GMV einhergehen sollte (Tardif et al., 2017).

Ein weiterer Faktor, der die longitudinale Relaxationszeit der T1w-Sequenz wesentlich beeinflusst, ist der Lipidgehalt bzw. der Grad der *Myelinisierung* des zugrundeliegenden Gewebes (Turner & Geyer, 2014; Zatorre et al., 2012). Diesbezüglich ist bekannt, dass nicht nur das Marklager (*Centrum semiovale*), sondern auch der Kortex in komplexer Weise myelinisiert ist⁶⁵. So zeigen histologische Studien eine nahezu komplette Myelinisierung der Projektionsneuronen in den tiefen kortikalen Schichten (Lamina V) und eine inkomplette und regional variierende Myelinisierung der oberen Schichten (Laminae II/III) (Tomassy, Berger, Chen,

⁶⁵ So werden die regional-spezifischen Charakteristika der Myeloarchitektur im Gehirn sogar zur Abgrenzung verschiedener Hirnregionen genutzt (Turner & Geyer, 2014).

Kasthuri, Hayworth, Vercelli, Seung, Lichtman & Arlotta, 2014). McKenzie et al. (2014) vertreten die Auffassung, dass die inkomplette Myelinisierung des Kortex funktionell mit dem Netzwerkcharakter des Gehirns zu erklären sein könnte. Die erfahrungsabhängige Veränderung bestehender oder die Etablierung neuer synaptischer Verbindungen werden als Folge repetitiver "Feuermuster", die bei der Ausführung einer bestimmten Bewegung in den entsprechenden Netzwerken auftreten, angesehen. Die neuronale Aktivität stelle demnach einen Stimulus für die axonale Myelinisierung der aktivsten Teile des Netzwerks dar und münde somit in einer höheren Effizienz des gesamten Netzwerks (Gibson et al., 2014; McKenzie et al., 2014).

Dieser Theorie folgend ist es denkbar, dass aus der Ausdauerintervention eine erhöhte kortikale Myelinisierung resultierte. In diesem Sinne zeigte auch eine Studie mit adulten Mäusen eine erhöhte Proliferation von Oligodendrozyten-Progenitorzellen im Kortex nach einer 14-tägigen Periode mit freiem Zugang zu Laufrädern (Simon et al., 2011). Beim Menschen wurden ausdauerinduzierte Volumenänderungen des Hippokampus ebenfalls mit erhöhter Myelinisierung in Verbindung gebracht (Thomas et al., 2016). Des Weiteren wird im Kontext der Neurorehabilitation diskutiert, dass körperliche Aktivität (im Sinne von ausdauerorientiertem Training) die Remyelinisierung geschädigter Hirnareale, bspw. bei Patienten mit Multipler Sklerose, befördern könnte (Jensen & Yong, 2016).

Damit ist zu diskutieren, dass die Ursache der lokalen GMV-Abnahme in der Gruppe EXELEARN tatsächlich durch Alterationen der intrakortikalen Axone hervorgerufen wurde (Draganski et al., 2006; Golestani et al., 2002). Speziell ist vorstellbar, dass es zu einer verstärkten ausdauerinduzierten intrakortikalen Myelinisierung kam, die zu einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit führte (vgl. Draganski & Kherif, 2013).

Obwohl also die Deutung des abnehmenden lokalen GMV im inferior-frontalen Gyrus durch eine verstärkte intrakortikale Myelinisierung favorisiert wird, ist zu bedenken, dass der zerebrale Kortex noch diverse weitere Gewebekomponenten enthält (Braitenberg & Schüz, 1998; Thomas et al., 2012), deren Veränderungen den T1w-Kontrast ebenfalls beeinflusst haben könnten. Eine ausführlichere Diskussion zu diesem Thema ist im methodenkritischen Teil der Arbeit zu finden (Kap. 5.3.1).

4.3.2.2 Keine Effekte im Hippokampus und im primären Motorkortex

In zwei weiteren Regionen, in denen unter Bezug auf frühere Studien Strukturveränderungen erwartet wurden (Hippokampus, M1), konnten keine ausdauerinduzierten Effekte festgestellt werden.

Dies überrascht insbesondere hinsichtlich des Hippokampus. Seit dem ersten Befund, dass körperliche Aktivität die BDNF-Expression im Hippokampus von Nagern steigert (Neeper et al., 1995), wurden zahlreiche weitere Studien durchgeführt, deren Ergebnisse zumeist die besondere Plastizität dieser Hirnregion in Reaktion auf Ausdauerinterventionen demonstrierten (Voss, Vivar et al., 2013). Trotz der z.T. kontroversen Natur der berichteten Effekte, insbeson-

dere bei jungen Versuchspersonen (Thomas et al., 2016; Wagner et al., 2015), sind MRT-detektierbare hippocampale Strukturänderungen ein sehr robuster Befund in der Literatur (Kandola, Hendrikse, Lucassen & Yücel, 2016; vgl. Kap. 2.1.2.2).

Die Ursache für das Fehlen eines Effekts in vorliegender Studie ist möglicherweise ein mit lediglich 2 Wochen Training zu kurzer Interventionszeitraum. In allen früheren Studien, die die Auswirkungen von Ausdauerinterventionen auf den Hippokampus untersuchten, betrug die Dauer des Ausdauertrainings mindestens sechs Wochen, meist jedoch wesentlich länger (vgl. Kandola et al., 2016).

Neben dem Hippokampus ist auch im Falle des M1 bekannt, dass in diesem Areal ausdauerinduzierte Veränderungen der Expression plastizitätsrelevanter Gene (Klintsova et al., 2004) und Strukturveränderungen des Gehirns vonstatten gehen (Anderson et al., 2002; Kleim, Cooper et al., 2002; Rhyu et al., 2010; Sumiyoshi et al., 2014; Swain et al., 2003). Daher wurde angenommen, dass sich im M1 auch beim Menschen MRT-detektierbare Strukturveränderungen nach einem vergleichsweise kurzen Interventionszeitraum einstellen könnten (Sumiyoshi et al., 2014).

Indes konnte diese Hypothese nicht bestätigt werden. Es ist auch hier zu diskutieren, dass die Interventionsdauer vorliegender Studie möglicherweise zu kurz war, um derartige, mit struktureller MRT nachweisbare Adaptationen beim Menschen zu induzieren. Mit Blick auf den wissenschaftlichen Sachstand zu ausdauerinduzierten Strukturveränderungen in Tier- und Humanstudien ist es ebenfalls denkbar, dass der M1 beim Menschen durch diese Form der Intervention generell weniger beeinflussbar ist als beim Tier.

4.3.2.3 Erhöhung des regionalen Volumens der grauen Substanz im Bereich des Hirnstamms

Neben den hypothesengestützten Analysen der grauen Hirnsubstanz wurde auch mit explorativen Ganzhirnanalysen auf einen GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekt getestet. Voxelweise Analysen haben den Vorteil, dass sie unter Umständen neue Effekte oder Phänomene zeigen können, die in der Literatur noch nicht berichtet wurden, weshalb ein komplementärer Einsatz dieser Verfahren zu konfirmatorischen Analysen empfohlen wird (Kriegeskorte, Lindquist, Nichols, Poldrack & Vul, 2010). Als Ergebnis dieser Analyse ging ein signifikanter Cluster im Bereich des rechten Hirnstamms hervor, in dem sich wahrscheinlich das *Corpus mamillare* befindet (Abbildung 26 und Abbildung 28; Anh. 3, Suppl.-Tabelle 13).

Mit Blick auf die vorliegende Literatur ist festzustellen, dass trainingsinduzierte Adaptationen im Bereich des Hirnstamms bisher selten berichtet wurden. Allerdings fanden Bär et al. jüngst eine veränderte funktionelle Ruhekonnektivität zwischen dem rechten anterioren Hippokampus und dem Hirnstamm nach einer sechswöchigen Ausdauerintervention (Bär et al., 2016), wobei sich die entsprechenden Hirnstammregionen im Vergleich zum Cluster vorliegender Arbeit weiter caudal (im Bereich des dorsalen Vagus-kerns) befanden. Interessanter-

weise indiziert jedoch das Traktogramm des Hirnstamm-Clusters vorliegender Untersuchung (Abbildung 28), dass die von dieser Seed-Region ausgehenden Streamlines ebenfalls zum medialen Teil der *Medulla oblongata* projizieren, wo der Cluster von Bär et al. (2016) lokalisiert ist. Damit könnten die Befunde vorliegender Untersuchung möglicherweise mit ausdauerinduzierten Einflüssen auf das vegetative Nervensystem assoziiert sein, wie Bär et al. (2016) in Bezug auf ihre Studienergebnisse diskutieren.

Eine weitere interessante Parallele ist zudem mit einer aktuellen tierexperimentellen Arbeit von Vivar und Kollegen zu erblicken (Vivar, Peterson & van Praag, 2016). Mit ihrer Studie an Ratten setzten sich die Autoren zum Ziel, jene hippocampalen Netzwerke zu identifizieren, die durch Ausdauerinterventionen beeinflusst werden. Vivar et al. (2016) demonstrierten eine ausdauerinduzierte Veränderung der Input-Charakteristika des Hippokampus, die v.a. Regionen betrifft, die für kontextuelle und räumlich-zeitliche Informationsverarbeitung sowie die Generierung des hippocampalen Theta-Rhythmus zuständig sind (van Strien, Cappaert & Witter, 2009; Vivar et al., 2016). Speziell konnte eine deutliche Verstärkung der Konnektivität zwischen dem *Corpus mamillare* und neu gebildeten Neuronen des *Gyrus dentatus* nachgewiesen werden (Vivar et al., 2016). Die Autoren interpretieren diesen Befund als eine verstärkte Einbeziehung des *Corpus mamillare* in die Netzwerke des *Gyrus dentatus*, die die Grundlage für positive kognitive Effekte von Ausdauerinterventionen darstellen könnte (Vivar et al., 2016).

Obwohl die Ergebnisse der Arbeit von Vivar et al. (2016) von hoher Relevanz sind, da sie die funktionelle Bedeutung ausdauerinduzierter Neurogenese am Tiermodell belegen, ist die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen gegenwärtig nicht abzuschätzen. Es gilt zwar mittlerweile als gesichert, dass auch im *Gyrus dentatus* von erwachsenen Menschen neue Neuronen entstehen können (Spalding, Bergmann, Alkass, Bernard, Salehpour, Huttner, Bostrom, Westerlund, Vial, Buchholz, Possnert, Mash, Druid & Frisen, 2013), jedoch ist die funktionelle Bedeutung der adulten Neurogenese beim Menschen in der Forschung keineswegs unumstritten (Kempermann, 2013; Anm. 10).

Unabhängig von dieser Diskussion konnten in vorliegender Arbeit erstmals ausdauerinduzierte neurostrukturelle Alterationen im Bereich des Hirnstamms gezeigt werden, wobei das Profil der strukturellen Konnektivität des Clusters darauf hindeutet, dass der Befund im *Corpus mamillare* zu lokalisieren ist. Somit kann resümiert werden, dass die im Rahmen vorliegender Studie durchgeführte Ausdauerintervention zwar nicht die Struktur des Hippokampus direkt beeinflusste (Kap. 4.3.2.2), dafür aber einen seiner bedeutendsten subkortikalen Knotenpunkte für den Informationstransfer (van Strien et al., 2009; Duzel, van Praag & Sendtner, 2016).

4.3.2.4 Keine Effekte in der weißen Hirnsubstanz

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existieren nur wenige Studien, die sich mit dem Zusammenhang der Integrität der Mikrostruktur der weißen Substanz und der Ausdauerleistungsfähigkeit

bzw. der Plastizität der weißen Substanz im Zuge von Ausdauerinterventionen befassten. Neben einigen Querschnittstudien mit Kindern bzw. Adoleszenten (Chaddock-Heyman et al., 2014; Herting et al., 2014; Herting et al., 2016) konnte lediglich eine Längsschnittstudie an jungen Erwachsenen zu diesem Thema aufgefunden werden (Svatkova et al., 2015). Die Autoren dieser Studie registrierten nach einer sechsmonatigen Intervention mit einer Mischung aus Ausdauer- und Krafttrainingseinheiten signifikante GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekte im *Forceps minor* sowie im CST und dem SLF jeweils der linken Hemisphäre, der durch einen stärkeren Anstieg der FA in der trainierenden im Vergleich zur inaktiven Gruppe getrieben wurde (Svatkova et al., 2015). Zudem fanden Mueller et al. (2015) in einer nicht-kontrollierten Studie mit übergewichtigen und adipösen Probanden nach einer dreimonatigen, gemischten Intervention mit Ausdauer- und Krafttrainingsinhalten FA-Zunahmen in angrenzenden WM-Trakten des linken Hippokampus und der linken *Insula*. Außerdem berichten die Autoren in denselben Regionen eine Abnahme der λ_L , begleitet von einer prä-post ebenfalls reduzierten λ_L im *Corpus callosum* (Mueller et al., 2015).

Trotz dieser positiven Befunde aus früheren Studien konnten in vorliegender Arbeit weder in den confirmatorischen ROI-Analysen, noch in der explorativen Ganzhirnanalyse der DTI-Skalarindizes signifikante Zwischengruppenunterschiede bzw. GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekte gefunden werden. Auch hier ist denkbar, dass der Interventionszeitraum möglicherweise zu kurz war, um Veränderungen mit der statistisch erforderlichen großen Effektstärke in der Mikrostruktur der weißen Substanz zu evozieren⁶⁶. So lag die Dauer anderer Interventionsstudien zwischen mindestens 10 Wochen (Mueller et al., 2015) und bis zu 6 (Svatkova et al., 2015) oder gar 12 Monaten (Voss, Heo et al., 2013), wobei wie erwähnt zu beachten ist, dass es sich bei Svatkova et al. (2015) und Mueller et al. (2015) nicht um reine Ausdauerinterventionen handelte.

4.3.3 Verhaltensergebnisse des motorischen Lernens nach der neuromodulatorischen Voraktivierung

Aus den Verhaltensergebnissen der Längsschnittstudie geht hervor, dass sich die zweiwöchige neuromodulatorische Voraktivierung im Allgemeinen positiv auf den nachfolgenden motorischen Lernprozess auswirkte. Wird der Leistungsverlauf über die Zeit genauer betrachtet (Abbildung 29), so zeigt sich ein weitgehend paralleler Verlauf der Lernleistung in den ersten beiden Trainingseinheiten, wohingegen sich in späteren Phasen des Lernprozesses eine zunehmende Leistungsdivergenz zugunsten der voraktivierten Gruppe ausbildete. Dies spiegelt sich statistisch einerseits in einer signifikant höheren Lernrate der Gruppe EXELEARN im

⁶⁶ Allerdings indizieren die im Rahmen der multiplen Mediationsanalyse bei der Überprüfung von Hypothese 5 gewonnenen Ergebnisse durchaus, dass es zu ausdauerinduzierten Effekten in weit verzweigten und motorisch-assoziierten Nervenfaserntrakten der weißen Substanz kam. Offensichtlich war jedoch die Stärke dieses Effekts nicht ausreichend groß, um signifikante Ergebnisse in der ROI-basierten bzw. voxelweisen Zwischengruppen-Unterschiedsprüfung hervorbringen zu können (für eine Diskussion s.u. Anm. 70).

Vergleich zu RESTLEARN wider, andererseits weist auch der tendenziell signifikante GRUPE*ZEIT-Interaktionseffekt der RM-ANOVA mit einer mittleren Effektstärke ($\eta^2_p = 0.072$) in diese Richtung⁶⁷.

Der Umstand, dass in vorliegender Arbeit keine Zwischengruppenunterschiede im Initialniveau der Fertigkeit festgestellt wurden, ist insofern nicht in Übereinstimmung mit den Befunden von Taubert und Krug (2015), da in dieser Studie bereits zu Beginn des Lernprozesses eine deutliche (wenngleich nicht statistisch signifikante) Leistungsdivergenz zwischen den Gruppen bestand. Eine mögliche Ursache ist, dass trainierte im Vergleich zu untrainierten Probandenkollektiven möglicherweise eine andere Responder-Charakteristik in Reaktion auf die Ausdauerintervention aufweisen (höhere Ermüdungsresistenz und/ oder der Regenerationsfähigkeit). Auch wenn die Analyse der HRV-Daten vorliegender Studie keine Indizien für zentralnervale Ermüdungseffekte zeigt, ist es möglich, dass es zu temporären Leistungseinbußen im frühen Lernprozess durch nachwirkende muskuläre Ermüdungseffekte in der voraktivierten Gruppe kam (Kantak & Winstein, 2012)⁶⁸. Des Weiteren ist trotz der randomisierten Gruppenzuteilung in der Studie von Taubert und Krug (2015) nicht völlig auszuschließen, dass die initiale Leistungsdivergenz zwischen den Gruppen zumindest teilweise auf Faktoren zurückzuführen ist, die außerhalb der experimentellen Situation lagen (z.B. inhärente Prädispositionen, vgl. Kap. 2.2).

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Taubert und Krug (2015) ist hingegen, dass der Effekt der Voraktivierung auf die motorische Lernleistung im Laufe des Lerntrainings stärker zu werden scheint. Interessanterweise gibt es in der kombinierten *exercise-* und *enrichment-*Tierstudie von Fabel et al. (2009) ebenfalls Hinweise auf derartige verzögerte Effekte. So registrierten die Autoren 5 Wochen nach Beendigung der Laufrad-Intervention eine erhöhte Neurogenese aus Progenitorzellen, die im Zuge des Trainings aktiviert wurden (Fabel et al., 2009). Zwar ist das Vorhandensein und die eventuelle funktionelle Bedeutung der Neurogenese für Lernprozesse des Menschen umstritten (Kempermann, 2013; s. auch oben Anm. 10), dennoch ist es vorstellbar, dass auch beim Menschen verzögerte epigenetische Effekte der Ausdauerintervention existieren, die nicht zwangsläufig mit Neurogenese assoziiert sein müssen.

Zusammenfassend sind die Verhaltensergebnisse vorliegender Studie in Übereinstimmung mit früheren behavioral-orientierten Arbeiten, die zeigen, dass sich Ausdauerinterventionen als Voraktivierungsstrategie sowohl positiv im Bezug auf die koordinativ-motorische Leistungsfähigkeit im Allgemeinen (Bakken et al., 2001; Quaney et al., 2009; Wang et al., 2015) als auch auf die motorische Lernfähigkeit im Besonderen auswirken können (Buitrago et al., 2004; Taubert & Krug, 2015).

⁶⁷ Die Effektstärke des Interaktionseffekts liegt damit etwa in derselben Größenordnung, die für Unterschiede zwischen älteren Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollprobanden ($\eta^2_p \approx 0.08$) berichtet wurde (Sehm et al., 2014).

⁶⁸ Allerdings ist anzumerken, dass zwischen der letzten Ausdauer-Trainingseinheit und der ersten Stabilometer-Trainingseinheit etwa 48 Stunden lagen.

4.3.4 Zusammenhang zwischen ausdauerinduzierten Strukturänderungen und motorischer Lernleistung

Während die Verhaltensergebnisse des motorischen Lernprozesses auf dem Stabilometer indizieren, dass es in Abhängigkeit des experimentellen Faktors zu unterschiedlichen Lernleistungen kam, bestand das hauptsächliche Ziel vorliegender Arbeit darin, neurobiologische Mechanismen dieses Effekts zu identifizieren.

Eine wesentliche theoretische Grundannahme diesbezüglich war, dass hinreichend intensive Ausdauerinterventionen neuroplastisch-wirksame Signalkaskaden im Gehirn in Gang setzen, die eine optimierte *Reorganisationsfähigkeit* des Gehirns in Reaktion auf neue Umweltreize zur Folge haben (Kempermann et al., 2010; Kleim & Jones, 2008). Insbesondere wurde vermutet, dass das im Zuge der verstärkten Muskelaktivität während der Intervention gebildete Laktat in das Gehirn gelangt, um dort Veränderungen in der Expression plastizitätsrelevanter Gene hervorzurufen. Außerdem wurde die Position vertreten, dass sich diese Alterationen in der Genexpression, die bereits nach relativ kurzen Interventionszeiträumen auftreten können, auch in der Anatomie des Gehirns manifestieren (Kap. 2.3; 2.4; 2.6). Dies könnte einerseits geschehen, indem es *unmittelbar* durch die Ausdauerintervention zu neurostrukturellen Alterationen des Gehirns kommt, die sich nachfolgend auf den Lernprozess auswirken (Hypothese 5). Andererseits ist es vorstellbar, dass die Effekte erst *mittelbar* wirksam werden und ihr Auftreten an die Interaktion mit dem motorischen Lernreiz gebunden ist (Hypothese 6).

Als Rahmen für die Formulierung der Hypothesen 5 und 6 diene im Wesentlichen das *supply-demand-mismatch*-Modell der Neuroplastizität (Lövdén et al., 2010; Kap. 2.6.1). Gemäß diesem Modell könnte die neuromodulatorische Voraktivierung sowohl die Kapazität des Gehirns zur funktionellen Anpassung *während* des aktiven Lernprozesses erhöhen als auch Prozesse der strukturellen Neuroplastizität beeinflussen, die nicht ausschließlich (Sagi et al., 2012; Taubert et al., 2016), aber hauptsächlich im Zeitraum *nach* bzw. zwischen Trainingseinheiten stattfinden (Caroni et al., 2012; Lamprecht & LeDoux, 2004).

Die sich ergebenden Hypothesen waren also einerseits, dass der Effekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die motorische Lernleistung über ausdauerinduzierte Strukturveränderungen vermittelt wird (Hypothese 5) und andererseits, dass der Effekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die motorische Lernleistung über einen unterschiedlichen Zeitverlauf der Plastizität während des motorischen Lernprozesses vermittelt wird (Hypothese 6).

4.3.4.1 Diskussion der Ergebnisse zu Hypothese 5

Die Ergebnisse der Mediationsanalysen stützen Hypothese 5, wonach der positive Effekt der Ausdauerintervention auf die motorische Lernleistung maßgeblich durch ausdauerinduzierte Strukturveränderungen vermittelt wurde.

Der Mediationseffekt wurde dabei nahezu vollständig durch Veränderungen des Diffusionsindex λ_{\perp} in mehreren sensomotorisch-assozierten Nervenfaserntrakten getrieben, darunter u.a. das *Corpus callosum*, Teile des pyramidalen Systems bilateral (*Corona radiata*, *Capsula interna*) und Teile des SLF, hauptsächlich der rechten Hemisphäre. Insbesondere das *Corpus callosum* und das SLF sind Strukturen mit großer Bedeutung für den inter- und intrahemisphärischen Informationsfluss im Wahrnehmungs-Handlungs-Zyklus (Fuster & Bressler, 2015), während das pyramidale System für den Informationstransfer von diversen kortikalen Arealen zu Hirnstamm und Rückenmark zuständig ist. Interessanterweise handelt es sich bei diesen sensomotorisch-assozierten Regionen um dieselben Trakte, in denen Svatkova et al. nach einer sechsmonatigen gemischten Ausdauer- und Kraftintervention mit jungen Erwachsenen signifikante GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekte im Diffusionsparameter FA⁶⁹ registrierten (Svatkova et al., 2015)⁷⁰.

Basierend auf dem Mediationsmodell ergibt sich also ein Szenario, wonach die voraktivierte Gruppe (EXELEARN) durch die Intervention eine stärkere *Abnahme* der λ_{\perp} in den genannten Trakten im Vergleich zur inaktiven Kontrollgruppe (RESTLEARN) aufwies. Dies wird sichtbar am *negativen* Wert des entsprechenden Pfadkoeffizienten *X-M*, der die mittlere Zwischengruppendifferenz bezüglich des Mediators widerspiegelt (MacKinnon & Luecken, 2011). Da es aber gleichzeitig eine *negative* Korrelation zwischen der prozentualen λ_{\perp} -Änderung und dem Kriterium Lernrate gab (sichtbar am ebenfalls negativen Wert des Pfadkoeffizienten *M-Y*), ist der Mediationspfad insgesamt *positiv* und dementsprechend als vorteilhafter Effekt zugunsten der Gruppe EXELEARN zu interpretieren (Abbildung 33).

Da bislang keine Studien existieren, die neuronale Korrelate der ausdauerinduzierten Beeinflussung motorischer Lernprozesse untersuchten (Taubert et al., 2015), kann eine Einordnung der Ergebnisse in den Kontext des wissenschaftlichen Sachstands nur sehr eingeschränkt vor-

⁶⁹ Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der FA um einen zusammenfassenden Diffusionsindex handelt, dessen Berechnung auf den drei Diffusions-Eigenwerten fußt (Kap. 2.5.2), ist es denkbar, dass dem FA-Effekt in der Studie von Svatkova et al. (2015) ausdauerinduzierte Veränderungen in der λ_{\perp} zugrundelagen (Song et al., 2002). Leider werden in der Studie von Svatkova et al. (2015) keine Ergebnisse für λ_{\perp} oder λ_{\parallel} berichtet.

⁷⁰ Zu beachten ist, dass sich in vorliegender Arbeit in den genannten Trakten weder in den hypothesengestützten, noch in den explorativen Analysen ein GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekt ergab (Kap. 4.2.3). Die Ursachen hierfür sind in einem unterschiedlichen statistischen Herangehen zu sehen. Bei der Prüfung von Hypothese 5 wurde für alle Probanden (RESTLEARN und EXELEARN) ein prozentuales Veränderungsbild zwischen Baseline und post-Intervention berechnet und dieses voxelweise mit der Lernrate korreliert. Damit konnte a) gezeigt werden, dass die Hirnstruktur (unabhängig von Gruppe) im Interventionszeitraum veränderlich ist (sonst wäre keine Korrelation mit dem Kriterium Lernrate zu erwarten) und b) dass die Strukturveränderungen leistungsrelevant i.S. der Lernrate waren. Daraus folgt aber noch *nicht*, dass sich die Gruppen signifikant bzgl. der Strukturveränderung im Interventionszeitraum unterschieden. Auch bei einem Blick auf das Mediationsmodell (Abbildung 33) wird ersichtlich, dass der Pfad zwischen exogener Variable (Gruppe) und dem Mediator "L23_change_exp" für sich genommen *nicht* signifikant war (die "0" ist im Konfidenzintervall enthalten). Für die Ermittlung des indirekten Effekts werden jedoch beide Pfade (*X zu M* und *M zu Y* in Abbildung 24) berücksichtigt (Hayes, 2013), weshalb es dennoch zu einem signifikanten Gesamteffekt der Mediation kam. M.a.W. können auch geringe Zwischengruppendifferenzen bzgl. des Mediators zu einem signifikanten Mediationseffekt führen, wenn der Mediator von hoher Bedeutung für das Kriterium ist. Aus dem Gesagten ist zu schlussfolgern, dass die weiße Substanz durch die Intervention beeinflusst wurde (sonst wäre kein Mediationseffekt zu erwarten), allerdings war die Stärke dieses Effekts offenbar nicht groß genug, um sich auch i.S. eines Gruppe*Zeit-Interaktionseffekts niederzuschlagen. Der Effekt zeigt sich also erst im Rahmen der Mediationsanalyse.

genommen werden. Der Auffassung folgend, dass die λ_{\perp} einen sensiblen Parameter für die Myelinisierung von Nervenfasern darstellt (Madden et al., 2012; Song et al., 2002; Song et al., 2005), könnte jedoch die funktionelle Bedeutung einer ausdauerinduzierten Abnahme der λ_{\perp} in der Optimierung des Informationstransfers im Gehirn liegen.

So beeinflusst der Grad der Myelinisierung der Nervenfasern grundsätzlich die Art und Weise, auf die Aktionspotentiale entlang der Axone propagiert werden. Diesbezüglich ist bspw. bekannt, dass der interhemisphärische Informationstransfer bis zu zehnmal schneller in myelinisierten im Vergleich zu unmyelinisierten Fasern erfolgt (Swadlow, 1985). Zudem hängt die Herstellung eines Kontakts zwischen Neuronen und Neuronenverbänden von ihrer zeitlich koordinierten Aktivierung, m.a.W. ihrer synchronen Erregung, ab (Hebb, 1949). Auch hier wird das *Timing*, also das synchrone Einlaufen von Aktionspotentialen, durch den Grad der Myelinisierung der Nervenfasern reguliert (Fields, 2015). Eine ausdauerinduzierte Beeinflussung der Myelinisierung von sensomotorisch-assozierten Nervenfasern könnte sich also auf Geschwindigkeit und Synchronität des Informationstransfers im Gehirn auswirken. Dies könnte wiederum die Flexibilität des Gehirns in Reaktion auf neue Umweltreize wie Lernen erweitern (Lövdén et al., 2010; Kap. 2.6.1; 2.6.2) und somit zu einem schnelleren Lernprozess beitragen.

Wenngleich diese Annahme für den Moment spekulativ ist, sprechen einige Arbeiten für die Plausibilität dieser Interpretation. So zeigten Studien am Tiermodell einerseits, dass Ausdauerinterventionen Einfluss auf die Myelinisierung nehmen (McKenzie et al., 2014; Simon et al., 2011) und andererseits, dass die Myelinisierung ein wesentlicher Mechanismus lerninduzierter Neuroplastizität ist (Blumenfeld-Katzir et al., 2011; Gibson et al., 2014; McKenzie et al., 2014; Sampaio-Baptista et al., 2013; Xiao et al., 2016).

Warum bzw. über welche Mechanismen Ausdauerinterventionen die Myelinisierung von Nervenfasern beeinflussen, muss in Zukunft eingehend mit Studien am Tiermodell erforscht werden. Vorstellbar ist, dass eine ausdauerinduzierte Erhöhung der BDNF-Level die Proliferation und Ausdifferenzierung der myelinbildenden Oligodendrozyten (Van't Veer et al., 2009) oder die Myelinproduktion *per se* beeinflusst (Fulmer et al., 2014; Xiao et al., 2010). Zudem könnte im Zuge der Ausdauerbelastung vermehrt gebildetes Laktat bei diesen Prozessen eine Rolle gespielt haben. In diesem Sinne ist bekannt, dass das aus den Myelinscheiden stammende Laktat nicht nur als wichtiger Energielieferant der Axone dient (Fünfschilling et al., 2012; Lee et al., 2012), sondern auch zur Lipidsynthese der Oligodendrozyten und damit zur Myelinisierung genutzt werden kann (Rinholm et al., 2011).

Aus Interventionsstudien am Menschen liegen ebenfalls Ergebnisse vor, die nahelegen, dass Ausdauertraining die Myelinisierung von Nervenfasern beeinflussen kann. So wurden in einer mehrwöchigen Trainingsstudie mit Ausdauer- und Krafttrainingsinhalten Reduktionen der λ_{\perp} hauptsächlich im *Corpus callosum* berichtet (Mueller et al., 2015). In einer weiteren Trainingsstudie erfassten Thomas et al. (2016) neun verschiedene Imaging-Modalitäten, um

die neurobiologischen Mechanismen aufzuklären, die zu einer ausdauerinduzierten Volumenänderung des Hippokampus führen. Überraschenderweise gab es keine Evidenz dafür, dass letztere durch strukturelle Veränderungen der Blutgefäße hervorgerufen wurden. Stattdessen konnten die hippokampalen Volumenveränderungen besser durch einen Anstieg der Myelinisierung⁷¹ erklärt werden (Thomas et al., 2016).

Hinsichtlich der Bedeutung der λ_{\perp} für die Leistung in kognitiven und motorischen Aufgabenstellungen beim Menschen ist die Befundlage nicht eindeutig (Steele, Scholz, Douaud, Johansen-Berg & Penhune, 2012; Valkanova et al., 2014). Bezogen auf die Stabilometer-Aufgabe registrierten Taubert et al. (2010) allerdings eine Abnahme der λ_{\perp} in ventral-präfrontalen Regionen der linken Hemisphäre mit ansteigendem Leistungsniveau der Fertigkeit. Auch die Ergebnisse der Querschnittstudie vorliegender Arbeit deuten auf negative Zusammenhänge der λ_{\perp} im *Forceps minor* mit Verhaltensindizes der Stabilometer-Leistung hin (Kap. 3.2.4).

Insgesamt lassen diese Studienergebnisse die Annahme plausibel erscheinen, dass eine ausdauerinduzierte Abnahme des Diffusionsindex λ_{\perp} in primär motorisch-assoziierten Nervenfasstrakten zu einer höheren zukünftigen motorischen Lernleistung beitragen kann.

Analog zur Querschnittstudie (Kap. 3.3.3) ist eine Einschätzung darüber, wie *fertigkeitsspezifisch* bzw. *generalisierbar* der beobachtete Effekt ist, gegenwärtig kaum möglich. Der Umstand, dass der Mediationseffekt durch Strukturveränderungen in einem weit verzweigten sensomotorischen Netzwerk getrieben wurde, deutet allerdings darauf hin, dass sich Ausdauertraining fertigkeitsübergreifend im Sinne eines *allgemeinen positiven Transfereffekts* auf motorische Lernprozesse auswirken könnte (Kleim & Jones, 2008; Ragert, 2017). Die Überprüfung dieser Annahme muss jedoch zukünftigen Untersuchungen vorbehalten bleiben.

4.3.4.2 Diskussion der Ergebnisse zu Hypothese 6

Hypothese 6 lag die Annahme zugrunde, dass der Effekt der Ausdauerintervention erst durch die Interaktion mit dem koordinativ-motorischen Reiz (Akquisition der Stabilometer-Aufgabe) wirksam und sichtbar wird und sich in einem unterschiedlichen Zeitverlauf der strukturellen Neuroplastizität zwischen den Gruppen EXELEARN und EXEREST äußern sollte (Kap. 2.6.1). Diese Hypothese musste abgelehnt werden, da weder ein signifikanter totaler Mediationseffekt, noch ein signifikanter spezifischer Mediationseffekt festgestellt wurde. Trotz der Ablehnung der Mediationshypothese erbrachten die statistischen Prüfverfahren zur Identifizierung leistungsrelevanter Areale einige wichtige Erkenntnisse.

An prominenter Position sind diesbezüglich die mit zunehmender Leistungsfähigkeit ansteigenden Strukturveränderungen der grauen Hirnsubstanz im Bereich des superior-frontalen

⁷¹ Als Indikatoren der Myelinisierung verwendeten die Autoren die Messwerte mehrerer MRT-Sequenzen. Speziell erwarteten sie, dass sich verstärkte Myelinisierung in fallenden T1-, T2- und QSM-Intensitäten (*quantitative susceptibility mapping*) und einem Anstieg der segmentierten weißen Substanz widerspiegeln sollte (Thomas et al., 2016).

Gyrus (BA6) zu nennen (Abbildung 35; Anh. 3, Suppl.-Tabelle 20). Besonders bemerkenswert ist, dass dieser Befund deutliche räumliche Überlappungen mit jenem superior-frontalen Cluster aufweist, der bereits in der Querschnittstudie mit der Leistungsverbesserung korrelierte (s. Abbildung 12; Anh. 2, Suppl.-Tabelle 4). Somit konnte an zwei unabhängigen Datensätzen demonstriert werden, dass das lokale GMV im PMC mit der Leistungsverbesserung der Stabilometer-Aufgabe assoziiert ist. Diese konsistenten Ergebnisse sprechen somit für eine hohe Relevanz des PMC für den motorischen Lernprozess (Schlaffke et al., 2014; Halsband & Lange, 2006; Lohse et al., 2014; Kap. 3.3.2.1; 3.3.2.3).

Des Weiteren konnte demonstriert werden, dass Strukturveränderungen im Bereich des Hippokampus während der Phase des Erlernens der Fertigkeit ebenfalls mit der Lernrate korrelierten (Abbildung 34; Anh. 3, Suppl.-Tabelle 19). Dies ist in grundsätzlicher Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer weiteren Stabilometer-Lernstudie, in der gezeigt werden konnte, dass ansteigende Strukturveränderungen im Hippokampus mit den individuellen Leistungsverbesserungen gesunder älterer Erwachsener, allerdings in der kontralateralen Hemisphäre (links), korrelierten (Sehm et al., 2014). Obwohl der Hippokampus klassischerweise mit dem deklarativen Gedächtnis in Verbindung gebracht wird, deuten immer mehr Arbeiten auf eine bedeutende Rolle dieses Areals für die Akquisition motorischer Fertigkeiten hin (Albouy, King, Maquet & Doyon, 2013).

Beachtlich ist nicht zuletzt, dass die lerninduzierten Strukturveränderungen in zwei ROIs in unmittelbarer gegenseitiger Nachbarschaft (GM_T_pred_2, MD_T_p_correl_2; s. Anh. 3, Suppl.-Tabelle 8), die anatomisch etwa im Grenzgebiet zwischen dem superior-temporalen Gyrus (BA 22) und der Inselrinde zu lokalisieren sind, mit der Lernrate korrelierten. Beide ROIs zeigten sich bereits in der Studie von Taubert et al. (2010) als leistungsrelevant, da sie die Stabilometer-Finaleistung prädizierten bzw. ihre Strukturveränderungen während der Lernphase mit den Leistungsverbesserungen der Aufgabe korrelierten. Die Bedeutung könnte potentiell darin zu erblicken sein, dass sowohl der superior-temporale Gyrus als auch die Insula als Teil eines komplexen *multisensorischen vestibulären Netzwerks* angesehen werden (Dieterich & Brandt, 2008). So konnte in fMRT-Studien gezeigt werden, dass eine Reizung des Gleichgewichtsorgans mit kalorischer (Kaltspülung des Ohrs) oder galvanischer (elektrische Reizung des *N. vestibularis*) Stimulation mit Aktivierungen in besagtem Netzwerk einherging (Dieterich & Brandt, 2008). Zudem fanden Achiron et al. Korrelationen zwischen der kortikalen Dicke im linken (also kontralateralen) superior-temporalen Gyrus mit Indizes der motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit) bei Patienten mit Multipler Sklerose (Achiron, Chapman, Tal, Bercovich, Gil & Achiron, 2013).

5 Methodenkritik

Gegenstand dieses Kapitels ist eine Problematisierung und Kritik der Methoden, die in vorliegender Arbeit Anwendung fanden. Es erfolgen zunächst methodenkritische Betrachtungen der Quer- und Längsschnittstudie, um anschließend in separaten Abschnitten eine Kritik der eingesetzten Hauptmethoden (T1w-Bildgebung und DWI) vorzunehmen.

5.1 Querschnittstudie

Ziel der Querschnittstudie war es, mögliche Zusammenhänge zwischen hirnstrukturellen Parametern der grauen und weißen Substanz vor dem Lernprozess mit später erhobenen Verhaltensresultaten zu untersuchen. Daher bestand die Aufgabe, durch Datenbankrecherche eine möglichst große Anzahl an Probanden zu identifizieren und nach gewissen Kriterien in die statistischen Analysen einzuschließen. Während der Vorteil der retrospektiven Querschnittstudie in einer relativ großen Stichprobe und einer damit einhergehenden hohen statistischen Power liegt, ist es angezeigt, mögliche, sich aus dem Design ergebende forschungsmethodische Einflussfaktoren auf den Zusammenhang zwischen Hirnstruktur und motorischen Verhaltensdaten zu diskutieren.

Zunächst ergeben sich methodische Konsequenzen aus dem Umstand, dass die eingeflossenen Daten im Rahmen von fünf verschiedenen Studien am MPI Leipzig erhoben wurden. Trotz der Tatsache, dass wesentliche Charakteristika des Stabilometer-Lerntrainings studienübergreifend standardisiert waren (Tabelle 4), ist nicht auszuschließen, dass es gewisse Testleitereffekte insbesondere auf die Verhaltensergebnisse gab (z.B. bedingt durch verschiedene Persönlichkeitseigenschaften der Testleiter, die sich bspw. auf die Leistungsmotivation der Probanden auswirken könnten).

Des Weiteren wurden die DWI-Ganzkopfbilder (nicht jedoch die T1w-Bilder) an verschiedenen Scannern aufgenommen. Dies ist jedoch durch die bekanntermaßen hohe Intra- und Interscanner-Reliabilität der DWI zu rechtfertigen (Grech-Sollars et al., 2015; Pfefferbaum et al., 2003; Vollmar et al., 2010). Bei den T1w-Bildern muss berücksichtigt werden, dass die Nutzung verschiedener Kopfspulen die VBM-Resultate potentiell beeinflusst haben könnte (Streitbürger et al., 2014). Allerdings wurde in den entsprechenden statistischen Modellen für die Kovariate Kopfspule korrigiert.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass für die Generierung einer ausreichend großen Stichprobe Datensätze berücksichtigt wurden, bei denen zwischen MRT-Scan und Stabilometer-Trainingseinheit im Mittel etwa 100 (DWI) bzw. 130 Tage (T1w) lagen (Tabelle 2 und Tabelle 3). Folgerichtig ist zu fragen, inwiefern mögliche Entwicklungseffekte die Ergebnisse beeinflussten. Grundsätzlich ist hierzu bekannt, dass sich das GMV und insbesondere die FA wäh-

rend der dritten Lebensdekade relativ stabil verhalten (Mills & Tamnes, 2014), sodass der Einfluss möglicher Reifungs- bzw. Entwicklungseffekte auf die Ergebnisse begrenzt sein sollte. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass jene Probanden, bei denen zwischen MRT-Scan und Trainingseinheit ein Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten lag, in der Zwischenzeit ihre Lebensgewohnheiten änderten (z.B. mehr oder weniger Sport trieben, neue Fertigkeiten erlernten, Ernährung umstellten etc.) und dass dies die Hirnstruktur und/ oder die motorische Leistungsfähigkeit beeinflusst haben könnte. All diese Faktoren sind im Nachhinein nicht mehr auszumachen, jedoch sollte durch die Aufnahme der zeitlichen Differenz zwischen MRT-Scan und Trainingstag als Kovariate in den statistischen Modellen zumindest für einen Teil der durch diese Faktoren induzierten Varianz kontrolliert worden sein. Der Einschluss der Zeitdifferenz als Kovariate lässt in Verbund mit der Größe der Gesamtstichprobe das Risiko, dass Entwicklungs- oder Lebensstileffekte den Zusammenhang zwischen Hirnstruktur und motorischen Verhaltensdaten substantiell beeinflussten, gering erscheinen.

5.2 Längsschnittstudie

Trotz der Bestrebung, möglichst viele potentielle Einflussfaktoren auf das experimentelle System vergleichbar zu gestalten, ist die Kontrolle aller Rahmenbedingungen in einem Experiment naturgemäß nicht möglich. Im Falle von Faktoren wie Alter (ausschließlich frühes Erwachsenenalter) oder habitueller sportlicher Tätigkeit (maximal 4 h/Woche, keine Vorerfahrungen in gleichgewichtsakzentuierten oder technisch-akrobatischen Sportarten) wurde bereits durch die Einschlusskriterien darauf hingewirkt, eine hohe Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten. Allerdings gibt es bestimmte Variablen, die nur sehr schwer konstant zu halten oder gar nicht beeinflussbar sind, worunter z.B. Persönlichkeitseigenschaften der Probanden wie die Leistungsmotivation zählen (Stoll, Pfeffer & Alfermann, 2010). Nachfolgend sollen weitere dieser potentiellen Einflussfaktoren mit Bedeutung für die Längsschnittstudie diskutiert werden (vgl. Abbildung 5).

Bedingt durch das Studiendesign und aus logistischen Gründen ergab sich an nahezu allen Testterminen die Situation, dass die Untersuchungen über den ganzen Tag verteilt stattfinden mussten. Zwar wurde angestrebt, die Probanden stets ungefähr zur selben Tageszeit zu testen, was jedoch bedingt durch Studium oder Arbeit nicht immer gelang. Diesbezüglich ist zu berücksichtigen, dass sowohl die Hirnstruktur (Kap. 5.3.1) als auch die körperliche Leistungsfähigkeit (Drust, Waterhouse, Atkinson, Edwards & Reilly, 2009) im Laufe des Tages variieren. Nicht zuletzt unterliegen auch die Level von Nervenwachstumsfaktoren, die gemäß der theoretischen Annahmen vorliegender Arbeit einen wichtigen Beitrag für die Vermittlung des Effekts von Ausdauerintervention auf die kognitive und motorische Leistungsfähigkeit einnehmen, einer circadianen Rhythmik, was wiederum insbesondere für Männer gilt (Begliuomini, Lenzi, Ninni, Casarosa, Merlini, Pluchino, Valentino, Luisi, Luisi & Genazzani, 2008; Piccinni, Ma-

razziti, Del Debbio, Bianchi, Roncaglia, Mannari, Origlia, Catena Dell'Osso, Massimetti, Domenici & Dell'Osso, 2008).

Des Weiteren kann insbesondere für die Phase des Experiments, in der die Stabilometer-Aufgabe erlernt wurde, nicht ausgeschlossen werden, dass zentrale oder periphere Ermüdungserscheinungen bzw. proaktive oder retroaktive Interferenzen die Leistungsergebnisse beeinflussen. Dies ist deshalb nicht auszuschließen, da die Probanden im Untersuchungszeitraum ihre habituellen sportlichen Tätigkeiten weiter durchführen konnten. Sie wurden allerdings angewiesen, während besagtem Zeitraum keine Fertigkeiten neu zu erlernen und an den Testtagen keinen weiteren sportlichen Tätigkeiten nachzugehen.

Auch genetische bzw. epigenetische Aspekte stellen einen nicht zu unterschätzenden Einflussfaktor im experimentellen System dar. Diese könnten sich sowohl in der Trainierbarkeit bzw. Adaptabilität der Probanden bzgl. der Ausdauerintervention als auch hinsichtlich des motorischen Lerntrainings niederschlagen (Responder-Charakteristik). So ist aus Familienstudien bekannt, dass bestimmte Genpolymorphismen mit der individuellen Anpassungsfähigkeit an Ausdauertraining assoziiert sind und eine gute Prädiktion des zukünftigen Trainingserfolgs erlauben (Bouchard, 2012). In Bezug auf ausdauerinduzierte Anpassungen des Gehirns zeigten Brown et al., dass der BDNF-Val66Met-Polymorphismus den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und regionalen Hirnvolumina bei älteren VP moderieren kann (Brown, Bourgeat, Peiffer, Burnham, Laws, Rainey-Smith, Bartrés-Faz, Villemagne, Taddei, Rembach, Bush, Ellis, Macaulay, Rowe, Ames, Masters, Maruff & Martins, 2014). In besagter Studie stellten die Autoren bei homozygoten (Val/Val) Versuchspersonen den erwarteten positiven Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und den Volumina des Hippokampus und des Temporallappens fest, während bei Trägern des Met-Allels eine *höhere* körperliche Aktivität mit *niedrigeren* Volumina des Hippokampus und des Temporallappens einherging (Brown et al., 2014). Des Weiteren sind genetische und epigenetische Einflussfaktoren auf die motorische Lernfähigkeit zu berücksichtigen, die bereits andernorts diskutiert wurden (Kap. 2.2).

Speziell hinsichtlich der Überprüfung von Hypothese 6 ist methodenkritisch anzumerken, dass beim Einschluss der Mediatoren implizit ein *linearer Verlauf* der Neuroplastizität vorausgesetzt wurde, d.h. die Berechnung der Veränderungsbilder erfolgte basierend auf den Voxelintensitäten vor und nach dem Lerntraining. Auch die parametrische Korrelationsanalyse, mit der explorativ Regionen identifiziert wurden, deren Strukturveränderungen mit der individuellen Leistungsentwicklung über die Zeit korrelierten, basiert auf der Annahme linearer Veränderungen über die Zeit (Taubert et al., 2010; Sehm et al., 2014). Dieses Vorgehen ist damit zu begründen, dass für die Prüfung von Hypothese 6 nicht nur zu zeigen war, dass sich ein Areal im Verlauf der tätigen Auseinandersetzung mit der Bewegungsaufgabe strukturell verändert, sondern auch, dass diese Veränderungen mit den beobachteten Leistungswerten korrelieren. Beide Voraussetzungen sind schwierig überprüfbar, wenn ein nichtlinearer Verlauf der Plastizität angenommen wird. Die in der Mediationsanalyse eingeschlossenen Regionen folgen somit der Trajektorie eines stetig steigenden bzw. fallenden Verlaufs über die Zeit (*slowly*

evolving changes nach Taubert et al., 2012). Allerdings ist es wahrscheinlich, dass auch kurzlebige, transiente Veränderungen existieren, z.B. in Form eines initialen Strukturanstiegs und einer späteren Stagnation bzw. Renormalisierung (Reed, Riley, Carraway, Carrasco, Perez, Jakkamsetti & Kilgard, 2011; Wenger et al., 2017), deren neurobiologisches Korrelat das synaptische *Pruning* sein könnte (Lindenberger et al., 2017). An dieser Stelle ist auf die Schwierigkeiten hinzuweisen, die Verhaltensrelevanz eines solchen Zeitverlaufs selbst mit korrelativen Ansätzen nachzuweisen. Dies machen Untersuchungen deutlich, die zeigen, dass in späteren Lernphasen die Renormalisierung der Hirnstruktur oft mit einem weiteren Anstieg der motorischen Leistung einhergeht (Wenger et al., 2017; Xu et al., 2009). Daher ist es denkbar, dass derartige transiente Phänomene der Neuroplastizität, die im statistischen Mediationsmodell nicht berücksichtigt wurden, ebenfalls zum beobachteten Zwischengruppen-Unterschied in der Lernrate auf der Verhaltensebene beitrugen.

5.3 Methoden der strukturellen Magnetresonanztomographie

5.3.1 T1-gewichtete Bildgebung und VBM

Trotz der intuitiven Annahme einer relativ hohen Stabilität morphologischer Eigenschaften des Gehirns sind in der Forschung einige wichtige Einflussfaktoren auf die T1w-Daten bekannt. An vorderster Stelle sind hier Kopfbewegungen im Scanner (Reuter, Tisdall, Qureshi, Buckner, van der Kouwe & Fischl, 2015), Tageszeit (Trefler, Sadeghi, Thomas, Pierpaoli, Baker & Thomas, 2016) oder der Hydrationsstatus des Probanden zu nennen (Streitbürger et al., 2012). Während die Tageszeit aus organisatorischen Gründen nicht beeinflusst werden konnte (die Datenerhebungen fanden über den gesamten Tag statt), wurden Kopfbewegungen insofern berücksichtigt, als dass stets eine Qualitätskontrolle der Bilder durchgeführt wurde und die Sequenz unter Umständen erneut gemessen wurde. Hinsichtlich des Hydrationsstatus wurden die Probanden angehalten, am Tag der MRT-Messung ausreichend zu trinken und keinen Alkohol am Testtag zu konsumieren (Bartsch, Homola, Biller, Smith, Weijers, Wiesbeck, Jenkinson, Stefano, Solymosi & Bendszus, 2007).

Die automatische statistische Auswertung der T1w-Daten hängt maßgeblich von den eingesetzten Softwarepaketen bzw. Präprozessierungs-Pipelines ab. Die sowohl in der Quer- als auch in der Längsschnittstudie verwendete VBM8-Toolbox erwies sich bezüglich der Gewebs-Segmentierung (Kap. 3.1.3.1) als äußerst reliable Methode (Test-Retest-Reliabilität von $r > .97$, s. Eggert, Sommer, Jansen, Kircher & Konrad, 2012). Zudem gilt die VBM-Statistik als robust gegenüber Anwenderpräferenzen hinsichtlich der Modulation oder der räumlichen Glättung (Scarpazza, Tognin, Frisciata, Sartori & Mechelli, 2015). Nicht zuletzt ist die VBM gegen den Goldstandard der manuellen Morphometrie, die keine Vorverarbeitungsprozedur benötigt, mehrfach mit guten Ergebnissen validiert worden (Bergouignan, Chupin, Czechowska, Kin-

kingnehan, Lemogne, Le Bastard, Lepage, Garnero, Colliot & Fossati, 2009; Übersicht bei Whitwell, 2009).

Die bedeutendste methodische Limitation der VBM ist, dass sie eine nicht-quantitative MR-Technik darstellt, bei der die Unterscheidung zwischen den Gewebstypen basierend auf den Intensitätsgradienten der T1w-Bilder vorgenommen wird. Die Komplikation wird deutlich, wenn die Zusammensetzung der grauen Hirnsubstanz aus histologischer Sicht betrachtet wird. Als Größenordnung wird angegeben, dass über 50 % der kortikalen grauen Substanz aus Axonen, Dendriten und Neuroglia besteht (Thomas et al., 2012). Der verbleibende Anteil setzt sich demnach zusammen aus Blutgefäßen (etwa 5%), Zellkörpern (weniger als 20 %) und Extrazellulärraum (über 20%) (Thomas et al., 2012). Da all diese verschiedenen Komponenten Einfluss auf die longitudinale (T1-)Relaxationszeit und damit auch die Signalintensitäten des Bildes nehmen, wirken sie sich auch auf jene Messgröße aus, die gemeinhin als Dichte oder Volumen der grauen Substanz bezeichnet wird (Thomas et al., 2012; Zatorre et al., 2012). Damit ist die T1w-Sequenz notwendigerweise unspezifisch hinsichtlich der zugrundeliegenden neurobiologischen Gewebeeigenschaften (Draganski & Kherif, 2013; Valkanova et al., 2014; Zatorre et al., 2012). Da zudem das Prinzip der VBM auf relativen Unterschieden bzw. Veränderungen der Intensitäten (bzw. des "Grauwerts") der Voxel des Gehirns basiert, könnten trainings- oder lerninduzierte Änderungen der Signalintensität theoretisch durch Veränderungen in all den genannten histologischen Komponenten getrieben werden (Draganski & Kherif, 2013; Thomas et al., 2012; Zatorre et al., 2012). Eine weitere methodische Limitation, die sich hieraus ergibt, ist der mögliche Einfluss von Interventionen auf die Segmentierungsstabilität durch Partialvolumeneffekte. Dies wurde auch als mögliche Ursache für eine Abnahme des inferior-frontalen GMV nach der neuromodulatorischen Voraktivierung diskutiert (Kap. 4.3.2.1).

Trotz dieser Einschränkungen gibt es Bestrebungen, das Signal der T1w-Sequenz mit diversen histologischen Parametern der grauen Substanz zu korrelieren. So konnte in einem auditorischen Angstkonditionierungsexperiment an Mäusen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem VBM-Signal und der Dichte der dendritischen Dornfortsätze nachgewiesen werden ($r = .46$), wobei diverse andere Kandidatenmechanismen keine signifikante Assoziation mit dem Signal aufwiesen (Keifer Jr., Hurt, Gutman, Keilholz, Gourley & Ressler, 2015). Die Dichte der dendritischen Dornfortsätze klärte also etwa 20 % der Varianz des Signals auf. In grundsätzlicher Übereinstimmung mit diesem Befund wurde in einer weiteren Tierstudie ein linearer Zusammenhang zwischen der stressinduzierten Verringerung des GMV in mehreren Hirnarealen und der Abnahme des Volumens der dendritischen Dornfortsätze berichtet (Kassem, Lagopoulos, Stait-Gardner, Price, Chohan, Arnold, Hatton & Bennett, 2013). In einer immunohistochemischen Studie kommen Lerch et al. ebenfalls zu dem Schluss, dass MRT-detektierbare lokale Veränderungen der Hirnvolumina bei Mäusen mit Prozessen der neuronalen Reorganisation (*growth-associated protein 43*) korreliert sind (Lerch, Yiu, Martinez-Canabal, Pekar, Bohbot, Frankland, Henkelman, Josselyn & Sled, 2011).

Ein anderer potentieller Einfluss auf das Signal könnte im Bereich der Blutgefäße zu suchen sein (Thomas et al., 2012). Wie bereits oben beschrieben, gibt es Hinweise darauf, dass die ausdauerinduzierte Veränderung des zerebralen Blutflusses zu makrostrukturellen Volumenänderungen, zumindest im Hippokampus, beiträgt (Maass et al., 2015; s. auch Tardif et al., 2017).

5.3.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung, TBSS und Traktographie

Analog zur T1w-Bildgebung, gilt auch bei der DWI die Anfälligkeit der Sequenz für Bewegungsartefakte als bedeutendste Quelle von Messfehlern (Peterson & Bammer, 2016). Diese sollten durch eine visuelle Qualitätskontrolle und ggf. einer erneuten Messung der Sequenz bestmöglich ausgeschlossen worden sein. Wie bereits erwähnt, liegen mehrere Studien vor, die eine hohe Reliabilität der DWI sowohl hinsichtlich der Intra- als auch die Interscanner-Reliabilität ausweisen (Grech-Sollars et al., 2015; Pfefferbaum et al., 2003; Vollmar et al., 2010).

Bezüglich der eingesetzten Verfahren TBSS und Traktographie ist zu berücksichtigen, dass die genutzten Daten aus einem Tensormodell resultieren (Basser & Pierpaoli, 1996; Pierpaoli & Basser, 1996; Kap. 2.5.2), das auf vereinfachte Weise Messgrößen für die durchschnittliche Diffusion innerhalb eines Voxels liefert. Eine methodische Herausforderung ergibt sich deshalb aus der komplexen Faserarchitektur des Gehirns (insbesondere Kreuzungsfasern), die die Werte aller Diffusionsindizes wie auch die Ergebnisse der probabilistischen Traktographie beeinflusst (Curran, Emsell & Leemans, 2016). Dies ist eine ernsthafte Schwierigkeit vor dem Hintergrund, dass Schätzungen zufolge etwa 60-90 % aller Voxel der weißen Substanz Kreuzungsfasern enthalten (Jeurissen, Leemans, Tournier, Jones & Sijbers, 2013). Momentan gibt es jedoch nur limitierte Möglichkeiten, mit diesem Problem umzugehen. Für vorliegende Arbeit ist zu konstatieren, dass die berechneten Zusammenhangs- und Unterschiedsanalysen der DTI-Skalarindizes ebenfalls von diesem Einfluss betroffen sein dürften, dieser jedoch für alle Datensätze in ähnlichem Maße gelten sollte (systematischer Fehler). Allerdings wird aus dem Gesagten auch deutlich, dass die Interpretation möglicher histologischer Korrelate der Diffusionsindizes nur mit höchster Vorsicht vorgenommen werden darf. Hingegen besteht durch das probabilistische Tracking-Verfahren, das in dieser Arbeit eingesetzt wurde (Behrens et al., 2003), immerhin die Möglichkeit, zwei Kreuzungsfasern pro Voxel zu berücksichtigen.

Trotz der erwähnten Limitationen des Tensormodells, mit der histologischen Komplexität der weißen Substanz umzugehen, liegen einige Validierungsstudien der DTI-Skalargrößen am Tiermodell und am *post-mortem*-Gehirn vor (Concha, Livy, Beaulieu, Wheatley & Gross, 2010; Kolasinski, Stagg, Chance, DeLuca, Esiri, Chang, Palace, McNab, Jenkinson, Miller & Johansen-Berg, 2012; Schwartz, Cooper, Fan, Jawad, Chin, Nissanov & Hackney, 2005; Song et al., 2002). Nachfolgend soll es jedoch verstärkt um Zusammenhänge zwischen trainingsin-

duzierten Veränderungen der Diffusionsindizes und den möglichen biologischen Grundlagen dieser Phänomene gehen.

In einem Lernexperiment an Ratten (räumliches Lernen) zeigten Blumenfeld-Katzir et al. (2011), dass eine trainingsinduzierte Abnahme des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (D_a) im *Gyrus dentatus* (hauptsächlich getrieben durch eine Verringerung der λ_{\perp}) in grundlegender Übereinstimmung mit immunohistochemischen Markern der Synapsen und Astrozyten war. Darüber hinaus wurde eine Verbindung der Zunahme der FA im *Corpus callosum* mit dem immunohistochemischen Marker der Myelinisierung hergestellt (Blumenfeld-Katzir et al., 2011).

In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe, in der dieselbe Lernaufgabe in einem sehr kurzen Zeitraum (2 h) geübt wurde, wurde mittels DTI eine verringerte MD im posterioren Hippokampus registriert (Sagi et al., 2012). Zudem konnten in dieser Region die genannten Ergebnisse von Blumenfeld-Katzir et al. (2011) hinsichtlich der Synapsen und Astrozyten repliziert werden. Bemerkenswert ist auch die Erhöhung der Immunreaktivität des BDNF-Markers, die nach Meinung der Autoren ein Indikator für eine lerninduzierte LTP sein könnte (Sagi et al., 2012).

Stärker im Bereich der Motorik angesiedelt ist eine Studie, in der Ratten eine koordinativ anspruchsvolle Greifaufgabe zum Erreichen eines Futterpellets erlernten (Sampaio-Baptista et al., 2013). Das Erlernen dieser Aufgabe führte einerseits zu einer höheren FA in der weißen Substanz unterhalb der kortikalen motorischen Repräsentation der Vordergliedmaße (kontralateral zur trainierten Seite), andererseits zeigte sich durch histologische Analysen im selben Areal eine verstärkte Myelinisierung (Sampaio-Baptista et al., 2013).

6 Zusammenfassung und Ausblick

6.1 Resümee der Hauptergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Effekte einer kurzzeitigen Ausdauerintervention auf die Struktur des Gehirns junger Erwachsener sowie die Wirksamkeit dieser neuromodulatorischen Voraktivierungsstrategie auf den Lernprozess einer komplexen motorischen Fertigkeit zu untersuchen. Der Fokus lag dabei auf der Identifikation neurostruktureller Korrelate der ausdauerinduzierten Beeinflussung des motorischen Lernprozesses, sodass als Hauptmethoden der vorliegenden Arbeit die T1w-Bildgebung und die DWI zum Einsatz kamen.

Vor der experimentellen Untersuchung dieser Fragestellungen wurde eine Querschnittstudie durchgeführt, deren Ziel es war, prädisponierende Faktoren des Lernerfolgs der komplexen Ganzkörper-Balancieraufgabe auf Ebene des Gehirns zu identifizieren. Dies geschah einerseits vor dem Hintergrund, dass es die Kenntnis von neurostrukturellen Korrelaten der Fertigkeit erlaubt, begründete Hypothesen über Regionen aufzustellen, die sich potentiell im Zuge der Ausdauerintervention bzw. während des Lernprozesses neuroplastisch verändern. Andererseits wird es hierdurch auch möglich, das Probandenkollektiv der Längsschnittstudie gezielt hinsichtlich möglicher Baseline-Strukturunterschiede in prädisponierenden Hirnregionen zu testen (Lehmann, 2015).

Die Ergebnisse der *Querschnittstudie* indizieren, dass sich interindividuelle Variationen der Hirnstruktur der grauen und weißen Hirnsubstanz auf den *zukünftigen* Prozess des Erlernens einer komplexen motorischen Fertigkeit auswirken. In der grauen Hirnsubstanz zeigte sich, dass das lokale GMV in präfrontalen, parietalen und prämotorischen Regionen positiv mit Leistungsindizes der komplexen Fertigkeit korrelierte. Diese Befunde sind in grundsätzlicher Übereinstimmung mit der Literatur aus taskbasierten fMRT-Studien zum frühen motorischen Lernprozess (Halsband & Lange, 2006; Lohse et al., 2014). Insbesondere bestätigen positive Korrelationen zwischen der FA im *Forceps minor* des *Corpus callosum* mit der Leistungsverbesserung und der Finalleistung die Auffassung, dass der PFC eine bedeutende Rolle für das Erlernen der Stabilometer-Aufgabe einnimmt (Taubert et al., 2010; Kaminski et al., 2013). Zwar konnte durch Analysen der anatomischen Konnektivität mittels probabilistischer Traktographie kein direkter Zusammenhang zwischen den signifikanten Befunden in der grauen und weißen Hirnsubstanz registriert werden, jedoch sind die Ergebnisse allesamt in Regionen lokalisiert, die Teil eines bedeutenden sensomotorischen Netzwerkes sind (Fuster & Bressler, 2015).

Im Rahmen der *Längsschnittstudie* wurde daraufhin der vermutete positive Effekt einer neuromodulatorischen Voraktivierung auf die motorische Lernleistung untersucht. Basierend auf der aufgearbeiteten Literatur wurde angenommen, dass dieser Effekt in Abhängigkeit von der

Belastungsintensität über bestimmte Signalkaskaden an das Gehirn vermittelt wird und dort *direkt* oder *indirekt* die strukturelle Neuroplastizität beeinflusst (Kap. 2.3; 2.4; 2.6).

Hierbei stand zunächst die Fragestellung im Vordergrund, ob sich die kurzzeitige neuromodulatorische Voraktivierung *per se* auf die Struktur der grauen und weißen Hirnsubstanz auswirkt. Bezüglich der grauen Substanz konnten signifikante Interaktionseffekte im inferior-frontalen Gyrus sowie im Bereich des rechten Hirnstamms gefunden werden. Erstgenannter Befund war insofern überraschend, als dass die voraktivierte Gruppe (EXELEARN) eine stärkere Abnahme des lokalen GMV im Vergleich zur nicht trainierenden Gruppe (RESTLEARN) aufwies. Für dieses Ergebnis wurden einige potentielle Ursachen diskutiert, wobei ein möglicherweise durch intrakortikale Myelinisierung hervorgerufener Partialvolumeneffekt als wahrscheinlichster Grund des Befundes angesehen wurde (Draganski et al., 2006; Golestani et al., 2002; Simon et al., 2011; Kap. 4.3.2.1).

Obwohl weder mittels ROI-basierter Analysen noch mittels explorativer Ganzhirnanalysen signifikante GMV-Veränderungen im Hippokampus festgestellt wurden, konnten signifikante Effekte im rechten Hirnstamm registriert werden. Das Profil der strukturellen Konnektivität der identifizierten Region deutet darauf, dass es sich um das *Corpus mamillare* handelt, das seinerseits ein bedeutender subkortikaler Knotenpunkt des hippokampalen Netzwerkes ist (Duzel et al., 2016; van Strien et al., 2009). Ausdauerinduzierte Strukturänderungen im Bereich des Mamillarkörpers könnten somit auch Hippokampus-abhängige kognitive Funktionen beeinflussen (Vivar et al., 2016).

Entgegen den Ergebnissen früherer Arbeiten mit jungen erwachsenen Versuchspersonen (Mueller et al., 2015; Svatkova et al., 2015) wurden in vorliegender Arbeit keine signifikanten ausdauerinduzierten GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekte in der weißen Hirnsubstanz registriert.

Abschließend wurde untersucht, welchen Einfluss die neuromodulatorische Voraktivierung auf die motorische Lernleistung einer komplexen Ganzkörper-Balancieraufgabe hat und über welche Mechanismen dieser Effekt vermittelt wird. Auf Verhaltensebene zeigte sich zunächst, dass die voraktivierte Gruppe (EXELEARN) eine höhere Lernrate im Vergleich zur inaktiven Kontrollgruppe (RESTLEARN) aufwies. Dieses Ergebnis ist damit in grundsätzlicher Übereinstimmung mit früheren Studien, die zeigen, dass sich Ausdauerinterventionen sowohl förderlich auf die koordinativ-motorische Leistungsfähigkeit im Allgemeinen (Bakken et al., 2001; Quaney et al., 2009; Wang et al., 2015) als auch auf die motorische Lernfähigkeit im Besonderen (Buitrago et al., 2004; Taubert & Krug, 2015) auswirken können.

Eine bisher gänzlich unbearbeitete Fragestellung betrifft hingegen die Frage nach möglichen neurobiologischen Mechanismen des Effekts von Ausdauerinterventionen auf die motorische Lernleistung (Taubert et al., 2015). Mittels einer regressionsbasierten multiplen Mediationsanalyse konnte gezeigt werden, dass der Effekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die motorische Lernleistung zumindest teilweise über ausdauerinduzierte Strukturverände-

rungen des Gehirns vermittelt wird. Die Ergebnisse demonstrierten insbesondere, dass die ausdauerinduzierte Abnahme des Diffusionsindex λ_{\perp} in primär motorisch-assoziierten Nervenfaservertrakten mit einer höheren zukünftigen motorischen Lernleistung einherging.

Die Grundlage dieses Effekts könnte möglicherweise in einer verstärkten Myelinisierung von motorisch-assoziierten Nervenfaservertrakten durch die Ausdauerintervention liegen (McKenzie et al., 2014), auch wenn zu betonen ist, dass der Diffusionsindex λ_{\perp} nicht mit dem Grad der Myelinisierung gleichgesetzt werden darf (Wheeler-Kingshott & Cercignani, 2009), sondern vielmehr als sensitiver Parameter für Myelinisierung zu interpretieren ist (Madden et al., 2012; Mori & Zhang, 2006; Song et al., 2002; Song et al., 2005). Der veränderte Grad der Myelinisierung könnte wiederum Einfluss auf den Informationstransfer im Gehirn genommen und damit die zukünftige motorische Lernleistung beeinflusst haben (Fields, 2015).

Hingegen konnte kein Mediationseffekt registriert werden, der darauf hindeutet, dass der Effekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die Lernleistung über einen unterschiedlichen Zeitverlauf der Plastizität während des motorischen Lernprozesses vermittelt wurde. Allerdings ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass auch forschungsmethodische Gründe zu einer Ablehnung dieser Hypothese beitrugen (Kap. 5.2).

Basierend auf den Ergebnissen vorliegender Arbeit kann damit geschlussfolgert werden, dass sich direkte, durch die Ausdauerintervention evozierte Strukturveränderungen des Gehirns positiv auf den späteren motorischen Lernprozess auswirken. Die Tatsache, dass der Mediationseffekt maßgeblich durch Plastizität in weit verzweigten sensomotorisch-assoziierten Nervenfaservertrakten hervorgerufen wurde, spricht für die Annahme, dass die neuromodulatorische Voraktivierung eine relativ globale Interventionsstrategie darstellt. Hieraus ergeben sich potentielle Implikationen für die Beeinflussung von motorischen Lernprozessen im Allgemeinen (Kleim & Jones, 2008; Ragert, 2017).

6.2 Ausblick und Orientierungen für zukünftige Forschungsvorhaben

Zum Abschluss der Arbeit sollen die gewonnenen Erkenntnisse genutzt werden, um einige Orientierungen für zukünftige Forschungsvorhaben zur Thematik zu geben. Aus Sicht des Autors würde das Forschungsfeld zur Beeinflussung des motorischen Lernprozesses durch Ausdauerinterventionen vor allem durch Arbeiten auf fünf Feldern profitieren: (1) weitere grundlagenorientierte Untersuchung der neurobiologischen Wirkmechanismen von Ausdauerinterventionen, (2) systematische Erforschung neuroplastisch wirksamer Belastungsgefüge, (3) Erforschung von Responder-Charakteristika auf Ausdauerinterventionen, (4) Übertragung des Ansatzes auf komplexe sportmotorische Fertigkeiten unter Feldbedingungen und (5) Kombination von ausdauerorientierten und koordinativ-orientierten Interventionsstrategien.

(1) Hinsichtlich der neurobiologischen Wirkmechanismen basierte vorliegende Arbeit auf einer Hypothese, dergemäß das während intensiver Ausdauerbelastungen gebildete Laktat in das Gehirn gelangt, um dort begünstigend auf neuroplastische Prozesse, wie z.B. der Expression von Nervenwachstumsfaktoren, zu wirken. Wenngleich sich aus *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien gute Argumente für diese Hypothese finden lassen (Kap. 2.3; 2.4; 2.6), muss konstatiert werden, dass speziell die vermittelnden Mechanismen von Ausdauerinterventionen auf motorische Funktionen kaum erforscht sind. Hier ist es also angezeigt, durch geeignete Studien die einzelnen Prämissen der Hypothese gezielt zu prüfen. Bspw. könnte der Effekt hoher zirkulierender Laktatwerte auf die motorische Lernfähigkeit direkt mit Laktatinjektionen getestet werden, die auch beim Menschen durchführbar sind (vgl. Schiffer et al., 2011). In einer solchen Studie konnte durch die periphere Injektion von Natriumlaktat bereits eine geringfügige Verbesserung des semantischen Gedächtnisses bei Alzheimer-Patienten beobachtet werden (Kálmán, Palotás, Bódi, Kincses, Benedek, Janka & Antal, 2005). Patienten mit leichten Schädel-Hirn-Traumen zeigten nach Natriumlaktat-Injektionen ebenfalls verbesserte kognitive Leistungen, erfasst mit dem Mini-Mental-Status-Test, im Vergleich zu Patienten mit einer Placebo-Injektion (Bisri, Utomo & Fuadi, 2016).

Eine kausale Prüfung einzelner Prämissen ist jedoch am besten durch Experimente am Tiermodell möglich. Der in vorliegender Arbeit vorgeschlagene Mechanismus einer ausdauerinduzierten Beeinflussung der Myelinisierung von Nervenfasern, der sich nachfolgend positiv auf die motorische Lernleistung auswirkt (Kap. 4.3.4.1), könnte speziell mit pharmakologischer Blockade der Oligodendrozyten-Progenitorzellen (Gibson et al., 2014) oder mit neuesten Methoden der Optogenetik untersucht werden. So wäre es vorstellbar, Versuchstiere mit unbeeinflusster oder manipulierter Fähigkeit zur Myelinbildung ein Laufrad-Training durchführen zu lassen, um im Anschluss - mit normaler Fähigkeit zur Myelinbildung in beiden Gruppen - eine neue motorische Fertigkeit erlernen zu lassen. Auf diesem Wege können die aus *korrelativen Ansätzen* am Menschen gewonnen Erkenntnisse auf *Kausalität* geprüft werden.

(2) Eine weitere wichtige Aufgabe ist in der eingehenden Erforschung neuroplastisch wirksamer Belastungsgefüge zu erblicken, da nach wie vor beträchtliche Erkenntnisdefizite hinsichtlich der optimalen Belastungsintensität, Belastungsdauer, Interventionsdauer oder Häufigkeit des Trainings existieren (van Praag, Fleshner, Schwartz & Mattson, 2014). Vorliegende Arbeit basierte auf der Annahme, dass Laktat als Quasi-Hormon die Effekte hoher *Belastungsintensitäten* auf die Plastizität des ZNS vermittelt (Kap. 2.3; 2.4; 2.6). Während das eingesetzte Belastungsgefüge in vorliegender Arbeit zwar zu Laktatwerten signifikant oberhalb der IAS führte, sind durch den Einsatz von hochintensivem Intervalltraining oder Sprintintervalltraining noch deutlich höhere Laktatwerte erreichbar. Allerdings ist in Rechnung zu stellen, dass ein dauerhaftes Training mit derartig hohen Belastungsintensitäten auch zu Ermüdungs- oder Stressreaktionen führen könnte, die sich wiederum negativ auf die kognitive oder motorische Leistungsfähigkeit auswirken könnten (Kap. 2.4).

Auch bezüglich der *Interventionsdauer* besteht weiterer Forschungsbedarf. Während in vorliegender Arbeit die Position vertreten wurde, dass bereits ein relativ kurzer Zeitraum von zwei Wochen ausreichend ist, um neuroplastisch-wirksame epigenetische Effekte im Gehirn hervorzurufen, ist es denkbar, dass längere Zeiträume zu einer höheren Stabilität dieser Adaptationen führen. So konnte am Tiermodell gezeigt werden, dass längere Interventionszeiträume mit einem progressiven Anstieg der BDNF-Protein-Level im Hippokampus einhergehen (Berchtold et al., 2005).

Nach Meinung des Autors sollte daher angestrebt werden, die Auswirkungen von verschiedenen Ausdauer-Belastungsgefügen, die hinsichtlich Dauer, Intensität und Trainingshäufigkeit variieren, mit einem Komplex an Methoden zu untersuchen. Neben diversen Neuromarkern (humorale Parameter, elektrophysiologische Parameter [EEG, TMS], multimodale MRT) sollten dabei Indizes körperlicher und zentralnervaler Beanspruchung berücksichtigt werden (Laktat, HRV, Steroidhormone). Bestenfalls würden solche Untersuchungen in Verbund mit der Erhebung weiterer Verhaltensparameter (kognitive oder motorische Leistungen) erfolgen (Taubert et al., 2015).

(3) Wenngleich diese Aussagen suggerieren, dass ein optimales neuroplastisch-wirksames Belastungsgefüge für alle Individuen existiert, darf nicht unterschätzt werden, dass wahrscheinlich *moderierende Einflüsse* auf die Wirksamkeit einer Ausdauerintervention existieren (Scharhag-Rosenberger, Walitzek, Kindermann & Meyer, 2012; Kap. 2.2; 5.2). Diese individuellen Responder-Charakteristika in Reaktion auf Ausdauertraining können zumindest teilweise durch genetische Variabilität erklärt werden, die sowohl die Adaptationen auf Ebene des kardiovaskulären Systems (Bouchard, 2012) als auch auf Ebene des ZNS beeinflusst (Brown et al., 2014). So ist in Bezug auf die Ausdauer-Trainierbarkeit bekannt, dass Freizeitläufer mit niedrigeren Baseline-Werten des HRV-Parameters HFP besonders von Training mit hohen Belastungsumfängen profitieren, während ein Training mit hohen Belastungsintensitäten vor allem den Testpersonen mit höheren HFP-Werten nützt (Vesterinen, Häkkinen, Laine, Hynnen, Mikkola & Nummela, 2016). Somit ist es wahrscheinlich, dass auch genetische und epigenetische Einflüsse auf die Effektivität von Ausdauerinterventionen berücksichtigt werden müssen (Brown et al., 2014). Zukünftige Studien, in denen die neuromodulatorische Wirksamkeit von Ausdauerinterventionen untersucht wird, könnten somit von einer Erhebung genetischer Daten (z.B. Bestimmung von BDNF-, COMT- oder APOE-Polymorphismen) profitieren und zur Aufklärung individueller Responder-Charakteristika beitragen.

(4) Eine weitere wichtige Forschungsfrage betrifft die *Generalisierbarkeit* des Effekts der neuromodulatorischen Voraktivierung auf motorische Lernprozesse. Die Ergebnisse früherer Untersuchungen (Kap. 2.3.1) stützen in Verbund mit den Resultaten der vorliegenden Untersuchung (Kap. 4.3.4.1) die Vermutung, dass es sich um einen globalen, fertigkeitenübergreifenden Effekt handeln könnte (Kleim & Jones, 2008; Ragert, 2017). Dennoch sollte die Bedeutsamkeit von Ausdauerinterventionen zukünftig verstärkt mit mehrgelenkigen Kriteriumsaufgaben untersucht werden, die komplexe Anforderungen an die motorische Kontrolle stellen und die in

ökologisch-validen Settings (Leistungs-, Breiten-, Schul- oder Rehabilitationssport) außerhalb des Labors erlernt werden (Krug, Hartmann & Schnabel, 2002; Wulf & Shea, 2002). Zudem fokussierten sich die vorliegenden Studien weitgehend auf den Prozess des Neulernens von Fertigkeiten (*fast learning* nach Dayan & Cohen, 2011), während der Einfluss auf spätere Lernphasen (*slow learning*) weitgehend unerforscht ist. Da bekannt ist, dass sich leistungsrelevante zentralnervale Netzwerke im Verlauf des motorischen Lernprozesses in funktioneller und struktureller Hinsicht reorganisieren (Dayan & Cohen, 2011; Lohse et al., 2014), ist es von großem sportpraktischem Interesse, ob neuromodulatorische Voraktivierungen auch die Qualität von Lernprozessen in späten Lernphasen beeinflussen können.

(5) Der letzte Punkt betrifft eine potentielle zukünftige Interventionsstrategie für die Steigerung des motorischen Lernens, nämlich die Kombination von ausdauerorientierten und koordinativ-orientierten Trainingsinhalten. So zeigen mehrere Untersuchungen, dass allgemeines Koordinationstraining (Hirtz & Wellnitz, 1985; Nicklisch & Zimmermann, 1981) oder die Akquisition von mehreren Fertigkeiten ohne Bezug zur Kriteriums-aufgabe vor dem Lernprozess (Seidler, 2004) zu höheren zukünftigen Lernerfolgen führen (vgl. die *learning-to-learn-hypothesis* von Seidler, 2010). Da sich koordinativ-orientierte und ausdauerorientierte Trainingsinhalte zumindest partiell in ihrer Wirkung auf das ZNS unterscheiden (Kap. 2.1), ist es denkbar, dass die Kombination beider zu einem additiven Effekt bezüglich zukünftiger Neuroplastizität führen könnte (Fabel et al., 2009). Dieser Effekt könnte sich nicht nur in einer verbesserten Anpassungsfähigkeit an neue Umweltstimuli, sondern auch in einer höheren Stabilität neuroplastischer Adaptationen äußern (Kempermann et al., 2010). So zeigte sich im Parkinson-Tiermodell, dass ein Laufradtraining mit unregelmäßig angeordneten Sprossen im Vergleich zu einem klassischen Laufradtraining nicht nur zu einem erhöhten zerebralen Blutfluss in zahlreichen Arealen, sondern auch zu besseren Rehabilitationsergebnissen führte (Wang, Guo, Myers, Heintz & Holschneider, 2015). Dies verdeutlicht das Potential, das in einer Kombination beider Interventionsstrategien liegen könnte.

Literaturverzeichnis

- Abel, J. L. & Rissman, E. F. (2013). Running-induced epigenetic and gene expression changes in the adolescent brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 31, 382-390. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2012.11.002.
- Achiron, A., Chapman, J., Tal, S., Bercovich, E., Gil, H. & Achiron, A. (2013). Superior temporal gyrus thickness correlates with cognitive performance in multiple sclerosis. *Brain Structure & Function*, 218, 943-950. doi: 10.1007/s00429-012-0440-3.
- Adams, J. A. (1987). Historical review and appraisal of research on the learning, retention, and transfer of human motor skills. *Psychological Bulletin*, 101, 41-74. doi: 10.1037/0033-2909.101.1.41.
- Adkins, D. L., Boychuk, J., Remple, M. S. & Kleim, J. A. (2006). Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, MD: 1985)*, 101, 1776-1782. doi: 10.1152/jappphysiol.00515.2006.
- Afzalpour, M. E., Chadorneshin, H. T., Foadoddini, M. & Eivari, H. A. (2015). Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiology & Behavior*, 147, 78-83. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.04.012.
- Ahlborg, G. & Wahren, J. (1972). Brain substrate utilization during prolonged exercise. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 29, 397-402.
- Albouy, G., King, B. R., Maquet, P. & Doyon, J. (2013). Hippocampus and striatum: dynamics and interaction during acquisition and sleep-related motor sequence memory consolidation. *Hippocampus*, 23, 985-1004. doi: 10.1002/hipo.22183.
- Allaman, I., Belanger, M. & Magistretti, P. J. (2011). Astrocyte-neuron metabolic relationships: for better and for worse. *Trends in Neurosciences*, 34, 76-87. doi: 10.1016/j.tins.2010.12.001.
- Alonso, M., Vianna, M. R. M., Depino, A. M., Mello e Souza, T., Pereira, P., Szapiro, G., ... Medina, J. H. (2002). BDNF-triggered events in the rat hippocampus are required for both short- and long-term memory formation. *Hippocampus*, 12, 551-560. doi: 10.1002/hipo.10035.
- Anderson, B. J., Eckburg, P. B. & Relucio, K. I. (2002). Alterations in the thickness of motor cortical subregions after motor-skill learning and exercise. *Learning & Memory*, 9, 1-9. doi: 10.1101/lm.43402.
- Anderson, B. J., Li, X., Alcantara, A. A., Isaacs, K. R., Black, J. E. & Greenough, W. T. (1994). Glial hypertrophy is associated with synaptogenesis following motor-skill learning, but not with angiogenesis following exercise. *Glia*, 11, 73-80. doi: 10.1002/glia.440110110.
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38, 95-113. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, 11, 805-821. doi: 10.1006/nimg.200.0582.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, 26, 839-851. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2007). Voxel-Based Morphometry. In K. J. Friston, J. Ashburner, S. Kiebel, T. Nichols & W. D. Penny (Eds.), *Statistical Parametric Mapping. The Analysis of Functional Brain Images* (pp. 92-98). Amsterdam, Boston, MA: Elsevier/Academic Press.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2009). Computing average shaped tissue probability templates. *NeuroImage*, 45, 333-341. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.008.
- Ashford, C. A. & Holmes, E. G. (1931). Further observations on the oxidation of lactic acid by brain tissue. *Biochemical Journal*, 25, 2028-2049. doi: 10.1042/bj0252028.
- Assaf, Y. & Pasternak, O. (2008). Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *Journal of Molecular Neuroscience*, 34, 51-61. doi: 10.1007/s12031-007-0029-0.
- Åstrand, P.-O., Rodahl, K., Dahl, H. A. & Strømme, S. B. (2003). *Textbook of Work Physiology. Physiological Bases of Exercise* (4th ed.). Champaign, IL: Human Kinetics.

- Austin, P. C. & Steyerberg, E. W. (2015). The number of subjects per variable required in linear regression analyses. *Journal of Clinical Epidemiology*, *68*, 627-636. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.12.014.
- Axelrod, V., Schwarzkopf, D. S., Gilaie-Dotan, S. & Rees, G. (2017). Perceptual similarity and the neural correlates of geometrical illusions in human brain structure. *Scientific Reports*, *7*, 39968. doi: 10.1038/srep39968.
- Bacon, A. P., Carter, R. E., Ogle, E. A. & Joyner, M. J. (2013). VO2max trainability and high intensity interval training in humans: a meta-analysis. *PloS one*, *8*, e73182. doi: 10.1371/journal.pone.0073182.
- Baker, J. (2012). Do genes predict potential? Genetic factors and athletic success. In J. Baker, J. Schorer & S. Cobley (Eds.), *Talent identification and development in sport. International perspectives* (pp. 13-24). Milton Park, Abingdon, Oxon, New York: Routledge.
- Bakken, R. C., Carey, J. R., Di Fabio, R. P., Erlandson, T. J., Hake, J. L. & Intihar, T. W. (2001). Effect of aerobic exercise on tracking performance in elderly people: a pilot study. *Physical Therapy*, *81*, 1870-1879.
- Baltes, P. B., Lindenberger, U. & Staudinger, U. M. (2006). Life Span Theory in Developmental Psychology. In W. Damon & R. M. Lerner (Eds.), *Handbook of Child Psychology* (6th ed., pp. 569-664). Hoboken, N.J.: John Wiley & Sons.
- Bär, K.-J., Herbsleb, M., Schumann, A., La Cruz, F. de, Gabriel, H. W. & Wagner, G. (2016). Hippocampal-Brainstem Connectivity Associated with Vagal Modulation after an Intense Exercise Intervention in Healthy Men. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 145. doi: 10.3389/fnins.2016.00145.
- Barde, Y. A., Edgar, D. & Thoenen, H. (1982). Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *The EMBO Journal*, *1*, 549-553.
- Barros, L. F. (2013). Metabolic signaling by lactate in the brain. *Trends in Neurosciences*, *36*, 396-404. doi: 10.1016/j.tins.2013.04.002.
- Bartsch, A. J., Homola, G., Biller, A., Smith, S. M., Weijers, H.-G., Wiesbeck, G. A., ... Bendszus, M. (2007). Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain*, *130* (Pt 1), 36-47. doi: 10.1093/brain/awl303.
- Basser, P. J., Mattiello, J. & LeBihan, D. (1994). Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, *103*, 247-254. doi: 10.1006/jmrb.1994.1037.
- Basser, P. J. & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and Physiological Features of Tissues Elucidated by Quantitative-Diffusion-Tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, *111*, 209-219. doi: 10.1006/jmrb.1996.0086.
- Basso, J. C., Shang, A., Elman, M., Karmouta, R. & Suzuki, W. A. (2015). Acute Exercise Improves Prefrontal Cortex but not Hippocampal Function in Healthy Adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *21*, 791-801. doi: 10.1017/S135561771500106X.
- Bayod, S., Del Valle, J., Canudas, A. M., Lalanza, J. F., Sanchez-Roige, S., Camins, A., ... Pallas, M. (2011). Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, MD: 1985)*, *111*, 1380-1390. doi: 10.1152/jappphysiol.00425.2011.
- Beaulieu, C. (2014). The Biological Basis of Diffusion Anisotropy. In H. Johansen-Berg & T. E. J. Behrens (Eds.), *Diffusion MRI. From Quantitative Measurement to In-vivo Neuroanatomy* (2nd Ed., pp. 155-183). Amsterdam: Elsevier; Academic Press.
- Bechara, R. G., Lyne, R. & Kelly, A. M. (2014). BDNF-stimulated intracellular signalling mechanisms underlie exercise-induced improvement in spatial memory in the male Wistar rat. *Behavioural Brain Research*, *275*, 297-306. doi: 10.1016/j.bbr.2013.11.015.
- Becker, V. (2016). *Hirnstrukturelle Veränderungen nach einer intensiven zweiwöchigen Ausdauerintervention unter besonderer Berücksichtigung der Belastungsintensität*. Masterarbeit, Universität Leipzig, Sportwissenschaftliche Fakultät.
- Begliuomini, S., Lenzi, E., Ninni, F., Casarosa, E., Merlini, S., Pluchino, N., ... Genazzani, A. R. (2008). Plasma brain-derived neurotrophic factor daily variations in men: correlation with cortisol circadian rhythm. *The Journal of Endocrinology*, *197*, 429-435. doi: 10.1677/JOE-07-0376.
- Behrens, T. E. J., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F. S. & Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*, *34*, 144-155. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.018.

- Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., ... Smith, S. M. (2003). Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, *50*, 1077-1088. doi: 10.1002/mrm.10609.
- Bekinschtein, P., Cammarota, M., Katche, C., Slipczuk, L., Rossato, J. I., Goldin, A., ... Medina, J. H. (2008). BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*, 2711-2716. doi: 10.1073/pnas.0711863105.
- Bekinschtein, P., Oomen, C. A., Saksida, L. M. & Bussey, T. J. (2011). Effects of environmental enrichment and voluntary exercise on neurogenesis, learning and memory, and pattern separation: BDNF as a critical variable? *Seminars in Cell & Developmental Biology*, *22*, 536-542. doi: 10.1016/j.semcdb.2011.07.002.
- Beneke, R. & Leithäuser, R. M. (2012). Lactate Metabolism. In F. C. Mooren (Ed.), *Encyclopedia of Exercise Medicine in Health and Disease* (pp. 501-504). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Beneke, R., Leithäuser, R. M. & Ochentel, O. (2011). Blood Lactate Diagnostics in Exercise Testing and Training. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, *6*, 8-24. doi: 10.1123/ijsp.6.1.8.
- Bengtsson, S. L., Nagy, Z., Skare, S., Forsman, L., Forssberg, H. & Ullen, F. (2005). Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nature Neuroscience*, *8*, 1148-1150. doi: 10.1038/nn1516.
- Bennett, E. L., Diamond, M. C., Krech, D. & Rosenzweig, M. R. (1964). Chemical and Anatomical Plasticity of Brain: Changes in brain through experience, demanded by learning theories, are found in experiments with rats. *Science*, *146*, 610-619. doi: 10.1126/science.146.3644.610.
- Berchtold, N. C., Chinn, G., Chou, M., Kessler, J. P. & Cotman, C. W. (2005). Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience*, *133*, 853-861. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.03.026.
- Bergersen, L. H. (2015). Lactate transport and signaling in the brain: potential therapeutic targets and roles in body-brain interaction. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *35*, 176-185. doi: 10.1038/jcbfm.2014.206.
- Bergouignan, L., Chupin, M., Czechowska, Y., Kinkingnehun, S., Lemogne, C., Le Bastard, G., ... Fossati, P. (2009). Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? *NeuroImage*, *45*, 29-37. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.11.006.
- Bernstein, N. A. (1996). On Exercise and Motor Skill. In M. L. Latash & M. T. Turvey (Eds.), *Dexterity and its Development* (pp. 171-205). Mahwah, NJ: L. Erlbaum Associates.
- Bezzola, L., Mérillat, S., Gaser, C. & Jäncke, L. (2011). Training-induced neural plasticity in golf novices. *The Journal of Neuroscience*, *31*, 12444-12448. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1996-11.2011.
- Biedermann, S., Fuss, J., Zheng, L., Sartorius, A., Falfan-Melgoza, C., Demirakca, T., ... Weber-Fahr, W. (2012). In vivo voxel based morphometry: detection of increased hippocampal volume and decreased glutamate levels in exercising mice. *NeuroImage*, *61*, 1206-1212. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.04.010.
- Biedermann, S. V., Fuss, J., Steinle, J., Auer, M. K., Dormann, C., Falfan-Melgoza, C., ... Weber-Fahr, W. (2016). The hippocampus and exercise: histological correlates of MR-detected volume changes. *Brain Structure & Function*, *221*, 1353-1363. doi: 10.1007/s00429-014-0976-5.
- Billat, L. V. (2001). Interval Training for Performance: A Scientific and Empirical Practice. Special Recommendations for Middle- and Long-Distance Running. Part I: Aerobic Interval Training. *Sports Medicine*, *31*, 13-31. doi: 10.2165/00007256-200131010-00002.
- Billat, L. V., Flechet, B., Petit, B., Muriaux, G. & Koralsztein, J.-P. (1999). Interval training at VO₂max: effects on aerobic performance and overtraining markers. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *31*, 156-163. doi: 10.1097/00005768-199901000-00024.
- Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature*, *447*, 396-398. doi: 10.1038/nature05913.
- Bisri, T., Utomo, B. A. & Fuadi, I. (2016). Exogenous lactate infusion improved neurocognitive function of patients with mild traumatic brain injury. *Asian Journal of Neurosurgery*, *11*, 151-159. doi: 10.4103/1793-5482.145375.
- Black, J. E., Isaacs, K. R., Anderson, B. J., Alcantara, A. A. & Greenough, W. T. (1990). Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*, 5568-5572. doi: 10.1073/pnas.87.14.5568.

- Blokland, G. A. M., Zubicaray, G. I. de, McMahon, K. L. & Wright, M. J. (2012). Genetic and environmental influences on neuroimaging phenotypes: a meta-analytical perspective on twin imaging studies. *Twin Research and Human Genetics*, *15*, 351-371. doi: 10.1017/thg.2012.11.
- Blomqvist, C. G. & Saltin, B. (1983). Cardiovascular adaptations to physical training. *Annual Review of Physiology*, *45*, 169-189. doi: 10.1146/annurev.ph.45.030183.001125.
- Blumenfeld-Katzir, T., Pasternak, O., Dagan, M. & Assaf, Y. (2011). Diffusion MRI of structural brain plasticity induced by a learning and memory task. *PloS one*, *6*, e20678. doi: 10.1371/journal.pone.0020678.
- Boisgontier, M. P., Cheval, B., Chalavi, S., van Ruitenbeek, P., Leunissen, I., Levin, O., ... Swinnen, S. P. (2016). Individual differences in brainstem and basal ganglia structure predict postural control and balance loss in young and older adults. *Neurobiology of Aging*, *50*, 47-59. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.10.024.
- Boisgontier, M. P., Cheval, B., van Ruitenbeek, P., Levin, O., Renaud, O., Chanal, J. & Swinnen, S. P. (2016). Whole-brain grey matter density predicts balance stability irrespective of age and protects older adults from falling. *Gait & Posture*, *45*, 143-150. doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.01.019.
- Boorman, E. D., O'Shea, J., Sebastian, C., Rushworth, M. F. S. & Johansen-Berg, H. (2007). Individual differences in white-matter microstructure reflect variation in functional connectivity during choice. *Current Biology*, *17*, 1426-1431. doi: 10.1016/j.cub.2007.07.040.
- Borg, G. (2004). Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. *Deutsches Ärzteblatt*, *101*, 1016-1021.
- Bortz, J. & Schuster, C. (2010). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. Limitierte Sonderausgabe* (7., vollst. überarb. und erw. Aufl.). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Bös, K., Hänsel, F. & Schott, N. (2004). *Empirische Untersuchungen in der Sportwissenschaft. Planung - Auswertung - Statistik* (2., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl.). Hamburg: Czwalina.
- Bouchard, C. (2012). Genomic predictors of trainability. *Experimental Physiology*, *97*, 347-352. doi: 10.1113/expphysiol.2011.058735.
- Boumezbeur, F., Petersen, K. F., Cline, G. W., Mason, G. F., Behar, K. L., Shulman, G. I. & Rothman, D. L. (2010). The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *The Journal of Neuroscience*, *30*, 13983-13991. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2040-10.2010.
- Braitenberg, V. & Schüz, A. (1998). *Cortex. Statistics and Geometry of Neuronal Connectivity* (2nd thoroughly rev. ed.). Berlin, New York, NY: Springer.
- Brockett, A. T., LaMarca, E. A. & Gould, E. (2015). Physical exercise enhances cognitive flexibility as well as astrocytic and synaptic markers in the medial prefrontal cortex. *PloS one*, *10*, e0124859. doi: 10.1371/journal.pone.0124859.
- Bronfenbrenner, U. & Ceci, S. J. (1994). Nature-nuture reconceptualized in developmental perspective. A bioecological model. *Psychological Review*, *101*, 568-586. doi: 10.1037/0033-295X.101.4.568.
- Brooks, G. A. (1986). The lactate shuttle during exercise and recovery. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *18*, 360-368.
- Brooks, G. A. (2009). Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *The Journal of Physiology*, *587*, 5591-5600. doi: 10.1113/jphysiol.2009.178350.
- Brown, B. M., Bourgeat, P., Peiffer, J. J., Burnham, S., Laws, S. M., Rainey-Smith, S. R., ... Martins, R. N. (2014). Influence of BDNF Val66Met on the relationship between physical activity and brain volume. *Neurology*, *83*, 1345-1352. doi: 10.1212/WNL.0000000000000867.
- Buchheit, M. & Laursen, P. B. (2013). High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis. *Sports Medicine*, *43*, 313-338. doi: 10.1007/s40279-013-0029-x.
- Buitrago, M. M., Schulz, J. B., Dichgans, J. & Luft, A. R. (2004). Short and long-term motor skill learning in an accelerated rotarod training paradigm. *Neurobiology of Learning and Memory*, *81*, 211-216. doi: 10.1016/j.nlm.2004.01.001.
- Burgaleta, M., Johnson, W., Waber, D. P., Colom, R. & Karama, S. (2014). Cognitive ability changes and dynamics of cortical thickness development in healthy children and adolescents. *NeuroImage*, *84*, 810-819. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.038.

- Bütefisch, C. M., Davis, B. C., Wise, S. P., Sawaki, L., Kopylev, L., Classen, J. & Cohen, L. G. (2000). Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*, 3661-3665. doi: 10.1073/pnas.97.7.3661.
- Cacci, E., Claassen, J.-H. & Kokaia, Z. (2005). Microglia-derived tumor necrosis factor-alpha exaggerates death of newborn hippocampal progenitor cells in vitro. *Journal of Neuroscience Research*, *80*, 789-797. doi: 10.1002/jnr.20531.
- Cahill, L. S., Steadman, P. E., Jones, C. E., Laliberté, C. L., Dazai, J., Lerch, J. P., ... Sled, J. G. (2015). MRI-detectable changes in mouse brain structure induced by voluntary exercise. *NeuroImage*, *113*, 175-183. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.036.
- Cajal, S. R. Y. (1894). The Croonian Lecture. La Fine Structure des Centres Nerveux. *Proceedings of the Royal Society of London*, *55*, 444-468. doi: 10.1098/r SPL.1894.0063.
- Cantarero, G., Lloyd, A. & Celnik, P. (2013). Reversal of long-term potentiation-like plasticity processes after motor learning disrupts skill retention. *The Journal of Neuroscience*, *33*, 12862-12869. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1399-13.2013.
- Caroni, P., Donato, F. & Muller, D. (2012). Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*, 478-490. doi: 10.1038/nrn3258.
- Chaddock-Heyman, L., Erickson, K. I., Holtrop, J. L., Voss, M. W., Pontifex, M. B., Raine, L. B., ... Kramer, A. F. (2014). Aerobic fitness is associated with greater white matter integrity in children. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 584. doi: 10.3389/fnhum.2014.00584.
- Chang, F.-L. F. & Greenough, W. T. (1984). Transient and enduring morphological correlates of synaptic activity and efficacy change in the rat hippocampal slice. *Brain Research*, *309*, 35-46. doi: 10.1016/0006-8993(84)91008-4.
- Changeux, J.-P., Courrège, P. & Danchin, A. (1973). A Theory of the Epigenesis of Neuronal Networks by Selective Stabilization of Synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *70*, 2974-2978. doi: 10.1073/pnas.70.10.2974.
- Chen, Z.-Y., Jing, D., Bath, K. G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C.-J., ... Lee, F. S. (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*, *314*, 140-143. doi: 10.1126/science.1129663.
- Chesley, A., Heigenhauser, G. J. & Spriet, L. L. (1996). Regulation of muscle glycogen phosphorylase activity following short-term endurance training. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, *270*, E328-E335.
- Chiari, L. (2009). Stabilometry. In M. D. Binder, N. Hirokawa & U. Windhorst (Eds.), *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 3830-3833). Berlin: Springer.
- Churchill, J. D., Galvez, R., Colcombe, S., Swain, R. A., Kramer, A. F. & Greenough, W. T. (2002). Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiology of Aging*, *23*, 941-955. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00028-3.
- Clark, P. J., Brzezinska, W. J., Puchalski, E. K., Krone, D. A. & Rhodes, J. S. (2009). Functional analysis of neurovascular adaptations to exercise in the dentate gyrus of young adult mice associated with cognitive gain. *Hippocampus*, *19*, 937-950. doi: 10.1002/hipo.20543.
- Clark, R. A., Bryant, A. L., Pua, Y., McCrory, P., Bennell, K. & Hunt, M. (2010). Validity and reliability of the Nintendo Wii Balance Board for assessment of standing balance. *Gait & Posture*, *31*, 307-310. doi: 10.1016/j.gaitpost.2009.11.012.
- Coco, M., Caggia, S., Musumeci, G., Perciavalle, V., Graziano, A. C. E, Pannuzzo, G. & Cardile, V. (2013). Sodium L-lactate differently affects brain-derived neurotrophic factor, inducible nitric oxide synthase, and heat shock protein 70 kDa production in human astrocytes and SH-SY5Y cultures. *Journal of Neuroscience Research*, *91*, 313-320. doi: 10.1002/jnr.23154.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New Jersey, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., ... Kramer, A. F. (2006). Aerobic Exercise Training Increases Brain Volume in Aging Humans. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *61*, 1166-1170.
- Collins, A., Hill, L. E., Chandramohan, Y., Whitcomb, D., Droste, S. K. & Reul, J. M. H. M. (2009). Exercise improves cognitive responses to psychological stress through enhancement of epigenetic mechanisms and gene expression in the dentate gyrus. *PLoS one*, *4*, e4330. doi: 10.1371/journal.pone.0004330.

- Concha, L., Livy, D. J., Beaulieu, C., Wheatley, B. M. & Gross, D. W. (2010). In Vivo Diffusion Tensor Imaging and Histopathology of the Fimbria-Fornix in Temporal Lobe Epilepsy. *The Journal of Neuroscience*, *30*, 996-1002. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1619-09.2010.
- Cooper, T. M., McKinley, P. S., Seeman, T. E., Choo, T.-H., Lee, S. & Sloan, R. P. (2015). Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain, Behavior, and Immunity*, *49*, 94-100. doi: 10.1016/j.bbi.2014.12.017.
- Cotman, C. W. & Berchtold, N. C. (2002). Exercise. A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, *25*, 295-301. doi: 10.1016/S0166-2236(02)02143-4.
- Curran, K. M., Emsell, L. & Leemans, A. (2016). Quantitative DTI Measures. In W. van Hecke, L. Emsell & S. Sunaert (Eds.), *Diffusion Tensor Imaging. A Practical Handbook* (pp. 65-87). New York, NY: Springer.
- Dalsgaard, M. K., Quistorff, B., Danielsen, E. R., Selmer, C., Vogelsang, T. & Secher, N. H. (2004). A reduced cerebral metabolic ratio in exercise reflects metabolism and not accumulation of lactate within the human brain. *The Journal of Physiology*, *554*, 571-578. doi: 10.1113/jphysiol.2003.055053.
- Davids, K. & Baker, J. (2007). Genes, Environment and Sport Performance. *Sports Medicine*, *37*, 961-980. doi: 10.2165/00007256-200737110-00004.
- Dayan, E. & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity Subservicing Motor Skill Learning. *Neuron*, *72*, 443-454. doi: 10.1016/j.neuron.2011.10.008.
- Della-Maggiore, V., Scholz, J., Johansen-Berg, H. & Paus, T. (2009). The rate of visuomotor adaptation correlates with cerebellar white-matter microstructure. *Human Brain Mapping*, *30*, 4048-4053. doi: 10.1002/hbm.20828.
- Denham, J., Marques, F. Z., O'Brien, B. J. & Charchar, F. J. (2014). Exercise: putting action into our epigenome. *Sports Medicine*, *44*, 189-209. doi: 10.1007/s40279-013-0114-1.
- Dennis, A., Thomas, A. G., Rawlings, N. B., Near, J., Nichols, T. E., Clare, S., ... Stagg, C. J. (2015). An Ultra-High Field Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Post Exercise Lactate, Glutamate and Glutamine Change in the Human Brain. *Frontiers in Physiology*, *6*, 351. doi: 10.3389/fphys.2015.00351.
- Diamond, M. C. (2009). Marian Cleeves Diamond. In L. R. Squire (Ed.), *The History of Neuroscience in Autobiography. Vol. 6* (pp. 62-94). New York, NY: Oxford University Press.
- Dickhuth, H. H., Yin, L., Niess, A., Röcker, K., Mayer, F., Heitkamp, H. C. & Horstmann, T. (1999). Ventilatory, lactate-derived and catecholamine thresholds during incremental treadmill running: relationship and reproducibility. *International Journal of Sports Medicine*, *20*, 122-127. doi: 10.1055/s-2007-971105.
- Dickhuth, H.-H., Huonker, M., Münzel, T., Drexler, H., Berg, A. & Keul, J. (1991). Individual Anaerobic Threshold for Evaluation of Competitive Athletes and Patients with Left Ventricular Dysfunction. In N. Bachl, T. E. Graham & H. Löllgen (Eds.), *Advances in Ergometry* (pp. 173-179). Berlin: Springer-Verlag.
- Dieterich, M. & Brandt, T. (2008). Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain*, *131*, 2538-2552. doi: 10.1093/brain/awn042.
- Dinai, Y., Wolf, L. & Assaf, Y. (2014). Combined neuroimaging and gene expression analysis of the genetic basis of brain plasticity indicates across species homology. *Human Brain Mapping*, *35*, 5888-5902. doi: 10.1002/hbm.22592.
- Ding, Q., Vaynman, S., Akhavan, M., Ying, Z. & Gomez-Pinilla, F. (2006). Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience*, *140*, 823-833. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.02.084.
- Ding, Y.-H., Li, J., Zhou, Y., Rafols, J., Clark, J. & Ding, Y. (2006). Cerebral Angiogenesis and Expression of Angiogenic Factors in Aging Rats after Exercise. *Current Neurovascular Research*, *3*, 15-23. doi: 10.2174/156720206775541787.
- Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, C. S., Sherman, C., Chan, S. & Lanctot, K. L. (2016). The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. *PloS one*, *11*, e0163037. doi: 10.1371/journal.pone.0163037.
- Doherty, T. S. & Roth, T. L. (2016). Insight from animal models of environmentally driven epigenetic changes in the developing and adult brain. *Development and Psychopathology*, *28*, 1229-1243. doi: 10.1017/S095457941600081X.
- Donchin, O., Sawaki, L., Madupu, G., Cohen, L. G. & Shadmehr, R. (2002). Mechanisms influencing acquisition and recall of motor memories. *Journal of Neurophysiology*, *88*, 2114-2123.

- Dormann, C. F., Elith, J., Bacher, S., Buchmann, C., Carl, G., Carré, G., ... Lautenbach, S. (2013). Collinearity. A review of methods to deal with it and a simulation study evaluating their performance. *Ecography*, *36*, 27-46. doi: 10.1111/j.1600-0587.2012.07348.x.
- Dörr, C. (2010). *Untersuchung der Validität verschiedener Laktatschwellenkonzepte an Ausdauersportlern*. Univ.-Diss., Justus-Liebig-Universität Gießen.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U. & May, A. (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*, *427*, 311-312. doi: 10.1038/427311a.
- Draganski, B., Gaser, C., Kempermann, G., Kuhn, H. G., Winkler, J., Buchel, C. & May, A. (2006). Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *The Journal of Neuroscience*, *26*, 6314-6317. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4628-05.2006.
- Draganski, B. & Kherif, F. (2013). In vivo assessment of use-dependent brain plasticity--beyond the "one trick pony" imaging strategy. *NeuroImage*, *73*, 255-9; discussion 265-7. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.058.
- Drust, B., Waterhouse, J., Atkinson, G., Edwards, B. & Reilly, T. (2009). Circadian Rhythms in Sports Performance—an Update. *Chronobiology International*, *22*, 21-44. doi: 10.1081/CBI-200041039.
- Duzel, E., van Praag, H. & Sendtner, M. (2016). Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*, *139*, 662-673. doi: 10.1093/brain/awv407.
- Eadie, B. D., van Redila, A. & Christie, B. R. (2005). Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. *The Journal of Comparative Neurology*, *486*, 39-47. doi: 10.1002/cne.20493.
- Edelman, G. M. (1993). Neural Darwinism. Selection and reentrant signaling in higher brain function. *Neuron*, *10*, 115-125. doi: 10.1016/0896-6273(93)90304-A.
- Edelman, G. M. & Tononi, G. (2000). *A universe of consciousness. How matter becomes imagination*. New York, NY: Basic Books.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., ... Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. *Cell*, *112*, 257-269. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00035-7.
- Eggert, L. D., Sommer, J., Jansen, A., Kircher, T. & Konrad, C. (2012). Accuracy and reliability of automated gray matter segmentation pathways on real and simulated structural magnetic resonance images of the human brain. *PLoS one*, *7*, e45081. doi: 10.1371/journal.pone.0045081.
- Engert, F. & Bonhoeffer, T. (1999). Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature*, *399*, 66-70. doi: 10.1038/19978.
- Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, O., Larsen, V. A. & Walhovd, K. B. (2012). Memory Training Impacts Short-Term Changes in Aging White Matter: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *Human Brain Mapping*, *33*, 2390-2406. doi: 10.1002/hbm.21370.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*, 3017-3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108.
- Ericsson, K. A., Krampe, R. T. & Tesch-Römer, C. (1993). The role of deliberate practice in the acquisition of expert performance. *Psychological Review*, *100*, 363-406. doi: 10.1037/0033-295X.100.3.363.
- Etnier, J. L., Nowell, P. M., Landers, D. M. & Sibley, B. A. (2006). A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Research Reviews*, *52*, 119-130. doi: 10.1016/j.brainresrev.2006.01.002.
- Fabel, K., Wolf, S. A., Ehninger, D., Babu, H., Leal-Galicia, P. & Kempermann, G. (2009). Additive effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice. *Frontiers in Neuroscience*, *3*, 50. doi: 10.3389/neuro.22.002.2009.
- Fahimi, A., Baktir, M. A., Moghadam, S., Mojabi, F. S., Sumanth, K., McNerney, M. W., ... Salehi, A. (2017). Physical exercise induces structural alterations in the hippocampal astrocytes: exploring the role of BDNF-TrkB signaling. *Brain Structure & Function*, *222*, 1797-1808. doi: 10.1007/s00429-016-1308-8.
- Farmer, J., Zhao, X., van Praag, H., Wodtke, K., Gage, F. H. & Christie, B. R. (2004). Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience*, *124*, 71-79. doi: 10.1016/j.neuroscience.2003.09.029.

- Faude, O., Kindermann, W. & Meyer, T. (2009). Lactate threshold concepts: how valid are they? *Sports Medicine*, 39, 469-490. doi: 10.2165/00007256-200939060-00003.
- Ferris, L. T., Williams, J. S. & Shen, C.-L. (2007). The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39, 728-734. doi: 10.1249/mss.0b013e31802f04c7.
- Field, A. P. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics. And sex and drugs and rock 'n' roll* (4th Ed.). Los Angeles, CA: Sage.
- Fields, R. D. (2015). A new mechanism of nervous system plasticity: activity-dependent myelination. *Nature Reviews Neuroscience*, 16, 756-767. doi: 10.1038/nrn4023.
- Föhrenbach, R., Mader, A. & Hollmann, W. (1987). Determination of endurance capacity and prediction of exercise intensities for training and competition in marathon runners. *International Journal of Sports Medicine*, 8, 11-18. doi: 10.1055/s-2008-1025633.
- Fox, P. W., Hershberger, S. L. & Bouchard, T. J. (1996). Genetic and environmental contributions to the acquisition of a motor skill. *Nature*, 384, 356-358. doi: 10.1038/384356a0.
- Franklin, T. R., Wang, Z., Shin, J., Jagannathan, K., Suh, J. J., Detre, J. A., O'Brien, C. P. & Childress, A. R. (2013). A VBM study demonstrating 'apparent' effects of a single dose of medication on T1-weighted MRIs. *Brain Structure & Function*, 218, 97-104. doi: 10.1007/s00429-012-0385-6.
- Freund, W., Faust, S., Gaser, C., Gron, G., Birklein, F., Wunderlich, A. P., ... Schutz, U. H. (2014). Regionally accentuated reversible brain grey matter reduction in ultra marathon runners detected by voxel-based morphometry. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 6, 4. doi: 10.1186/2052-1847-6-4.
- Freundlieb, N., Philipp, S., Schneider, S. A., Bruggemann, N., Klein, C., Gerloff, C. & Hummel, F. C. (2012). No association of the BDNF val66met polymorphism with implicit associative vocabulary and motor learning. *PloS one*, 7, e48327. doi: 10.1371/journal.pone.0048327.
- Friston, K. J., Holmes, A., Poline, J. B., Price, C. J. & Frith, C. D. (1996). Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *NeuroImage*, 4, 223-235. doi: 10.1006/nimg.1996.0074.
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G. & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66, 198-204. doi: 10.1016/j.neuron.2010.03.035.
- Froberg, M. K., Gerhart, D. Z., Enerson, B. E., Manivel, C., Guzman-Paz, M., Seacotte, N. & Drewes, L. R. (2001). Expression of monocarboxylate transporter MCT1 in normal and neoplastic human CNS tissues. *NeuroReport*, 12, 761-765. doi: 10.1097/00001756-200103260-00030.
- Fulmer, C. G., VonDran, M. W., Stillman, A. A., Huang, Y., Hempstead, B. L. & Dreyfus, C. F. (2014). Astrocyte-derived BDNF supports myelin protein synthesis after cuprizone-induced demyelination. *The Journal of Neuroscience*, 34, 8186-8196. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4267-13.2014.
- Fünfschilling, U., Supplie, L. M., Mahad, D., Boretius, S., Saab, A. S., Edgar, J., ... Nave, K.-A. (2012). Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature*, 485, 517-521. doi: 10.1038/nature11007.
- Fuster, J. M. & Bressler, S. L. (2015). Past makes future: role of pFC in prediction. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27, 639-654. doi: 10.1162/jocn_a_00746.
- Gabrieli, J. D. E., Ghosh, S. S. & Whitfield-Gabrieli, S. (2015). Prediction as a humanitarian and pragmatic contribution from human cognitive neuroscience. *Neuron*, 85, 11-26. doi: 10.1016/j.neuron.2014.10.047.
- Gallagher, C. N., Carpenter, K. L. H., Grice, P., Howe, D. J., Mason, A., Timofeev, I., ... Hutchinson, P. J. (2009). The human brain utilizes lactate via the tricarboxylic acid cycle: a ¹³C-labelled microdialysis and high-resolution nuclear magnetic resonance study. *Brain*, 132, 2839-2849. doi: 10.1093/brain/awp202.
- Garcia, C. K., Goldstein, J. L., Pathak, R. K., Anderson, R. G. & Brown, M. S. (1994). Molecular characterization of a membrane transporter for lactate, pyruvate, and other monocarboxylates. Implications for the Cori cycle. *Cell*, 76, 865-873. doi: 10.1016/0092-8674(94)90361-1.
- Garcia-Tabar, I., Llodio, I., Sanchez-Medina, L., Ruesta, M., Ibanez, J. & Gorostiaga, E. M. (2015). Heart Rate-Based Prediction of Fixed Blood Lactate Thresholds in Professional Team-Sport Players. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 29, 2794-2801. doi: 10.1519/JSC.0000000000000957.
- Gaser, C. (2005). Morphometrie. In H. Walter & M. Barth (Hrsg.), *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen* (S. 89-104). Stuttgart: Schattauer.

- Gazzaniga, M. S. (1995). Principles of human brain organization derived from split-brain studies. *Neuron*, *14*, 217-228. doi: 10.1016/0896-6273(95)90280-5.
- Gerhart, D. Z., Enerson, B. E., Zhdankina, O. Y., Leino, R. L. & Drewes, L. R. (1997). Expression of monocarboxylate transporter MCT1 by brain endothelium and glia in adult and suckling rats. *The American Journal of Physiology*, *273*, E207-13.
- Giboin, L.-S., Gruber, M. & Kramer, A. (2015). Task-specificity of balance training. *Human Movement Science*, *44*, 22-31. doi: 10.1016/j.humov.2015.08.012.
- Gibson, E. M., Purger, D., Mount, C. W., Goldstein, A. K., Lin, G. L., Wood, L. S., ... Monje, M. (2014). Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science*, *344*, 1252304. doi: 10.1126/science.1252304.
- Gladden, L. B. (2004). Lactate Metabolism during Exercise. In J. R. Poortmans (Ed.), *Principles of Exercise Biochemistry* (Medicine and Sport Science, v. 46, 3rd, rev. ed., pp. 152-196). Basel: Karger.
- Golestani, N., Paus, T. & Zatorre, R. J. (2002). Anatomical Correlates of Learning Novel Speech Sounds. *Neuron*, *35*, 997-1010. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00862-0.
- Gomez-Pinilla, F., Vaynman, S. & Ying, Z. (2008). Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *The European Journal of Neuroscience*, *28*, 2278-2287. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06524.x.
- Gomez-Pinilla, F., Zhuang, Y., Feng, J., Ying, Z. & Fan, G. (2011). Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. *The European Journal of Neuroscience*, *33*, 383-390. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07508.x.
- Gomez-Robles, A., Hopkins, W. D., Schapiro, S. J. & Sherwood, C. C. (2015). Relaxed genetic control of cortical organization in human brains compared with chimpanzees. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*, 14799-14804. doi: 10.1073/pnas.1512646112.
- Gonzalez-Giraldo, Y., Rojas, J., Mueller, S. T., Piper, B. J., Adan, A. & Forero, D. A. (2016). BDNF Val66Met is Associated With Performance in a Computerized Visual-Motor Tracking Test In Healthy Adults. *Motor Control*, *20*, 122-134. doi: 10.1123/mc.2014-0075.
- Gray, H. (1918). *Anatomy of the Human Body* (20th ed.). Philadelphia, PA: Lea & Febiger.
- Grech-Sollars, M., Hales, P. W., Miyazaki, K., Raschke, F., Rodriguez, D., Wilson, M., ... Clark, C. A. (2015). Multi-centre reproducibility of diffusion MRI parameters for clinical sequences in the brain. *NMR in Biomedicine*, *28*, 468-485. doi: 10.1002/nbm.3269.
- Griffin, É. W., Bechara, R. G., Birch, A. M. & Kelly, Á. M. (2009). Exercise enhances hippocampal-dependent learning in the rat: evidence for a BDNF-related mechanism. *Hippocampus*, *19*, 973-980. doi: 10.1002/hipo.20631.
- Gryga, M., Taubert, M., Dukart, J., Vollmann, H., Conde, V., Sehm, B., ... Ragert, P. (2012). Bidirectional gray matter changes after complex motor skill learning. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *6*, 37. doi: 10.3389/fnsys.2012.00037.
- Gu, J. & Kanai, R. (2014). What contributes to individual differences in brain structure? *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 262. doi: 10.3389/fnhum.2014.00262.
- Haas, R., Cucchi, D., Smith, J., Pucino, V., Macdougall, C. E. & Mauro, C. (2016). Intermediates of Metabolism: From Bystanders to Signalling Molecules. *Trends in Biochemical Sciences*, *41*, 460-471. doi: 10.1016/j.tibs.2016.02.003.
- Halsband, U. & Lange, R. K. (2006). Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *Journal of Physiology, Paris*, *99*, 414-424. doi: 10.1016/j.jphysparis.2006.03.007.
- Hardwick, R. M., Rottschy, C., Miall, R. C. & Eickhoff, S. B. (2013). A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *NeuroImage*, *67*, 283-297. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.020.
- Harms, K. J., Rioult-Pedotti, M. S., Carter, D. R. & Dunaevsky, A. (2008). Transient spine expansion and learning-induced plasticity in layer 1 primary motor cortex. *The Journal of Neuroscience*, *28*, 5686-5690. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0584-08.2008.
- Harre, D. (2011a). Ausdauerfähigkeiten. In G. Schnabel, D. Harre & J. Krug (Hrsg.), *Trainingslehre - Trainingswissenschaft. Leistung, Training, Wettkampf* (2., akt. Aufl., S. 178-193). Aachen: Meyer & Meyer.

- Harre, D. (2011b). Training der Ausdauer. In G. Schnabel, D. Harre & J. Krug (Hrsg.), *Trainingslehre - Trainingswissenschaft. Leistung, Training, Wettkampf* (2., akt. Aufl., S. 347-366). Aachen: Meyer & Meyer.
- Hasenberg, R. (1997). Differenzierung des motorischen Gleichgewichts. In E. Loosch & M. Tamme (Hrsg.), *Motorik - Struktur und Funktion* (Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft, 79, S. 199-203). Hamburg: Czwalina.
- Hashimoto, T. & Brooks, G. A. (2008). Mitochondrial lactate oxidation complex and an adaptive role for lactate production. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40, 486-494. doi: 10.1249/MSS.0b013e31815fcb04.
- Hashimoto, T., Hussien, R., Oommen, S., Gohil, K. & Brooks, G. A. (2007). Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells: activation of MCT1 and mitochondrial biogenesis. *The FASEB Journal*, 21, 2602-2612. doi: 10.1096/fj.07-8174com.
- Hawley, J. A., Hargreaves, M., Joyner, M. J. & Zierath, J. R. (2014). Integrative biology of exercise. *Cell*, 159, 738-749. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.029.
- Hayasaka, S., Phan, K. L., Liberzon, I., Worsley, K. J. & Nichols, T. E. (2004). Nonstationary cluster-size inference with random field and permutation methods. *NeuroImage*, 22, 676-687. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.01.041.
- Hayes, A. F. (2012). *PROCESS: A versatile computational tool for observed variable mediation, moderation, and conditional process modeling [White paper]* unter <http://www.afhayes.com/public/process2012.pdf>
- Hayes, A. F. (2013). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis. A regression-based approach*. New York, NY: The Guilford Press.
- Hayes, A. F., Montoya, A. K. & Rockwood, N. J. (2017). The analysis of mechanisms and their contingencies. PROCESS versus structural equation modeling. *Australasian Marketing Journal*. doi: 10.1016/j.ausmj.2017.02.001.
- He, Y.-Y., Zhang, X.-Y., Yung, W.-H., Zhu, J.-N. & Wang, J.-J. (2013). Role of BDNF in Central Motor Structures and Motor Diseases. *Molecular Neurobiology*, 48, 783-793. doi: 10.1007/s12035-013-8466-y.
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior. A Neuropsychological Theory*. New York, NY: John Wiley & Sons.
- Heck, H. (1990). *Laktat in der Leistungsdiagnostik* (Wissenschaftliche Schriftenreihe des Deutschen Sportbundes, Bd. 22). Schorndorf: Verlag Karl Hofmann.
- Heinonen, I., Kalliokoski, K. K., Hannukainen, J. C., Duncker, D. J., Nuutila, P. & Knuuti, J. (2014). Organ-specific physiological responses to acute physical exercise and long-term training in humans. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 29, 421-436. doi: 10.1152/physiol.00067.2013.
- Henschen, S. E. (1898, 1899). *Skilanglauf und Skiwettkampf. Eine medizinische Sportstudie* (Mitteilungen aus der Medizinischen Klinik zu Upsala, 2 Bände). Jena: Gustav Fischer.
- Herting, M. M., Colby, J. B., Sowell, E. R. & Nagel, B. J. (2014). White matter connectivity and aerobic fitness in male adolescents. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 7, 65-75. doi: 10.1016/j.dcn.2013.11.003.
- Herting, M. M., Keenan, M. F. & Nagel, B. J. (2016). Aerobic Fitness Linked to Cortical Brain Development in Adolescent Males: Preliminary Findings Suggest a Possible Role of BDNF Genotype. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 327. doi: 10.3389/fnhum.2016.00327.
- Hillman, C. H., Erickson, K. I. & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 58-65. doi: 10.1038/nrn2298.
- Hirtz, P. & Wellnitz, I. (1985). Hohes Niveau koordinativer Fähigkeiten führt zu besseren Ergebnissen im motorischen Lernen. *Körpererziehung*, 35, 151-154.
- Hoshino, D., Tamura, Y., Masuda, H., Matsunaga, Y. & Hatta, H. (2015). Effects of decreased lactate accumulation after dichloroacetate administration on exercise training-induced mitochondrial adaptations in mouse skeletal muscle. *Physiological Reports*, 3 (9). doi: 10.14814/phy2.12555.
- Hossner, E.-J. & Künzeli, S. (2003). Motorisches Lernen. In H. Mechling & J. Munzert (Hrsg.), *Handbuch Bewegungswissenschaft - Bewegungslehre* (Beiträge zur Lehre und Forschung im Sport, 141, S. 131-153). Schorndorf: Hofmann.
- Hottenrott, K., Hoos, O. & Esperer, H. D. (2006). Herzfrequenzvariabilität und Sport. *Herz*, 31, 544-552. doi: 10.1007/s00059-006-2855-1.

- Hötting, K. & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37, 2243-2257. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.005.
- Howald, H., Hoppeler, H., Claassen, H., Mathieu, O. & Straub, R. (1985). Influences of endurance training on the ultrastructural composition of the different muscle fiber types in humans. *Pflügers Archiv*, 403, 369-376. doi: 10.1007/BF00589248.
- Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen, M., Møller, N. C. & Andersen, L. B. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 24, 1-10. doi: 10.1111/sms.12069.
- Huttenlocher, P. R. (2002). *Neural Plasticity. The Effects Of Environment On The Development Of The Cerebral Cortex*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Huurnink, A., Fransz, D. P., Kingma, I. & van Dieen, J. H. (2013). Comparison of a laboratory grade force platform with a Nintendo Wii Balance Board on measurement of postural control in single-leg stance balance tasks. *Journal of Biomechanics*, 46, 1392-1395. doi: 10.1016/j.jbiomech.2013.02.018.
- Ide, K., Schmalbruch, I. K., Quistorff, B., Horn, A. & Secher, N. H. (2000). Lactate, glucose and O₂ uptake in human brain during recovery from maximal exercise. *The Journal of Physiology*, 522, 159-164. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-2-00159.xm.
- Imfeld, A., Oechslin, M. S., Meyer, M., Loenneker, T. & Jancke, L. (2009). White matter plasticity in the corticospinal tract of musicians: a diffusion tensor imaging study. *NeuroImage*, 46, 600-607. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.02.025.
- Inoue, K., Okamoto, M., Shibato, J., Lee, M. C., Matsui, T., Rakwal, R. & Soya, H. (2015). Long-Term Mild, rather than Intense, Exercise Enhances Adult Hippocampal Neurogenesis and Greatly Changes the Transcriptomic Profile of the Hippocampus. *PloS one*, 10, e0128720. doi: 10.1371/journal.pone.0128720.
- Isaacs, K. R., Anderson, B. J., Alcantara, A. A., Black, J. E. & Greenough, W. T. (1992). Exercise and the brain: angiogenesis in the adult rat cerebellum after vigorous physical activity and motor skill learning. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 12, 110-119. doi: 10.1038/jcbfm.1992.14.
- Jansen, A. G., Mous, S. E., White, T., Posthuma, D. & Polderman, T. J. C. (2015). What twin studies tell us about the heritability of brain development, morphology, and function: a review. *Neuropsychology Review*, 25, 27-46. doi: 10.1007/s11065-015-9278-9.
- Jensen, S. K. & Yong, V. W. (2016). Activity-Dependent and Experience-Driven Myelination Provide New Directions for the Management of Multiple Sclerosis. *Trends in Neurosciences*, 39, 356-365. doi: 10.1016/j.tins.2016.04.003.
- Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J.-D., Jones, D. K. & Sijbers, J. (2013). Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 34, 2747-2766. doi: 10.1002/hbm.22099.
- Johansen-Berg, H., Della-Maggiore, V., Behrens, T. E. J., Smith, S. M. & Paus, T. (2007). Integrity of white matter in the corpus callosum correlates with bimanual co-ordination skills. *NeuroImage*, 36 Suppl 2, T16-21. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.041.
- Jones, A. M. & Poole, D. C. (2009). Physiological Demands of Endurance Exercise. In R. J. Maughan (Ed.), *Olympic Textbook of Science in Sport* (pp. 43-55). Chichester, UK: Wiley-Blackwell.
- Joundi, R. A., Lopez-Alonso, V., Lago, A., Brittain, J.-S., Fernandez-Del-Olmo, M., Gomez-Garre, P., ... Brown, P. (2012). The effect of BDNF val66met polymorphism on visuomotor adaptation. *Experimental Brain Research*, 223, 43-50. doi: 10.1007/s00221-012-3239-9.
- Kahle, W. & Frotscher, M. (2013). *Taschenatlas Anatomie* (11., aktual. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Kálmán, J., Palotás, A., Bódi, N., Kincses, T. Z., Benedek, G., Janka, Z. & Antal, A. (2005). Lactate infusion fails to improve semantic categorization in Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, 65, 533-539. doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.03.009.
- Kaminski, E., Hoff, M., Sehm, B., Taubert, M., Conde, V., Steele, C. J., ... Ragert, P. (2013). Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) during complex whole body motor skill learning. *Neuroscience Letters*, 552, 76-80. doi: 10.1016/j.neulet.2013.07.034.
- Kanai, R., Feilden, T., Firth, C. & Rees, G. (2011). Political orientations are correlated with brain structure in young adults. *Current Biology*, 21, 677-680. doi: 10.1016/j.cub.2011.03.017.

- Kanai, R. & Rees, G. (2011). The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*, 231-242. doi: 10.1038/nrn3000.
- Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, *294*, 1030-1038. doi: 10.1126/science.1067020.
- Kandel, E. R., Dudai, Y. & Mayford, M. R. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell*, *157*, 163-186. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.001.
- Kandola, A., Hendrikse, J., Lucassen, P. J. & Yücel, M. (2016). Aerobic Exercise as a Tool to Improve Hippocampal Plasticity and Function in Humans: Practical Implications for Mental Health Treatment. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*, 373. doi: 10.3389/fnhum.2016.00373.
- Kantak, S. S. & Winstein, C. J. (2012). Learning–performance distinction and memory processes for motor skills: A focused review and perspective. *Behavioural Brain Research*, *228*, 219-231. doi: 10.1016/j.bbr.2011.11.028.
- Kapteyn, T. S., Bles, W., Njikiktjien, C. J., Kodde, L., Massen, C. H. & Mol, J. M. (1983). Standardization in platform stabilometry being a part of posturography. *Agressologie*, *24*, 321-326.
- Karege, F., Schwald, M. & Cisse, M. (2002). Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience Letters*, *328*, 261-264. doi: 10.1016/S0304-3940(02)00529-3.
- Kassem, M. S., Lagopoulos, J., Stait-Gardner, T., Price, W. S., Chohan, T. W., Arnold, J. C., ... Bennett, M. R. (2013). Stress-induced grey matter loss determined by MRI is primarily due to loss of dendrites and their synapses. *Molecular Neurobiology*, *47*, 645-661. doi: 10.1007/s12035-012-8365-7.
- Keifer Jr., O. P., Hurt, R. C., Gutman, D. A., Keilholz, S. D., Gourley, S. L. & Ressler, K. J. (2015). Voxel-based morphometry predicts shifts in dendritic spine density and morphology with auditory fear conditioning. *Nature Communications*, *6*, 7582. doi: 10.1038/ncomms8582.
- Kelso, J. A. S. (1995). *Dynamic Patterns. The Self-organization of Brain and Behavior*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Kempermann, G. (2013). What the bomb said about the brain. *Science*, *340*, 1180-1181. doi: 10.1126/science.1240681.
- Kempermann, G., Fabel, K., Ehninger, D., Babu, H., Leal-Galicia, P., Garthe, A., Wolf, S. A. (2010). Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity. *Frontiers in Neuroscience*, *4*, 189. doi: 10.3389/fnins.2010.00189.
- Kemppainen, J., Aalto, S., Fujimoto, T., Kalliokoski, K. K., Långsjö, J., Oikonen, V., ... Knuuti, J. (2005). High intensity exercise decreases global brain glucose uptake in humans. *The Journal of Physiology*, *568*, 323-332. doi: 10.1113/jphysiol.2005.091355.
- Kent, M. (2006). *The Oxford Dictionary Of Sports Science & Medicine* (3rd ed.). Oxford, New York, NY: Oxford University Press.
- Killgore, W. D. S., Olson, E. A. & Weber, M. (2013). Physical exercise habits correlate with gray matter volume of the hippocampus in healthy adult humans. *Scientific Reports*, *3*, 3457. doi: 10.1038/srep03457.
- Kilpatrick, M. W., Greeley, S. J. & Collins, L. H. (2015). The Impact of Continuous and Interval Cycle Exercise on Affect and Enjoyment. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, *86*, 244-251. doi: 10.1080/02701367.2015.1015673.
- Kindermann, W. (2007). Physiologische Anpassungen des Herz-Kreislauf-Systems an körperliche Belastung. In W. Kindermann, H.-H. Dickhuth, A. Niess, K. Röcker & A. Urhausen (Hrsg.), *Sportkardiologie. Körperliche Aktivität bei Herzerkrankungen* (2., überarb. und erw. Aufl., S. 1-20). Darmstadt: Steinkopff.
- Kitaoka, Y., Takeda, K., Tamura, Y. & Hatta, H. (2016). Lactate administration increases mRNA expression of PGC-1 α and UCP3 in mouse skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *41*, 695-698. doi: 10.1139/apnm-2016-0016.
- Kleim, J. A., Barbay, S., Cooper, N. R., Hogg, T. M., Reidel, C. N., Remple, M. S. & Nudo, R. J. (2002). Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex. *Neurobiology of Learning and Memory*, *77*, 63-77. doi: 10.1006/nlme.2000.4004.
- Kleim, J. A., Bruneau, R., Calder, K., Pocock, D., VandenBerg, P. M., MacDonald, E., ... Nader, K. (2003). Functional Organization of Adult Motor Cortex Is Dependent upon Continued Protein Synthesis. *Neuron*, *40*, 167-176. doi: 10.1016/S0896-6273(03)00592-0.

- Kleim, J. A., Chan, S., Pringle, E., Schallert, K., Procaccio, V., Jimenez, R. & Cramer, S. C. (2006). BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nature Neuroscience*, *9*, 735-737. doi: 10.1038/nn1699.
- Kleim, J. A., Cooper, N. R. & VandenBerg, P. M. (2002). Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex. *Brain Research*, *934*, 1-6. doi: 10.1016/S0006-8993(02)02239-4.
- Kleim, J. A. & Jones, T. A. (2008). Principles of Experience-Dependent Neural Plasticity: Implications for Rehabilitation After Brain Damage. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, *51*, S225-S239. doi: 10.1044/1092-4388(2008/018).
- Kleim, J. A., Lussnig, E., Schwarz, E. R., Comery, T. A. & Greenough, W. T. (1996). Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *The Journal of Neuroscience*, *16*, 4529-4535.
- Klein, A. B., Williamson, R., Santini, M. A., Clemmensen, C., Ettrup, A., Rios, M., ... Aznar, S. (2011). Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *14*, 347-353. doi: 10.1017/S1461145710000738.
- Klintsova, A. Y., Dickson, E., Yoshida, R. & Greenough, W. T. (2004). Altered expression of BDNF and its high-affinity receptor TrkB in response to complex motor learning and moderate exercise. *Brain Research*, *1028*, 92-104. doi: 10.1016/j.brainres.2004.09.003.
- Klötzer, F. (2016). *Beanspruchungswirkungen einer zweiwöchigen Ausdauerintervention auf junge Erwachsene und Objektivierung der Belastungsintensität mittels Laktatkinetik sowie Ableitungen zur neuroplastischen Wirksamkeit*. Masterarbeit, Universität Leipzig, Sportwissenschaftliche Fakultät.
- Knaepen, K., Goekint, M., Heyman, E. M. & Meeusen, R. (2010). Neuroplasticity – Exercise-Induced Response of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Sports Medicine*, *40*, 765-801. doi: 10.2165/11534530-000000000-00000.
- Knösche, T. R., Anwander, A., Liptrot, M. & Dyrby, T. B. (2015). Validation of tractography: Comparison with manganese tracing. *Human Brain Mapping*, *36*, 4116-4134. doi: 10.1002/hbm.22902.
- Knudsen, G. M., Paulson, O. B. & Hertz, M. M. (1991). Kinetic analysis of the human blood-brain barrier transport of lactate and its influence by hypercapnia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *11*, 581-586. doi: 10.1038/jcbfm.1991.107.
- Kolasinski, J., Stagg, C. J., Chance, S. A., DeLuca, G. C., Esiri, M. M., Chang, E.-H., ... Johansen-Berg, H. (2012). A combined post-mortem magnetic resonance imaging and quantitative histological study of multiple sclerosis pathology. *Brain*, *135*, 2938-2951. doi: 10.1093/brain/aws242.
- Korol, D. L., Gold, P. E. & Scavuzzo, C. J. (2013). Use it and boost it with physical and mental activity. *Hippocampus*, *23*, 1125-1135. doi: 10.1002/hipo.22197.
- Korte, M., Carroll, P., Wolf, E., Brem, G., Thoenen, H. & Bonhoeffer, T. (1995). Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *92*, 8856-8860. doi: 10.1073/pnas.92.19.8856.
- Kozorovitskiy, Y., Gross, C. G., Kopil, C., Battaglia, L., McBreen, M., Stranahan, A. M. & Gould, E. (2005). Experience induces structural and biochemical changes in the adult primate brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*, 17478-17482. doi: 10.1073/pnas.0508817102.
- Kriegeskorte, N., Lindquist, M. A., Nichols, T. E., Poldrack, R. A. & Vul, E. (2010). Everything you never wanted to know about circular analysis, but were afraid to ask. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *30*, 1551-1557. doi: 10.1038/jcbfm.2010.86.
- Kriegeskorte, N., Simmons, W. K., Bellgowan, P. S. F. & Baker, C. I. (2009). Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. *Nature Neuroscience*, *12*, 535-540. doi: 10.1038/nn.2303.
- Krug, J., Blume, D.-D. & Hartmann, C. (2007). Forschungs- und Diagnosemethoden im Anwendungsbereich der Bewegungslehre. In K. Meinel & G. Schnabel (Hrsg.), *Bewegungslehre - Sportmotorik. Abriss einer Theorie der sportlichen Motorik unter pädagogischem Aspekt* (11., überarb. und erw. Aufl., S. 374-409). Aachen: Meyer & Meyer.
- Krug, J., Hartmann, C. & Schnabel, G. (2002). Entwicklungsaspekte der Bewegungslehre/ Sportmotorik - Ansätze zur Weiterentwicklung des MEINELschen Fundaments der Wissenschaftsdisziplin. *Sportwissenschaft*, *32*, 131-146.

- Kurth, F., Gaser, C. & Luders, E. (2015). A 12-step user guide for analyzing voxel-wise gray matter asymmetries in statistical parametric mapping (SPM). *Nature Protocols*, *10*, 293-304. doi: 10.1038/nprot.2015.014.
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., ... Turner, R. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *89*, 5675-5679. doi: 10.1073/pnas.89.12.5675.
- Lamprecht, R. & LeDoux, J. (2004). Structural plasticity and memory. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*, 45-54. doi: 10.1038/nrn1301.
- Lane, N. E. (1987). *Skill Acquisition Rates and Patterns*. New York, NY: Springer.
- Laneri, D., Schuster, V., Dietsche, B., Jansen, A., Ott, U. & Sommer, J. (2015). Effects of Long-Term Mindfulness Meditation on Brain's White Matter Microstructure and its Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*, 254. doi: 10.3389/fnagi.2015.00254.
- Lanz, T. A., Bove, S. E., Pilsmaier, C. D., Mariga, A., Drummond, E. M., Cadelina, G. W., ... Kleiman, R. J. (2012). Robust changes in expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA and protein across the brain do not translate to detectable changes in BDNF levels in CSF or plasma. *Biomarkers*, *17*, 524-531. doi: 10.3109/1354750X.2012.694476.
- Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E. & Laval-Jeantet, M. (1986). MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, *161*, 401-407. doi: 10.1148/radiology.161.2.3763909.
- LeBlanc, P. J., Peters, S. J., Tunstall, R. J., Cameron-Smith, D. & Heigenhauser, G. J. F. (2004). Effects of aerobic training on pyruvate dehydrogenase and pyruvate dehydrogenase kinase in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, *557*, 559-570. doi: 10.1113/jphysiol.2003.058263.
- Lee, Y., Morrison, B. M., Li, Y., Lengacher, S., Farah, M. H., Hoffman, P. N., ... Rothstein, J. D. (2012). Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration. *Nature*, *487*, 443-448. doi: 10.1038/nature11314.
- Lehmann, N. (2015). Bedeutung der individuellen Prädisposition für die Akquisition einer komplexen motorischen Fertigkeit : Skizzierung eines Forschungsvorhabens und Implikationen für die Untersuchung motorischer Lernprozesse. *Leipziger Sportwissenschaftliche Beiträge*, *56* (2), 168-177.
- Lerch, J. P., Yiu, A. P., Martinez-Canabal, A., Pekar, T., Bohbot, V. D., Frankland, P. W., ... Sled, J. G. (2011). Maze training in mice induces MRI-detectable brain shape changes specific to the type of learning. *NeuroImage*, *54*, 2086-2095. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.086.
- Lezi, E., Lu, J., Burns, J. M. & Swerdlow, R. H. (2013). Effect of exercise on mouse liver and brain bioenergetic infrastructures. *Experimental Physiology*, *98*, 207-219. doi: 10.1113/expphysiol.2012.066688.
- Lezi, E., Lu, J., Selfridge, J. E., Burns, J. M. & Swerdlow, R. H. (2013). Lactate administration reproduces specific brain and liver exercise-related changes. *Journal of Neurochemistry*, *127*, 91-100. doi: 10.1111/jnc.12394.
- Li, J., Ding, Y.-H., Rafols, J. A., Lai, Q., McAllister, J. P. 2. & Ding, Y. (2005). Increased astrocyte proliferation in rats after running exercise. *Neuroscience Letters*, *386*, 160-164. doi: 10.1016/j.neulet.2005.06.009.
- Li, S.-C., Lindenberger, U., Hommel, B., Aschersleben, G., Prinz, W. & Baltes, P. B. (2004). Transformations in the Couplings Among Intellectual Abilities and Constituent Cognitive Processes Across the Life Span. *Psychological Science*, *15*, 155-163. doi: 10.1111/j.0956-7976.2004.01503003.x.
- Lindenberger, U., Wenger, E. & Lövdén, M. (2017). Towards a stronger science of human plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, *136*, 659. doi: 10.1038/nrn.2017.44.
- Lindholm, M. E., Marabita, F., Gomez-Cabrero, D., Rundqvist, H., Ekstrom, T. J., Tegner, J. & Sundberg, C. J. (2014). An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training. *Epigenetics*, *9*, 1557-1569. doi: 10.4161/15592294.2014.982445.
- Ling, C. & Rönn, T. (2014). Epigenetic adaptation to regular exercise in humans. *Drug Discovery Today*, *19*, 1015-1018. doi: 10.1016/j.drudis.2014.03.006.
- Lohmann, G., Müller, K., Bosch, V., Mentzel, H., Hessler, S., Chen, L., ... Cramon, D. Y. von (2001). Lipsia—a new software system for the evaluation of functional magnetic resonance images of the human brain. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, *25*, 449-457. doi: 10.1016/S0895-6111(01)00008-8.

- Lohse, K. R., Wadden, K., Boyd, L. A. & Hodges, N. J. (2014). Motor skill acquisition across short and long time scales: A meta-analysis of neuroimaging data. *Neuropsychologia*, *59*, 130-141. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.05.001.
- Lövdén, M., Bäckman, L., Lindenberger, U., Schaefer, S. & Schmiedek, F. (2010). A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity. *Psychological Bulletin*, *136*, 659-676. doi: 10.1037/a0020080.
- Lu, Y., Christian, K. & Lu, B. (2008). BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiology of Learning and Memory*, *89*, 312-323. doi: 10.1016/j.nlm.2007.08.018.
- Lucas, S. J. E., Cotter, J. D., Brassard, P. & Bailey, D. M. (2015). High-intensity interval exercise and cerebrovascular health: curiosity, cause, and consequence. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *35*, 902-911. doi: 10.1038/jcbfm.2015.49.
- Luft, A. R., Buitrago, M. M., Ringer, T., Dichgans, J. & Schulz, J. B. (2004). Motor skill learning depends on protein synthesis in motor cortex after training. *The Journal of Neuroscience*, *24*, 6515-6520. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1034-04.2004.
- Maass, A., Duzel, S., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., ... Duzel, E. (2015). Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Molecular Psychiatry*, *20*, 585-593. doi: 10.1038/mp.2014.114.
- Mächler, P., Wyss, M. T., Elsayed, M., Stobart, J., Gutierrez, R., Faber-Castell, A. von, ... Weber, B. (2016). In Vivo Evidence for a Lactate Gradient from Astrocytes to Neurons. *Cell Metabolism*, *23*, 94-102. doi: 10.1016/j.cmet.2015.10.010.
- MacKinnon, D. P. & Luecken, L. J. (2011). Statistical analysis for identifying mediating variables in public health dentistry interventions. *Journal of Public Health Dentistry*, *71*, S37-S46. doi: 10.1111/j.1752-7325.2011.00252.x.
- Madden, D. J., Bennett, I. J., Burzynska, A., Potter, G. G., Chen, N.-K. & Song, A. W. (2012). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1822*, 386-400. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.08.003.
- Maddock, R. J., Casazza, G. A., Buonocore, M. H. & Tanase, C. (2011). Vigorous exercise increases brain lactate and Glx (glutamate+glutamine): a dynamic 1H-MRS study. *NeuroImage*, *57*, 1324-1330. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.048.
- Madhyastha, T., Merillat, S., Hirsiger, S., Bezzola, L., Liem, F., Grabowski, T. & Jancke, L. (2014). Longitudinal Reliability of Tract-Based Spatial Statistics in Diffusion Tensor Imaging. *Human Brain Mapping*, *35*, 4544-4555. doi: 10.1002/hbm.22493.
- Magill, R. A. (2011). *Motor learning and control. Concepts and applications* (9th ed.). New York: McGraw-Hill.
- Magistretti, P. J. (2006). Neuron-glia metabolic coupling and plasticity. *The Journal of Experimental Biology*, *209*, 2304-2311. doi: 10.1242/jeb.02208.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*, 4398-4403. doi: 10.1073/pnas.070039597.
- Malchow, B., Keeser, D., Keller, K., Hasan, A., Rauchmann, B.-S., Kimura, H., ... Falkai, P. (2016). Effects of endurance training on brain structures in chronic schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophrenia Research*, *173*, 182-191. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.005.
- Mang, C. S., Campbell, K. L., Ross, C. J. D. & Boyd, L. A. (2013). Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. *Physical Therapy*, *93*, 1707-1716. doi: 10.2522/ptj.20130053.
- Mang, C. S., Snow, N. J., Campbell, K. L., Ross, C. J. D. & Boyd, L. A. (2014). A single bout of high-intensity aerobic exercise facilitates response to paired associative stimulation and promotes sequence-specific implicit motor learning. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, MD: 1985)*, *117*, 1325-1336. doi: 10.1152/jappphysiol.00498.2014.
- Markham, J. A. & Greenough, W. T. (2004). Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. *Neuron Glia Biology*, *1*, 351-363. doi: 10.1017/S1740925X05000219.
- Marlatt, M. W., Potter, M. C., Lucassen, P. J. & van Praag, H. (2012). Running throughout middle-age improves memory function, hippocampal neurogenesis, and BDNF levels in female C57BL/6J mice. *Developmental Neurobiology*, *72*, 943-952. doi: 10.1002/dneu.22009.

- Mary, A., Wens, V., Beeck, M. op de, Leproult, R., Tiege, X. de & Peigneux, P. (2016). Resting-state Functional Connectivity is an Age-dependent Predictor of Motor Learning Abilities. *Cerebral Cortex*. doi: 10.1093/cercor/bhw286.
- Matsui, T., Ishikawa, T., Ito, H., Okamoto, M., Inoue, K., Lee, M.-C., ... Soya, H. (2012). Brain glycogen super-compensation following exhaustive exercise. *The Journal of Physiology*, 590, 607-616. doi: 10.1113/jphysiol.2011.217919.
- Matthews, V. B., Aström, M.-B., Chan, M. H. S., Bruce, C. R., Krabbe, K. S., Prelovsek, O., ... Febbraio, M. A. (2009). Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*, 52, 1409-1418. doi: 10.1007/s00125-009-1364-1.
- May, A. (2011). Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 15, 475-482. doi: 10.1016/j.tics.2011.08.002.
- McAllister, A. K., Katz, L. C. & Lo, D. C. (1996). Neurotrophin Regulation of Cortical Dendritic Growth Requires Activity. *Neuron*, 17, 1057-1064. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80239-1.
- McCloskey, D. P., Adamo, D. S. & Anderson, B. J. (2001). Exercise increases metabolic capacity in the motor cortex and striatum, but not in the hippocampus. *Brain Research*, 891, 168-175. doi: 10.1016/S0006-8993(00)03200-5.
- McHughen, S. A., Rodriguez, P. F., Kleim, J. A., Kleim, E. D., Marchal Crespo, L., Procaccio, V. & Cramer, S. C. (2010). BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. *Cerebral Cortex*, 20, 1254-1262. doi: 10.1093/cercor/bhp189.
- McKenzie, I. A., Ohayon, D., Li, H., Faria, J. P. de, Emery, B., Tohyama, K. & Richardson, W. D. (2014). Motor skill learning requires active central myelination. *Science*, 346, 318-322. doi: 10.1126/science.1254960.
- Meinel, K. (1960). *Bewegungslehre. Versuch einer Theorie der sportlichen Bewegung unter pädagogischem Aspekt*. Berlin: Volk und Wissen.
- Menzies, L., Goddings, A.-L., Whitaker, K. J., Blakemore, S.-J. & Viner, R. M. (2015). The effects of puberty on white matter development in boys. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 11, 116-128. doi: 10.1016/j.dcn.2014.10.002.
- Meyer, J. M. (2016). *Die intensitätsabhängige Erhöhung neurotropher Faktoren sowie die Auswirkungen eines intensiven Trainings auf zentralnervöse und vegetative Ermüdungsparameter*. Masterarbeit, Universität Leipzig, Sportwissenschaftliche Fakultät.
- Meyer, T., Peters, J., Zander, T. O., Schölkopf, B. & Grosse-Wentrup, M. (2014). Predicting motor learning performance from Electroencephalographic data. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 11, 24. doi: 10.1186/1743-0003-11-24.
- Milanovic, Z., Sporis, G. & Weston, M. (2015). Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO2max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Sports Medicine*, 45, 1469-1481. doi: 10.1007/s40279-015-0365-0.
- Miller, C. A. & Sweatt, J. D. (2007). Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron*, 53, 857-869. doi: 10.1016/j.neuron.2007.02.022.
- Mills, K. L., Goddings, A.-L., Herting, M. M., Meuwese, R., Blakemore, S.-J., Crone, E. A., ... Tamnes, C. K. (2016). Structural brain development between childhood and adulthood: Convergence across four longitudinal samples. *NeuroImage*, 141, 273-281. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.07.044.
- Mills, K. L. & Tamnes, C. K. (2014). Methods and considerations for longitudinal structural brain imaging analysis across development. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 9, 172-190. doi: 10.1016/j.dcn.2014.04.004.
- Missitzi, J., Gentner, R., Misitzi, A., Geladas, N., Politis, P., Klissouras, V. & Classen, J. (2013). Heritability of motor control and motor learning. *Physiological Reports*, 1, e00188. doi: 10.1002/phy2.188.
- Molteni, R., Ying, Z. & Gómez-Pinilla, F. (2002). Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *The European Journal of Neuroscience*, 16, 1107-1116. doi: 10.1046/j.1460-9568.2002.02158.x.
- Monfils, M.-H., Plautz, E. J. & Kleim, J. A. (2005). In search of the motor engram: motor map plasticity as a mechanism for encoding motor experience. *The Neuroscientist*, 11, 471-483. doi: 10.1177/1073858405278015.

- Monfils, M.-H., VandenBerg, P. M., Kleim, J. A. & Teskey, G. C. (2004). Long-term potentiation induces expanded movement representations and dendritic hypertrophy in layer V of rat sensorimotor neocortex. *Cerebral Cortex*, *14*, 586-593. doi: 10.1093/cercor/bhh020.
- Monnier, A., Prigent-Tessier, A., Quirie, A., Bertrand, N., Savary, S., Gondcaille, C., ... Marie, C. (2017). Brain-derived neurotrophic factor of the cerebral microvasculature: a forgotten and nitric oxide-dependent contributor of brain-derived neurotrophic factor in the brain. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, *219*, 790–802. doi: 10.1111/apha.12743.
- Mori, S., Wakana, S., Nagae-Poetscher, L. M. & van Zijl, P. C. M. (2005). *MRI Atlas of Human White Matter*. Amsterdam, Boston, MA: Elsevier.
- Mori, S. & Zhang, J. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, *51*, 527-539. doi: 10.1016/j.neuron.2006.08.012.
- Morin-Moncet, O., Beaumont, V., Beaumont, L. de, Lepage, J.-F. & Theoret, H. (2014). BDNF Val66Met polymorphism is associated with abnormal interhemispheric transfer of a newly acquired motor skill. *Journal of Neurophysiology*, *111*, 2094-2102. doi: 10.1152/jn.00388.2013.
- Moseley, M. E., Cohen, Y., Kucharczyk, J., Mintorovitch, J., Asgari, H. S., Wendland, M. F., ... Norman, D. (1990). Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*, *176*, 439-445. doi: 10.1148/radiology.176.2.2367658.
- Moser, M. B., Trommald, M. & Andersen, P. (1994). An increase in dendritic spine density on hippocampal CA1 pyramidal cells following spatial learning in adult rats suggests the formation of new synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*, 12673-12675. doi: 10.1073/pnas.91.26.12673.
- Mueller, K., Möller, H. E., Horstmann, A., Busse, F., Lepsien, J., Blüher, M., ... Pleger, B. (2015). Physical exercise in overweight to obese individuals induces metabolic- and neurotrophic-related structural brain plasticity. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 372. doi: 10.3389/fnhum.2015.00372.
- Mugler, J. P. & Brookeman, J. R. (1990). Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magnetic Resonance in Medicine*, *15*, 152-157. doi: 10.1002/mrm.1910150117.
- Muhlert, N. & Ridgway, G. R. (2016). Failed replications, contributing factors and careful interpretations: Commentary on Boekel et al., 2015. *Cortex*, *74*, 338-342. doi: 10.1016/j.cortex.2015.02.019.
- Neeper, S. A., Gómez-Pinilla, F., Choi, J. & Cotman, C. (1995). Exercise and brain neurotrophins. *Nature*, *373*, 109. doi: 10.1038/373109a0.
- Newell, A. & Rosenbloom, P. S. (1981). Mechanisms of skill acquisition and the law of practice. In J. R. Anderson (Ed.), *Cognitive Skills and Their Acquisition* (pp. 1-55). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Nichols, T. E. & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human Brain Mapping*, *15*, 1-25. doi: 10.1002/hbm.1058.
- Nicklisch, R. & Zimmermann, K. (1981). Die Ausbildung koordinativer Fähigkeiten und ihre Bedeutung für die technische beziehungsweise technisch-taktische Leistungsfähigkeit der Sportler. *Theorie und Praxis der Körperkultur*, *30*, 764-768.
- Nieuwenhuis, S., Forstmann, B. U. & Wagenmakers, E.-J. (2011). Erroneous analyses of interactions in neuroscience: a problem of significance. *Nature Neuroscience*, *14*, 1105-1107. doi: 10.1038/nn.2886.
- Noohi, F., Boyden, N. B., Kwak, Y., Humfleet, J., Burke, D. T., Muller, M. L. T. M., ... Seidler, R. D. (2014). Association of COMT val158met and DRD2 GT genetic polymorphisms with individual differences in motor learning and performance in female young adults. *Journal of Neurophysiology*, *111*, 628-640. doi: 10.1152/jn.00457.2013.
- Nostro, A. D., Muller, V. I., Reid, A. T. & Eickhoff, S. B. (2016). Correlations Between Personality and Brain Structure: A Crucial Role of Gender. *Cerebral Cortex*. doi: 10.1093/cercor/bhw191.
- Ntanasis-Stathopoulos, J., Tzanninis, J. G., Philippou, A. & Koutsilieris, M. (2013). Epigenetic regulation on gene expression induced by physical exercise. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, *13*, 133-146.
- Ntoumanis, N., Mouratidis, T., Ng, J. Y. & Viladrich, C. (2015). Advances in quantitative analyses and their implications for sport and exercise psychology research. In S. D. Mellalieu & S. Hanton (Eds.), *Contemporary advances in sport psychology. A review* (pp. 226-257). London: Routledge.

- Ntoumanis, N. & Myers, N. D. (Eds.). (2016). *An Introduction to Intermediate and Advanced Statistical Analyses for Sport And Exercise Scientists*. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H. & Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation. Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *89*, 5951-5955. doi: 10.1073/pnas.89.13.5951.
- Oldendorf, W. H. (1971). Blood Brain Barrier Permeability to Lactate. *European Neurology*, *6*, 49-55. doi: 10.1159/000114465.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness. The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*, 97-113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4.
- Olivier, N. (1997). Zur Fertigkeitsspezifität der Gleichgewichtsregulation. In E. Loosch & M. Tamme (Hrsg.), *Motorik - Struktur und Funktion* (Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft, 79, S. 72-75). Hamburg: Czwalina.
- Olsson, E. (2010). *Heart Rate Variability in Stress-related Fatigue, Adolescent Anxiety and Depression and its Connection to Lifestyle* (Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Social Sciences, 61). Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis.
- Orrell, A. J., Eves, F. F. & Masters, R. S. W. (2006). Implicit motor learning of a balancing task. *Gait & Posture*, *23*, 9-16. doi: 10.1016/j.gaitpost.2004.11.010.
- Ostadan, F., Centeno, C., Daloz, J.-F., Frenn, M., Lundbye-Jensen, J. & Roig, M. (2016). Changes in corticospinal excitability during consolidation predict acute exercise-induced off-line gains in procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *136*, 196-203. doi: 10.1016/j.nlm.2016.10.009.
- Oxford Centre for Functional MRI of the Brain. (2015) FMRIB Software Library (FSL), v. 5.0.9 [Computer software]. Oxford, UK unter <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>
- Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J. & Kastin, A. J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*, *37*, 1553-1561. doi: 10.1016/S0028-3908(98)00141-5.
- Park, D.-S. & Lee, G. (2014). Validity and reliability of balance assessment software using the Nintendo Wii balance board: usability and validation. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, *11*, 99. doi: 10.1186/1743-0003-11-99.
- Pavan, P., Cardaioli, M., Ferri, I., Gobbi, E. & Carraro, A. (2015). A contribution to the validation of the Wii Balance Board for the assessment of standing balance. *European Journal of Sport Science*, *15*, 600-605. doi: 10.1080/17461391.2014.956801.
- Pellerin, L. & Magistretti, P. J. (1994). Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis. A mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*, 10625-10629. doi: 10.1073/pnas.91.22.10625.
- Pellerin, L. & Magistretti, P. J. (2012). Sweet sixteen for ANLS. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *32*, 1152-1166. doi: 10.1038/jcbfm.2011.149.
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., ... Small, S. A. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*, 5638-5643. doi: 10.1073/pnas.0611721104.
- Pereira, T., Abreu, A. M. & Castro-Caldas, A. (2013). Understanding task- and expertise specific motor acquisition and motor memory formation and consolidation. *Perceptual and Motor Skills*, *117*, 108-129. doi: 10.2466/23.25.PMS.117x14z0.
- Pescatello, L. S. (Ed.). (2014). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription* (9th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.
- Peterson, E. & Bammer, R. (2016). Survivor's Guide to DTI Acquisition. In W. van Hecke, L. Emsell & S. Sunaert (Eds.), *Diffusion Tensor Imaging. A Practical Handbook* (pp. 89-126). New York, NY: Springer.
- Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. A., Walsh, J. P. & Jakowec, M. W. (2013). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *12*, 716-726. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70123-6.

- Pezawas, L., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Kolachana, B. S., Straub, R. E., ... Weinberger, D. R. (2004). The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *The Journal of Neuroscience*, *24*, 10099-10102. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2680-04.2004.
- Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E. & Sullivan, E. V. (2003). Replicability of diffusion tensor imaging measurements of fractional anisotropy and trace in brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *18*, 427-433. doi: 10.1002/jmri.10377.
- Phillips, C., Baktir, M. A., Srivatsan, M. & Salehi, A. (2014). Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *8*, 170. doi: 10.3389/fncel.2014.00170.
- Piccinni, A., Marazziti, D., Del Debbio, A., Bianchi, C., Roncaglia, I., Mannari, C., ... Dell'Osso, L. (2008). Diurnal variation of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in humans: an analysis of sex differences. *Chronobiology International*, *25*, 819-826. doi: 10.1080/07420520802387773.
- Pichot, V., Roche, F., Gaspoz, J.-M., Enjorlas, F., Antoniadis, A., Minini, P., ... Barthelemy, J. C. (2000). Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *32*, 1729-1736. doi: 10.1097/00005768-200010000-00011.
- Pickenhain, L. (1988). A Neuroscientist's View on Theories of Complex Movement Behaviour. In O. G. Meijer & K. Roth (Eds.), *Complex Movement Behaviour - 'The' Motor-action controversy* (Advances in Psychology, vol. 50, pp. 463-487). Elsevier.
- Pierpaoli, C. & Basser, P. J. (1996). Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic Resonance in Medicine*, *36*, 893-906. doi: 10.1002/mrm.1910360612.
- Plomin, R., DeFries, J. C. & Loehlin, J. C. (1977). Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behavior. *Psychological Bulletin*, *84*, 309-322. doi: 10.1037/0033-2909.84.2.309.
- Pomeranz, B., Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., ... Cohen, R. J. (1985). Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *The American Journal of Physiology*, *248*, H151-3.
- Popper, K. (1935). *Logik der Forschung. Zur Erkenntnistheorie der modernen Naturwissenschaft* (Schriften zur wissenschaftlichen Weltauffassung, 9). Wien: Julius Springer.
- Preacher, K. J. & Hayes, A. F. (2008). Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior Research Methods*, *40*, 879-891. doi: 10.3758/BRM.40.3.879.
- Quaney, B. M., Boyd, L. A., McDowd, J. M., Zahner, L. H., He, J., Mayo, M. S. & Macko, R. F. (2009). Aerobic exercise improves cognition and motor function poststroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *23*, 879-885. doi: 10.1177/1545968309338193.
- Quiirié, A., Hervieu, M., Garnier, P., Demougeot, C., Mossiat, C., Bertrand, N., ... Prigent-Tessier, A. (2012). Comparative effect of treadmill exercise on mature BDNF production in control versus stroke rats. *PloS one*, *7*, e44218. doi: 10.1371/journal.pone.0044218.
- Ragert, P. (2017). Neuroscience meets Sport: Wie neurowissenschaftliche Erkenntnisse genutzt werden können, um motorische Leistung zu steigern. In I. Fichtner (Hrsg.), *Technologien im Leistungssport 2. Tagungsband zur 18. Frühjahrschule am 13./14. April 2016 in Leipzig* (S. 57-61). Aachen: Meyer & Meyer.
- Raichlen, D. A., Bharadwaj, P. K., Fitzhugh, M. C., Haws, K. A., Torre, G.-A., Trouard, T. P. & Alexander, G. E. (2016). Differences in Resting State Functional Connectivity between Young Adult Endurance Athletes and Healthy Controls. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*, 610. doi: 10.3389/fnhum.2016.00610.
- Rajab, A. S., Crane, D. E., Middleton, L. E., Robertson, A. D., Hampson, M. & MacIntosh, B. J. (2014). A single session of exercise increases connectivity in sensorimotor-related brain networks: a resting-state fMRI study in young healthy adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 625. doi: 10.3389/fnhum.2014.00625.
- Rasch, B., Friese, M., Hofmann, W. J. & Naumann, E. (2010). *Quantitative Methoden 2. Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler* (Springer-Lehrbuch, 3., erw. Aufl.). Berlin: Springer.
- Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M. V., Leick, L., Hart, E., ... Pilegaard, H. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental Physiology*, *94*, 1062-1069. doi: 10.1113/expphysiol.2009.048512.
- Reed, A., Riley, J., Carraway, R., Carrasco, A., Perez, C., Jakkamsetti, V. & Kilgard, M. P. (2011). Cortical map plasticity improves learning but is not necessary for improved performance. *Neuron*, *70*, 121-131. doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.038.

- Reese, T. G., Heid, O., Weisskoff, R. M. & Wedeen, V. J. (2003). Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo. *Magnetic Resonance in Medicine*, *49*, 177-182. doi: 10.1002/mrm.10308.
- Reuter, M., Tisdall, M. D., Qureshi, A., Buckner, R. L., van der Kouwe, A. J. W. & Fischl, B. (2015). Head motion during MRI acquisition reduces gray matter volume and thickness estimates. *NeuroImage*, *107*, 107-115. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.006.
- Rhyu, I. J., Bytheway, J. A., Kohler, S. J., Lange, H., Lee, K. J., Boklewski, J., ... Cameron, J. L. (2010). Effects of aerobic exercise training on cognitive function and cortical vascularity in monkeys. *Neuroscience*, *167*, 1239-1248. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.03.003.
- Rinholm, J. E., Hamilton, N. B., Kessaris, N., Richardson, W. D., Bergersen, L. H. & Attwell, D. (2011). Regulation of oligodendrocyte development and myelination by glucose and lactate. *The Journal of Neuroscience*, *31*, 538-548. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3516-10.2011.
- Riout-Pedotti, M. S., Friedman, D. & Donoghue, J. P. (2000). Learning-Induced LTP in Neocortex. *Science*, *290*, 533-536. doi: 10.1126/science.290.5491.533.
- Riout-Pedotti, M. S., Friedman, D., Hess, G. & Donoghue, J. P. (1998). Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nature Neuroscience*, *1*, 230-234. doi: 10.1038/678.
- Rocamora, N., Welker, E., Pascual, M. & Soriano, E. (1996). Upregulation of BDNF mRNA expression in the barrel cortex of adult mice after sensory stimulation. *The Journal of Neuroscience*, *16*, 4411-4419.
- Röcker, K. & Dickhuth, H.-H. (2001). Praxis der Laktatmessung. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, *52*, 33-34.
- Roig, M., Nordbrandt, S., Geertsen, S. S. & Nielsen, J. B. (2013). The effects of cardiovascular exercise on human memory: A review with meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*, 1645-1666. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.06.012.
- Roig, M., Skriver, K., Lundbye-Jensen, J., Kiens, B. & Nielsen, J. B. (2012). A single bout of exercise improves motor memory. *PloS one*, *7*, e44594. doi: 10.1371/journal.pone.0044594.
- Rojas Vega, S., Hollmann, W. & Strüder, H. K. (2012). Humoral Factors in Humans Participating in Different Types of Exercise and Training. In H. Boecker, C. H. Hillman, L. Scheef & H. K. Strüder (Eds.), *Functional Neuroimaging in Exercise and Sport Sciences* (pp. 169-196). New York, NY: Springer.
- Rojas Vega, S., Hollmann, W., Vera Wahrmann, B. & Strüder, H. K. (2012). pH buffering does not influence BDNF responses to exercise. *International Journal of Sports Medicine*, *33*, 8-12. doi: 10.1055/s-0031-1285929.
- Rosenthal, R. (1994). Parametric measures of effect size. In L. V. Hedges & H. M. Cooper (Eds.), *The Handbook of Research Synthesis* (pp. 231-244). New York, NY: Russell Sage Foundation.
- Rosenzweig, M. R. & Bennett, E. L. (1996). Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural Brain Research*, *78*, 57-65. doi: 10.1016/0166-4328(95)00216-2.
- Rost, R. & Hollmann, W. (1982). *Belastungsuntersuchungen in der Praxis. Grundlagen, Technik und Interpretation ergometrischer Untersuchungsverfahren*. Stuttgart, New York, NY: Thieme.
- Rottensteiner, M., Leskinen, T., Niskanen, E., Aaltonen, S., Mutikainen, S., Wikgren, J., ... Kujala, U. M. (2015). Physical activity, fitness, glucose homeostasis, and brain morphology in twins. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *47*, 509-518. doi: 10.1249/MSS.0000000000000437.
- Rouach, N., Koulakoff, A., Abudara, V., Willecke, K. & Giaume, C. (2008). Astroglial metabolic networks sustain hippocampal synaptic transmission. *Science*, *322*, 1551-1555. doi: 10.1126/science.1164022.
- Rubal, B. J., Al-Muhailani, A. R. S. & Rosentswieg, J. (1987). Effects of physical conditioning on the heart size and wall thickness of college women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *19*, 423-429. doi: 10.1249/00005768-198710000-00001.
- Ruigrok, A. N. V., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M.-C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Tait, R. J. & Suckling, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *39*, 34-50. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.12.004.
- Sagi, Y., Tavor, I., Hofstetter, S., Tzur-Moryosef, S., Blumenfeld-Katzir, T. & Assaf, Y. (2012). Learning in the fast lane: new insights into neuroplasticity. *Neuron*, *73*, 1195-1203. doi: 10.1016/j.neuron.2012.01.025.

- Salat, D. H., Tuch, D. S., Greve, D. N., van der Kouwe, A. J. W., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., ... Dale, A. M. (2005). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiology of Aging*, 26, 1215-1227. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.09.017.
- Saltin, B. & Calbet, J. A. L. (2006). Point: in health and in a normoxic environment, VO₂ max is limited primarily by cardiac output and locomotor muscle blood flow. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, MD: 1985)*, 100, 744-745. doi: 10.1152/jappphysiol.01395.2005.
- Sampaio-Baptista, C., Khrapitchev, A. A., Foxley, S., Schlagheck, T., Scholz, J., Jbabdi, S., ... Johansen-Berg, H. (2013). Motor skill learning induces changes in white matter microstructure and myelination. *The Journal of Neuroscience*, 33, 19499-19503. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3048-13.2013.
- Sampaio-Baptista, C., Scholz, J., Jenkinson, M., Thomas, A. G., Filippini, N., Smit, G., ... Johansen-Berg, H. (2014). Gray matter volume is associated with rate of subsequent skill learning after a long term training intervention. *NeuroImage*, 96, 158-166. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.03.056.
- Saucedo Marquez, C. M., Vanaudenaerde, B., Troosters, T. & Wenderoth, N. (2015). High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, MD: 1985)*, 119, 1363-1373. doi: 10.1152/jappphysiol.00126.2015.
- Saur, L., Baptista, P. P. A., Senna, P. N. de, Paim, M. F., do Nascimento, P., Ilha, J., ... Xavier, L. L. (2014). Physical exercise increases GFAP expression and induces morphological changes in hippocampal astrocytes. *Brain Structure & Function*, 219, 293-302. doi: 10.1007/s00429-012-0500-8.
- Scarpazza, C., Tognin, S., Frisciata, S., Sartori, G. & Mechelli, A. (2015). False positive rates in Voxel-based Morphometry studies of the human brain: should we be worried? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 52, 49-55. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.02.008.
- Scharhag-Rosenberger, F., Walitzek, S., Kindermann, W. & Meyer, T. (2012). Differences in adaptations to 1 year of aerobic endurance training: individual patterns of nonresponse. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 22, 113-118. doi: 10.1111/j.1600-0838.2010.01139.x.
- Schiffer, T., Schulte, S., Sperlich, B., Achtzehn, S., Fricke, H. & Strüder, H. K. (2011). Lactate infusion at rest increases BDNF blood concentration in humans. *Neuroscience Letters*, 488, 234-237. doi: 10.1016/j.neulet.2010.11.035.
- Schlaffke, L., Lissek, S., Lenz, M., Brüne, M., Juckel, G., Hinrichs, T., ... Schmidt-Wilcke, T. (2014). Sports and brain morphology - a voxel-based morphometry study with endurance athletes and martial artists. *Neuroscience*, 259, 35-42. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.046.
- Schmidt, R. A. & Lee, T. D. (2014). *Motor learning and performance. From principles to application* (5th ed.). Champaign, IL: Human Kinetics.
- Schnabel, G. & Panzer, S. (2011). Neurophysiologische Grundlagen. In G. Schnabel, D. Harre & J. Krug (Hrsg.), *Trainingslehre - Trainingswissenschaft. Leistung, Training, Wettkampf* (2., akt. Aufl., S. 83-85). Aachen: Meyer & Meyer.
- Schneider, K. (1990). *Koordination und Lernen von Bewegungen. Eine experimentelle Bestätigung von Bernsteins Koordinationshypothese* (Beiträge zur Sportwissenschaft, 12). Frankfurt am Main: Deutsch.
- Scholz, J., Klein, M. C., Behrens, T. E. J. & Johansen-Berg, H. (2009). Training induces changes in white-matter architecture. *Nature Neuroscience*, 12, 1370-1371. doi: 10.1038/nn.2412.
- Schurr, A., West, C. & Rigor, B. (1988). Lactate-supported synaptic function in the rat hippocampal slice preparation. *Science*, 240, 1326-1328. doi: 10.1126/science.3375817.
- Schwartz, E. D., Cooper, E. T., Fan, Y., Jawad, A. F., Chin, C.-L., Nissarov, J. & Hackney, D. B. (2005). MRI diffusion coefficients in spinal cord correlate with axon morphometry. *NeuroReport*, 16, 73-76. doi: 10.1097/00001756-200501190-00017.
- Sefton, J. M., Yarar, C. & Berry, J. W. (2012). Massage Therapy Produces Short-term Improvements in Balance, Neurological, and Cardiovascular Measures in Older Persons. *International Journal of Therapeutic Massage & Bodywork: Research, Education, & Practice*, 5 (3), 16-27. doi: 10.3822/ijtmb.v5i3.152.
- Sehm, B., Taubert, M., Conde, V., Weise, D., Classen, J., Dukart, J., ... Ragert, P. (2014). Structural brain plasticity in Parkinson's disease induced by balance training. *Neurobiology of Aging*, 35, 232-239. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.021.
- Seidler, R. D. (2004). Multiple motor learning experiences enhance motor adaptability. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 65-73. doi: 10.1162/089892904322755566.

- Seidler, R. D. (2010). Neural Correlates of Motor Learning, Transfer of Learning, and Learning to Learn. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 38, 3-9. doi: 10.1097/JES.0b013e3181c5cce7.
- Shephard, R. J. (2000). Semantic and Physiological Definitions. In R. J. Shephard & P.-O. Åstrand (Eds.), *Endurance in Sport* (Encyclopaedia of Sports Medicine, VII, 2nd Ed., pp. 3-8). Osney Mead, Malden, MA: Blackwell Science.
- Simon, C., Gotz, M. & Dimou, L. (2011). Progenitors in the adult cerebral cortex: cell cycle properties and regulation by physiological stimuli and injury. *Glia*, 59, 869-881. doi: 10.1002/glia.21156.
- Skriver, K., Roig, M., Lundbye-Jensen, J., Pingel, J., Helge, J. W., Kiens, B. & Nielsen, J. B. (2014). Acute exercise improves motor memory: Exploring potential biomarkers. *Neurobiology of Learning and Memory*, 116, 46-58. doi: 10.1016/j.nlm.2014.08.004.
- Smith, D., Pernet, A., Hallett, W. A., Bingham, E., Marsden, P. K. & Amiel, S. A. (2003). Lactate: a preferred fuel for human brain metabolism in vivo. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 23, 658-664. doi: 10.1097/01.WCB.0000063991.19746.11.
- Smith, M. A., Makino, S., Kvetnansky, R. & Post, R. M. (1995). Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 15, 1768-1777.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., ... Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31, 1487-1505. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., ... Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23 (Suppl. 1), S208-19. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.
- Smith, S. M. & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*, 44, 83-98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.061.
- Sobel, M. E. (1982). Asymptotic Confidence Intervals for Indirect Effects in Structural Equation Models. *Sociological Methodology*, 13, 290-312. doi: 10.2307/270723.
- Sølvsten, C. A. E., Paoli, F. de, Christensen, J. H. & Nielsen, A. L. (2016). Voluntary Physical Exercise Induces Expression and Epigenetic Remodeling of VegfA in the Rat Hippocampus. *Molecular Neurobiology*. doi: 10.1007/s12035-016-0344-y.
- Song, S., Sharma, N., Buch, E. R. & Cohen, L. G. (2012). White matter microstructural correlates of superior long-term skill gained implicitly under randomized practice. *Cerebral Cortex*, 22, 1671-1677. doi: 10.1093/cercor/bhr247.
- Song, S.-K., Sun, S.-W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J. & Cross, A. H. (2002). Demyelination Revealed through MRI as Increased Radial (but Unchanged Axial) Diffusion of Water. *NeuroImage*, 17, 1429-1436. doi: 10.1006/nimg.2002.1267.
- Song, S.-K., Yoshino, J., Le, T. Q., Lin, S.-J., Sun, S.-W., Cross, A. H. & Armstrong, R. C. (2005). Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *NeuroImage*, 26, 132-140. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.028.
- Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., ... Frisen, J. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 153, 1219-1227. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.002.
- Spina, R. J., Chi, M. M., Hopkins, M. G., Nemeth, P. M., Lowry, O. H. & Holloszy, J. O. (1996). Mitochondrial enzymes increase in muscle in response to 7-10 days of cycle exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, MD: 1985)*, 80, 2250-2254.
- Stavrinos, E. L. & Coxon, J. P. (2017). High-intensity Interval Exercise Promotes Motor Cortex Disinhibition and Early Motor Skill Consolidation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 29, 593-604. doi: 10.1162/jocn_a_01078.
- Steele, C. J., Scholz, J., Douaud, G., Johansen-Berg, H. & Penhune, V. B. (2012). Structural correlates of skilled performance on a motor sequence task. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 289. doi: 10.3389/fnhum.2012.00289.
- Stegmann, H., Kindermann, W. & Schnabel, A. (1981). Lactate kinetics and individual anaerobic threshold. *International Journal of Sports Medicine*, 2, 160-165. doi: 10.1055/s-2008-1034604.

- Steiner, J. L., Murphy, E. A., McClellan, J. L., Carmichael, M. D. & Davis, J. M. (2011). Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, MD: 1985)*, *111*, 1066-1071. doi: 10.1152/jappphysiol.00343.2011.
- Sternad, D. (2008). Towards a Unified Theory of Rhythmic and Discrete Movements — Behavioral, Modeling and Imaging Results. In A. Fuchs & V. K. Jirsa (Eds.), *Coordination. Neural, Behavioral and Social Dynamics* (pp. 105-133). Berlin: Springer.
- Stoll, O., Pfeffer, I. & Alfermann, D. (2010). *Lehrbuch Sportpsychologie*. Bern: Huber.
- Stoykov, M. E. & Madhavan, S. (2015). Motor priming in neurorehabilitation. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, *39*, 33-42. doi: 10.1097/NPT.0000000000000065.
- Stranahan, A. M., Khalil, D. & Gould, E. (2007). Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus*, *17*, 1017-1022. doi: 10.1002/hipo.20348.
- Streitbürger, D.-P., Möller, H. E., Tittgemeyer, M., Hund-Georgiadis, M., Schroeter, M. L. & Mueller, K. (2012). Investigating structural brain changes of dehydration using voxel-based morphometry. *PloS one*, *7*, e44195. doi: 10.1371/journal.pone.0044195.
- Streitbürger, D.-P., Pampel, A., Krueger, G., Lepsien, J., Schroeter, M. L., Mueller, K. & Möller, H. E. (2014). Impact of image acquisition on voxel-based-morphometry investigations of age-related structural brain changes. *NeuroImage*, *87*, 170-182. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.10.051.
- Sumiyoshi, A., Taki, Y., Nonaka, H., Takeuchi, H. & Kawashima, R. (2014). Regional gray matter volume increases following 7 days of voluntary wheel running exercise: a longitudinal VBM study in rats. *NeuroImage*, *98*, 82-90. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.075.
- Sun, J., Ke, Z., Yip, S. P., Hu, X.-l., Zheng, X.-x. & Tong, K.-y. (2014). Gradually increased training intensity benefits rehabilitation outcome after stroke by BDNF upregulation and stress suppression. *BioMed Research International*, *2014*, 925762. doi: 10.1155/2014/925762.
- Suzuki, A., Stern, S. A., Bozdagi, O., Huntley, G. W., Walker, R. H., Magistretti, P. J. & Alberini, C. M. (2011). Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell*, *144*, 810-823. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.018.
- Svatkova, A., Mandl, R. C. W., Scheewe, T. W., Cahn, W., Kahn, R. S. & Hulshoff Pol, H. E. (2015). Physical Exercise Keeps the Brain Connected: Biking Increases White Matter Integrity in Patients With Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophrenia Bulletin*, *41*, 869-878. doi: 10.1093/schbul/sbv033.
- Swadlow, H. A. (1985). Physiological properties of individual cerebral axons studied in vivo for as long as one year. *Journal of Neurophysiology*, *54*, 1346-1362.
- Swain, R. A., Harris, A., Wiener, E., Dutka, M., Morris, H., Theien, B., ... Greenough, W. T. (2003). Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*, *117*, 1037-1046. doi: 10.1016/S0306-4522(02)00664-4.
- Takimoto, M. & Hamada, T. (2014). Acute exercise increases brain region-specific expression of MCT1, MCT2, MCT4, GLUT1, and COX IV proteins. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, MD: 1985)*, *116*, 1238-1250. doi: 10.1152/jappphysiol.01288.2013.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System. An Approach to Cerebral Imaging*. Stuttgart, New York, NY: G. Thieme.
- Tanaka, H., Monahan, K. D. & Seals, D. R. (2001). Age-predicted maximal heart rate revisited. *Journal of the American College of Cardiology*, *37*, 153-156.
- Tanaka, J.-I., Horiike, Y., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Ellis-Davies, G. C. R. & Kasai, H. (2008). Protein synthesis and neurotrophin-dependent structural plasticity of single dendritic spines. *Science*, *319*, 1683-1687. doi: 10.1126/science.1152864.
- Tardif, C. L., Steele, C. J., Lampe, L., Bazin, P.-L., Ragert, P., Villringer, A. & Gauthier, C. J. (2017). Investigation of the confounding effects of vasculature and metabolism on computational anatomy studies. *NeuroImage*, *149*, 233-243. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.025.
- Tarumi, T. & Zhang, R. (2015). The Role of Exercise-Induced Cardiovascular Adaptation in Brain Health. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, *43*, 181-189. doi: 10.1249/JES.0000000000000063.
- Tatsumi, K., Okuda, H., Morita-Takemura, S., Tanaka, T., Isonishi, A., Shinjo, T., ... Wanaka, A. (2016). Voluntary Exercise Induces Astrocytic Structural Plasticity in the Globus Pallidus. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *10*, 165. doi: 10.3389/fncel.2016.00165.

- Taubert, M., Draganski, B., Anwander, A., Müller, K., Horstmann, A., Villringer, A. & Ragert, P. (2010). Dynamic properties of human brain structure: learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. *The Journal of Neuroscience*, *30*, 11670-11677. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2567-10.2010.
- Taubert, M. & Krug, J. (2015). Intensivierung motorischer Lernprozesse in den technisch-akrobatischen Sportarten durch neuromodulatorische Voraktivierungen : Labor- und Feldstudie. In Bundesinstitut für Sportwissenschaft (Hrsg.), *BISP-Jahrbuch Forschungsförderung 2013/14* (S. 87-94). Köln: Sportverlag Strauß.
- Taubert, M., Lohmann, G., Margulies, D. S., Villringer, A. & Ragert, P. (2011). Long-term effects of motor training on resting-state networks and underlying brain structure. *NeuroImage*, *57*, 1492-1498. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.078.
- Taubert, M., Mehnert, J., Pleger, B. & Villringer, A. (2016). Rapid and specific gray matter changes in M1 induced by balance training. *NeuroImage*, *133*, 399-407. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.03.017.
- Taubert, M., Villringer, A. & Lehmann, N. (2015). Endurance Exercise as an "Endogenous" Neuro-enhancement Strategy to Facilitate Motor Learning. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 692. doi: 10.3389/fnhum.2015.00692.
- Taubert, M., Villringer, A. & Ragert, P. (2012). Learning-related gray and white matter changes in humans: an update. *The Neuroscientist*, *18*, 320-325. doi: 10.1177/1073858411419048.
- Thelen, E. (1995). Motor development. A new synthesis. *American Psychologist*, *50*, 79-95. doi: 10.1037/0003-066X.50.2.79.
- Thomas, A. G., Dennis, A., Bandettini, P. A. & Johansen-Berg, H. (2012). The effects of aerobic activity on brain structure. *Frontiers in Psychology*, *3*, 86. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00086.
- Thomas, A. G., Dennis, A., Rawlings, N. B., Stagg, C. J., Matthews, L., Morris, M., ... Johansen-Berg, H. (2016). Multi-modal characterization of rapid anterior hippocampal volume increase associated with aerobic exercise. *NeuroImage*, *131*, 162-170. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.090.
- Thomas, C. & Baker, C. I. (2013). Teaching an adult brain new tricks: a critical review of evidence for training-dependent structural plasticity in humans. *NeuroImage*, *73*, 225-236. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.069.
- Toga, A. W. & Thompson, P. M. (2005). Genetics of brain structure and intelligence. *Annual Review of Neuroscience*, *28*, 1-23. doi: 10.1146/annurev.neuro.28.061604.135655.
- Tolwani, R., Buckmaster, P., Varma, S., Cosgaya, J., Wu, Y., Suri, C. & Shooter, E. M. (2002). BDNF overexpression increases dendrite complexity in hippocampal dentate gyrus. *Neuroscience*, *114*, 795-805. doi: 10.1016/S0306-4522(02)00301-9.
- Tomassini, V., Jbabdi, S., Kincses, Z. T., Bosnell, R., Douaud, G., Pozzilli, C., ... Johansen-Berg, H. (2011). Structural and functional bases for individual differences in motor learning. *Human Brain Mapping*, *32*, 494-508. doi: 10.1002/hbm.21037.
- Tomassy, G. S., Berger, D. R., Chen, H.-H., Kasthuri, N., Hayworth, K. J., Vercelli, A., ... Arlotta, P. (2014). Distinct profiles of myelin distribution along single axons of pyramidal neurons in the neocortex. *Science*, *344*, 319-324. doi: 10.1126/science.1249766.
- Tong, L., Shen, H., Perreau, V. M., Balazs, R. & Cotman, C. W. (2001). Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiology of Disease*, *8*, 1046-1056. doi: 10.1006/nbdi.2001.0427.
- Toni, N., Buchs, P. A., Nikonenko, I., Bron, C. R. & Müller, D. (1999). LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature*, *402*, 421-425. doi: 10.1038/46574.
- Trefler, A., Sadeghi, N., Thomas, A. G., Pierpaoli, C., Baker, C. I. & Thomas, C. (2016). Impact of time-of-day on brain morphometric measures derived from T1-weighted magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, *133*, 41-52. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.02.034.
- Tsujimoto, S., Genovesio, A. & Wise, S. P. (2011). Frontal pole cortex: encoding ends at the end of the endbrain. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*, 169-176. doi: 10.1016/j.tics.2011.02.001.
- Turner, R. & Geyer, S. (2014). Comparing like with like: the power of knowing where you are. *Brain Connectivity*, *4*, 547-557. doi: 10.1089/brain.2014.0261.
- Valkanova, V., Eguia Rodriguez, R. & Ebmeier, K. P. (2014). Mind over matter - what do we know about neuroplasticity in adults? *International Psychogeriatrics*, *26*, 891-909. doi: 10.1017/S1041610213002482.

- Van der Borgh, K., Kobor-Nyakas, D. E., Klauke, K., Eggen, B. J. L., Nyakas, C., Van der Zee, E. A. & Meerlo, P. (2009). Physical exercise leads to rapid adaptations in hippocampal vasculature: temporal dynamics and relationship to cell proliferation and neurogenesis. *Hippocampus*, *19*, 928-936. doi: 10.1002/hipo.20545.
- Van der Kouwe, A. & Fischl, B. (2015). Anatomical MRI for Human Brain Morphometry. In A. W. Toga (Ed.), *Brain Mapping. An Encyclopedic Reference* (pp. 3-28). London, UK: Elsevier/Academic Press.
- Van Hall, G., Strømstad, M., Rasmussen, P., Jans, Ø., Zaar, M., Gam, C., ... Nielsen, H. B. (2009). Blood lactate is an important energy source for the human brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *29*, 1121-1129. doi: 10.1038/jcbfm.2009.35.
- Van Praag, H., Fleshner, M., Schwartz, M. W. & Mattson, M. P. (2014). Exercise, energy intake, glucose homeostasis, and the brain. *The Journal of Neuroscience*, *34*, 15139-15149. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2814-14.2014.
- Van Strien, N. M., Cappaert, N. L. M. & Witter, M. P. (2009). The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*, 272-282. doi: 10.1038/nrn2614.
- Van't Veer, A., Du, Y., Fischer, T. Z., Boetig, D. R., Wood, M. R. & Dreyfus, C. F. (2009). Brain-derived neurotrophic factor effects on oligodendrocyte progenitors of the basal forebrain are mediated through trkB and the MAP kinase pathway. *Journal of Neuroscience Research*, *87*, 69-78. doi: 10.1002/jnr.21841.
- Vaynman, S., Ying, Z. & Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *The European Journal of Neuroscience*, *20*, 2580-2590. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x.
- Vesterinen, V., Häkkinen, K., Laine, T., Hynynen, E., Mikkola, J. & Nummela, A. (2016). Predictors of individual adaptation to high-volume or high-intensity endurance training in recreational runners. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *26*, 885-893. doi: 10.1111/sms.12530.
- Vivar, C., Peterson, B. D. & van Praag, H. (2016). Running rewires the neuronal network of adult-born dentate granule cells. *NeuroImage*, *131*, 29-41. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.031.
- Voelcker-Rehage, C. & Niemann, C. (2013). Structural and functional brain changes related to different types of physical activity across the life span. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*, 2268-2295. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.028.
- Voelcker-Rehage, C., Niemann, C., Hübner, L., Godde, B. & Winneke, A. H. (2016). Benefits of Physical Activity and Fitness for Lifelong Cognitive and Motor Development—Brain and Behavior. In M. Raab, P. Wylleman, R. Seiler, A.-M. Elbe & A. Hatzigeorgiadis (Eds.), *Sport and Exercise Psychology Research. From theory to practice* (pp. 43-73). London, UK: Academic Press.
- Vollmar, C., O'Muircheartaigh, J., Barker, G. J., Symms, M. R., Thompson, P., Kumari, V., ... Koeppe, M. J. (2010). Identical, but not the same: intra-site and inter-site reproducibility of fractional anisotropy measures on two 3.0T scanners. *NeuroImage*, *51*, 1384-1394. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.046.
- Voss, M. W., Heo, S., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Alves, H., Chaddock, L., ... Kramer, A. F. (2013). The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. *Human Brain Mapping*, *34*, 2972-2985. doi: 10.1002/hbm.22119.
- Voss, M. W., Vivar, C., Kramer, A. F. & van Praag, H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*, 525-544. doi: 10.1016/j.tics.2013.08.001.
- Wagner, G., Herbsleb, M., La Cruz, F. de, Schumann, A., Brunner, F., Schachtzabel, C., ... Bär, K.-J. (2015). Hippocampal structure, metabolism, and inflammatory response after a 6-week intense aerobic exercise in healthy young adults: a controlled trial. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *35*, 1570-1578. doi: 10.1038/jcbfm.2015.125.
- Wagner, G., Herbsleb, M., La Cruz, F. de, Schumann, A., Kohler, S., Puta, C., ... Bär, K.-J. (2017). Changes in fMRI activation in anterior hippocampus and motor cortex during memory retrieval after an intense exercise intervention. *Biological Psychology*, *124*, 65-78. doi: 10.1016/j.biopsycho.2017.01.003.
- Wahlund, H. (1948). Determination of the Physical Working Capacity. A Physiological and Clinical Study with special reference to Standardization of Cardio-Pulmonary Functional Tests. *Acta Medica Scandinavica*, *132* (Suppl. 215).
- Walhovd, K. B., Johansen-Berg, H. & Karadottir, R. T. (2014). Unraveling the secrets of white matter--bridging the gap between cellular, animal and human imaging studies. *Neuroscience*, *276*, 2-13. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.06.058.

- Wang, D.-C., Lin, Y.-Y. & Lin, H.-T. (2015). Recovery of motor coordination after exercise is correlated to enhancement of brain-derived neurotrophic factor in lactational vanadium-exposed rats. *Neuroscience Letters*, *600*, 232-237. doi: 10.1016/j.neulet.2015.06.036.
- Wang, Z., Guo, Y., Myers, K. G., Heintz, R. & Holschneider, D. P. (2015). Recruitment of the prefrontal cortex and cerebellum in Parkinsonian rats following skilled aerobic exercise. *Neurobiology of Disease*, *77*, 71-87. doi: 10.1016/j.nbd.2015.02.020.
- Wenger, E., Kuhn, S., Verrel, J., Mårtensson, J., Bodammer, N. C., Lindenberger, U. & Lövdén, M. (2017). Repeated Structural Imaging Reveals Nonlinear Progression of Experience-Dependent Volume Changes in Human Motor Cortex. *Cerebral Cortex*, *27*, 2911-2925. doi: 10.1093/cercor/bhw141.
- Wheeler-Kingshott, C. A. M. & Cercignani, M. (2009). About "axial" and "radial" diffusivities. *Magnetic Resonance in Medicine*, *61*, 1255-1260. doi: 10.1002/mrm.21965.
- Whiteman, A. S., Young, D. E., Budson, A. E., Stern, C. E. & Schon, K. (2016). Entorhinal volume, aerobic fitness, and recognition memory in healthy young adults: A voxel-based morphometry study. *NeuroImage*, *126*, 229-238. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.049.
- Whitwell, J. L. (2009). Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *The Journal of Neuroscience*, *29*, 9661-9664. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2160-09.2009.
- Will, B., Dalrymple-Alford, J., Wolff, M. & Cassel, J.-C. (2008a). Reflections on the use of the concept of plasticity in neurobiology. Translation and adaptation by Bruno Will, John Dalrymple-Alford, Mathieu Wolff and Jean-Christophe Cassel from J. Paillard, *J Psychol* 1976;1:33-47. *Behavioural Brain Research*, *192*, 7-11. doi: 10.1016/j.bbr.2007.11.031.
- Will, B., Dalrymple-Alford, J., Wolff, M. & Cassel, J.-C. (2008b). The concept of brain plasticity--Paillard's systemic analysis and emphasis on structure and function (followed by the translation of a seminal paper by Paillard on plasticity). *Behavioural Brain Research*, *192*, 2-7. doi: 10.1016/j.bbr.2007.11.030.
- Williams, L. R. & Gross, J. B. (1980). Heritability of motor skill. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*, *29*, 127-136.
- Williams, V., Hayes, J. P., Forman, D. E., Salat, D. H., Sperling, R. A., Verfaellie, M. & Hayes, S. M. (2017). Cardiorespiratory fitness is differentially associated with cortical thickness in young and older adults. *NeuroImage*, *146*, 1084-1092. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.10.033.
- Winkler, A. M., Ridgway, G. R., Webster, M. A., Smith, S. M. & Nichols, T. E. (2014). Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*, *92*, 381-397. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.01.060.
- Winter, B., Breitenstein, C., Mooren, F. C., Voelker, K., Fobker, M., Lechtermann, A., ... Knecht, S. (2007). High impact running improves learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *87*, 597-609. doi: 10.1016/j.nlm.2006.11.003.
- Winter, R. & Hartmann, C. (2007). Die motorische Entwicklung (Ontogenese) des Menschen. In K. Meinel & G. Schnabel (Hrsg.), *Bewegungslehre - Sportmotorik. Abriss einer Theorie der sportlichen Motorik unter pädagogischem Aspekt* (11., überarb. und erw. Aufl., S. 243-373). Aachen: Meyer & Meyer.
- Wu, J., Srinivasan, R., Kaur, A. & Cramer, S. C. (2014). Resting-state cortical connectivity predicts motor skill acquisition. *NeuroImage*, *91*, 84-90. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.01.026.
- Wulf, G., McNevin, N. & Shea, C. H. (2001). The automaticity of complex motor skill learning as a function of attentional focus. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology A*, *54*, 1143-1154. doi: 10.1080/02724980143000118.
- Wulf, G. & Shea, C. H. (2002). Principles derived from the study of simple skills do not generalize to complex skill learning. *Psychonomic Bulletin & Review*, *9*, 185-211.
- Wyss, M. T., Jolivet, R., Buck, A., Magistretti, P. J. & Weber, B. (2011). In vivo evidence for lactate as a neuronal energy source. *The Journal of Neuroscience*, *31*, 7477-7485. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0415-11.2011.
- Xiao, J., Wong, A. W., Willingham, M. M., van den Buuse, M., Kilpatrick, T. J. & Murray, S. S. (2010). Brain-derived neurotrophic factor promotes central nervous system myelination via a direct effect upon oligodendrocytes. *Neuro-Signals*, *18*, 186-202. doi: 10.1159/000323170.
- Xiao, L., Ohayon, D., McKenzie, I. A., Sinclair-Wilson, A., Wright, J. L., Fudge, A. D., ... Richardson, W. D. (2016). Rapid production of new oligodendrocytes is required in the earliest stages of motor-skill learning. *Nature Neuroscience*, *19*, 1210-1217. doi: 10.1038/nn.4351.

- Xu, T., Yu, X., Perlik, A. J., Tobin, W. F., Zweig, J. A., Tennant, K., ... Zuo, Y. (2009). Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories. *Nature*, *462*, 915-919. doi: 10.1038/nature08389.
- Yang, J., Ruchti, E., Petit, J.-M., Jourdain, P., Grenningloh, G., Allaman, I. & Magistretti, P. J. (2014). Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*, 12228-12233. doi: 10.1073/pnas.1322912111.
- Yuste, R. & Bonhoeffer, T. (2001). Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 1071-1089. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.1071.
- Zatorre, R. J. (2013). Predispositions and plasticity in music and speech learning: neural correlates and implications. *Science*, *342*, 585-589. doi: 10.1126/science.1238414.
- Zatorre, R. J., Fields, R. D. & Johansen-Berg, H. (2012). Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nature Neuroscience*, *15*, 528-536. doi: 10.1038/nn.3045.
- Zilles, K. (1992). Neuronal plasticity as an adaptive property of the central nervous system. *Annals of Anatomy*, *174*, 383-391. doi: 10.1016/S0940-9602(11)80255-4.
- Zuckerman, M. (1995). Good and Bad Humors: Biochemical Bases of Personality and Its Disorders. *Psychological Science*, *6*, 325-332. doi: 10.1111/j.1467-9280.1995.tb00521.x

Anhang

Abbildungsverzeichnis der Anhänge

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Suppl.-Abbildung 1: Tendenziell positiver Zusammenhang zwischen dem Baseline-GMV und der Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingseinheit, korrigiert für den Einfluss der Initialleistung ($p < .005$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Suppl.-Tabelle 5 zu entnehmen. | 187 |
| Suppl.-Abbildung 2: Tendenziell positiver Zusammenhang zwischen der Baseline-FA und der Bestleistung ($p < .1$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Suppl.-Tabelle 7 zu entnehmen. ... | 188 |
| Suppl.-Abbildung 3: Ergebnisse der probabilistischen Traktographie der FA-Cluster der Bestleistung (Suppl.-Abbildung 2). Durch die Voxelintensitäten (Helligkeit der Farbgebung) wird die Anzahl der Probanden symbolisiert, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Gezeigt sind jedoch nur jene Pfade, die bei mindestens 1/3 der Probanden ($n = 20$) des Datensatzes präsent waren. | 188 |
| Suppl.-Abbildung 4: Tendenziell negativer Zusammenhang zwischen der Baseline- λ_{\perp} und der Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingseinheit ($p < .1$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Suppl.-Tabelle 7 zu entnehmen. | 189 |
| Suppl.-Abbildung 5: Ergebnisse der probabilistischen Traktographie der λ_{\perp} -Cluster der Leistungsverbesserung (Suppl.-Abbildung 4). Durch die Voxelintensitäten (Helligkeit der Farbgebung) wird die Anzahl der Probanden symbolisiert, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Gezeigt sind jedoch nur jene Pfade, die bei mindestens 1/3 der Probanden ($n = 20$) des Datensatzes präsent waren. | 189 |
| Suppl.-Abbildung 6: Tendenziell positiver Zusammenhang zwischen der Baseline-FA und der Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingseinheit, korrigiert für den Einfluss der Initialleistung ($p < .1$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Suppl.-Tabelle 7 zu entnehmen. | 189 |
| Suppl.-Abbildung 7: Ergebnisse der probabilistischen Traktographie des FA-Clusters der Leistungsverbesserung, korrigiert für den Einfluss der Initialleistung (Suppl.-Abbildung 6). Durch die Voxelintensitäten (Helligkeit der Farbgebung) wird die Anzahl der Probanden symbolisiert, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Gezeigt sind jedoch nur jene Pfade, die bei mindestens 1/3 der Probanden ($n = 20$) des Datensatzes präsent waren. | 189 |
| Suppl.-Abbildung 8: Tendenziell negativer Zusammenhang zwischen der Baseline- λ_{\perp} und der Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingseinheit, korrigiert für den Einfluss der Initialleistung ($p < .1$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Suppl.-Tabelle 7 zu entnehmen. ... | 190 |
| Suppl.-Abbildung 9: Ergebnisse der probabilistischen Traktographie der λ_{\perp} -Cluster der Leistungsverbesserung, korrigiert für den Einfluss der Initialleistung (Suppl.-Abbildung 8). Durch die Voxelintensitäten (Helligkeit der Farbgebung) wird die Anzahl der Probanden symbolisiert, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Gezeigt sind jedoch nur jene Pfade, die bei mindestens 1/3 der Probanden ($n = 20$) des Datensatzes präsent waren. | 190 |
| Suppl.-Abbildung 10: Overlay verschiedener Ergebnisse der probabilistischen Traktographie. Rot-gelb: Positive Korrelation der FA mit der Leistungsverbesserung; blau: Positive Korrelation der FA mit der Finalleistung; kupferfarben: Positive Korrelation des GMV mit der Leistungsverbesserung (Cluster im IFG); Grün: Positive Korrelation des GMV mit der Leistungsverbesserung (Cluster im SFG). Anm.: Da der Peak-Voxel der GM-Befunde der Leistungsverbesserung sowie Best- und Finalleistung identisch war, wurde auf separate traktographische Analysen der letztgenannten Indizes verzichtet. | 192 |

Tabellenverzeichnis der Anhänge

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Suppl.-Tabelle 1: Studienübersicht zu struktureller Neuroplastizität und Ausdauer..... | 182 |
| Suppl.-Tabelle 2: Interkorrelationsmatrix der verschiedenen Verhaltensparameter der Querschnittstudie (Probanden des T1w-Datensatzes, $n = 75$). Aufgrund der nicht normalverteilten Daten sind Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman angegeben..... | 186 |
| Suppl.-Tabelle 3: Interkorrelationsmatrix der verschiedenen Verhaltensparameter der Querschnittstudie (Probanden des DWI-Datensatzes, $n = 59$). Aufgrund der nicht normalverteilten Daten sind Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman angegeben..... | 186 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Suppl.-Tabelle 4: Positive Zusammenhänge zwischen dem Baseline-GMV und den Verhaltensparametern Initialleistung, Bestleistung, Finalleistung und Leistungsverbesserung ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). | 186 |
| Suppl.-Tabelle 5: Tendenziell positiver Zusammenhang zwischen dem Baseline-GMV und der Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingseinheit, korrigiert für den Einfluss der Initialleistung ($p < .005$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). | 187 |
| Suppl.-Tabelle 6: Positive Zusammenhänge zwischen der Baseline-FA und den Verhaltensparametern Finalleistung und Leistungsverbesserung ($p < .05$, TFCE-korr.) | 187 |
| Suppl.-Tabelle 7: Tendenzielle Zusammenhänge zwischen der Baseline-FA und der Baseline- λ_{\perp} mit verschiedenen Verhaltensparametern ($p < .1$, TFCE-korr.). Richtung des Zusammenhangs positiv in der FA und negativ in der λ_{\perp} . | 188 |
| Suppl.-Tabelle 8: Legende und Beschreibung der Regions of Interest (ROIs) der Längsschnittstudie in der grauen Hirnsubstanz. | 193 |
| Suppl.-Tabelle 9: Legende und Beschreibung der Regions of Interest (ROIs) der Längsschnittstudie in der weißen Hirnsubstanz. | 194 |
| Suppl.-Tabelle 10: Deskriptive Statistik und Unterschiedsprüfung der Gruppen EXELEARN und EXEREST bzgl. demographischer, anthropometrischer und motorischer Variablen zu Baseline. Legende: PWC150/PWC170 - körperrgewichtrelativierte Leistung (W/kg) bei einer fixen Herzfrequenz von 150 bzw. 170*min ⁻¹ im PWC-Test; P ₂ /P ₃ - körperrgewichtrelativierte Leistung (W/kg) bei einem fixen Laktatwert von 2 bzw. 3 mmol*I ⁻¹ im PWC-Test; BBO - Stabilometrie, Kondition beidbeiniger Stand, Augen geöffnet; BBZ - Stabilometrie, Kondition beidbeiniger Stand, Augen geschlossen; DBO - Stabilometrie, Kondition einbeiniger Stand mit dem dominanten Bein, Augen geöffnet; LOP - Totale Pfadlänge des COP; CA - Konfidenzareal des COP. | 195 |
| Suppl.-Tabelle 11: Deskriptive Statistik und Unterschiedsprüfung der Gruppen EXELEARN und EXEREST bzgl. des lokalen Volumens der grauen Substanz bzw. der FA in potentiell prädisponierenden Hirnregionen der Stabilometer-Aufgabe. Eine Legende der getesteten ROIs samt Koordinaten im stereotaktischen Raum ist Suppl.-Tabelle 8 und Suppl.-Tabelle 9 zu entnehmen. | 195 |
| Suppl.-Tabelle 12: Deskriptive (Median und IQR) und within-group-Inferenzstatistik (Friedman-Test) der HRV-Parameter im Laufe des Interventionszeitraums (PWC = PWC-Test, TE = Nummer der Ausdauer-Trainingseinheit). | 196 |
| Suppl.-Tabelle 13: GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekt (ungerichteter F-Kontrast) ausdauerinduzierter Strukturveränderungen der grauen Substanz ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $k > 100$ [Cluster-extent]). | 196 |
| Suppl.-Tabelle 14: Partialkorrelation zwischen der Veränderung der grauen Substanz (Scan 1 zu Scan 2, in %) mit der Lernrate (korrigiert für den Einfluss von Alter, Geschlecht und Ausgangsniveau der Fertigkeit) in potentiell verhaltensrelevanten Arealen. Eine detaillierte Legende der überprüften ROIs ist Suppl.-Tabelle 8 zu entnehmen. | 197 |
| Suppl.-Tabelle 15: Partialkorrelation zwischen der Veränderung der DTI Skalarindizes (Scan 1 zu Scan 2, in %) mit der Lernrate (korrigiert für den Einfluss von Alter, Geschlecht und Ausgangsniveau der Fertigkeit) in potentiell verhaltensrelevanten Arealen. Eine detaillierte Legende der überprüften ROIs ist Suppl.-Tabelle 9 zu entnehmen. | 197 |
| Suppl.-Tabelle 16: Zusammenhänge zwischen der Veränderung diverser Diffusionsparameter (Scan 1 zu Scan 2, in %) und der Lernrate mittels explorativer Ganzhirnanalyse ($p < .05$, TFCE-korr.) | 198 |
| Suppl.-Tabelle 17: Partialkorrelation zwischen der Veränderung der grauen Substanz (Scan 2 zu Scan 5, in %) mit der Lernrate (korrigiert für den Einfluss von Alter, Geschlecht und Ausgangsniveau der Fertigkeit) in potentiell verhaltensrelevanten Arealen. Eine detaillierte Legende der überprüften ROIs ist Suppl.-Tabelle 8 zu entnehmen. | 199 |
| Suppl.-Tabelle 18: Partialkorrelation zwischen der Veränderung der DTI Skalarindizes (Scan 2 zu Scan 5, in %) mit der Lernrate (korrigiert für den Einfluss von Alter, Geschlecht und Ausgangsniveau der Fertigkeit) in potentiell verhaltensrelevanten Arealen. Eine detaillierte Legende der überprüften ROIs ist Suppl.-Tabelle 9 zu entnehmen. | 199 |
| Suppl.-Tabelle 19: Positiver Zusammenhang zwischen der Veränderung des GMV (Scan 2 zu Scan 5, in %) und der Lernrate mittels explorativer Ganzhirnanalyse ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). | 200 |
| Suppl.-Tabelle 20: Positiver Zusammenhang zwischen den strukturellen Veränderungen in der grauen Hirnsubstanz und den individuellen Leistungsverbesserungen in der Stabilometer-Aufgabe über vier MRT-Messzeitpunkte (Scan 2 bis Scan 5) ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). | 200 |

Anhang 1: Studienübersicht zu struktureller Neuroplastizität und Ausdauer

Suppl.-Tabelle 1: Studienübersicht zu struktureller Neuroplastizität und Ausdauer.

| Studie | D | Probanden | Methoden | | | Zusammenfassung der Ergebnisse |
|-------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | AD-/Fitness-Assessment | Intervention | MRT | |
| Tierstudien | | | | | | |
| Sumiyoshi et al., 2014 | L | männliche Wistar Ratten (jeweils 10 Wochen alt); VG: $n = 18$; KG: $n = 18$ | / | 7 d freier Zugang zu einem Lauf rad; Erfassung der zurückgelegten Laufstrecke | T2w-FAST Sequenz bei 7 T in vivo (prä-Intervention, post-Intervention, 7 d follow-up) | signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich der prä-post Strukturveränderungen in weit verteilten Arealen des zerebralen Kortex, darunter motorische, somatosensorische, Assoziations- and visuelle Areale (auch zur follow-up-Messung noch präsent), getrieben durch GMV-Zunahme in der VG; indes keine Effekte in Hippokampus, Striatum und Cerebellum |
| Cahill et al., 2015 | L | männliche C57BL/6J Mäuse (zu Beginn des Experiments 12 Wochen alt); VG: $n = 30$ KG: $n = 30$ | / | 4 w freier Zugang zu einem Lauf rad; Erfassung der zurückgelegten Laufstrecke | T2w-FAST Sequenz (7 T) ex vivo | signifikante Gruppenunterschiede in diversen Hirnstrukturen, darunter u.a. Hippokampus, Gyrus dentatus, Stratum granulosum, Nuclei olivares, Pedunculus cerebellaris inferior und weitere Regionen des Cerebellums (jeweils höheres GMV der VG) |
| Humanstudien | | | | | | |
| Killgore, Olson & Weber, 2013 | Q | $n = 61$ (28 ♀), 30.5 ± 8.1 y | fragebogengestützte Erfassung der körperlichen Aktivität einer durchschnittlichen Woche | / | T1w-Scan (3 T); VBM | habituelle wöchentliche körperliche Aktivität (in Minuten) korreliert mit GMV im rechten Hippokampus |

| Studie | D | Probanden | Methoden | | | Zusammenfassung der Ergebnisse |
|----------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | AD-/Fitness-Assessment | Intervention | MRT | |
| Schlaffke et al., 2014 | Q | 3 Gruppen à jeweils 13 männliche Probanden; Ausdauersportler (27 ± 6.8 y), Kampfsportler (22.7 ± 5.5 y), nicht-aktive KG (28 ± 6.2 y) | Einschluss der "Sport"-Gruppen durch Expertise in ihrer Domäne (aktive Wettkampftätigkeit mind. auf nationalem Level) | / | T1w-Scan (3 T); VBM | Höheres GMV beider "Sport"-Gruppen im Vergleich zu nicht-aktiven Probanden im SMA/dorsalen PMC (BA 6); Ausdauersportler zudem mit höherem GMV im medialen Temporallappen |
| Rottensteiner et al., 2015 | Q (Z) | 10 männliche monozygote Zwillingspaare zwischen 32 und 36 Jahren (33.9 ± 1.3 y), diskordant für sportliche Freizeitaktivität in den letzten 3 Jahren | fragebogen- bzw. interviewgestützte Zuordnung zur "inaktiven" bzw. "aktiven" Gruppe; Einschluss wenn paarweise Differenz mind. $1,5 \text{ MET} \cdot \text{h} \cdot \text{d}^{-1}$ im letzten Jahr und $1 \text{ MET} \cdot \text{h} \cdot \text{d}^{-1}$ in den letzten 3 Jahren | / | T1w-Scan (1.5 T); VBM | aktive Gruppe mit höherem GMV im Striatum und präfrontalen Cortex (jeweils nondominante Hemisphäre); hauptsächlich berichtete Freizeitaktivitäten waren Jogging und Walking und sind dem Bereich der Ausdauersportarten zuzurechnen |
| Svatkova et al., 2015 | L | VG: $n = 40$ (10 ♀); KG: $n = 41$ (11 ♀), Altersspanne zwischen 18 und 48 Jahren; keine separate Analyse von Patienten (Schizophrenie) und gesunden Probanden | Fahrradergometrie vor und nach der Intervention (k.A. zum Protokoll); Ausdauerindizes: Leistung (W) bei Belastungsabbruch und maximale Sauerstoffaufnahme | sechsmonatige Intervention bestehend aus 2 TE à 1 h Training wöchentlich; Verhältnis zwischen Ausdauer- und Krafttrainingsinhalten 2:1 | DTI-Scans (3 T) prä- und post-Intervention; TBSS | signifikanter Interaktionseffekt (Gruppe x Zeit) der Ausdauerindizes; VG mit höheren FA-Werten im Corpus callosum, im linken Kortikospinaltrakt und im linken oberen Längsbündel, verglichen mit KG |

| Studie | D | Probanden | Methoden | | | Zusammenfassung der Ergebnisse |
|----------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | AD-/Fitness-Assessment | Intervention | MRT | |
| Malchow et al., 2016 | L | $n = 23$ (gesunde Probanden zwischen 18 und 60 Jahren; davon 21 mit MRT-Scan); keine inaktive Kontrollgruppe | Fahrradergometrischer Stufentest (25 W/3 min) vor und nach der Intervention; Ausdauerindex: PWC130 | Dreimonatige Intervention mit jeweils 3 TE à 30 min wöchentlich auf dem Fahrradergometer; Training mit kontinuierlicher Dauer-Intensität $2 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ Laktat | T1w-Scans bei 3 T (prä-Intervention, Zwischenmessung nach 6 Wochen, post-Intervention); VBM | signifikante Verbesserung der PWC130; keine signifikanten Effekte des Ausdauertrainings in der gesunden Kontrollgruppe nach 6 Wochen resp. 3 Monaten |
| Wagner et al., 2015 | L | gesunde, männliche Probanden; VG: $n = 17$ (25.0 ± 3.3 y); KG: $n = 17$ (23.7 ± 1.7 y) | Fahrradergometrischer Stufentest (50 W/3 min) vor und nach der Intervention; Ausdauerindizes: Leistung bei Belastungsabbruch (W_{\max}) und maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_{2\max}$) | Sechswöchige Intervention mit jeweils 3 TE à 60 min wöchentlich auf dem Fahrradergometer; Training mit kontinuierlicher Dauer-Intensität 85 % des Intervalls zwischen aerober und anaerober Schwelle ($77 \pm 9\%$ der $VO_{2\max}$) | T1w-Scans bei 3 T (prä-Intervention, post-Intervention); VBM, Volumetrie | signifikanter Interaktionseffekt (Gruppe x Zeit) der Ausdauerindizes; Volumetrie ergab eine durchschnittliche Abnahme von etwa 2 % (beschränkt auf die rechten hippocampalen Subfelder CA2/3, Subiculum und Gyrus dentatus; VBM (Gruppe x Zeit-Interaktion) bestätigt diesen Befund; zudem wird eine positive Korrelation der Veränderung der Ausdauerleistungsfähigkeit mit volumetrischen Strukturveränderungen im Bereich CA2/3 berichtet |
| Whiteman, Young, Budson, Stern & Schon, 2016 | Q | $n = 33$ (20 ♀), 21.1 ± 2.8 y | Laufbandtest (Bruce-Protokoll, $VO_{2\max}$ -Test) | / | T1w-Scan (3 T); VBM | ROI-Analyse: GMV im rechten entorhinalen Cortex korreliert positiv mit Fitness-Level; explorative whole-brain-Analyse: Assoziationen von GMV und Fitness-Level in diversen Arealen (Precuneus, Gyrus lingualis, Lobulus parietalis inferior, Gyrus occipitalis medius, visuelle Areale (BA 17 und BA 18), Gyrus temporalis medius und inferior, Cerebellum, Gyrus frontalis superior |

| Studie | D | Probanden | Methoden | | | Zusammenfassung der Ergebnisse |
|-----------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | AD-/Fitness-Assessment | Intervention | MRT | |
| Thomas et al., 2016) | L (c) | $n = 62$ (35 ♀), 33.7 ± 11.9 y; randomisierte Aufteilung der VP zur "exercise-first" oder "rest-first"-Bedingung | Fahrradergometrie vor und nach der Intervention (Steigerung alle 2 min, Inkrement berichtet); Ausdauerindex: $VO_2\max$ | Sechswöchige Intervention mit jeweils 5 TE à 30 min wöchentlich auf dem Fahrradergometer; Training mit kontinuierlicher Dauer-methode; Intensität zwischen 55% and 85% der age-predicted HR_{\max} | multimodales Imaging bei 3 T (prä-Intervention, post-Intervention, follow-up (6 Wochen) in der "exercise-first"-Bedingung; (9 verschiedene bildgebende Parameter für Hirnstruktur, Vaskularisierung und Diffusion) | signifikante Verbesserung der $VO_2\max$ durch Training; hippocampales Volumen temporär erhöht nach Beendigung der Intervention (kein Unterschied mehr zur follow-up-Messung); kombinierter z-Score der erfassten Imaging-Daten stützt die Annahme, dass der Volumenzunahme Prozesse der Myelinisierung zugrunde liegen |
| Williams et al., 2017 | Q | $n = 32$ (17 ♀) junge Erwachsene (21.0 ± 3.1 y) und $n = 29$ (15 ♀) ältere Erwachsene (63.7 ± 6.5 y) | Stufentest auf dem Laufband; Ausdauerindex: $VO_2\max$ | / | T1w-Scan (3 T); surface-based (cortical thickness) | Signifikante Altersgruppen x $VO_2\max$ -Interaktion in verschiedenen Regionen des Cortex (am stärksten im supramarginalen Gyrus). Follow-up Analysen zeigten, dass höhere $VO_2\max$ mit einem dickeren Cortex bei älteren und einem dünneren Cortex bei jüngeren VPN assoziiert ist |

Legende

AD - Ausdauer

BA - Brodmann's Areal

c - cross-over

D - Design

DTI- Diffusions-Tensor-Bildgebung

FA - Fraktionale Anisotropie

HF_{\max} - maximale Herzfrequenz

KG - Kontrollgruppe

L - Längsschnittstudie

MET - Metabolisches Äquivalent

PWC - Physical Working Capacity

Q - Querschnittstudie

T1w - T1-gewichtet

T2w - T2-gewichtet

T - Tesla (Einheit der magnetischen Flussdichte)

TE - Trainingseinheit

$VO_2\max$ - maximale Sauerstoffaufnahme

VG - Versuchsgruppe

GMV - Volumen der grauen Hirnsubstanz

Z - Zwillingstudie

Anhang 2: Supplementäre Materialien zur Querschnittstudie

Suppl.-Tabelle 2: Interkorrelationsmatrix der verschiedenen Verhaltensparameter der Querschnittstudie (Probanden des TIw-Datensatzes, $n = 75$). Aufgrund der nicht normalverteilten Daten sind Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman angegeben.

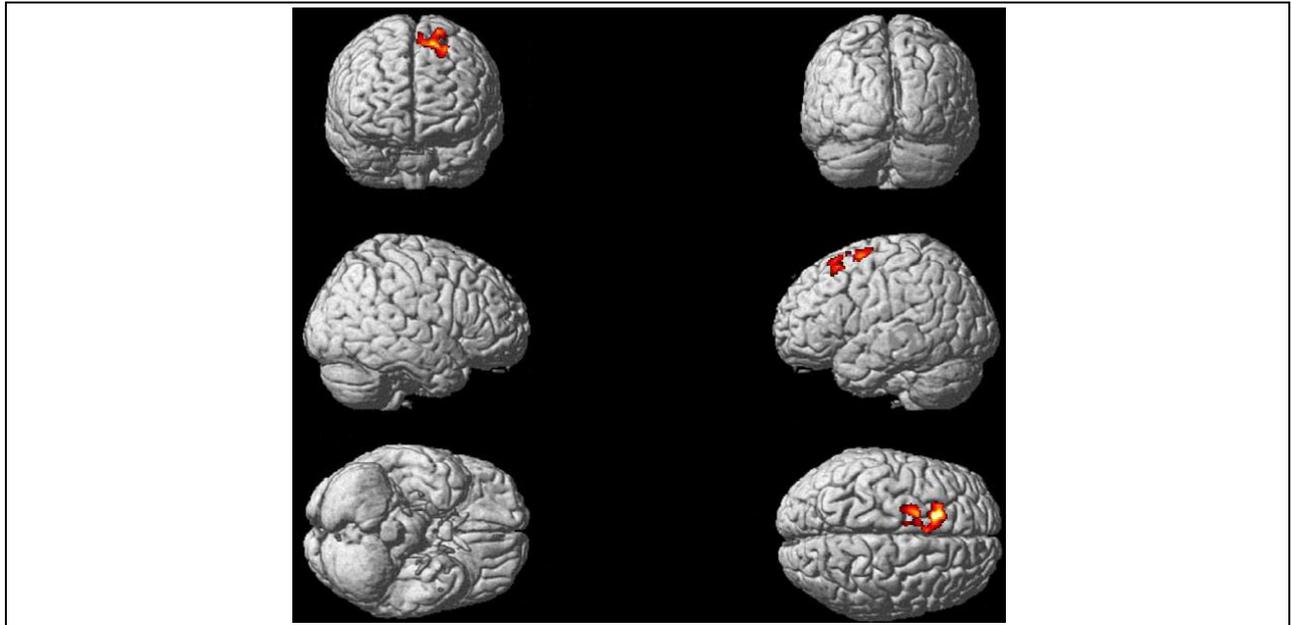
| | Initialeistung | Finalleistung | Bestwert | Leistungsverbesserung |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Initialeistung | 1 | $r_S = .76, p < .001$ | $r_S = .73, p < .001$ | $r_S = .27, p = .02$ |
| Finalleistung | $r_S = .76, p < .001$ | 1 | $r_S = .96, p < .001$ | $r_S = .79, p < .001$ |
| Bestwert | $r_S = .73, p < .001$ | $r_S = .96, p < .001$ | 1 | $r_S = .76, p < .001$ |
| Leistungsverbesserung | $r_S = .27, p = .02$ | $r_S = .79, p < .001$ | $r_S = .76, p < .001$ | 1 |

Suppl.-Tabelle 3: Interkorrelationsmatrix der verschiedenen Verhaltensparameter der Querschnittstudie (Probanden des DWI-Datensatzes, $n = 59$). Aufgrund der nicht normalverteilten Daten sind Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman angegeben.

| | Initialeistung | Finalleistung | Bestwert | Leistungsverbesserung |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Initialeistung | 1 | $r_S = .75, p < .001$ | $r_S = .72, p < .001$ | $r_S = .30, p = .02$ |
| Finalleistung | $r_S = .75, p < .001$ | 1 | $r_S = .95, p < .001$ | $r_S = .82, p < .001$ |
| Bestwert | $r_S = .72, p < .001$ | $r_S = .95, p < .001$ | 1 | $r_S = .78, p < .001$ |
| Leistungsverbesserung | $r_S = .30, p = .02$ | $r_S = .82, p < .001$ | $r_S = .78, p < .001$ | 1 |

Suppl.-Tabelle 4: Positive Zusammenhänge zwischen dem Baseline-GMV und den Verhaltensparametern Initialleistung, Bestleistung, Finalleistung und Leistungsverbesserung ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]).

| | Areal (Peak-Voxel) | Hemisphäre | Peak-Voxel (x y z) | z-Wert | k |
|-----------------------|----------------------------------|------------|--------------------|--------|------|
| Initialeistung | <i>Lobus parietalis superior</i> | r | 21 -69 54 | 3.88 | 783 |
| Bestleistung | <i>Gyrus frontalis inferior</i> | r | 42 44 -14 | 4.61 | 1192 |
| Finalleistung | <i>Gyrus frontalis inferior</i> | r | 42 44 -14 | 4.66 | 1316 |
| Leistungsverbesserung | <i>Gyrus frontalis inferior</i> | r | 42 44 -14 | 4.24 | 553 |
| | <i>Gyrus frontalis medius</i> | 1 | -26 21 55 | 4.08 | 645 |



Suppl.-Abbildung 1: Tendenziell positiver Zusammenhang zwischen dem Baseline-GMV und der Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingseinheit, korrigiert für den Einfluss der Initialleistung ($p < .005$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Suppl.-Tabelle 5 zu entnehmen.

Suppl.-Tabelle 5: Tendenziell positiver Zusammenhang zwischen dem Baseline-GMV und der Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingseinheit, korrigiert für den Einfluss der Initialleistung ($p < .005$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]).

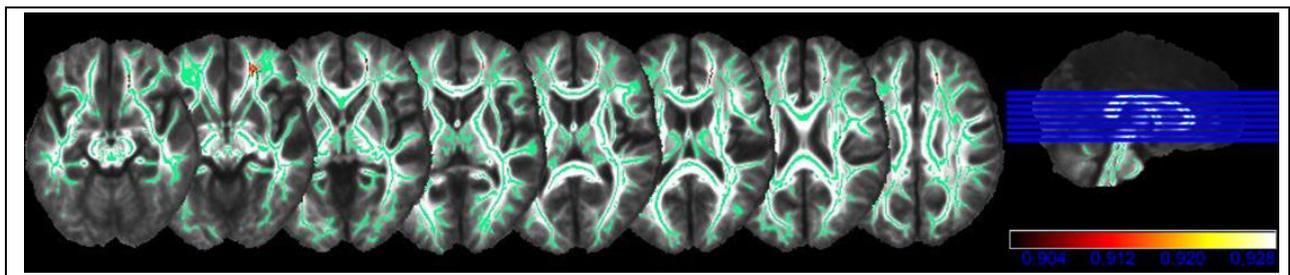
| Parameter | Areal (Peak-Voxel) | Hemisphäre | Peak-Voxel (x y z) | z-Wert | k |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|------------|--------------------|--------|------|
| Leistungsverbesserung, korr. für Initialleistung | <i>Gyrus frontalis medius</i> | 1 | -26 21 55 | 3.90 | 1954 |

Suppl.-Tabelle 6: Positive Zusammenhänge zwischen der Baseline-FA und den Verhaltensparametern Finalleistung und Leistungsverbesserung ($p < .05$, TFCE-korr.)

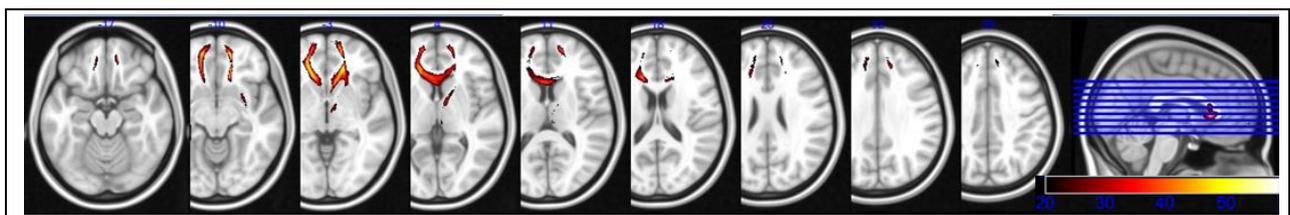
| | Index | Areal (Peak-Voxel) | Peak-Voxel (x y z) | Max. p-Wert (TFCE-korr.) | k |
|-----------------------|-------|------------------------|--------------------|--------------------------|----|
| Finalleistung | FA | <i>Forceps minor r</i> | 17 33 26 | 0.951 | 5 |
| | | <i>Forceps minor r</i> | 21 44 5 | 0.95 | 3 |
| Leistungsverbesserung | FA | <i>Forceps minor r</i> | 18 32 30 | 0.953 | 35 |

Suppl.-Tabelle 7: Tendenzielle Zusammenhänge zwischen der Baseline-FA und der Baseline- λ_{\perp} mit verschiedenen Verhaltensparametern ($p < .1$, TFCE-korr.). Richtung des Zusammenhangs positiv in der FA und negativ in der λ_{\perp} .

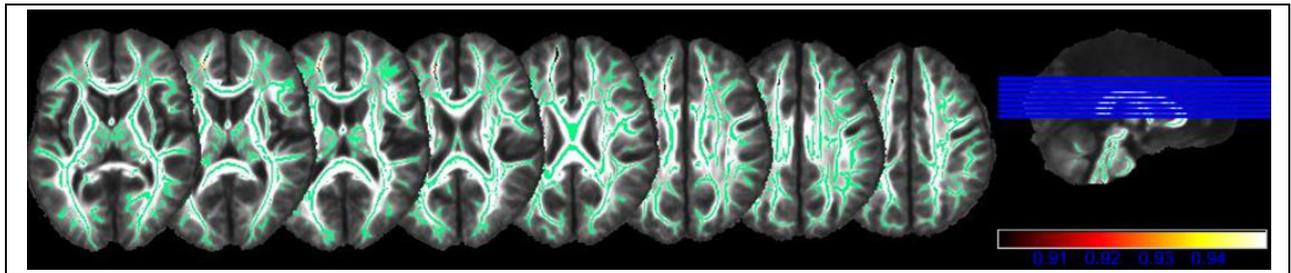
| | Index | Areal (Peak-Voxel) | Peak-Voxel (x y z) | Max. p-Wert (TFCE-korr.) | k |
|--------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------|--------------------|--------------------------|-----|
| Bestleistung | FA | <i>Forceps minor</i> r | 15 37 -11 | 0.918 | 368 |
| | | nicht klassifiziert/frontale weiße Substanz r | 28 19 34 | 0.9 | 7 |
| | | CST r | 29 -17 20 | 0.904 | 6 |
| Leistungsverbesserung | λ_{\perp} | <i>Forceps minor</i> l | -18 49 11 | 0.936 | 265 |
| | | <i>Forceps minor</i> r | 17 25 33 | 0.905 | 24 |
| Leistungsverbesserung, korr. für Initialleistung | FA | <i>Forceps minor</i> r | 18 31 31 | 0.911 | 38 |
| Leistungsverbesserung, korr. für Initialleistung | λ_{\perp} | <i>Forceps minor</i> l | -16 51 13 | 0.92 | 83 |
| | | <i>Forceps minor</i> l | -15 46 21 | 0.9 | 1 |



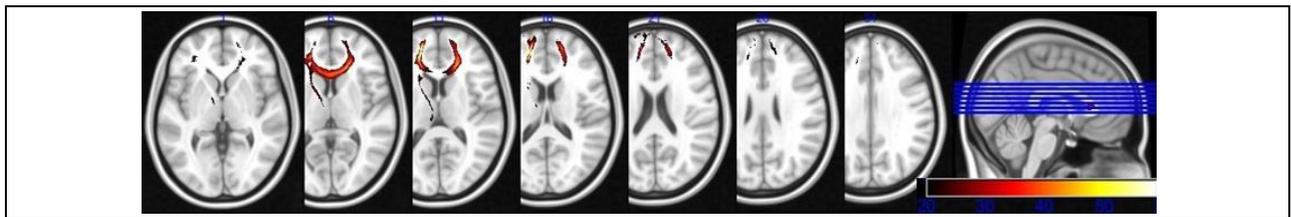
Suppl.-Abbildung 2: Tendenziell positiver Zusammenhang zwischen der Baseline-FA und der Bestleistung ($p < .1$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Suppl.-Tabelle 7 zu entnehmen.



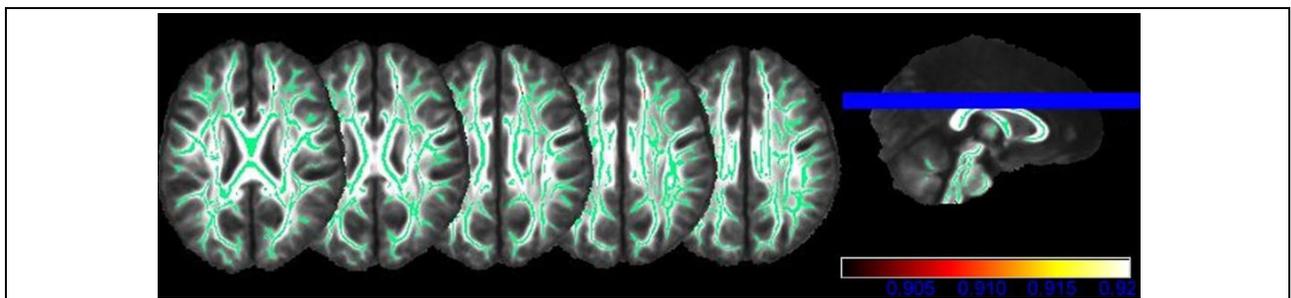
Suppl.-Abbildung 3: Ergebnisse der probabilistischen Traktographie der FA-Cluster der Bestleistung (Suppl.-Abbildung 2). Durch die Voxelintensitäten (Helligkeit der Farbgebung) wird die Anzahl der Probanden symbolisiert, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Gezeigt sind jedoch nur jene Pfade, die bei mindestens 1/3 der Probanden ($n = 20$) des Datensatzes präsent waren.



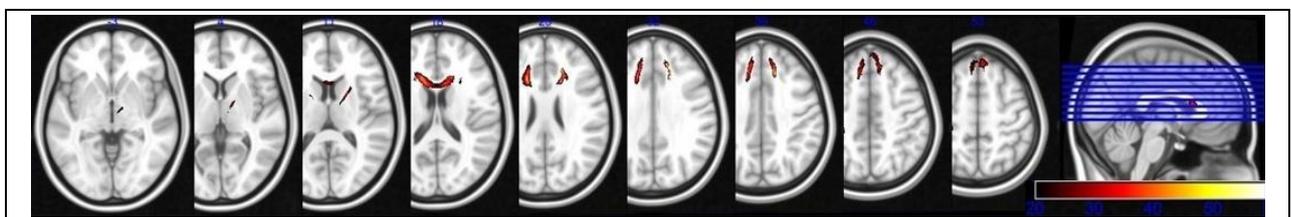
Suppl.-Abbildung 4: Tendenziell negativer Zusammenhang zwischen der Baseline- λ_{\perp} und der Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingseinheit ($p < .1$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Suppl.-Tabelle 7 zu entnehmen.



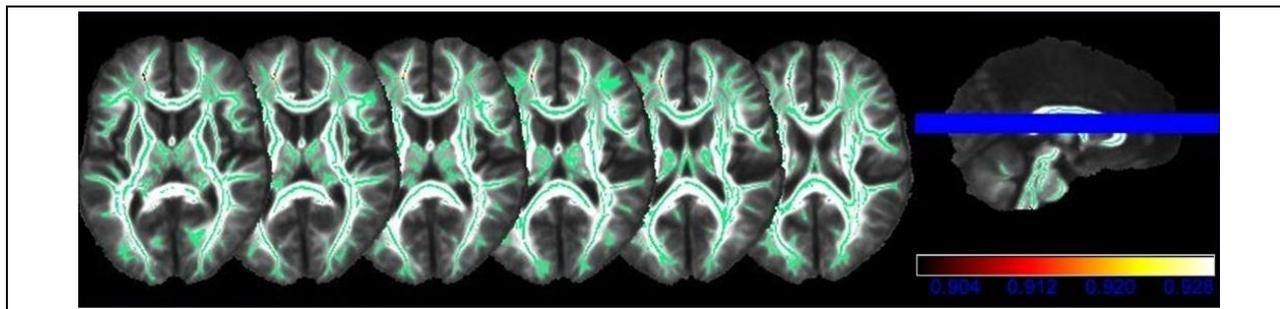
Suppl.-Abbildung 5: Ergebnisse der probabilistischen Traktographie der λ_{\perp} -Cluster der Leistungsverbesserung (Suppl.-Abbildung 4). Durch die Voxelintensitäten (Helligkeit der Farbgebung) wird die Anzahl der Probanden symbolisiert, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Gezeigt sind jedoch nur jene Pfade, die bei mindestens 1/3 der Probanden ($n = 20$) des Datensatzes präsent waren.



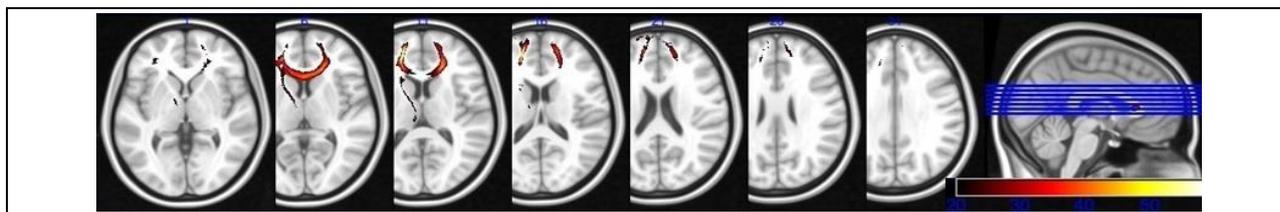
Suppl.-Abbildung 6: Tendenziell positiver Zusammenhang zwischen der Baseline-FA und der Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingseinheit, korrigiert für den Einfluss der Initialleistung ($p < .1$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Suppl.-Tabelle 7 zu entnehmen.



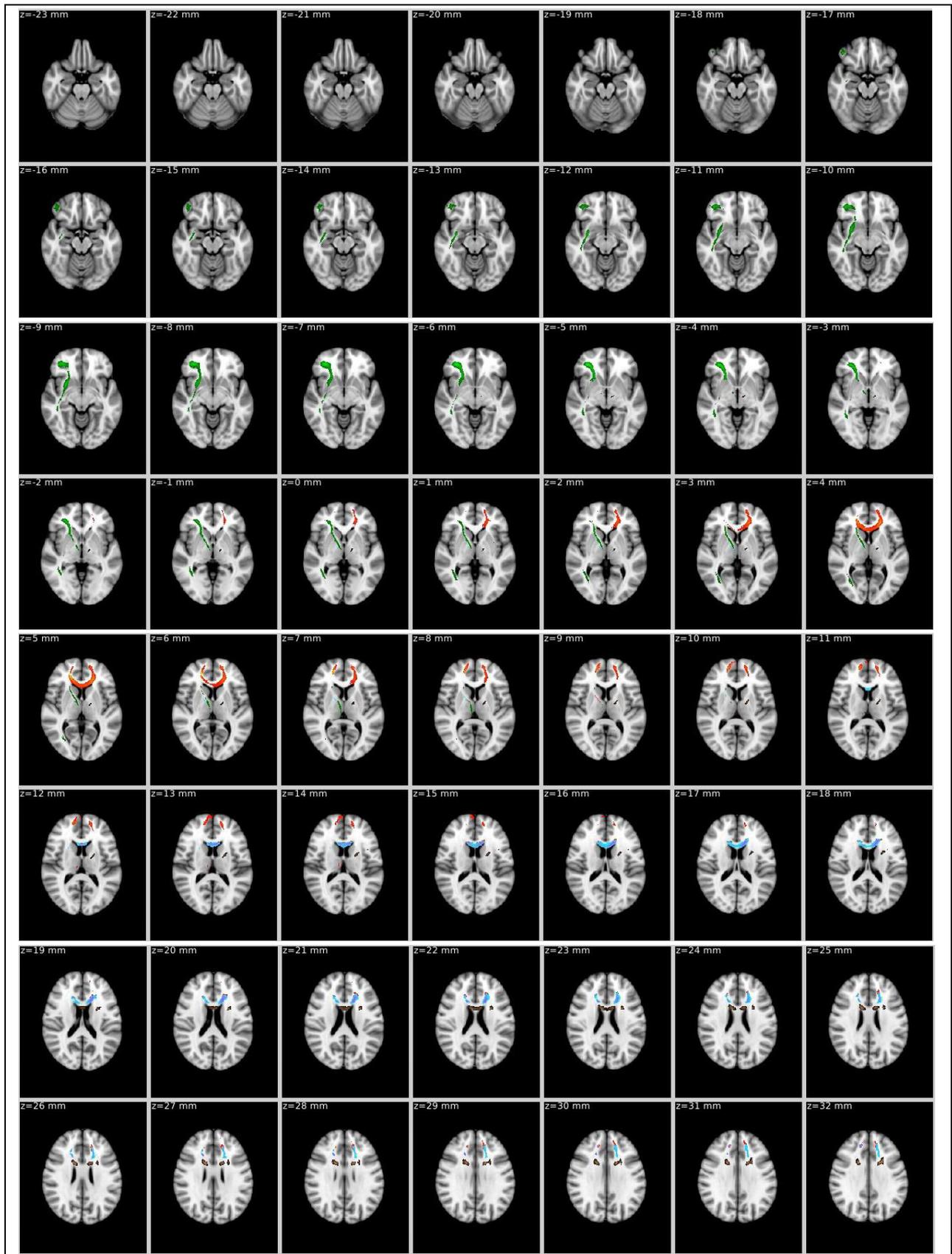
Suppl.-Abbildung 7: Ergebnisse der probabilistischen Traktographie des FA-Clusters der Leistungsverbesserung, korrigiert für den Einfluss der Initialleistung (Suppl.-Abbildung 6). Durch die Voxelintensitäten (Helligkeit der Farbgebung) wird die Anzahl der Probanden symbolisiert, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Gezeigt sind jedoch nur jene Pfade, die bei mindestens 1/3 der Probanden ($n = 20$) des Datensatzes präsent waren.

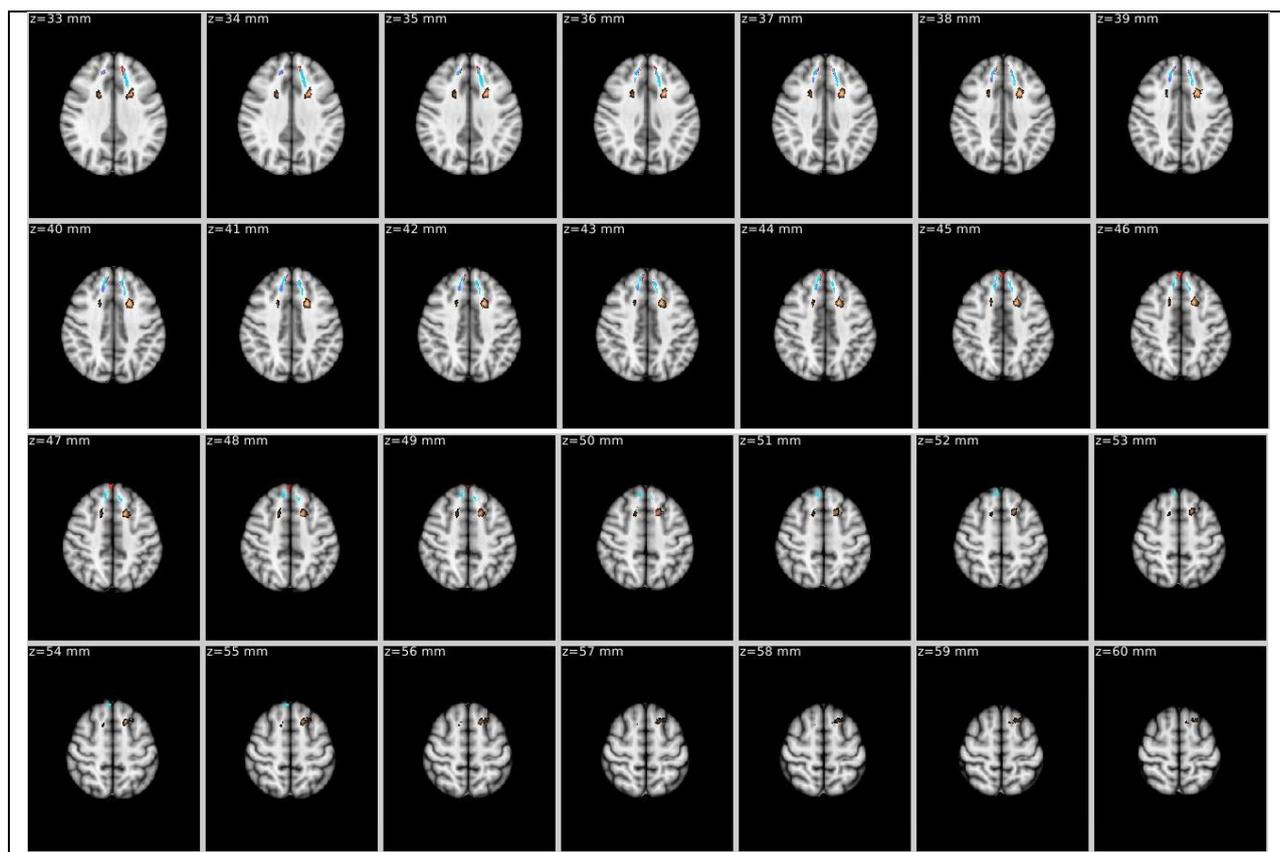


Suppl.-Abbildung 8: Tendenziell negativer Zusammenhang zwischen der Baseline- λ_{\perp} und der Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingseinheit, korrigiert für den Einfluss der Initialleistung ($p < .1$, TFCE-korr.). Detaillierte Cluster-Statistiken samt MNI-Koordinaten sind Suppl.-Tabelle 7 zu entnehmen.



Suppl.-Abbildung 9: Ergebnisse der probabilistischen Traktographie der λ_{\perp} -Cluster der Leistungsverbesserung, korrigiert für den Einfluss der Initialleistung (Suppl.-Abbildung 8). Durch die Voxelintensitäten (Helligkeit der Farbgebung) wird die Anzahl der Probanden symbolisiert, in denen ein bestimmter Voxel Teil des Streamline-Pfades war. Gezeigt sind jedoch nur jene Pfade, die bei mindestens 1/3 der Probanden ($n = 20$) des Datensatzes präsent waren.





Suppl.-Abbildung 10: Overlay verschiedener Ergebnisse der probabilistischen Traktographie. Rot-gelb: Positive Korrelation der FA mit der Leistungsverbesserung; blau: Positive Korrelation der FA mit der Finalleistung; kupferfarben: Positive Korrelation des GMV mit der Leistungsverbesserung (Cluster im IFG); Grün: Positive Korrelation des GMV mit der Leistungsverbesserung (Cluster im SFG). Anm.: Da der Peak-Voxel der GM-Befunde der Leistungsverbesserung sowie Best- und Finalleistung identisch war, wurde auf separate traktographische Analysen der letztgenannten Indizes verzichtet.

Anhang 3: Supplementäre Materialien zur Längsschnittstudie

Suppl.-Tabelle 8: Legende und Beschreibung der Regions of Interest (ROIs) der Längsschnittstudie in der grauen Hirnsubstanz.

| Kürzel | Quelle der ROI / Bemerkung | MNI-Koordinaten (x y z) | Region der MNI-Koordinate |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| GM_T_p_correl_1 | Taubert et al. (2010) / positive Korrelation zwischen Stabilometer-Leistung und GMV über den Trainingszeitraum | -29 61 -7 | superiorer orbitofrontaler Kortex links |
| GM_T_n_correl_1 | Taubert et al. (2010) / negative Korrelation zwischen Stabilometer-Leistung und GMV über den Trainingszeitraum | 27 26 -17 | inferiorer orbitofrontaler Kortex rechts |
| GM_T_n_correl_2 | - " - | -26 -41 -45 | <i>Cerebellum Lobulus VIII</i> links |
| GM_T_n_correl_3 | - " - | 63 -28 35 | <i>Gyrus supramarginalis</i> rechts |
| GM_T_n_correl_4 | - " - | 58 -60 5 | <i>Gyrus temporalis medius</i> rechts |
| GM_T_n_correl_5 | - " - | -40 -87 -2 | <i>Gyrus occipitalis inferior</i> links |
| GM_T_pred_1 | Taubert et al. (2010) / Prädiktion der Finalleistung positiv | 33 22 -32 | <i>Polus temporalis</i> rechts |
| GM_T_pred_2 | - " - | 49 -6 -7 | <i>Gyrus temporalis superior</i> rechts |
| GM_Q_init5 | Eigene Querschnittstudie / Korrelation der Baseline-GM mit der Initialleistung | 21 -69 54 | <i>Lobus parietalis superior</i> rechts |
| GM_Q_rate_ifg | Eigene Querschnittstudie / Korrelation der Baseline-GM mit Leistungsverbesserung, Finalleistung und Bestleistung ⁷² | 42 44 -14 | <i>Gyrus frontalis inferior</i> rechts |
| GM_Q_rate_sfg | Eigene Querschnittstudie / Korrelation der Baseline-GM mit Leistungsverbesserung | -26 21 55 | <i>Gyrus frontalis medius</i> links |
| GM_end_interact_ifg | Gruppe * Zeit-Interaktionseffekt der Ausdauerintervention (ROI-Analyse) | Bilaterale Maske des IFG aus dem aal-Atlas (SPM) | <i>Gyrus frontalis inferior</i> bilateral |
| GM_end_interact_mb | Gruppe * Zeit-Interaktionseffekt der Ausdauerintervention (explorative Analyse) | 8 -7 -15 | <i>Corpus mamillare</i> rechts |

⁷² Anmerkung: Für die Extrahierung und Mittelung der Daten wurde der Cluster der Leistungsverbesserung genutzt.

Suppl.-Tabelle 9: Legende und Beschreibung der Regions of Interest (ROIs) der Längsschnittstudie in der weißen Hirnsubstanz.

| Kürzel | Quelle der ROI / Bemerkung | MNI-Koordinaten | Region |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| FA_T_n_correl_1 | Taubert et al. (2010) / negative Korrelation zwischen Stabilometer-Leistung und FA über den Trainingszeitraum | -20 50 -8 | inferior präfrontal links |
| FA_T_n_correl_2 | - " - | -14 42 22 | dorsal präfrontal links |
| FA_T_n_correl_3 | - " - | 38 -40 28 | inferior parietal rechts |
| MD_T_n_correl_1 | Taubert et al. (2010) / negative Korrelation zwischen Stabilometer-Leistung und MD über den Trainingszeitraum | -6 -20 -14 | Hirnstamm links |
| MD_T_n_correl_2 | - " - | -20 6 36 | <i>Centrum semiovale anterior</i> |
| MD_T_n_correl_3 | - " - | 22 6 46 | <i>Centrum semiovale anterior</i> |
| MD_T_n_correl_4 | - " - | 26 -14 18 | <i>Capsula interna</i> |
| MD_T_p_correl_1 | Taubert et al. (2010) / positive Korrelation zwischen Stabilometer-Leistung und MD über den Trainingszeitraum | 58 -36 14 | inferior parietal |
| MD_T_p_correl_2 | - " - | 52 -8 -2 | superior temporal |
| L1_T_n_correl_1 | Taubert et al. (2010) / negative Korrelation zwischen Stabilometer-Leistung und $\lambda_{//}$ über den Trainingszeitraum | -24 60 -6 | ventral präfrontal links |
| L23_T_n_correl_1 | Taubert et al. (2010) / negative Korrelation zwischen Stabilometer-Leistung und λ_{\perp} über den Trainingszeitraum | -22 57 -2 | ventral präfrontal links |
| FA_Q_rate | Eigene Querschnittstudie / Korrelation der Baseline-FA mit der Leistungsverbesserung | 18 32 30 | <i>Forceps minor</i> rechts |
| FA_Q_term5 | Eigene Querschnittstudie / Korrelation der Baseline-FA mit der Finalleistung | 17 33 26 und 21 44 5 | <i>Forceps minor</i> rechts |

Suppl.-Tabelle 10: Deskriptive Statistik und Unterschiedsprüfung der Gruppen EXELEARN und EXEREST bzgl. demographischer, anthropometrischer und motorischer Variablen zu Baseline. Legende: PWC150/PWC170 - körperrgewichtsrelativierte Leistung (W/kg) bei einer fixen Herzfrequenz von 150 bzw. 170*min⁻¹ im PWC-Test; P₂/P₃ - körperrgewichtsrelativierte Leistung (W/kg) bei einem fixen Laktatwert von 2 bzw. 3 mmol*l⁻¹ im PWC-Test; BBO - Stabilometrie, Kondition beidbeiniger Stand, Augen geöffnet; BBZ - Stabilometrie, Kondition beidbeiniger Stand, Augen geschlossen; DBO - Stabilometrie, Kondition einbeiniger Stand mit dem dominanten Bein, Augen geöffnet; LOP - Totale Pfadlänge des COP; CA - Konfidenzareal des COP.

| Parameter | Statistik |
|------------------------------------------|----------------------------------------|
| Alter (y) | $U(16,15) = 110.0, z = -0.40, p = .71$ |
| Körperhöhe (m) | $t(29) = 0.26, p = .80$ |
| Körpergewicht (kg) | $t(29) = 0.22, p = .83$ |
| BMI (kg/cm ²) | $U(16,15) = 103.5, z = -0.65, p = .52$ |
| Lateralitätskoeffizient (Oldfield, 1971) | $U(16,15) = 99.0, z = -0.88, p = .42$ |
| PWC150 (W/kg) | $t(29) = -0.72, p = .48$ |
| PWC170 (W/kg) | $t(29) = -1.59, p = .12$ |
| IAS (W/kg) | $U(16,15) = 77.0, z = -1.70, p = .09$ |
| P ₂ (W/kg) | $t(29) = -1.78, p = .09$ |
| P ₃ (W/kg) | $U(16,15) = 74.0, z = -1.82, p = .07$ |
| BBO LOP (mm) | $t(29) = -0.34, p = .73$ |
| BBO CA (mm ²) | $U(16,15) = 115.0, z = -0.20, p = .86$ |
| BBZ LOP (mm) | $U(16,15) = 111.0, z = -0.36, p = .74$ |
| BBZ CA (mm ²) | $U(16,15) = 91.0, z = -1.15, p = .26$ |
| DBO LOP (mm) | $U(16,15) = 116.0, z = -0.16, p = .89$ |
| DBO CA (mm ²) | $U(16,15) = 87.0, z = -1.30, p = .20$ |

Suppl.-Tabelle 11: Deskriptive Statistik und Unterschiedsprüfung der Gruppen EXELEARN und EXEREST bzgl. des lokalen Volumens der grauen Substanz bzw. der FA in potentiell prädisponierenden Hirnregionen der Stabilometer-Aufgabe. Eine Legende der getesteten ROIs samt Koordinaten im stereotaktischen Raum ist Suppl.-Tabelle 8 und Suppl.-Tabelle 9 zu entnehmen.

| Parameter | Statistik |
|---------------------|---------------------------------------|
| GM_Q_init5 | $t(29) = 0.36, p = .72$ |
| GM_Q_rate_ifg | $t(29) = -0.12, p = .90$ |
| GM_Q_rate_sfg | $t(29) = -0.58, p = .57$ |
| GM_T_2010_predict_1 | $t(29) = -0.27, p = .79$ |
| GM_T_2010_predict_2 | $t(29) = 1.80, p = .08$ |
| FA_Q_rate | $t(29) = -0.71, p = .49$ |
| FA_Q_term5 | $U(16,15) = 93.0, z = -1.07, p = .30$ |

Suppl.-Tabelle 12: Deskriptive (Median und IQR) und within-group-Inferenzstatistik (Friedman-Test) der HRV-Parameter im Laufe des Interventionszeitraums (PWC = PWC-Test, TE = Nummer der Ausdauer-Trainingseinheit).

| EXELEARN (n = 15) | | | | | | | | | |
|-------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------|
| | PWC | TE1 | TE2 | TE3 | TE4 | TE5 | TE6 | TE7 | Friedman-Test |
| rMSSD | 19.73 (15.55) | 26.3 (19.73) | 32.64 (13.03) | 26.77 (16.45) | 29.75 (12.24) | 31.07 (21.23) | 30.99 (25.42) | 41.94 (21.13) | $\chi^2(7, n = 15) = 18.47, p = .01$ |
| HF _{RR} | $3.05 \cdot 10^{-2}$ ($2.20 \cdot 10^{-2}$) | $3.78 \cdot 10^{-2}$ ($1.75 \cdot 10^{-2}$) | $4.09 \cdot 10^{-2}$ ($1.43 \cdot 10^{-2}$) | $3.38 \cdot 10^{-2}$ ($1.74 \cdot 10^{-2}$) | $3.85 \cdot 10^{-2}$ ($1.72 \cdot 10^{-2}$) | $3.60 \cdot 10^{-2}$ ($3.18 \cdot 10^{-2}$) | $3.72 \cdot 10^{-2}$ ($2.89 \cdot 10^{-2}$) | $4.95 \cdot 10^{-2}$ ($1.84 \cdot 10^{-2}$) | $\chi^2(7, n = 15) = 10.96, p = .14$ |
| SDNN | 38.53 (26.35) | 44.74 (22.11) | 48.99 (20.60) | 42.83 (21.27) | 41.75 (15.73) | 46.26 (23.09) | 49.91 (28.91) | 56.02 (33.62) | $\chi^2(7, n = 14) = 10.02, p = .19$ |
| EXEREST (n = 15) | | | | | | | | | |
| | PWC | TE1 | TE2 | TE3 | TE4 | TE5 | TE6 | TE7 | Friedman-Test |
| rMSSD | 28.73 (26.23) | 25.58 (19.61) | 27.63 (27.40) | 27.75 (20.86) | 35.34 (34.36) | 34.32 (22.66) | 27.05 (12.97) | 32.50 (11.08) | $\chi^2(7, n = 14) = 5.20, p = .64$ |
| HF _{RR} | $3.54 \cdot 10^{-2}$ ($2.81 \cdot 10^{-2}$) | $2.81 \cdot 10^{-2}$ ($2.83 \cdot 10^{-2}$) | $3.52 \cdot 10^{-2}$ ($4.05 \cdot 10^{-2}$) | $3.26 \cdot 10^{-2}$ ($3.45 \cdot 10^{-2}$) | $3.98 \cdot 10^{-2}$ ($2.50 \cdot 10^{-2}$) | $4.07 \cdot 10^{-2}$ ($2.88 \cdot 10^{-2}$) | $3.37 \cdot 10^{-2}$ ($2.35 \cdot 10^{-2}$) | $4.15 \cdot 10^{-2}$ ($2.35 \cdot 10^{-2}$) | $\chi^2(7, n = 14) = 4.10, p = .77$ |
| SDNN | 54.09 (32.36) | 38.53 (27.72) | 47.72 (42.12) | 43.85 (35.46) | 51.33 (45.52) | 44.71 (26.74) | 44.32 (21.59) | 49.95 (20.53) | $\chi^2(7, n = 14) = 4.95, p = .43$ |
| Gesamt (n = 30) | | | | | | | | | |
| | PWC | TE1 | TE2 | TE3 | TE4 | TE5 | TE6 | TE7 | Friedman-Test |
| rMSSD | 26.38 (20.06) | 25.76 (19.00) | 31.56 (15.48) | 26.77 (17.43) | 30.58 (13.12) | 33.15 (23.09) | 28.60 (20.43) | 33.56 (19.52) | $\chi^2(7, n = 29) = 12.56, p = .08$ |
| HF _{RR} | $3.23 \cdot 10^{-2}$ ($1.93 \cdot 10^{-2}$) | $3.50 \cdot 10^{-2}$ ($2.20 \cdot 10^{-2}$) | $3.84 \cdot 10^{-2}$ ($1.82 \cdot 10^{-2}$) | $3.38 \cdot 10^{-2}$ ($1.94 \cdot 10^{-2}$) | $3.85 \cdot 10^{-2}$ ($2.17 \cdot 10^{-2}$) | $3.83 \cdot 10^{-2}$ ($3.00 \cdot 10^{-2}$) | $3.46 \cdot 10^{-2}$ ($2.54 \cdot 10^{-2}$) | $4.19 \cdot 10^{-2}$ ($2.01 \cdot 10^{-2}$) | $\chi^2(7, n = 29) = 10.17, p = .18$ |
| SDNN | 43.43 (26.58) | 42.90 (25.52) | 48.99 (25.53) | 43.85 (26.23) | 44.22 (28.45) | 45.14 (23.89) | 47.01 (28.79) | 53.33 (30.75) | $\chi^2(7, n = 28) = 9.37, p = .23$ |

Suppl.-Tabelle 13: GRUPPE*ZEIT-Interaktionseffekt (ungerichteter F-Kontrast) ausdauerinduzierter Strukturveränderungen der grauen Substanz ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $k > 100$ [Cluster-extent]).

| Areal (Peak-Voxel) | Hemisphäre | Peak-Voxel (x y z) | z-Wert | k |
|--------------------|------------|--------------------|--------|-----|
| Corpus mamillare | r | 8 -7 -15 | 4.35 | 134 |

Suppl.-Tabelle 14: Partialkorrelation zwischen der Veränderung der grauen Substanz (Scan 1 zu Scan 2, in %) mit der Lernrate (korrigiert für den Einfluss von Alter, Geschlecht und Ausgangsniveau der Fertigkeit) in potentiell verhaltensrelevanten Arealen. Eine detaillierte Legende der überprüften ROIs ist Suppl.-Tabelle 8 zu entnehmen.

| ROI | Partialkorrelation mit der Lernrate |
|---------------------|---------------------------------------|
| GM_T_p_correl_1 | $r = -.29, p = .14$ |
| GM_T_n_correl_1 | $r = .24, p = .21$ |
| GM_T_n_correl_2 | $r = .01, p = .96$ |
| GM_T_n_correl_3 | $r = -.14, p = .48$ |
| GM_T_n_correl_4 | $r = -.03, p = .87$ |
| GM_T_n_correl_5 | $r = -.37, p = .051$ |
| GM_T_pred_1 | $r = -.02, p = .92$ |
| GM_T_pred_2 | $r = -.37, p = .05$ |
| GM_Q_init5 | $r = .14, p = .49$ |
| GM_Q_rate_ifg | $r = 0.47, p = .01$ |
| GM_Q_rate_sfg | $r = -.23, p = .24$ |
| GM_end_interact_ifg | $r = -.21, p = .28$ |
| GM_end_interact_mb | $r = .21, p = .30$ |

Suppl.-Tabelle 15: Partialkorrelation zwischen der Veränderung der DTI Skalarindizes (Scan 1 zu Scan 2, in %) mit der Lernrate (korrigiert für den Einfluss von Alter, Geschlecht und Ausgangsniveau der Fertigkeit) in potentiell verhaltensrelevanten Arealen. Eine detaillierte Legende der überprüften ROIs ist Suppl.-Tabelle 9 zu entnehmen.

| | Partialkorrelation mit der Lernrate | | | |
|------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| | FA | MD | λ_{\parallel} | λ_{\perp} |
| FA_T_n_correl_1 | $r = .28, p = .15$ | $r = .34, p = .08$ | $r = -.10, p = .61$ | $r = -.40, p = .04$ |
| FA_T_n_correl_2 | $r = .27, p = .16$ | $r = -.43, p = .02$ | $r = -.08, p = .68$ | $r = -.37, p = .05$ |
| FA_T_n_correl_3 | $r = .01, p = .95$ | $r = -.15, p = .46$ | $r = -.15, p = .44$ | $r = -.03, p = .89$ |
| MD_T_n_correl_1 | $r = .11, p = .59$ | $r = -.35, p = .07$ | $r = -.33, p = .09$ | $r = -.32, p = .10$ |
| MD_T_n_correl_2 | $r = .29, p = .13$ | $r = -.19, p = .33$ | $r = -.01, p = .98$ | $r = -.27, p = .16$ |
| MD_T_n_correl_3 | $r = -.19, p = .33$ | $r = -.14, p = .49$ | $r = -.08, p = .69$ | $r = -.15, p = .44$ |
| MD_T_n_correl_4 | $r = .14, p = .48$ | $r = -.37, p = .052$ | $r = -.24, p = .22$ | $r = -.23, p = .25$ |
| MD_T_p_correl_1 | <i>Sphere nicht auf dem Skeleton</i> | | | |
| MD_T_p_correl_2 | $r = .01, p = .96$ | $r = -.19, p = .34$ | $r = -.10, p = .60$ | $r = -.09, p = .64$ |
| L1_T_n_correl_1 | $r = .23, p = .24$ | $r = -.08, p = .69$ | $r = .15, p = .43$ | $r = -.16, p = .41$ |
| L23_T_n_correl_1 | $r = -.08, p = .70$ | $r = .03, p = .86$ | $r = -.03, p = .89$ | $r = .07, p = .71$ |
| FA_Q_rate | $r = .02, p = .91$ | $r = -.11, p = .59$ | $r = -.05, p = .81$ | $r = -.09, p = .64$ |
| FA_Q_term5 | $r = -.01, p = .97$ | $r = -.39, p = .04$ | $r = -.23, p = .23$ | $r = -.13, p = .50$ |

Suppl.-Tabelle 16: Zusammenhänge zwischen der Veränderung diverser Diffusionsparameter (Scan 1 zu Scan 2, in %) und der Lernrate mittels explorativer Ganzhirnanalyse ($p < .05$, TFCE-korr.).

| Richtung des Zusammenhangs | Index | Wahrscheinlichste Trakte im Cluster ⁷³ | Peak-Voxel (x y z) | Max. p-Wert (TFCE-korr.) | k |
|----------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|-------|
| positiv | FA | <i>Corpus callosum (Truncus), Fasciculus longitudinalis superior l, CST l</i> | -19 -14 44 | 0.959 | 1614 |
| | | <i>Fasciculus occipitofrontalis r, Cingulum r, Fasciculus longitudinalis inferior r,</i> | 16 -64 45 | 0.967 | 1060 |
| | | <i>Fasciculus occipitofrontalis l, Fasciculus longitudinalis inferior l</i> | -20 -60 48 | 0.967 | 819 |
| | | CST r | 20 -18 43 | 0.957 | 269 |
| | | nicht genau klassifizierbar/ subgyrale weiße Substanz r (im Bereich von BA 44) | -35 18 20 | 0.951 | 8 |
| | | <i>Cingulum l</i> | -17 -47 30 | 0.95 | 5 |
| negativ | MD | <i>Fasciculus occipitofrontalis r, Forceps minor, Radiatio anterior thalami r, Fasciculus longitudinalis superior r, CST r</i> | 28 35 5 | 0.987 | 10046 |
| | | <i>Fasciculus occipitofrontalis l, Fasciculus uncinatus l, Radiatio anterior thalami l, Fasciculus longitudinalis superior l, Forceps minor</i> | -33 1 22 | 0.978 | 3521 |
| | | <i>Forceps minor, Cingulum l, Radiatio anterior thalami l</i> | -15 32 21 | 0.959 | 500 |
| | | <i>Forceps minor, Cingulum l, Radiatio anterior thalami l, Fasciculus occipitofrontalis l</i> | -18 45 9 | 0.953 | 80 |
| | | <i>Forceps minor</i> | -16 47 -9 | 0.95 | 6 |
| | | <i>Forceps minor</i> | -15 57 6 | 0.95 | 4 |
| | λ_{\perp} | <i>Fasciculus occipitofrontalis bilateral, Forceps minor, Radiatio anterior thalami bilateral, Fasciculus longitudinalis superior bilateral, CST bilateral</i> | 28 34 8 | 0.989 | 22157 |

⁷³ Bestimmt mit den in FSL implementierten Atlanten *JHU Tractography Atlas* und *Jülich Histological Atlas*.

Suppl.-Tabelle 17: Partialkorrelation zwischen der Veränderung der grauen Substanz (Scan 2 zu Scan 5, in %) mit der Lernrate (korrigiert für den Einfluss von Alter, Geschlecht und Ausgangsniveau der Fertigkeit) in potentiell verhaltensrelevanten Arealen. Eine detaillierte Legende der überprüften ROIs ist Suppl.-Tabelle 8 zu entnehmen.

| ROI | Partialkorrelation mit der Lernrate |
|---------------------|--------------------------------------|
| GM_T_p_correl_1 | $r = .09, p = .65$ |
| GM_T_n_correl_1 | $r = -.01, p = .96$ |
| GM_T_n_correl_2 | $r = -.07, p = .71$ |
| GM_T_n_correl_3 | $r = .08, p = .69$ |
| GM_T_n_correl_4 | $r = .28, p = .15$ |
| GM_T_n_correl_5 | $r = .19, p = .32$ |
| GM_T_pred_1 | $r = .05, p = .82$ |
| GM_T_pred_2 | $r = .48, p = .01$ |
| GM_Q_init5 | $r = .12, p = .56$ |
| GM_Q_rate_ifg | $r = .25, p = .20$ |
| GM_Q_rate_sfg | $r = .25, p = .20$ |
| GM_end_interact_ifg | $r = .19, p = .33$ |
| GM_end_interact_mb | $r = .05, p = .78$ |

Suppl.-Tabelle 18: Partialkorrelation zwischen der Veränderung der DTI Skalarindizes (Scan 2 zu Scan 5, in %) mit der Lernrate (korrigiert für den Einfluss von Alter, Geschlecht und Ausgangsniveau der Fertigkeit) in potentiell verhaltensrelevanten Arealen. Eine detaillierte Legende der überprüften ROIs ist Suppl.-Tabelle 9 zu entnehmen.

| | Partialkorrelation mit der Lernrate | | | |
|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| | FA | MD | λ_{\parallel} | λ_{\perp} |
| FA_T_n_correl_1 | $r = -.16, p = .42$ | $r = .30, p = .12$ | $r = .06, p = .77$ | $r = .29, p = .13$ |
| FA_T_n_correl_2 | $r = -.11, p = .58$ | $r = .01, p = .94$ | $r = -.07, p = .71$ | $r = .10, p = .63$ |
| FA_T_n_correl_3 | $r = .20, p = .30$ | $r = .08, p = .70$ | $r = .30, p = .11$ | $r = -.14, p = .49$ |
| MD_T_n_correl_1 | $r = -.11, p = .58$ | $r = .34, p = .07$ | $r = .28, p = .15$ | $r = .26, p = .18$ |
| MD_T_n_correl_2 | $r = -.14, p = .49$ | $r = -.08, p = .68$ | $r = -.26, p = .18$ | $r = .07, p = .72$ |
| MD_T_n_correl_3 | $r = .26, p = .18$ | $r = -.10, p = .63$ | $r = .05, p = .79$ | $r = -.22, p = .25$ |
| MD_T_n_correl_4 | $r = -.26, p = .18$ | $r = .03, p = .86$ | $r = -.19, p = .34$ | $r = .13, p = .50$ |
| MD_T_p_correl_1 | <i>Sphere nicht auf dem Skeleton</i> | | | |
| MD_T_p_correl_2 | $r = .29, p = .14$ | $r = .39, p = .04$ | $r = .41, p = .03$ | $r = .06, p = .77$ |
| L1_T_n_correl_1 | $r = -.12, p = .53$ | $r = .07, p = .73$ | $r = -.05, p = .80$ | $r = .08, p = .69$ |
| L23_T_n_correl_1 | $r = .01, p = .96$ | $r = -.02, p = .90$ | $r = .03, p = .89$ | $r = -.06, p = .76$ |
| FA_Q_rate | $r = .02, p = .92$ | $r = -.11, p = .57$ | $r = -.09, p = .64$ | $r = -.05, p = .81$ |
| FA_Q_term5 | $r = .07, p = .74$ | $r = .31, p = .11$ | $r = .29, p = .13$ | $r = .09, p = .66$ |

Suppl.-Tabelle 19: Positiver Zusammenhang zwischen der Veränderung des GMV (Scan 2 zu Scan 5, in %) und der Lernrate mittels explorativer Ganzhirnanalyse ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]).

| Areal (Peak-Voxel) | Hemisphäre | Peak-Voxel (mm) | z-Wert | k |
|---------------------------|-------------------|------------------------|---------------|----------|
| <i>Hippocampus</i> | r | 24 -22 -17 | 4.46 | 645 |

Suppl.-Tabelle 20: Positiver Zusammenhang zwischen den strukturellen Veränderungen in der grauen Hirnsubstanz und den individuellen Leistungsverbesserungen in der Stabilometer-Aufgabe über vier MRT-Messzeitpunkte (Scan 2 bis Scan 5) ($p < .001$ uncorr. [Voxel-Level], $p < .05$ FWE-korr. [Cluster-Level]).

| Areal (Peak-Voxel) | Hemisphäre | Peak-Voxel (mm) | z-Wert | k |
|---------------------------------|-------------------|------------------------|---------------|----------|
| <i>Gyrus frontalis superior</i> | r | -16 30 51 | 5.89 | 685 |

Lebenslauf

Persönliche Angaben

| | |
|---------------|---------------------------------------|
| Name | Nico Lehmann |
| Geburtsdatum | 12.06.1989 |
| Geburtsort | Rodewisch/V. |
| Familienstand | ledig |
| Anschrift | Ernst-Uebel-Str. 2, 08248 Klingenthal |
| E-Mail | nico.lehmann@hotmail.de |

Schulbildung

| | |
|-----------|--------------------------------------------------|
| 1996-2000 | Sigmund-Jähn-Grundschule Klingenthal |
| 2000-2008 | Skisportgymnasium Klingenthal; Abschluss: Abitur |

Studium

| | |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10/2008-9/2011 | Studium polyvalenter Bachelor Lehramt an der Universität Leipzig, Fächer Sport und Geschichte; Abschluss: Bachelor of Arts (B.A.) |
| 10/2011-11/2013 | Studium Master für das höhere Lehramt an Gymnasien an der Universität Leipzig, Fächer Sport und Geschichte; Abschluss: Master of Education (M.Ed.) |
| Seit 04/2014 | Doktorand an der Sportwissenschaftlichen Fakultät der Universität Leipzig und am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig |

Beruflicher Werdegang

| | |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10/2013-12/2014 | Wissenschaftliche Hilfskraft (bis 06/2014) und Wissenschaftlicher Mitarbeiter (ab 06/2014) in der Nachwuchsforschergruppe "Motorische Schnelligkeit und Kognition", Institut für Allgemeine Bewegungs- und Trainingswissenschaft, Universität Leipzig (Projektleitung: Prof. Dr. Maren Witt/ Prof. Dr. Jürgen Krug) |
| 01/2015-12/2016 | Wissenschaftlicher Mitarbeiter (Doktorandenstelle) am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig (Betreuer: Dr. Marco Taubert) |
| Seit 01/2017 | Wissenschaftlicher Mitarbeiter im SNF-Projekt "Neural adaptations in response to long-term balance learning in young and old: Behavioural, structural, functional and neurophysiological differences", Université de Fribourg, CH (Projektleitung: Prof. Dr. Wolfgang Taube) |

Wissenschaftliche Auszeichnungen

- 2013 Meinel-Preis für die beste wissenschaftliche Leistung des wissenschaftlichen Wettstreits der Studenten und des wissenschaftlichen Nachwuchses (Sportwissenschaftliche Fakultät, Universität Leipzig)
- 2015 Zweiter Platz beim wissenschaftlichen Wettstreit der Studenten und des wissenschaftlichen Nachwuchses, Kategorie wissenschaftlicher Nachwuchs (Sportwissenschaftliche Fakultät, Universität Leipzig)

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Zeitschriftenbeiträge

Lehmann, N. (2013). Auswirkung einer intensiven Ausdauerbelastung auf die Konsolidierung motorischer Gedächtnisinhalte: Ergebnisse einer Pilotstudie. *Leipziger Sportwissenschaftliche Beiträge*, 54 (2), S. 129-144.

Lehmann, N. (2015). Bedeutung der individuellen Prädisposition für die Akquisition einer komplexen motorischen Fertigkeit: Skizzierung eines Forschungsvorhabens und Implikationen für die Untersuchung motorischer Lernprozesse. *Leipziger Sportwissenschaftliche Beiträge*, 56 (2), 168-177.

Taubert, M., Villringer, A. & Lehmann, N. (2015). Endurance Exercise as an "Endogenous" Neuro-enhancement Strategy to Facilitate Motor Learning. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 692. doi: 10.3389/fnhum.2015.00692.

Buchkapitel

Lehmann, N. & Taubert, M. (in press). Exercise and motor learning. In H. Budde & M. Wegner (Eds.), *Exercise and Mental Health. Neurobiological Mechanisms*. New York, NY: CRC Press.

Beiträge in Tagungsbänden

Lehmann, N., Tolentino Castro, J. W., Fritz, T. H., Ragert, P., Villringer, A. & Taubert, M. (2016). Correlation of Baseline Brain Structure With Subsequent Complex Motor Skill Acquisition. In J. Wiemeyer & A. Seyfarth (Hrsg.), *Human Movement and Technology. Book of abstracts - 11th joint dvs Conference on Motor Control & Learning, Biomechanics & Training, 28 - 30 September 2016 in Darmstadt* (S. 69-71). Herzogenrath: Shaker.

Versicherung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Dr. Marco Taubert

Prof. Dr. Jürgen Krug

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht worden.

Leipzig, den 08.06.2017

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'N. Lehmann', written in a cursive style.

Nico Lehmann

**Hirnstrukturelle Korrelate der Beeinflussung motorischer Lernprozesse
durch eine neuromodulatorische Voraktivierung**

Quer- und Längsschnittstudie

Thesen

zur

DISSERTATION

vorgelegt

von

Nico Lehmann, M.Ed.

an der Sportwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Leipzig

Ausgangslage, Problemstellung und Ziele der Arbeit

- In zahlreichen Kontexten wie Leistungs-, Gesundheits-, Freizeit-, Schul- oder Rehabilitationssport werden ständig Fertigkeiten neu gelernt, stabilisiert oder vervollkommnet. Zudem bestehen in den meisten der genannten Anwendungsfelder Anforderungen an eine hohe zeitliche Ökonomie und Effizienz des Lernprozesses.
- Ausdauerinterventionen gelten als eine vielversprechende Interventionsstrategie, um im Gehirn günstige Voraussetzungen für zukünftige motorische Lernprozesse zu schaffen. Allerdings ist festzustellen, dass gegenwärtig nur wenige experimentelle Untersuchungen zu diesem Zusammenhang vorliegen und erheblicher Forschungsbedarf besteht. Insbesondere sind die neurobiologischen Wirkmechanismen der Interaktion von Ausdauerinterventionen und motorischem Lernen kaum erforscht.
- Vorliegende Arbeit will daher einen Beitrag zu den Fragen leisten, *ob* und *über welche Mechanismen* Ausdauerinterventionen motorische Lernprozesse beeinflussen. Zur Erreichung dieses Ziels wurden eine *Querschnitt-* sowie eine *Längsschnittstudie* komplementär eingesetzt. In beiden Studien wurden einheitlich eine etablierte Aufgabe zur Erfassung motorischer Lernprozesse (Stabilometer) sowie nichtinvasive Verfahren der strukturellen Magnetresonanztomographie des Gehirns (T1-gewichtete [T1w] und diffusionsgewichtete Bildgebung [DWI]) als Hauptmethoden genutzt.
- Der Nexus zwischen beiden Teilstudien ist zweierlei.
 - Mit der Querschnittstudie soll ein Beitrag zur Aufklärung struktureller neuronaler Mechanismen der zu lernenden Fertigkeit geleistet werden. Wenn bekannt ist, in welchen Regionen des Gehirns die Struktur der grauen oder weißen Substanz mit Leistungsparametern in der motorischen Fertigkeit assoziiert ist, so können gerichtete Hypothesen darüber formuliert werden, in welchen Regionen des Gehirns die neuromodulatorische Voraktivierung wirksam werden könnte.
 - Es ist anzunehmen, dass in der experimentellen Situation der Längsschnittstudie die initialen Prädispositionen der Lernenden mit dem späteren Lernerfolg interagieren. Somit könnten die im Zuge des Lernprozesses erhobenen Verhaltens- und MRT-Daten nicht nur ein Produkt des (erwünschten) Wirkens des experimentellen Faktors, sondern auch der vor dem Lernprozess vorhandenen individuellen Prädispositionen der Lerner sein. Sind jedoch neurostrukturelle Korrelate der Aufgabe bekannt, so ist es möglich, die Gruppen in der Längsschnittstudie gezielt hinsichtlich relevanter interindividueller Baseline-Unterschiede zu untersuchen.

Ausgewählte Theoriepositionen

- Zahlreiche Studien am Tiermodell sowie am Menschen demonstrieren, dass sich das Gehirn auf molekularer, zellulärer und makrostruktureller Ebene an Umweltreize anpassen kann. Lern- und ausdauerinduzierte Plastizität teilen dabei ähnliche Mechanismen im Gehirn, darunter die regulative Beteiligung bestimmter Nervenwachstumsfaktoren und weiterer plastizitätsrelevanter Gene sowie gewisse neuronale und nicht-neuronale morphologische Adaptationen. Basierend auf diesen Überschneidungen wird angenommen, dass Ausdauertraining ein potentielles Mittel ist, um optimale Voraussetzungen für nachfolgende lerninduzierte motorische Neuroplastizität zu schaffen. Die wenigen vorliegenden Verhaltensstudien zum Zusammenhang zwischen Ausdauerbelastungen und motorischen Lernprozessen weisen ebenfalls in diese Richtung.
- Eine zentrale Prämisse der Arbeit ist das bidirektionale Verhältnis zwischen Hirnstruktur und motorischem Lernen.
 - Einerseits beeinflusst und begrenzt die gegebene Hirnstruktur *vor* dem Beginn der aktiven Lerntätigkeit den gegenwärtig möglichen *Bereich der flexiblen Anpassung*, also der unmittelbaren *Reorganisationsfähigkeit* des Gehirns an einen Umweltreiz. Damit geht zumindest potentiell auch eine Begrenzung der gegenwärtig möglichen behavioralen *Leistung* einher.
 - Andererseits zeichnet sich das Gehirn durch seine enorme Anpassungsfähigkeit (*Plastizität*) an Umweltreize aus.
- Die weitere wichtige Annahme ist, dass eine neuromodulatorische Voraktivierungsstrategie (Ausdauerintervention) über bestimmte Signalkaskaden das motorische Lernen bzw. die motorische Lernfähigkeit beeinflussen kann. In der Arbeit wird ein Mechanismus vorgeschlagen, nach dem das Stoffwechselintermediat Laktat als Mediator und Modulator der Neuroplastizität fungiert. Das bei hinreichend intensiven Ausdauerbelastungen vermehrt gebildete Laktat kann demnach über Monocarboxylat-Transporter (MCT) aus dem Muskel geshuttelt werden und in diversen Zielgeweben, darunter dem Gehirn, ebenfalls über MCTs wieder aufgenommen werden. Im Gehirn kann Laktat verschiedene neuroplastisch bedeutsame Funktionen einnehmen, darunter die vermehrte Expression von Nervenwachstumsfaktoren wie BDNF oder anderer plastizitätsrelevanter Gene sowie metabolische Funktionen. Letztgenannte Aspekte könnten sich wiederum positiv auf zukünftige neuroplastische Prozesse im Gehirn auswirken.
- Basierend auf den vermuteten Wirkzusammenhängen zwischen Ausdauerinterventionen und motorischer Plastizität wurden Überlegungen zu Kriterien eines neuroplastisch-wirksamen Belastungsgefüges von Ausdauerinterventionen angestellt.
 - Die vorliegende Evidenz spricht dafür, dass die Rekrutierung des anaerob-laktaziden Stoffwechsels eine entscheidende Rolle für die Mediation des Effekts von Ausdauerinterventionen auf Neuroplastizität und Lernen spielt.
 - Die Neuroplastizitäts-befördernden Adaptationen des Gehirns in Reaktion auf Ausdauertraining scheinen sich in relativer Unabhängigkeit von Veränderungen in der Ausdauerleistungsfähigkeit und den mit ihr assoziierten morphologisch-strukturellen Adaptationen hauptsächlich des kardiovaskulären Systems zu vollziehen. Besonders aus Tierstudien ist bekannt, dass bereits Interventionszeiträume von wenigen Tagen oder Wochen ausreichend sind, um die lernrelevante Genexpression im Gehirn förderlich zu beeinflussen.

- Zusammenfassend basiert vorliegende Arbeit also auf der Überlegung, dass Ausdauertraining mit einem optimierten, neuroplastisch wirksamen Belastungsgefüge zu epigenetischen Adaptationen des ZNS führen kann, deren Potenz es ist, die inhärente Kapazität des Systems für nachfolgende erfahrungsbedingte Neuroplastizität (Lernprozesse) zu verbessern.

Hauptergebnisse der Querschnittstudie

- Das Ziel der *Querschnittstudie* bestand darin, potentielle Prädispositionen des motorischen Lernprozesses auf hirnstruktureller Ebene zu identifizieren.
- Individuelle Prädispositionen setzen sich aus (primär) *erblichen* als auch aus durch Person-Umwelt-Interaktion *erworbenen* Elementen zusammen.
- Die Struktur der grauen und weißen Hirnsubstanz eignet sich in besonderem Maße für die Objektivierung solcher Prädispositionen, da sie Informationen über heritable als auch erworbene Elemente enthält.
- Basierend auf den theoretischen Positionen und der aufgearbeiteten Literatur ergab sich die Hypothese, dass interindividuelle Variationen in der Hirnstruktur *vor* dem motorischen Lernprozess den *zukünftigen* Lernerfolg präzisieren.
- Um diese Hypothese zu prüfen, wurden Datensätze von 75 (T1w) bzw. 59 (DWI) gesunden Probanden zwischen 20 und 35 Jahren genutzt. Die Probanden erhielten zuerst ihren T1w- und/oder DWI-Scan, um später an einer Trainingseinheit der Stabilometer-Aufgabe teilzunehmen. Es wurden diverse Leistungsindizes der Fertigkeit berechnet und mittels Regressionsmodellen mit den Baseline-Eigenschaften der grauen und weißen Hirnsubstanz assoziiert.
- Die Ergebnisse zeigen bezüglich des Struktur-Verhaltens-Zusammenhangs durchweg positive Zusammenhänge in der grauen Hirnsubstanz. Konkret prädizierte das Volumen der grauen Substanz (GMV) in superior-parietalen Arealen die Initialleistung der Fertigkeit, während die Lernrate mit dem GMV im inferioren- und medial-frontalen Gyrus korrelierte. Das GMV im Bereich des inferioren-frontalen Gyrus zeigte zudem Zusammenhänge mit der Finalleistung und der Bestleistung der Stabilometer-Trainingseinheit.
- Bezüglich der weißen Hirnsubstanz zeigten sich ebenfalls positive Korrelationen des Diffusionsindex fraktionale Anisotropie (FA) im *Forceps minor* mit den behavioralen Indizes Lernrate und Finalleistung.
- Es wird geschlussfolgert, dass das Potenzial zum Erlernen der Stabilometer-Aufgabe mit *a priori* strukturellen Gegebenheiten der grauen und weißen Hirnsubstanz korreliert. Eine besonders prominente Rolle scheinen dabei präfrontale Hirnareale inklusive ihrer verbindenden Nervenfaservertrakte einzunehmen.
- Trotz des Umstandes, dass das Studiendesign keine kausalen Interpretationen des Hirnstruktur-Verhaltens-Zusammenhangs zulässt, gibt es einige Hinweise dafür, dass zumindest einige der berichteten Ergebnisse kausaler Natur sein könnten. So zeigte sich in früheren Studien der präfrontale Kortex (PFC) plastisch in Reaktion auf einen mehrwöchigen Lernprozess der Stabilometer-Aufgabe. In einer weiteren Studie zeigte sich mit Methoden der Hirnstimulation, dass das Interferieren mit der Funktion des PFC zu einer Beeinträchtigung der Stabilometer-Leistung führt.

Hauptergebnisse der Längsschnittstudie

- Im Rahmen der *Längsschnittstudie* wurde daraufhin der vermutete positive Effekt einer kurzzeitigen Ausdauerintervention auf die motorische Lernleistung und weitere Fragestellungen untersucht.
- 46 gesunde, sportliche wenig aktive Probanden (18-35 Jahre) beiderlei Geschlechts wurden per Losentscheid einer der nachfolgenden 3 Gruppen zugeteilt:
 - RESTLEARN: *life-as-usual* (2 Wochen) + Akquisition der komplexen motorischen Fertigkeit (6 Wochen);
 - EXELEARN: neuromodulatorische Voraktivierung (2 Wochen) + Akquisition der komplexen motorischen Fertigkeit (6 Wochen);
 - EXEREST: neuromodulatorische Voraktivierung (2 Wochen) + Ruhe (6 Wochen).
- Um die neuroplastischen Prozesse über die Zeit nachvollziehen zu können, wurden während des Untersuchungszeitraums in etwa 14-tägigen Abständen T1w- und DWI-Daten erhoben.
- Es konnten keine Zwischengruppenunterschiede in diversen demographischen, anthropometrischen und motorischen Variablen (Ausdauerleistungsfähigkeit, Standgleichgewicht) zu Beginn der Untersuchung festgestellt werden. Insbesondere gab es auch keine Differenzen hinsichtlich der Hirnstruktur zu Baseline.
- Die kurzzeitige Ausdauerintervention wurde als zielführend eingeschätzt, da sie in den voraktivierten Gruppen zu durchschnittlichen Trainings-Laktatwerten signifikant oberhalb der individuellen anaeroben Schwelle führte und andererseits keine Anstiege in diversen Parametern der Herzfrequenzvariabilität zu verzeichnen waren, die auf Stress- oder Ermüdungseffekte schließen lassen.

Effekte einer kurzzeitigen Ausdauerintervention auf die Struktur der grauen und weißen Hirnsubstanz

- Zunächst stand die Fragestellung im Vordergrund, ob sich die kurzzeitige neuromodulatorische Voraktivierung *per se* auf die Struktur der grauen und weißen Hirnsubstanz auswirkt.
- Bezüglich der grauen Substanz konnten signifikante Interaktionseffekte im inferior-frontalen Gyrus sowie im Bereich des rechten Hirnstamms gefunden werden.
 - Erstgenannter Befund war insofern überraschend, als dass die voraktivierte Gruppe (EXELEARN) eine stärkere *Abnahme* des lokalen GMV im Vergleich zur nicht trainierenden Gruppe (RESTLEARN) aufwies. Für dieses Ergebnis wurden einige potentielle Ursachen diskutiert, wobei ein möglicherweise durch intrakortikale Myelinisierung hervorgerufener Partialvolumeneffekt als wahrscheinlichster Grund des Befundes angesehen wurde.
 - Die signifikanten Befunde im Bereich des rechten Hirnstamms sind wahrscheinlich im *Corpus mamillare* zu lokalisieren, das seinerseits ein bedeutender subkortikaler Knotenpunkt des hippokampalen Netzwerkes ist. Ausdauerinduzierte Strukturänderungen im Bereich des Mamillarkörpers könnten somit auch Hippokampus-abhängige kognitive Funktionen beeinflussen.
- Entgegen den Ergebnissen früherer Arbeiten mit jungen erwachsenen Versuchspersonen wurden in vorliegender Arbeit keine signifikanten ausdauerinduzierten Effekte in der weißen Hirnsubstanz registriert. Die Ursache ist möglicherweise in einem mit 2 Wochen zu kurzen Interventionszeitraum zu erblicken.

Effekte einer kurzzeitigen Ausdauerintervention auf die Akquisition einer komplexen motorischen Fertigkeit und vermittelnde Mechanismen

- Basierend auf den theoretischen Vorüberlegungen zur Arbeit wurde angenommen, dass die Gruppe EXELEARN eine bessere motorische Lernleistung aufweist als RESTLEARN.
- In der Tat konnte auf Verhaltensebene (univariate Analyse des Anstiegs der Lernleistungskurve) eine höhere Lernrate von EXELEARN im Vergleich zu RESTLEARN festgestellt werden. Dieses Ergebnis ist in grundsätzlicher Übereinstimmung mit früheren Verhaltensstudien, die zeigen, dass sich Ausdauerinterventionen sowohl förderlich auf die koordinativ-motorische Leistungsfähigkeit im Allgemeinen als auch auf die motorische Lernfähigkeit im Besonderen auswirken können.
- Eine bisher gänzlich unbearbeitete Fragestellung betrifft das Problem möglicher neurobiologischer Mechanismen des Effekts von Ausdauerinterventionen auf die motorische Lernleistung. Um diese Frage zu beantworten, wurde ein zweischrittiges Vorgehen gewählt. Im ersten Schritt wurden jene Hirnregionen identifiziert, deren Strukturveränderungen während des Interventionszeitraums mit der Lernrate der Stabilometer-Aufgabe korrelierten. Diese verhaltensrelevanten Areale flossen anschließend als Prädiktoren in ein regressionsbasiertes multiples Mediationsmodell ein.
- Es wurden zwei zu prüfende Mediationshypothesen aufgestellt.
 - Einerseits ist es vorstellbar, dass es *unmittelbar* durch die Ausdauerintervention zu neurostrukturellen Alterationen des Gehirns kommt, die sich nachfolgend auf den Lernprozess auswirken. Die Annahme lautete also, dass der Effekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die motorische Lernleistung über ausdauerinduzierte Alterationen der Hirnstruktur vermittelt wird.
 - Andererseits ist denkbar, dass die Effekte der Intervention erst *mittelbar* wirksam werden und ihr Auftreten an die Interaktion mit dem motorischen Lernreiz gebunden ist. Die entsprechende Hypothese lautete, dass der Effekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die motorische Lernleistung über einen unterschiedlichen Zeitverlauf der lerninduzierten Neuroplastizität zwischen den Gruppen vermittelt wird.
- Die Ergebnisse der Mediationsanalysen führten zur Annahme der erstgenannten und zur Ablehnung der zweitgenannten Mediationshypothese.
 - Bezüglich der ersten Mediationshypothese konnte gezeigt werden, dass der Effekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die motorische Lernleistung zumindest teilweise über ausdauerinduzierte Strukturveränderungen des Gehirns vermittelt wird. Die Ergebnisse demonstrierten insbesondere, dass die ausdauerinduzierte Abnahme des Diffusionsindex *radiale Diffusivität* in primär sensomotorisch-assoziierten Nervenfaservertrakten mit einer höheren zukünftigen motorischen Lernleistung einherging. Als neurobiologische Grundlage dieses Mediationseffekts ist eine ausdauerinduzierte verstärkte Myelinisierung besagter Nervenfaservertrakte zu diskutieren. Ein veränderter Grad der Myelinisierung könnte Einfluss auf den Informationstransfer im Gehirn und damit die motorische Lernleistung genommen haben.
 - Hingegen konnte kein Mediationseffekt registriert werden, der darauf hindeutet, dass der Effekt der neuromodulatorischen Voraktivierung auf die Lernleistung über einen unterschiedlichen Zeitverlauf der Plastizität während des motorischen Lernprozesses vermittelt wurde. Allerdings ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass auch forschungsmethodische Gründe zu einer Ablehnung dieser Hypothese beitragen.

Ausblick und potentielle sportpraktische Implikationen der Arbeit

- Der Neuheitswert vorliegender Arbeit lag zum einen in der Kombination von Querschnitt- und Längsschnittstudie zur Untersuchung motorischer Lernprozesse, zum anderen in der erstmaligen Aufklärung neurostruktureller Korrelate des Effekts von Ausdauerinterventionen auf den motorischen Lernprozess.
- Querschnittliche Ansätze der Motorikforschung können gewinnbringend genutzt werden, um *Leistungsvoraussetzungen* bestimmter motorischer Fertigkeiten auf der Ebene des zentralen Nervensystems zu identifizieren. In verschiedenen Anwendungskontexten des Sports könnte es damit gelingen, Treatment-Effekte zu prognostizieren sowie individuell angepasste Interventionen basierend auf individuellen Prädispositionen und Bedürfnissen zu planen.
- Aus sportpraktischer Sicht stellt sich naturgemäß die Frage, wie generalisierbar die Befunde der Längsschnittstudie sind, z.B. für Lernprozesse komplexer Fertigkeiten in Settings wie Leistungs-, Rehabilitations-, oder Schulsport. Der Umstand, dass der Mediationseffekt durch Strukturveränderungen in einem weit verzweigten sensomotorischen Netzwerk getrieben wurde, deutet darauf hin, dass sich Ausdauertraining fertigkeitsübergreifend im Sinne eines *allgemeinen positiven Transfereffekts* auf motorische Lernprozesse auswirken könnte. Eine experimentelle Überprüfung dieser Annahme muss jedoch zukünftigen Untersuchungen vorbehalten bleiben.
- Wichtige zukünftige Forschungsaufgaben sind u.a. in der weiteren grundlagenorientierten Untersuchung der neurobiologischen Wirkmechanismen von Ausdauerinterventionen auf motorisch-relevante Netzwerke des Gehirns und in der systematischen Erforschung neuroplastisch-wirksamer Ausdauer-Belastungsgefüge zu erblicken. Zudem ist eine vermehrte Übertragung des Ansatzes auf den Lernprozess komplexer Fertigkeiten unter Feldbedingungen anzustreben.