

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Peter Falkai

**Auswirkungen von regelmäßiger Bewegung, akuter sportlicher
Extrembelastung und Erholung anhand eines Marathonlaufes auf
neurokognitive, psychopathologische und kardiovaskuläre Funktionen**

Kumulative Habilitationsschrift

vorgelegt von

Dr. Astrid Röh

2022

1 Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Empfehlungen zu sportlicher Aktivität bei gesunden Erwachsenen	4
1.2	Effekte von sportlicher Aktivität auf kardiovaskuläre und retinale Parameter	5
1.3	Effekte von sportlicher Betätigung auf psychopathologische Parameter	7
1.4	Das Zusammenspiel von kardiovaskulären und kognitiven Parametern	9
2	Methoden und Kollektive der rehabilitationsrelevanten Arbeiten	11
2.1	Kognition	11
2.2	Psychometrische Fragebögen	13
2.3	Retinale Messungen	14
2.4	Analyse von Neurotrophen	14
2.5	Spiroergometrie	15
2.6	Echokardiographie	15
2.7	Transkranielle Magnetstimulation	16
2.8	Patienten – und Probandenkollektive	17
3	Fragestellungen und Zielsetzungen der rehabilitationsrelevanten Originalarbeiten ..	17
3.1	Zusammenhang der sportspezifischen Veränderungen von zentralnervösen und kardiovaskulären Parametern	18
3.2	Sportspezifische Effekte auf das zentrale Nervensystem bei gesunden Proband:innen	18
3.3	Sportspezifische Effekte auf das kardiovaskuläre System bei gesunden Proband:innen	19
3.4	Sportspezifische Effekte auf neurophysiologische Parameter bei psychischen Erkrankungen	20
4	Ausführliche Darstellung der rehabilitationsrelevanten Arbeiten	21
4.1	Zusammenhang der sportspezifischen Veränderungen von zentralnervösen und kardiovaskulären Parametern	21
4.1.1	Running effects on cognition and plasticity (ReCaP): study protocol of a longitudinal examination of multimodal adaptations of marathon running	21
4.1.2	Effects of Marathon Running on Cognition and Retinal Vascularization: A Longitudinal Observational Study	23
4.2	Sportspezifische Effekte auf das zentrale Nervensystem bei gesunden Proband:innen	27
4.2.1	Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations 72 Hours Following Marathon Running	27
4.2.2	Marathon running improves mood and negative affect	30

4.2.3	Personality Traits in Marathon Runners and Sedentary Controls With MMPI-2 RF.....	33
4.3	Sportspezifische Effekte auf das kardiovaskuläre System bei gesunden Proband:innen	36
4.3.1	Two-dimensional and real-time three-dimensional ultrasound measurements of left ventricular diastolic function after marathon running: results from a substudy of the BeMaGIC trial	36
4.4	Sportspezifische Effekte auf neurophysiologische Parameter bei psychischen Erkrankungen.....	39
4.4.1	Effects of Three Months of Aerobic Endurance Training on Motor Cortical Excitability in Schizophrenia Patients and Healthy Subjects.....	39
5	Diskussion der übergreifenden Fragestellungen.....	41
5.1	Zusammenhang der sportspezifischen Veränderungen von zentralnervösen und kardiovaskulären Parametern	41
5.2	Separate Betrachtung der sportspezifischen Effekte auf das zentrale Nervensystem bei gesunden Proband:innen.....	43
5.3	Sportspezifische Effekte auf das kardiovaskuläre System bei gesunden Proband:innen	44
5.4	Sportspezifische Effekte auf neurophysiologische Parameter bei psychischen Erkrankungen.....	46
6	Ausblick.....	47
7	Zusammenfassung	48
8	Literaturverzeichnis	51
9	Anhang.....	65
9.1	Danksagung.....	65
9.2	Habilitationsrelevante Originalarbeiten	66

1 Einleitung

Sowohl neurokognitive als auch kardiovaskuläre Erkrankungen werden aufgrund demographischer Veränderungen weiter an Bedeutung zunehmen. Es wird für die kommenden Jahre prognostiziert, dass ischämische Herzerkrankungen und dementielle Erkrankungen im westlichen Europa die beiden Erkrankungen mit größtem Einfluss auf durch vorzeitigen Tod verlorene Lebensjahre („YLL“, years of life lost) darstellen (Foreman et al. 2018). Die Interaktion zwischen kardiovaskulären und neurokognitiven Funktionen und die Erforschung möglicher Therapien mit positiven Effekten in diesen beiden Bereichen wird daher ein wichtiger Forschungsschwerpunkt. Sportliche Aktivität könnte hierbei ein möglicher Therapieansatz sein, wobei hierzu aufgrund der bisherigen Datenlage keine eindeutigen Empfehlungen abgeleitet werden konnten.

Im Folgenden werden zunächst (I) die aktuellen Empfehlungen zum Umfang von Sport bei gesunden Erwachsenen und die physiologischen Effekte von sportlicher Aktivität auf (II) die kardiovaskuläre Funktion und (III) die neurokognitive Funktion dargestellt. Es wird bei den Unterpunkten auch auf die möglicherweise bestehende Problematik von zu hohen sportlichen Umfängen eingegangen. Im Anschluss soll (IV) die Interaktion von kardiovaskulären und neurokognitiven Parametern sowohl in Ruhe als auch unter sportlicher Betätigung diskutiert und hieraus die Zielsetzungen der vorliegenden Habilitationsschrift erarbeitet werden.

1.1 Empfehlungen zu sportlicher Aktivität bei gesunden Erwachsenen

Das *American College of Sports Medicine* (ACSM) hat 2011 bis heute geltende Empfehlungen herausgegeben, in denen Art, Häufigkeit und Umfang von körperlicher Aktivität bei gesunden Erwachsenen zur Entwicklung und Aufrechterhaltung von körperlicher Fitness diskutiert wurden (siehe Tabelle 1) (Garber et al. 2011). Die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind nahezu identisch (World Health Organization (WHO) 2010). Im deutschsprachigen Raum fassen zudem die *Nationalen Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung* die bestehende Evidenz zusammen und zeigen hier vergleichbare Zeiten auf, mit dem Zusatz, dass längere Sitzphasen vermieden werden sollen, die einzelnen Bewegungseinheiten mindestens 10 Minuten umfassen sollen und „Erwachsene weitere Gesundheitseffekte erzielen können, wenn sie den Umfang und/oder die Intensität der

Bewegung über die Mindestempfehlungen hinaus weiter steigern“ (Alfred Rütten & Klaus Pfeifer 2016). Eine Höchstgrenze wird hierbei nicht genannt.

Empfohlene körperliche Aktivität	Moderates kardiovaskuläres Training ≥ 30 min/Tag an ≥ 5 Tagen/Woche Gesamtumfang ≥ 150 min/Woche	oder	Intensives kardiovaskuläres Training ≥ 20 min/Tag an ≥ 3 Tagen/Woche Gesamtumfang ≥ 75 min/Woche
Empfohlener Energieverbrauch pro Woche	≥500-1000 MET·(metabolisches Äquivalent)-Minuten/Woche		
Zusätzliche Dehnübungen	Für jede Hauptmuskelgruppe mit jeweils 60 Sekunden an mindestens 2 Tagen pro Woche		

Tabelle 1 Aus (Garber et al. 2011), aktuelle Empfehlungen für gesunde Erwachsene

1.2 Effekte von sportlicher Aktivität auf kardiovaskuläre und retinale Parameter

Noch bevor die detaillierte methodische Möglichkeit zur Darstellung der zugrundeliegenden Zusammenhänge möglich war, wurden bereits Studien veröffentlicht, die Häufigkeiten von kardialen Erkrankungen bei Berufsgruppen mit höherer körperlicher Aktivität mit denen geringer Aktivität verglichen. Hierbei konnte bereits in den Fünfzigerjahren gezeigt werden, dass bei Busfahrern im Vergleich zu Schaffnern sowie bei Regierungsangestellten im Vergleich zu Postboten höhere Inzidenzen der koronaren Herzkrankheit verzeichnet wurden (MORRIS und Crowdorf 1958). In den folgenden Jahren wurden die Zusammenhänge weiter erforscht und es wurde gezeigt, dass sich regelmäßige, moderate Aktivität unter anderem auf den arteriellen Hypertonus (Kelley et al. 2001) und die Gesamtmortalität (Myers et al. 2004) positiv auswirkt und dass diese Effekte auch in longitudinalen Beobachtungsstudien anhaltend sind (Wen et al. 2011). Diesen Beobachtungen könnten unter anderem anti-inflammatorische Effekte und vaskuläre Adaptation zugrunde liegen (Pinckard et al. 2019). In der Therapie von verschiedenen kardialen Erkrankungen macht man sich diese Effekte zunutze und hat hierfür Herzsportgruppen und sportbasierte Rehabilitationsprogramme implementiert (Anderson et al. 2016).

Die kardialen Veränderungen, die durch regelmäßiges Training resultieren, kann man in Anpassungen an Ausdauersportarten (wie Lauftraining und Marathonlaufen) und an Kraftsportarten unterteilen. In beiden Fällen nehmen die linke Herzmasse, wie auch der Durchmesser von linker Herzkammer und zum Teil des linken Vorhofes, zu. Bei Ausdauersport steigen hierbei Durchmesser und Wanddicke in gleichem Umfang, um die erhöhte Volumenbelastung zu kompensieren. Dies definiert eine exzentrische Hypertrophie, wodurch der Masse/Volumen-Index annähernd konstant bleibt (Maron und Pelliccia 2006). Im

Unterschied dazu nimmt die Wanddicke im Vergleich zum Durchmesser beim Kraftsport als Resultat auf den erhöhten peripheren Widerstand deutlicher zu, was einer konzentrischen Hypertrophie entspricht (Kaşıkçıoğlu 2011).

Mögliche kardiovaskuläre Risiken nach extremer sportlicher Aktivität

Diese Anpassungen sind in moderater Ausprägung in der Regel physiologisch, können aber bei höheren sportlichen Umfängen auch Risiken bergen. So wurde die beschriebene Dilatation des linken Vorhofes und des linken Ventrikels wiederholt bei der Evaluation von Ursachen für den plötzlichen Herztod relevant. In diesem Kontext wurden durch Sport ausgelöste Arrhythmien diskutiert, welche durch einen dilatierten Vorhof und fibrotische Veränderungen begünstigt werden können (Bisbal und Mont 2012). Auch Elektrolytstörungen, veränderte Ausschüttung von Katecholaminen und das autonome Nervensystem können hier Einfluss nehmen (Walker et al. 2010). Bei kardial vorerkrankten Athlet:innen oder Sportler:innen höheren Alters können mehrere Faktoren zusammentreffen und damit kardiale Zwischenfälle begünstigen. Bei jungen Sportler:innen sind kardiale Vorerkrankungen vor allem angeborene Herzfehler, bei älteren Athlet:innen ist eher die koronare Herzkrankheit von Bedeutung (Kim et al. 2012).

Diese Veränderungen können unter anderem erklären, warum sich auch die Gesamtmortalität in deutlich höheren sportlichen Umfängen - wie intensivem Laufsport - nicht reduziert, sondern erhöht (Schnohr et al. 2015). Gerade beim Marathonlauf werden zum Teil sehr hohe Laufumfänge bestritten. Es nehmen auch vermehrt ältere Läufer:innen über 50 Jahren teil, bei denen häufiger kardiale Vorerkrankungen bestehen können (Jokl et al. 2004). Konkret konnten im Anschluss an einen Marathonlauf akute Veränderungen dargestellt werden, die in selteneren Fällen bis hin zu ischämischen Läsionen reichen können (Herm et al. 2019).

Die Sonderrolle der retinalen Gefäße

Die retinalen Gefäße zeigen ähnliche Eigenschaften im Vergleich mit den intrazerebralen Gefäßen, so dass sie durch ihre einfacheren und nicht-invasiven Untersuchungsmöglichkeiten zur Darstellung der zentralen Adaptationsvorgänge herangezogen werden können (Patton et al. 2005).

Regelmäßige moderate Bewegung verbessert nicht nur die bereits dargestellte kardiorespiratorische Fitness, sondern auch die retinale Zirkulation über insgesamt enger gestellte retinale Venen und damit eine höhere arterio-venöse Ratio (AVR) (Braun et al. 2018).

Akute sportliche Aktivität führt ebenfalls zu Anpassungsvorgängen. So wurden beispielsweise nach Ergometer-Training mit mittlerer und hoher Intensität erweiterte retinale Arterien und Venen direkt im Anschluss (Nussbaumer et al. 2014) sowie in Follow-up Untersuchungen mit bis zu 2,5 Stunden Abstand (Rueddel et al. 2012) gemessen. Akute Veränderungen nach extremen Belastungen wie nach einem Marathonlauf führten zu erhöhten Werten der AVR, die sich im Verlauf der folgenden 24 Stunden normalisierten (Pressler et al. 2017).

Die zugrundeliegenden physiologischen Prozesse wurden in früheren Untersuchungen evaluiert. So wird die zentrale Zirkulation durch vasokonstriktive Prozesse an den zwischenzeitlich erhöhten Blutdruck während sportlicher Aktivität angepasst (Harris et al. 1996). Ermüdende Bewegung reduziert im Verlauf den zentralen Blutfluss (gemessen über arterielle Katheter) (Ogoh et al. 2005). Im Anschluss an sportliche Betätigung wird über verschiedene vasoaktive Prozesse (z.B. Stickstoffmonoxid, Laktat) die Homöostase reguliert und eine transiente retinale Vasodilatation tritt auf (Pournaras et al. 2008; Nussbaumer et al. 2014).

1.3 Effekte von sportlicher Betätigung auf psychopathologische Parameter

Neben den dargestellten kardiovaskulären Adaptationsvorgängen wird zunehmend davon ausgegangen, dass sportliche Aktivität auch zu Veränderungen im zentralen Nervensystem führt. Sportinterventionen gewinnen dabei zunehmend Bedeutung als therapeutische Intervention zur Behandlung verschiedener neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen. Vielfache Studien untersuchten die Wirkung von Sport auf depressive Symptome und manifeste Depressionen (MDD, Major Depressive Disorder): Eine Meta-Analyse über 25 randomisierte-kontrollierte Studien (RCTs, hiervon 9 Studien mit MDD Patienten) konnte einen deutlichen positiven Effekt von sportlicher Aktivität auf die Stimmung und depressive Symptome zeigen (Schuch et al. 2016). Auch in der Therapie und Prävention von Demenzerkrankungen und kognitiven Einschränkungen spielt Bewegung und Sport seit Langem eine große Rolle. In einem systematischen Review wurde dargestellt, dass akute sportliche Aktivität moderate bis starke Effekte auf das Langzeit-Gedächtnis und moderate Effekte auf das Kurzzeitgedächtnis hat (Roig et al. 2013). Regelmäßige sportliche Aktivität hat positive Effekte auf gesundes Altern und auf klinisch relevante kognitive Defizite (Daskalopoulou et al. 2017). Während der Ausübung von Sport kann die Kognition zwar etwas reduziert sein, was vor allem auf dual task Effekte zurückgeführt werden kann (Brisswalter et

al. 2002). Messungen direkt im Anschluss an Sport konnten bereits Verbesserungen zeigen, die sich in schnelleren Reaktionszeiten spiegelten. Auf der anderen Seite fanden sich jedoch auch Einbußen in anderen kognitiven Domänen, wie beispielsweise dem Arbeitsgedächtnis (McMorris et al. 2011). Bereits sehr kurze sportliche Aktivität von nur wenigen Minuten kann kognitive Leistungen verbessern (Segal et al. 2012).

Zudem werden unterschiedliche Persönlichkeitsmerkmale diskutiert, die dazu beitragen können, dass Sportler:innen sich Extrembelastungen aussetzen beziehungsweise hierbei toleranter gegenüber Schmerzen und Motivationslosigkeit sind. Beispielsweise konnten Untersuchungen an Ultra-Marathonläufer:innen zeigen, dass diese im Vergleich zu Kontrollen weniger schmerzsensibel, aber auch weniger kooperativ und weniger belohnungsabhängig sind (Freund et al. 2013). Bestimmte Eigenschaften, wie mentale Stärke und Resilienz, können sowohl Voraussetzung zur erfolgreichen Absolvierung von Wettkämpfen mit hohen Belastungen (wie Ultra-Marathon-Läufe) sein, aber auch durch die Teilnahme verbessert werden (Méndez-Alonso et al. 2021).

Physiologische Grundlagen dieser Effekte

Frühzeitig wurden morphologische und funktionelle Veränderungen im Tierversuch dargestellt, die als Reaktion auf regelmäßige sportliche Aktivität auftraten. Einer der Hauptmechanismen war hierbei die Zunahme des Hippokampusvolumens (Gyrus dentatus) nach Laufradtraining bei Mäusen (van Praag et al. 1999). Insgesamt ist jedoch davon auszugehen, dass aerobes Training zu einer Vielzahl von Adaptationsvorgängen im zentralen Nervensystem führt, wie in Abbildung 1 (modifiziert nach (Voss et al. 2013)) verdeutlicht. Diese Adaptationsvorgänge umfassen unter anderem strukturelle Anpassungen (wie das Hippokampusvolumen), die Veränderung der Neurotrophinzusammensetzung (vor allem Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) und eine Anpassung der zerebralen Gefäßstruktur. Der Summeneffekt dieser Vorgänge führt über eine Zunahme von Plastizität zu veränderten kognitiven Prozessen sowie der Behandlung und Prävention von kognitiven Defiziten (Voss et al. 2013) (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Neurokognition und sportliche Extrembelastungen

Ähnlich wie bei den Effekten von Sport auf kardiovaskuläre Parameter wurde versucht herauszufinden, wie sich extreme sportliche Aktivität auf kognitive Parameter auswirkt. Hierzu liegen bisher nicht viele Studien vor. Ein Vergleich von aktiven älteren Marathonläufern

und Radfahrern (mittleres Alter 66 Jahre) mit unспортlichen Kontrollen konnte überwiegend positive Effekte auf die Kognition zugunsten der sehr aktiven Gruppen zeigen (Winker et al. 2010). Die Teilnahme an einem Ultra-Marathon kann jedoch tageszeitenabhängig zu verschlechterten kognitiven Leistungen führen (Hurdiel et al. 2018). Diesen Einschränkungen im Kontext von sehr starken sportlichen Belastungen können unter anderem Störungen im Flüssigkeitshaushalt zugrunde liegen (Zanchi et al. 2016). Messungen direkt nach einem Marathonlauf sind hierzu bisher nicht erfolgt.

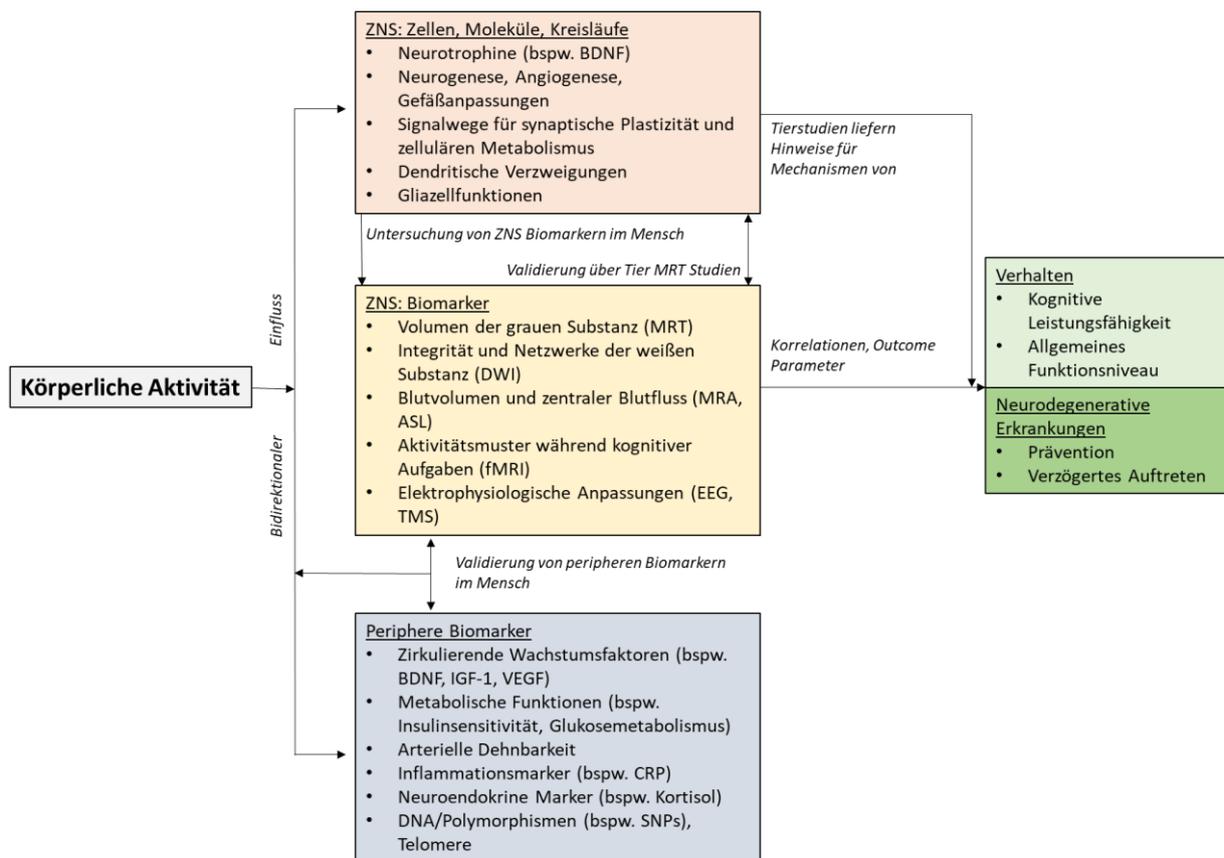


Abbildung 1 Mögliche Effekte von sportlicher Aktivität auf Parameter des zentralen Nervensystems, modifiziert nach (Voss et al. 2013). BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), ZNS (Zentrales Nervensystem), MRT (Magnetresonanztomographie), DWI (Diffusion weighted Imaging), MRA (Magnetresonanztomographie), ASL (Arterial Spin Labeling), fMRI (Functional MRI), EEG (Elektroenzephalographie), TMS (Transkranielle Magnet Stimulation), IGF-1 (Insulin-like growth factor 1), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), CRP (C-reaktives Protein), DNA (Desoxyribonukleinsäure), SNPs (Single nucleotide polymorphisms)

1.4 Das Zusammenspiel von kardiovaskulären und kognitiven Parametern

Bisherige Untersuchungen konnten in ersten Ansätzen zeigen, dass sich kardiovaskuläre Kreisläufe auf kognitive Funktionen auswirken können. Ein reduzierter zerebraler Blutfluss kann beispielsweise bereits vor dem klinischen Sichtbarwerden von kognitiven Defiziten messbar sein und steht in engem Zusammenhang mit kognitiven Funktionen (Iadecola 2004;

Ogoh 2017). Sogar an gesunden Erwachsenen konnte demonstriert werden, dass Modifikationen des zentralen Blutflusses, wie sie physiologischer Weise in größerer Höhe oder bei starker Hitze auftreten können, zu schlechterem Abschneiden in kognitiven Funktionstests führen können (z.B. Reaktionszeiten, exekutive Funktionen) (Virués-Ortega et al. 2004; Sun et al. 2012).

Zur weiteren Einordnung dieses Zusammenhangs zwischen zentralem Blutfluss und kognitiven Funktionen wurden auch die zentralen Blutgefäße in den Fokus gestellt (Dumitrascu und Qureshi 2018). Wie bereits erörtert, eignen sich hierfür die retinalen Gefäße durch ihre bessere Zugänglichkeit und die Möglichkeit der nicht-invasiven Messbarkeit bei gleichzeitig ähnlichen physiologischen Eigenschaften (Patton et al. 2005). In ersten Studien konnte ein Zusammenhang zwischen den retinalen Gefäßen und den kognitiven Funktionen bestätigt werden. So konnten beispielsweise enger gestellte retinale Arterien und erweiterte retinale Venen frühzeitig einen kognitiven Abbau-Prozess anzeigen (Dumitrascu und Qureshi 2018; Heringa et al. 2013; Jong et al. 2011). Auch in jüngeren Kohorten ohne beschriebene dementielle Entwicklung war ein ähnlicher Zusammenhang darstellbar: erweiterte retinale Venen korrelierten mit schlechterem neuropsychologischem Outcome (in Form von IQ Messungen) (Shalev et al. 2013).

Wie dargestellt, wirkt sich sportliche Aktivität auf sowohl die kardiovaskulären als auch die neurokognitiven Parameter aus und zwischen beiden Bereichen besteht ein Zusammenhang in Ruhe. Einzelne Studien haben sich der Frage gewidmet, wie sich sportliche Betätigung auf beide Bereiche auswirkt und konnten beispielsweise an einer kleinen Gruppe (36 Teilnehmer:innen) von Jugendlichen zeigen, dass nach wiederholter sportlicher Betätigung weitere retinale Arterien mit verbessertem Abschneiden in bestimmten kognitiven Funktionen (inhibitorische Kontrolle) korrelierten (Ludyga et al. 2019). Eine andere Studie untersuchte, ob die Wiederherstellung des zentralen Blutflusses während Ergometer-Training die kognitive Funktion verbessern konnte. Hierbei wurde jedoch kein Zusammenhang gefunden (Komiya et al. 2019).

2 Methoden und Kollektive der rehabilitationsrelevanten Arbeiten

Der Schwerpunkt der rehabilitationsrelevanten Arbeiten befasste sich mit gesunden Marathonläufer:innen, die zu verschiedenen Zeitpunkten im Rahmen einer longitudinalen Studie untersucht wurden. Hierbei wurden multimodale Messungen durchgeführt, um sowohl die neurokognitiven als auch die kardiovaskulären Parameter simultan zu erfassen. In einer Vorstudie wurden ebenfalls gesunde Marathonläufer betrachtet, hierbei jedoch der Schwerpunkt auf den kardiovaskulären Parametern gelegt. Zudem wurden im Rahmen der Habilitation Daten der Exercise II Studie ausgewertet, in der Patient:innen mit einer Schizophrenie mit Kontrollproband:innen hinsichtlich ihrer TMS Messungen verglichen wurden.

2.1 Kognition

Im Rahmen der ReCaP Studie (Roeh et al. 2020a; Roeh et al. 2021b) inkludierten wir verschiedene kognitive Tests, um die exekutiven Funktionen der Konzentration und Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses, der kognitiven Flexibilität, der Reaktionsgeschwindigkeit, der visuomotorischen Geschwindigkeit und höhere kognitive Funktionen (beispielsweise fluide Intelligenz) zu bewerten.

Mit dem **n-Back Test** untersuchten wir das Arbeitsgedächtnis. Wir nutzten hierfür eine rechnerbasierte Variante (PsychoPy Version 1.83.01) mit drei verschiedenen Schwierigkeitsstufen (1-back, 2-back, 3-back, siehe Abbildung 3) (Papazova et al. 2018; Haatveit et al. 2010). Bei einem *n*-back Test bekommen die Teilnehmer:innen einen Stimulus präsentiert (in unserer Studie einen Buchstaben, siehe Abbildung 2) und es soll eine vorher definierte Reaktion erfolgen (in unserer Studie das Betätigen der Leertaste), wenn der präsentierte Stimulus identisch war mit dem Stimulus *n* Stellen vorher. Jede Stufe unseres Tests enthielt 30 targets, also Stimuli, die das jeweilige *n* der Schwierigkeitsstufe erfüllten. Jeder Buchstabe wurde für jeweils 500 ms in der Mitte eines Bildschirms präsentiert, das Interstimulus Intervall betrug 2500 ms. Je höher die Schwierigkeitsstufe, desto bessere Rückschlüsse können auf das Arbeitsgedächtnis und höhere kognitive Funktionen gezogen werden (Jaeggi et al. 2010).

Alle Teilnehmer:innen mussten vor dem eigentlichen Test einen Probedurchlauf absolvieren, um Lerneffekte zwischen den Visiten zu minimieren und offene Fragen zu klären. Die Dauer

hierfür betrug acht Minuten, der eigentliche Test 21 Minuten. Wir maßen die Summe der Anschläge (hits), die Auslassungsfehler (miss), Verwechslungsfehler (false alarms, FA), Anzahl der korrekt als irrelevant identifizierten Stimuli (correct rejections) und die Reaktionszeit (reaction time). Als Hauptendpunkt berechneten wir im Anschluss den Konzentrationsleistungswert d' mit der Formel $\Phi^{-1}(\text{Hit}) - \Phi^{-1}(\text{FA})$. Der Wert wird auch discriminability index genannt, da hiermit beschrieben wird, wie gut die Proband:innen

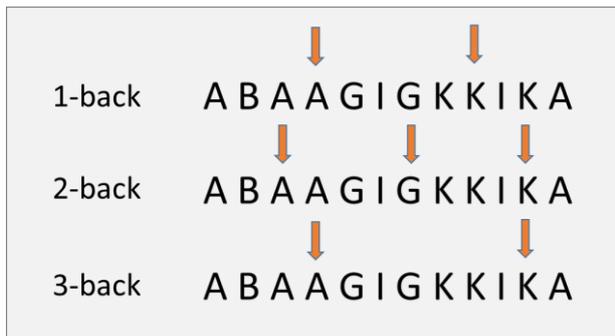


Abbildung 3 Beispielhafte grafische Darstellung der drei Schwierigkeitsstufen des n-back Tests mit jeweils korrekten targets (Pfeile)



Abbildung 2 Durchführung des n-back Tests durch drei Proband:innen während der Studie

zwischen relevanten und irrelevanten Stimuli unterscheiden können. Zudem wurde das Response criterion c ermittelt, welches die Tendenz beschreibt, eine Reaktion unabhängig vom präsentierten Stimulus abzugeben (Haatveit et al. 2010; Stanislaw und Todorov 1999).

Der **Pfadfindertest (Trail Making Test, TMT)** dient vor allem zur Einschätzung der Aufmerksamkeit (Rabin et al. 2005) und liefert zudem Aussagen zur visuomotorischen Geschwindigkeit, der kognitiven Flexibilität und eine Einschätzung zur globalen kognitiven Funktion (Spreeen und Benton 1965). Er gliedert sich in zwei Versionen, TMT A und TMT B. Im TMT A erhielten die Proband:innen ein DIN-A4-Blatt mit 25 Zahlen, die sie mit einem Stift möglichst schnell und korrekt in der richtigen, aufsteigenden Reihenfolge verbinden sollten (1-2-3 usw.). Im TMT B waren die Zahlen 1-13 sowie die Buchstaben A-L verteilt und hier bestand die Aufgabe darin, abwechselnd die Buchstaben und Zahlen in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden (A-1-B-2-C-3, usw.). Bei Fehlern wurden die Proband:innen direkt darauf hingewiesen, korrigierten ihn und fuhren fort. Fehler verlängerten damit die Bearbeitungszeit, welche das Zielkriterium des Tests darstellte (Tombaugh 2004; Llinàs-Reglà et al. 2017). Auch bei diesem Test wurde zunächst ein Probelauf mit geringerer Item-Zahl absolviert, um Lerneffekte zu minimieren und Fragen zu klären.

Mit dem **d2 Test** untersuchten wir die Aufmerksamkeit und Konzentrationsleistung (Brickenkamp 1962; Bates und Lemay 2004). Hierfür erhielten die Proband:innen einen DIN A4

Bogen, auf dem 14 Zeilen mit jeweils 57 Buchstaben gezeigt wurden. Die Buchstaben waren entweder „p“ oder „d“ und jeder Buchstabe war mit ein bis vier Markierungen über und/oder unter dem Buchstaben versehen. Die Aufgabe bestand darin, alle „d“ mit genau zwei Markierungen zu kennzeichnen, gleichzeitig sollten keine Distraktoren markiert werden (siehe Abbildung 4). Für jede Zeile hatten die Proband:innen genau 20 Sekunden Zeit, danach wurden sie durch die Versuchsleiter:innen aufgefordert, in die nächste Zeile zu wechseln. Die Konzentrationsleistung (concentration performance CP) war die Zielgröße, die aus der Differenz zwischen korrekt und falsch markierten Buchstaben berechnet wurde. Auch bei diesem Test absolvierten die Proband:innen zunächst einen Probelauf mit weniger Items, um Lerneffekte zu minimieren und Fragen zu beantworten.

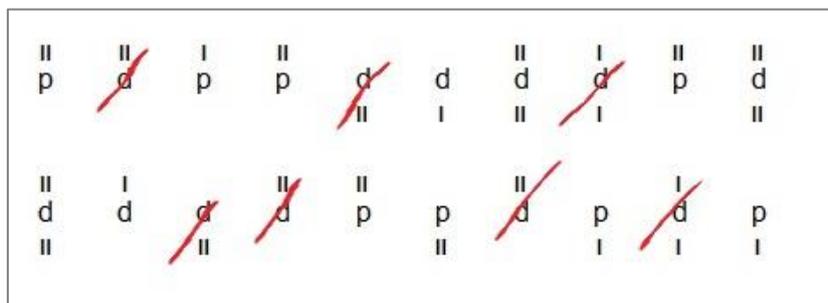


Abbildung 4 Beispielhafte Darstellung des d2 Tests mit zwei Zeilen und je zehn Items. Rote Striche zeigen eine korrekte Markierung an.

2.2 Psychometrische Fragebögen

Verschiedene psychometrische Fragebögen dienen uns zur Einschätzung der Soziodemographie, Stimmung und der Bewegungsumfänge. Die detaillierten Persönlichkeitsaspekte werden über den MMPI „Minnesota Multiphasic Personality Inventory“ evaluiert, der aus 567 Feststellungen besteht, die durch die Teilnehmer:innen im Selbstrating jeweils als zutreffend oder nicht zutreffend definiert werden. Die Feststellungen, „Items“, werden in Subskalen gesammelt und erlauben Rückschlüsse auf verschiedene Symptomkomplexe sowie Persönlichkeitsaspekte (Moultrie und Engel 2017). Der PANAS ist ein Selbstrating Fragebogen zur Erfassung positiver und negativer affektiver Zustände (state) oder Traits (trait). Er besteht aus 20 Adjektiven, jeweils 10 Adjektive für positiven Affekt und 10 für negativen Affekt (Watson et al. 1988). Mittels der numerischen Fremdrating GAF-Skala wurde in unseren Studien das allgemeine Funktionsniveau erfasst. Hierbei können Werte zwischen 1 (stark beeinträchtigt) und 100 (extrem hohe Leistungsfähigkeit) erreicht werden (Endicott et al. 1976). Mittels dem Beck Depression Inventar BDI (Selbstbeurteilung,

21 Items) und der Hamilton Depression Skala HAMD (Fremdbeurteilung, 21 Items) wurden depressive Symptome erfasst (Beck et al. 1961; Hamilton 1960). Zur Erfassung der Umfänge an körperlicher Aktivität der Studienteilnehmer wurde der International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) verwendet, der mithilfe von acht Instrumenten im Selbstrating die berufliche Aktivität und Freizeitaktivität der letzten sieben Tage abbildet (Craig et al. 2003).

2.3 Retinale Messungen

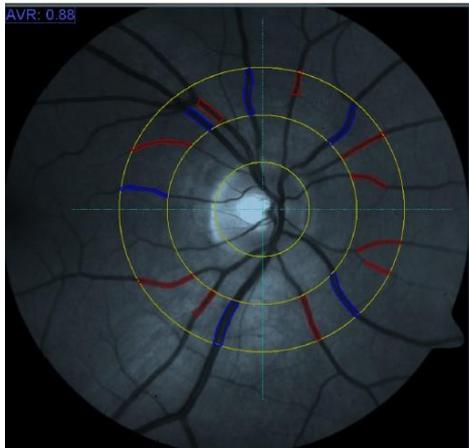


Abbildung 5 Beispielhafte Darstellung der retinalen Gefäßanalyse; entnommen aus Roeh et al. 2021, *Effects of Marathon Running on Cognition and Retinal Vascularization*

Hierfür verwendeten wir eine nicht-invasive, non-mydratische Fundus Kamera (Static Retinal Vessel Analyzer, SVA-T, Imedos Systems UG, Jena). Pro Teilnehmer:in wurden zwei Aufnahmen pro Auge mit zentrierter Papille in einem abgedunkelten Raum aufgenommen. Die Bildanalyse erfolgte anschließend offline mit der Software Vesselmap 2 (Visualis, Imedo Systems UG, Jena, siehe Abbildung 5). Die Zielparameter unserer Studie waren die Durchmesser der retinalen Gefäße, welche als Mittelwert aus rechtem und linkem Auge berechnet wurden. Sie umfassten die arterio-venöse Ratio (AVR) sowie die zentralen retinalen arteriellen und venösen Äquivalente (CRAE und CRVE), definiert nach Parr-Hubbard. Die AVR wurde als Quotient aus CRAE und CRVE berechnet (Hubbard et al. 1999).

2.4 Analyse von Neurotrophenen

In einer Arbeit untersuchten wir die Kinetik des Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in der Vor- und Nachbereitung eines Marathonlaufs (Roeh et al. 2021a). Dieser Parameter ist involviert in Mechanismen der neuronalen Plastizität, wie neuronalem Wachstum und verbesserter Synaptogenese (Tolwani et al. 2002). Die Sport-assoziierte Freisetzung von BDNF wird als einer der Schlüsselmechanismen zwischen Sporteffekten und verbesserter Kognition im Menschen und im Tierversuch diskutiert (Szuhany et al. 2015; Hamilton und Rhodes 2015). BDNF wurde in unserer Studie im Serum mit dem BDNF ELISA kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, United States) nach den Angaben des Herstellers mit einer Verdünnung von 1:3 untersucht. Die Probenkonzentrationen wurden mit der Dynex DS2 Software berechnet. Die

Thrombozyten wurden mit dem Sysmex fluorescence flow cytometry (XE-2100D, Sysmex Xtra 2/2008) nach Herstellerangaben und unter Einhaltung der ICSH Referenzmethode analysiert (International Council for Standardization in Hematology).

In einem zweiten Schritt wurden die Ergebnisse von BDNF und Thrombozytenkonzentration nach der Methode von Dill und Costill für Dehydratation korrigiert (Alis et al. 2015; Dill und Costill 1974).

2.5 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie auf einem Laufbandergometer ist ein Ausbelastungstest und hat die Messung von Atemgasen während starker bis maximaler körperlicher Belastung zum Ziel. Mit dem Kennwert der maximalen Sauerstoffaufnahme $VO_2\text{max}$ wird hierbei die Ausdauerleistungsfähigkeit beurteilt. Während der Messung wird in mehreren Stufen die Geschwindigkeit des Laufbands erhöht, bis die Teilnehmer:innen die maximale Leistungsfähigkeit erreicht haben. Die Untersuchung stellt den Goldstandard in der Ermittlung der Ausdauerleistungsfähigkeit dar (Myers et al. 2017).

2.6 Echokardiographie

Durch die Teilnahme an der Echokardiographie wurden unter anderem chronische Veränderungen detektiert, die durch rezidivierende Teilnahmen an Ausdauerwettkämpfen hervorgerufen werden. In der hier eingebrachten Arbeit (Roeh et al. 2019b) verwendeten wir diastolische Funktionsparameter (E/E'-Ratio, E/A-Ratio) sowie dreidimensionale linksatriale Volumenmessungen. Während allen echokardiographischen Messungen befanden sich die Proband:innen in einer Linksseitenlage und wurden nach aktuellen Empfehlungen mittels dem Philips iE33 xMATRIX echocardiography system (Philips Medical Imaging, Hamburg) untersucht. Für die zweidimensionalen Messungen verwendeten wir einen transthorakalen Breitband S5-1 Schallkopf (Philips Medical Imaging, Hamburg).

In den dreidimensionalen Messungen wurden komplette Datensätze aus der Zusammenführung von sieben R-Wellen getriggerten Subvolumina aus sieben kardialen Zyklen während einer end-expiratorischen Atempause gewonnen. Die offline Analyse der Daten erfolgte im Anschluss in der QLAB working station (Philips Healthcare, Hamburg) und die Auswertung mit der Software 4D LA Function, TomTec, München, siehe Abbildung 7). Die Zielgrößen waren das maximale und minimale linksatriale Volumen (LA), die totale LA ejection

fraction (Total-EF), das totale LA stroke volume (Total-SV), die true ejection fraction (True-EF) und das atrial stroke volume (ASV).

In den zweidimensionalen Messungen, Pulsed Wave Doppler (PWD) und Tissue Doppler Imaging (TDI)), berechneten wir die Parameter im Vierkammerblick nach aktuellen Empfehlungen (Lang et al. 2005) und wie zuletzt auch von unserer Arbeitsgruppe dargestellt (Scherr et al. 2016). Wir erhielten hiermit in den PWD Messungen die frühen (early E) und späten (late or atrial A) Flussgeschwindigkeiten, woraus wir die E/A ratio berechneten, sowie die deceleration time (DT) der E-Wellengeschwindigkeit. Die TDI-Messungen beinhalteten die frühe (early, e') und späte (late or atrial, a') diastolische Mitralklappen-Geschwindigkeit, aus der wir E/e'_{med} (medial gemessen), E/e'_{lat} (lateral gemessen) und E/e'_{mean} (Mittelwert aus medialer und lateraler Messung) berechneten (siehe Abbildung 6).

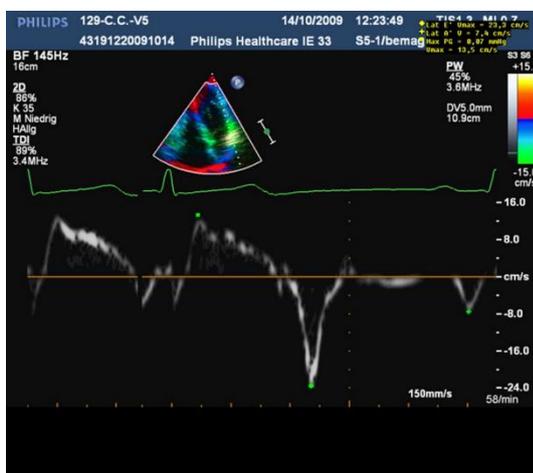


Abbildung 6 Beispielhafte Darstellung der TDI Messungen (Tissue Doppler Imaging)

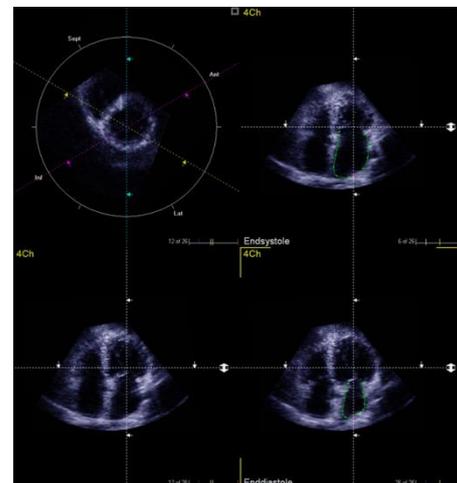


Abbildung 7 Beispielhafte Darstellung der dreidimensionalen Volumen-Messungen

2.7 Transkranielle Magnetstimulation

In einer weiteren Arbeit wurden Daten der Exercise II Studie im Rahmen der Habilitation ausgewertet (Enhancing Synaptic Plasticity and Cognition in Schizophrenia (EXERCISE-II), NCT01776112). Hierbei wurden Schizophrenie-Patient:innen mittel transkranieller Magnetstimulation (TMS) vor und nach einer Sport-Intervention untersucht (Roeh et al. 2018). Die Rohsignale der Messungen in sitzender Position wurden über ein Keypoint System (Medtronic, Denmark) amplifiziert und gefiltert, anschließend zur offline Analyse gespeichert. Die Spule (MagPro X100) wurde jeweils über rechtem und linkem Motorkortex platziert, wobei der Griff in 45° Neigung nach hinten gehalten wurde. Wir bestimmten die motorische Schwelle (resting motor threshold, RMT, ein Maß für die kortikale Exzitabilität), die kortikale

Innervationsstille als inhibitorisches Maß (cortical silent period CSP, jeweils bei 120 und 150 % RMT) sowie die intracortical facilitation mit unterschiedlichen Interstimulus-Intervallen (3, 7, 15 ms) als Maß der Fazilitation (Hasan et al. 2013).

2.8 Patienten – und Probandenkollektive

Für die ReCaP Studie wurden 100 gesunde Marathonläufer:innen und 46 gesunde, sedentäre Kontrollproband:innen über einen Zeitraum von neun Monaten rekrutiert (Roeh et al. 2020a; Roeh et al. 2020c; Roeh et al. 2021a; Roeh et al. 2021b) und um den München Marathon 2017 untersucht. Im Rahmen der BeMaGIC Studie (Beer, Marathon, Genetics, Inflammation, Cardiorespiratory System) wurde zudem um den München Marathon 2009 eine Untersuchung des kardiovaskulären Systems an 212 gesunden Marathonläufern (Roeh et al. 2019b) durchgeführt.

Eine weitere Publikation war nicht auf gesunde Proband:innen, sondern auf psychiatrisch Erkrankte fokussiert. In einer Studie zur Untersuchung der Sporteffekte bei Schizophrenie-Patient:innen wurden 17 Schizophrenie-Patient:innen und 16 Kontrollproband:innen an der Universität Göttingen rekrutiert und in ein dreimonatiges Sportprogramm eingeschlossen (Roeh et al. 2018). Im Rahmen dieser Habilitation erfolgte die Auswertung und Publikation der Daten zum Effekt von Sport auf die kortikale Exzitabilität gemessen mittels TMS.

3 Fragestellungen und Zielsetzungen der habilitationsrelevanten Originalarbeiten

In den letzten Jahren wurden viele Hinweise dafür gefunden, dass sich sportliche Betätigung auf verschiedene Funktionen auswirken und die Gesamtmortalität positiv beeinflussen kann. Insbesondere verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen können durch moderate sportliche Aktivität reduziert werden. Auch auf kognitive und weitere neurophysiologische Funktionen fanden sich günstige Effekte. Der genaue Umfang an empfohlener Aktivität ist bisher nicht abschließend erforscht worden, die aktuellen Empfehlungen für gesunde Erwachsene richten sich vorwiegend auf den Erhalt der Gesundheit aus. Speziell für die Gesamtmortalität, aber auch weitere Teilbereiche, kann sehr intensives Training auch negative Folgen aufweisen.

Kardiovaskuläre und psychiatrische Krankheitsbilder haben einen hohen Anteil an reduzierter Lebensqualität und erhöhter Mortalität. In der alternden und zunehmend sedentären Gesellschaft werden Therapie-Optionen dieser Krankheitsbilder immer wichtiger, hierbei sind Therapien mit positiven Effekten auf beide Teilbereiche besonders relevant.

In dieser Habilitation sollen daher im Sinne einer übergreifenden Zielsetzung die Effekte von sportlicher Aktivität auf sowohl kardiovaskuläre, als auch neurophysiologische Parameter dargestellt werden. Durch ein besseres Verständnis sowohl der Effekte moderater als auch sehr intensiver sportlicher Aktivität sollen perspektivisch verbesserte Therapie-Optionen abgeleitet werden und die Empfehlungen damit besser in den Alltag übertragbar werden.

Es erfolgt zunächst eine Darstellung der übergreifenden Fragestellungen. Spezifische Fragestellungen der einzelnen Originalarbeiten können der Ausführung der jeweiligen Arbeiten entnommen werden. Im Anschluss erfolgen die zusammenfassende Diskussion der habilitationsrelevanten Arbeiten im Kontext der aktuellen Literatur sowie ein Ausblick, wo die größten Limitationen und Forschungsaufgaben bestehen.

3.1 Zusammenhang der sportspezifischen Veränderungen von zentralnervösen und kardiovaskulären Parametern

Die ReCaP Studie sollte multimodal untersuchen, ob sich zentralnervöse Veränderungen durch kardiovaskuläre Parameter beeinflussen lassen. Hierfür nahmen wir Veränderungen der Kognition in den Fokus, um zu untersuchen, ob diese durch kardiovaskuläre Anpassungen mitbedingt sein könnten. Der vaskuläre Marker war in unserer Studie die retinale Zirkulation, die als leicht zugänglicher Marker der zentralen Zirkulation verstanden werden kann (Patton et al. 2005). Das Studiendesign mit dem Einschließen sowohl der Vorbereitung auf einen Marathon, den akuten Effekten und den Langzeiteffekten und der Baseline-Vergleich mit einer sedentären Kontrollgruppe erlaubten hierbei eine Betrachtung unter verschiedenen Ausgangsbedingungen (Roeh et al. 2020a; Roeh et al. 2021b).

3.2 Sportspezifische Effekte auf das zentrale Nervensystem bei gesunden Proband:innen

Es wurde häufig gezeigt, dass Sport positive Effekte auf die Stimmung und auch speziell auf die mentale Gesundheit und depressive Symptome haben kann (Kvam et al. 2016). Auch die kognitiven Funktionen wurden wiederholt untersucht. Bei beiden Bereichen, Stimmung

beziehungsweise Depressionen, sowie kognitiven Funktionen und Demenzerkrankungen, wurde ein möglicher Zusammenhang zu veränderten BDNF Konzentrationen festgestellt (Suzuki 2019).

Auf der anderen Seite wurde auch gezeigt, dass zu intensiver oder gar exzessiver Sport negative Auswirkungen haben kann (Chekroud et al. 2018). Daher analysierten wir in der ReCaP Studie Stimmungs- und Funktionsparameter und BDNF Konzentrationen in der Vorbereitung auf einen Marathon (womit eine länger anhaltende, regelmäßige Belastung zusammenhängt), direkt nach einem Marathon und in der Follow-Up Periode anhand verschiedener Fragebögen (Roeh et al. 2020b; Roeh et al. 2021a). Wir wollten hiermit untersuchen, ob die Belastung eines Marathonlaufes sich hier, der Theorie der negativen Effekte sehr intensiver Bewegung folgend, sogar negative Auswirkungen auf die Stimmung zeigen könnten und ob diese Veränderungen in BDNF Schwankungen abgebildet werden.

In einer weiteren Arbeit der ReCaP Studie sollten die Persönlichkeitsaspekte von Marathonläufern klassifiziert werden, um herauszuarbeiten, ob bestimmte Persönlichkeitsmerkmale mit dieser auch mental anspruchsvollen Sportart zusammenhängen. Erkenntnisse zu den prädisponierenden Faktoren könnten im Rahmen individueller Therapie-Empfehlungen für psychische Erkrankungen berücksichtigt werden. Gerade in den vergangenen Jahrzehnten hat sich die Zusammensetzung der Marathonteilnehmer:innen stark verändert, mit heute höherem Durchschnittsalter und auch deutlich mehr weiblichen Teilnehmerinnen. Die Vergleichbarkeit zu früheren Arbeiten ist dadurch erschwert, auch wurden in früheren Arbeiten kaum weitere Einflussfaktoren (wie das Alter) berücksichtigt. In unserer Arbeit kam der MMPI 2 RF (Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2 Revised Form) zum Einsatz, der deutlich umfangreicher und detaillierter Auskunft über Persönlichkeitsaspekte bietet als beispielsweise das Big Five Modell (Moultrie und Engel 2017).

3.3 Sportspezifische Effekte auf das kardiovaskuläre System bei gesunden Proband:innen

Im Rahmen der BeMaGIC Studie lag ein Fokus auf den kardialen Auswirkungen, die sich im Anschluss an einen Marathonlauf zeigen. Ähnlich wie bei den Effekten der mentalen Gesundheit, findet sich eine U-Verteilung der Gesamtmortalität bei zunehmender sportlicher Aktivität: eine zu geringe aber auch eine zu hohe sportliche Aktivität kann negative Effekte

haben (Schnohr et al. 2015). Mögliche Ursachen für die höhere Sterblichkeit bei sehr intensiver körperlicher Aktivität sind beispielsweise atriale Arrhythmien, die durch einen dilatierten linken Vorhof im Rahmen einer diastolischen Dysfunktion begünstigt werden (Elliott et al. 2018). Es gab Hinweise, dass sich die diastolische Funktion im Anschluss an einen Marathonlauf verschlechtert (Neilan et al. 2006). Übliche Messmethoden der diastolischen Funktion waren der zweidimensionale Ultraschall, in unserer Arbeit wollten wir neue Empfehlungen (Nagueh et al. 2016) zur Kombination von zwei – und dreidimensionalem Ultraschall zur Beurteilung der diastolischen Funktion nach einem Marathonlauf darstellen (Roeh et al. 2019b) und hiermit die diastolische Funktion nach einer Extrembelastung erstmalig beschreiben.

3.4 Sportspezifische Effekte auf neurophysiologische Parameter bei psychischen Erkrankungen

In der ReCaP und der BeMaGIC Studie wurden jeweils gesunde Proband:innen untersucht, was es ermöglicht, Aussagen mit möglichst wenigen modifizierbaren Einflussgrößen herauszuarbeiten. Letztlich ist jedoch das Ziel, auch bei psychisch Erkrankten durch Sporttherapien die gewonnenen Erkenntnisse zu verwenden, um die Symptome der Erkrankungen zu verbessern. In einer Studie mit Schizophrenie Patient:innen wurde daher untersucht, ob sich mittels sportinduzierter Plastizität durch die Erkrankung bedingte Defizite verringern lassen. Hierfür zogen wir TMS Messungen vor und nach einer dreimonatigen Sportintervention heran.

4 Ausführliche Darstellung der rehabilitationsrelevanten Arbeiten

4.1 Zusammenhang der sportspezifischen Veränderungen von zentralnervösen und kardiovaskulären Parametern

4.1.1 Running effects on cognition and plasticity (ReCaP): study protocol of a longitudinal examination of multimodal adaptations of marathon running

Roeh A, Bunse T, Lembeck M, Handrack M, Pross B, Schoenfeld J, Keeser D, Ertl-Wagner B, Pogarell O, Halle M, Falkai P, Hasan A, Scherr J. Res Sports Med. 2020 Apr-Jun;28(2):241-255. doi: 10.1080/15438627.2019.1647205. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31345073.

Hintergrund

Verschiedene positive Effekte von regelmäßigem, moderatem Sport auf vor allem kardiovaskuläre Veränderungen sind bereits gut belegt. So zeigten sich beispielsweise verbesserte Blutdruckwerte (Dimeo et al. 2012) und ein reduziertes Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 (Praet und van Loon 2009). Auch die Gesamtmortalität kann durch regelmäßige sportliche Betätigung gesenkt werden (Hu et al. 2005). Diese Beobachtungen treffen für moderate Aktivität zu, bei exzessiven Ausmaßen hingegen wurden auch erhöhte Werte der Gesamtmortalität beobachtet (Schnohr et al. 2015). Auch direkte kardiale Schädigungen, repräsentiert durch erhöhte kardiale Funktionsmarker oder deutlich erhöhte Entzündungswerte, wurden nachgewiesen (Scherr et al. 2011; Da Ponte et al. 2018). Ein solch exzessives Ausmaß an sportlicher Betätigung kann durch einen Marathonlauf abgebildet werden (Knechtle und Nikolaidis 2018). Durch einen Marathonlauf werden auch weitere kardiovaskuläre Parameter, wie die Steifigkeit der Arterien und veränderte retinale Gefäßdurchmesser, abgebildet (Pressler et al. 2011).

Zunehmend rücken auch die Effekte von Sport auf zentralnervöse Funktionen in den Fokus, auch wenn diese im Vergleich zu den kardiovaskulären Effekten wenig erforscht sind (van Praag et al. 1999; Voss et al. 2013). Hierbei wurden ebenfalls positive Effekte von moderater sportlicher Aktivität auf verschiedene neuropsychiatrische Bereiche und Erkrankungen gefunden (Firth et al. 2017; Krogh et al. 2011). Auf pathophysiologischer und neurophysiologischer Ebene waren Anpassungsvorgänge nachweisbar, das genaue Zusammenspiel ist hierbei noch nicht darstellbar (van Praag et al. 1999; Voss et al. 2013). Vor allem in Bezug auf exzessive Sporteinheiten ist die bisherige Datenlage sehr lückenhaft.

Sowohl in Ruhe als auch im Rahmen sportlicher Betätigung besteht eine enge Verbindung zwischen kardiovaskulären und neuropsychiatrischen Parametern. Beispielsweise können Gefäßveränderungen mit kognitiven Beeinträchtigungen oder depressiver Stimmungslage einhergehen (Onete et al. 2018; Li et al. 2017).

Zusammenfassend wurden bisher sowohl kardiovaskuläre als auch neurophysiologische Anpassungsvorgänge an Sport betrachtet, wobei der Fokus auf moderatem Sport lag. Die Zusammenhänge beider Modalitäten unter verschiedenen Bedingungen bis hin zu exzessivem Sport sind bisher kaum untersucht.

Hypothesen

1. Die kognitiven und vaskulären Veränderungen werden im Verlauf des Studienzeitraumes miteinander korrelieren.
2. In beiden Bereichen – neurophysiologisch und kardiovaskulär – werden Adaptationsvorgänge (bspw. neuronale Plastizität, Mikrozirkulation) im Verlauf des Beobachtungszeitraumes auftreten, die sowohl kurzfristig nach dem Marathonlauf als auch langfristig im Follow-Up nachweisbar sein werden.
3. Direkt im Anschluss an den Marathonlauf werden sich kurzfristig sowohl neurokognitive als auch zentral vaskuläre Parameter verschlechtern.
4. Ein Baseline Vergleich der Marathonläufer:innen mit einer unsportlichen Kontrollgruppe wird bei den Läufer:innen verbesserte Werte im Bereich Kognition, kardiovaskuläre Funktionswerte und neuronale Plastizität zeigen.

Methoden

Es wurden insgesamt 100 Marathonläufer:innen sowie 46 Kontrollproband:innen rekrutiert. Der Untersuchungszeitraum ist in [Abbildung 8](#) dargestellt.



Abbildung 8 Zeitstrahl der Untersuchungszeitpunkte, modifiziert nach (Roeh et al. 2020a)

Es wurden über den Studienzeitraum multimodal verschiedene Untersuchungen durchgeführt. Die für die Habilitation relevanten Methoden wurden unter 2.1 bis 2.5 ausführlich dargestellt (kognitive Messungen, retinale Messungen, Spiroergometrie, Labormessungen). Die sedentäre Kontrollgruppe erhielt eine Visite, bei der Anthropometrie, Kognition, Stimmung und Gefäßstatus erhoben wurden. Sowohl in der Marathon- als auch in der Kontrollgruppe wurden elektrophysiologische Messungen (EEG, TMS) an einer Teilkohorte mit jeweils 30 Teilnehmer:innen durchgeführt.

Diskussion

Dies ist die erste Studie, die parallel sowohl die kognitiven Veränderungen als auch die kardiovaskulären Anpassungsvorgänge unter verschiedenen körperlichen Belastungen berücksichtigte.

Durch dieses Design konnte erstmalig die Interaktion anhand eines Kollektivs dargestellt werden. Durch zusätzliche Messungen in einer sedentären Kontrollgruppe konnte diese der sportlichen Belastung zugeordnet werden. Zudem konnten durch die elektrophysiologischen Messungen und die Bildgebung tiefere Einblicke in das komplexe Zusammenspiel erhoben werden. Dies ist vor allem wichtig im Hinblick auf mögliche therapeutische Verfahren, die durch die Zunahme von sowohl psychiatrischen Erkrankungen mit kognitiven Veränderungen als auch durch kardiovaskuläre Erkrankungsbilder immer mehr an Relevanz gewinnen.

4.1.2 Effects of Marathon Running on Cognition and Retinal Vascularization: A Longitudinal Observational Study

Roeh A, Schoenfeld J, Raab R, Landes V, Papazova I, Haller B, Strube W, Halle M, Falkai P, Hasan A, Scherr J. Med Sci Sports Exerc. 2021 Oct 1;53(10):2207-2214. doi: 10.1249/MSS.0000000000002699. PMID: 34033620.

Hintergrund

Wie bereits unter 4.1.1 dargestellt, findet sich zunehmendes Interesse an den Zusammenhängen von neuropsychiatrischen und kardiovaskulären Parametern. Aktuelle Berechnungen gehen davon aus, dass bis 2040 drei der fünf häufigsten Todesursachen in diesen beiden Modalitäten begründet sein werden (Foreman et al. 2018). In dieser Arbeit sollte für uns daher vor allem der Zusammenhang von kognitiven und retinalen Funktionen im Fokus stehen, da sich hier eine wechselseitige Beziehung gezeigt hat: so kann ein niedrigerer

zerebraler Blutfluss kognitive Störungen bedingen (Ogoh 2017). Mit unserem Studiendesign können wir diese Beziehung unter verschiedenen Bedingungen analysieren.

Methoden

Das Marathonkollektiv um den München Marathon 2017 wurde bereits unter dem Punkt 4.2.1 beschrieben. Für die kognitiven Parameter erhoben wir den n-back Test mit drei Schwierigkeitsstufen (1-back, 2-back, 3-back), den d2 Test sowie den TMT A und TMT B. Die retinalen Parameter umfassten die AVR, CRAE und CRVE. Wir korrigierten die Ergebnisse für die Einflussfaktoren Alter und Blutdruck (Stern et al. 2019; Cabeza et al. 2018).

Ergebnisse

Die finale Analyse umfasste 51 Teilnehmer:innen, die alle Visiten absolviert hatten und keine fehlenden Daten aufwiesen. Wir unterteilten die Analyse in die akuten Effekte (die direkt im Anschluss an den Marathon an V1 im Vergleich zu V0 gemessen wurden) und die chronischen Effekte (hier inkludierten wir alle Messzeitpunkte mit Ausnahme von V1).

Bei den chronischen Effekten konnten wir über den Studienzeitraum eine Verbesserung der höheren kognitiven Leistung (d prime 3-back, TMT B und d2) und hierbei eine Korrelation mit den retinalen Gefäßen darstellen. Die stärkste Verbesserung der kognitiven Leistung zeigte sich zum Zeitpunkt 24 Stunden nach dem Marathon. Die akuten Effekte zeigten ein heterogenes Bild mit geringen Veränderungen der kognitiven Leistungen, aber Schwankungen im Blutdruck und den retinalen Gefäßen.

Im Vergleich der Marathon- und der Kontrollgruppe fanden wir bei der Kontrollgruppe insgesamt weitere retinale Venen mit resultierend geringerer AVR. Die kognitive Leistung war bei beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede.

Diskussion

In der Studie untersuchten wir erstmalig akute und chronische Effekte von Sport auf die Kombination aus retinalen und kognitiven Parametern und konnten hierbei vor allem bei den chronischen Effekten einen engen Zusammenhang darstellen.

Chronische Effekte

Die kognitive Leistung zeigte insgesamt Verbesserungen über den Studienverlauf, wobei hier vor allem die höheren kognitiven Leistungen die maximale Verbesserung 24 bis 72 Stunden nach dem Marathonlauf aufwiesen. Dieser Verlauf spricht gegen eine Verbesserung durch

Lerneffekte, die ansonsten häufig bei vor allem leichten kognitiven Tests auftreten können, und mehr für einen kausalen Zusammenhang zur Intervention (Soveri et al. 2018). Im Studienverlauf korrelierte eine verbesserte retinale Perfusion (höhere AVR, die maßgeblich über enger gestellte retinale Venen bedingt wurde) mit einer Verbesserung der höheren kognitiven Leistung. Dieser Effekt war vor allem in dem kurzfristigen Follow-Up nach dem Marathon nachweisbar und blieb nach Korrektur der Einflussfaktoren Alter und Blutdruck bestehen. Zu dieser Fragestellung gab es bisher nur wenige Studien. In einer cluster-randomisierten Erhebung an Jugendlichen fand sich ein Zusammenhang zwischen erweiterten retinalen Arterien und kognitiven Leistungen (Stroop Test), jedoch keine Veränderung der CRVE (Ludyga et al. 2019). Auch wenn sich die CRVE bei unseren Marathonläufer:innen über den Studienzeitraum nicht signifikant reduzierte (was wir vor allem auf das bereits hohe sportliche Ausgangsniveau zurückführen), war der Unterschied zur sedentären Kontrollgruppe signifikant und unterstützt frühere Erhebungen, nach denen regelmäßige sportliche Aktivität die retinalen Venen im Durchmesser reduziert (Streese et al. 2020). Die Vergleichbarkeit zu einem jugendlichen Kollektiv ist eingeschränkt, aber sowohl in dieser als auch unserer Erhebung fanden sich Hinweise für einen Zusammenhang von retinalen Gefäßveränderungen und kognitiver Leistung. Um eine bessere Vergleichbarkeit herzustellen, sollten zukünftige Studien die verschiedenen Altersgruppen in größeren Stichproben untersuchen.

Akute Effekte

Die Kognition war akut nach dem Marathon entgegen unserer Erwartung weitgehend unverändert. Lediglich ein Parameter (d prime 1-back) war leicht reduziert, der für leichte kognitive Beanspruchung steht. Bisherige Untersuchungen zu akuten Effekten von Sport auf die Kognition zeigten eher positive Auswirkungen (McMorris et al. 2011; Lefferts et al. 2019), wobei hier keine exzessive sportliche Aktivität wie ein Marathonlauf untersucht wurde und daher bei uns auch Faktoren wie Fatigue überlagern können.

Die retinalen Veränderungen in unserem Marathonkollektiv entsprachen weitestgehend bisherigen Untersuchungen und zeigten hier direkt nach dem Marathon eine Vasodilatation. Pathophysiologisch überwiegen während dem Ausüben der sportlichen Aktivität vasokonstriktorische Mechanismen (z.B. der Bayliss-Effekt, Hypokapnie), während nach dem Sistieren vasodilatatorische Mechanismen (z.B. über Stickstoffmonoxid-vermittelte Scherkräfte) überwiegen (Nussbaumer et al. 2014).

Die Interpretation der akuten Effekte wird durch viele Einflussfaktoren überlagert, die sich direkt nach einem Marathonlauf zeigen (beispielsweise Veränderungen der Inflammationsmarker, des Hydrationsstatus, Fatigue, erhöhte kardiale Marker, Veränderungen im Blutdruck) (Brisswalter et al. 2002; Voss et al. 2013). Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse der Zusammenhänge von Kognition und den retinalen Markern direkt nach dem Marathonlauf sehen wir am ehesten durch diese Überlagerungen bedingt.

Physiologie des Zusammenspiels von Kognition, retinalen Gefäßen und akuter sowie chronischer sportlicher Aktivität

Akute und chronische Aktivität können die Kognition über verschiedene Mechanismen verbessern, zu denen auch die Gefäßveränderungen zählen (Voss et al. 2013). Insgesamt mehren sich Hinweise, dass weder regelmäßige moderate Aktivität alleine oder kurze intensive Aktivität alleine eine deutliche Verbesserung der kognitiven Leistung bewirken, sondern vielmehr die Kombination aus Beidem (Roig et al. 2013; Li et al. 2019; Ludyga et al. 2016). In unserer Arbeit können wir diese Hypothese des *Primings* (Bahnung) unterstützen und weiter vertiefen: physiologische Grundlage des *Primings* könnte die Verbesserung der zentralen Perfusion sein, die durch akute Effekte befördert wird. Chronische Aktivität führt wie bereits dargestellt zu verbesserter retinaler Perfusion und sowohl die chronische Aktivität als auch die verbesserte retinale Perfusion können die kognitiven Leistungen verbessern. Folgende Abbildung 9 veranschaulicht den Mechanismus (entnommen aus (Roeh et al. 2021b)).

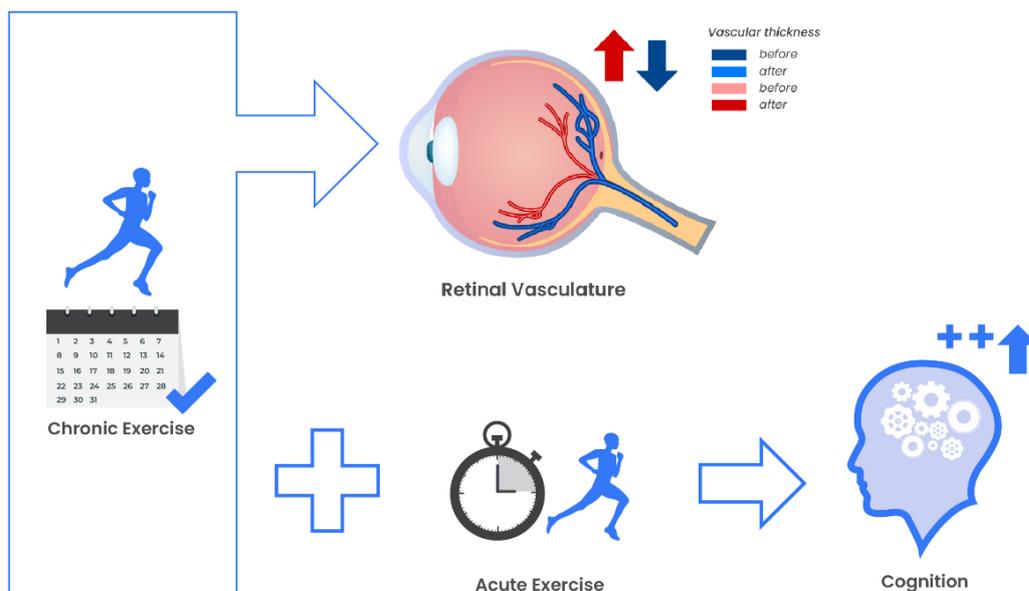


Abbildung 9 Der Mechanismus des Primings nach chronischer Aktivität und die akuten Effekte von Sport auf die Kognition, entnommen aus (Roeh et al. 2021b)

4.2 Sportspezifische Effekte auf das zentrale Nervensystem bei gesunden Proband:innen

4.2.1 Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations 72 Hours Following Marathon Running

Roeh A, Holdenrieder S, Schoenfeld J, Haeckert J, Halle M, Falkai P, Scherr J, Hasan A. Front Physiol. 2021 Jul 15;12:668454. doi: 10.3389/fphys.2021.668454. PMID: 34335291; PMCID: PMC8320388.

Hintergrund

Positive Effekte von sportlicher Betätigung auf die zentrale Plastizität wurden sowohl in Tieren als auch in Human-Studien mehrfach demonstriert (Roig et al. 2013; Stern et al. 2019; Northey et al. 2018). Mögliche Mediatoren dieses Effekts stellen unter anderem Neurotrophine dar (Suzuki 2019; Voss et al. 2013) und hierbei speziell der Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Tolwani et al. 2002). Eine Meta-Analyse zeigte auf, dass schon eine einzelne Sporteinheit aus Kraft- oder Ausdauertraining die BDNF Konzentration im Serum erhöhen kann und dass dieser Anstieg unter anderem von der Dauer, der vorbestehenden Fitness und dem Geschlecht abhängt (Dinoff et al. 2017). Zudem scheinen die Anstiege nur passager für 15-60 Minuten messbar zu sein, wobei hierzu noch keine Langzeitstudien vorliegen. Untersuchungen zu regelmäßigen Sporteffekten auf BDNF Konzentrationen zeigten ebenfalls Erhöhungen an, unabhängig ob Kraft- oder Ausdauersport betrieben wurde (Marinus et al. 2019). Exzessives Training wurde in einer Studie an Ruderern untersucht, hier erhöhten sich nach vierstündigem Rudern die BDNF Konzentrationen (Rasmussen et al. 2009), ein Baseline-Vergleich zwischen aktiven Marathonläufer:innen, aktiven Radsportler:innen und sedentären Kontrollen hingegen zeigte keine Unterschiede (Winker et al. 2010). Nachdem BDNF einen möglichen zentralen Mechanismus in der Vermittlung der Sporteffekte auf die Plastizität des Gehirns darstellt, ist die Erforschung der Kinetik und der Effekte auch nach exzessivem Sport und mit Inkludierung von Langzeitmessungen notwendig. Daher untersuchten wir im Rahmen der ReCaP Studie die BDNF Konzentrationen der Marathonläufer:innen sechs Mal innerhalb des Studienzeitraums.

Methoden

Das Probandenkollektiv war Teil der ReCaP Studie. Das Studienprotokoll zur ReCaP Studie wurde unter 4.1.1 bereits ausführlich dargestellt und beinhaltete die Messzeitpunkte V-1 (drei Monate vor dem Marathon), V0 (1-2 Wochen vor dem Marathon), V1 (innerhalb von zwei

Stunden nach dem Marathon), V2.1 (24 Stunden nach dem Marathon), V2.2 (72 Stunden nach dem Marathon) sowie V3 (drei Monate nach dem Marathon). Für die hier betrachteten Messungen schlossen wir Proband:innen mit kompletten Datensätzen über den sechsmonatigen Studienzeitraum ein und maßen neben BDNF Konzentrationen den Body Mass Index (BMI), den Blutdruck, das Gesamtkörperfett nach der Methode von Brozek und Jackson (Jackson et al. 1980; Brozek et al. 1963) und die Gesamt-Aktivität mittels des IPAQ Fragebogens. Weiter bestimmten wir die Thrombozyten Zahl und korrigierten sowohl BDNF Konzentrationen als auch die Thrombozyten Zahlen für Dehydratation nach der Methode von Dill und Costill (Dill und Costill 1974; Alis et al. 2015).

Ergebnisse

In die finalen Berechnungen wurden 51 Proband:innen eingeschlossen. Die BDNF Konzentrationen unterschieden sich über den Studienzeitraum signifikant, mit den höchsten Werten direkt nach dem Marathon (nicht-signifikant gegenüber der Baseline), einem Absinken der Werte im kurzfristigen Follow-Up mit dem minimalen Wert 72 Stunden nach dem Marathon. In der letzten Visite bei V3 waren wieder die Ausgangswerte erreicht. Abbildung 10 veranschaulicht den Verlauf.

Die zeitliche Korrelation zwischen Thrombozyten Zahl und BDNF Konzentration war nicht signifikant. Ebenso fanden wir keinen direkten Zusammenhang zu den IPAQ Werten oder dem Geschlecht.

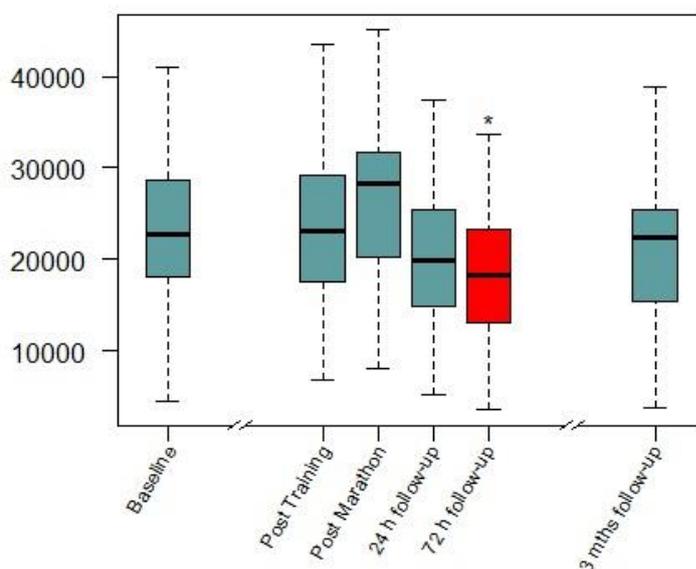


Abbildung 10 Verlauf der BDNF Konzentration in p/ml über den Studienzeitraum. Farblich und mit * markiert ist die signifikante Änderung gegenüber der Baseline-Messung. Abbildung entnommen aus (Roeh et al. 2021a).

Diskussion

Wir konnten erstmalig in einer Follow-Up Untersuchung von BDNF Konzentrationen eine signifikante Reduktion 72 Stunden nach einem Marathonlauf darstellen.

Bisherige Untersuchungen berücksichtigten keine Follow-Up Messungen, so dass wir unsere Ergebnisse nicht mit vergleichbaren Studien in Verbindung bringen können. Zwei Studien konnten jedoch entgegen der in der Einleitung dargestellten regelhaften Erhöhung von BDNF auch Reduktionen innerhalb von einer Stunde nach sportlicher Betätigung zeigen. In einer Interventionsstudie wurde dieser Effekt nach maximaler Intensität in der Kohorte der sportlich aktiven Proband:innen nachgewiesen, jedoch nicht nach sub-maximaler Intensität (Nofuji et al. 2012). Bei einer weiteren Erhebung an Radsportler:innen konnte nach einzelnen Sprint-Intervallen ebenfalls ein Rückgang der BDNF Level innerhalb einer Stunde nach Belastung nachgewiesen werden (Hebisz et al. 2019). Die Autor:innen beider Studien stellten die Hypothese auf, dass dieser Rückgang durch regenerative Aspekte des BDNFs im Rahmen der muskulären Regeneration begründet liegen könnte. Dies beruht auf der Beobachtung, dass bei BDNF knock-out Mäusen eine verzögerte muskuläre Regeneration nachgewiesen wurde (Clow und Jasmin 2010). Auf unsere Marathonläufer:innen übertragen, könnte dieser Effekt auch für unsere Darstellung verantwortlich sein. Auch wenn die beiden bisherigen Studien nur Zeiträume von einer Stunde nach dem Sport betrachteten, könnte sich der Mechanismus nach einem Marathon durch die deutlich höhere Belastung länger auswirken. Ein weiterer Erklärungsansatz für die unerwartete Reduktion des BDNFs könnte in einem vermehrten Verbrauch durch eine Hochregulation des Tyrosin Kinase Rezeptors (TrkB) in peripherem Gewebe nach sportlicher Betätigung liegen (Gómez-Pinilla et al. 2002; Nofuji et al. 2012), was ebenfalls für einen erhöhten regenerativen Verbrauch sprechen würde.

Wir konnten keine Zusammenhänge zu den Thrombozyten Zahlen feststellen, ebenso nicht zur vorbestehenden Fitness und dem Geschlecht. Die weiblichen Teilnehmerinnen wiesen insgesamt höhere BDNF Level auf, zeigten jedoch keine signifikanten Schwankungen im Vergleich zu den männlichen Teilnehmern über den Studienverlauf. Einschränkend muss hierbei die geringere Zahl an weiblichen Läuferinnen berücksichtigt werden (9 versus 42). Trotzdem stützt diese Beobachtung die Hypothese des erhöhten Verbrauchs durch muskuläre Regeneration, da die weiblichen Teilnehmerinnen einen höheren Körperfettanteil und damit geringeren Muskelanteil aufwiesen, was die geringeren Schwankungen nach dem Lauf erklären kann.

Zusammenfassend konnten wir mit unserer Studie erstmalig einen Rückgang von BDNF Konzentrationen 72 Stunden nach exzessivem Sport darstellen und die Hypothese eines vermehrten Verbrauchs im Rahmen muskulärer Regeneration unterstützen. Zukünftige Studien sollten den Geschlechter-Aspekt genauer in den Fokus nehmen und gleichmäßig verteilte männliche und weibliche Teilnehmer:innen einschließen. Zudem sollte der Beobachtungszeitraum über 72 Stunden hinaus verlängert werden, um den Zeitpunkt der Normalisierung der Werte darzustellen.

4.2.2 Marathon running improves mood and negative affect

Roeh A, Lembeck M, Papazova I, Pross B, Hansbauer M, Schoenfeld J, Haller B, Halle M, Falkai P, Scherr J, Hasan A. J Psychiatr Res. 2020 Nov;130:254-259. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.08.005. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32854076.

Hintergrund

Der Zusammenhang zwischen sportlicher Betätigung und positiven Effekten auf die körperliche und psychische Gesundheit ist wissenschaftlich mehrfach belegt worden (Kvam et al. 2016; Kandola et al. 2019). Sowohl die WHO als auch das American College of Sports Medicine (ACSM) empfehlen für gesunde Erwachsene zum Erhalt der körperlichen Gesundheit moderate aerobe Aktivität für mindestens 30 Minuten an mindestens fünf Tagen in der Woche (siehe Tabelle 1) (Garber et al. 2011). Vor allem depressive Patient:innen neigen jedoch eher zu einem weniger aktiven Lebensstil (Vancampfort et al. 2017). Im Gegensatz dazu scheinen jedoch besonders hohe Umfänge an körperlicher Belastung keinen protektiven Effekt auf die psychische Gesundheit zu haben, da sich die Prävalenzen von psychischen Erkrankungen bei Leistungssportlern und der Allgemeinbevölkerung kaum unterscheiden (Rice et al. 2016). Es wurde außerdem nachgewiesen, dass sich sportliche Belastungen mit einer Dauer von über drei Stunden pro Einheit oder über fünf Einheiten pro Woche negativ auf das psychische Wohlbefinden auswirken können (Chekroud et al. 2018).

Ziel dieser Studie war es, erstmalig anhand eines Marathonkollektivs, mit erwartbar höheren Trainingsumfängen als die WHO und ACSM Empfehlungen es vorgeben, die Stimmung und affektive Parameter im Vergleich zu weniger aktiven Kontrollproband:innen zu untersuchen. Auch sollte eine Verlaufsbeobachtung erfolgen, um erstmalig den akuten Effekt einer anhaltenden Dauerbelastung anhand eines Marathonlaufes auf die Stimmung und affektive Parameter zu beurteilen.

Methoden

Das Kollektiv war Teil der ReCaP Studie und umfasste insgesamt 100 Marathonteilnehmer:innen und 46 Kontrollproband:innen mit ähnlichem Durchschnittsalter und Geschlechterverteilung.

Die Marathonteilnehmer:innen wurden über den Studienzeitraum von insgesamt sechs Monaten sechs Mal untersucht, hiervon zwei Visiten vor dem Marathon (12 Wochen vorher, Visite -1 sowie 1-2 Wochen vorher, Visite 0). Eine Visite (V1) erfolgte direkt im Anschluss an den Lauf, zwei Visiten im kurzfristigen Follow-Up (24 Stunden, V2.1 und 72 Stunden, V2.2) und eine Abschlussvisite (V3) 12 Wochen nach dem Marathon. Die Kontrollgruppe wurde als Ausgangsvergleich einmalig untersucht.

Die Fragebögen umfassten für die Stimmungs- und Affektparameter das Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al. 1961), die Hamilton Depression Scale (HAMD) (Hamilton 1960), den Oxford Happiness Questionnaire (OHQ) (Hills und Argyle 2002), die Positive und Negative Affekt Skala (PANAS) (Watson et al. 1988), die visuelle Analogskala (VAS, unterteilt von 1 – 10) (Huang et al. 2020) und das Global Assessment of Functioning (GAF) (Endicott et al. 1976).

Zur Darstellung des Umfangs an tatsächlich ausgeübter sportlicher Aktivität erhoben wir den International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (Craig et al. 2003). Innerhalb der Marathongruppe führten wir zudem Messungen der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie durch.

Ergebnisse

Zwischen der Marathon- und der Kontrollgruppe fanden sich signifikante demographische Unterschiede hinsichtlich dem Rauchverhalten (mehr Raucher:innen in der Kontrollgruppe) sowie hinsichtlich des BMI (niedriger BMI in der Marathongruppe). Baseline Vergleiche der Stimmungsparameter ergaben in fast allen Skalen signifikante Unterschiede mit insgesamt höheren Werten für depressive Symptomatik und niedrigere Werte für positive Affekte und das Funktionsniveau (GAF). Hierbei wurden die diagnostischen Cut-Offs für eine manifeste depressive Erkrankung nicht überschritten.

In einem zweiten Schritt untersuchten wir innerhalb der Marathongruppe, ob sich die Stimmungsparameter über den Studienverlauf und vor allem akut nach dem Marathonlauf veränderten. Hierbei besserten sich die negativen Affekte (PANAS) mit dem minimalen Wert 24 Stunden nach dem Marathon, sie waren auch zum Ende der Studie noch signifikant

erniedrigt im Vergleich zum Ausgangsniveau. Auch die allgemeine Stimmung anhand der visuellen Analogskala besserte sich direkt nach dem Marathonlauf. Hingegen zeigte sich ein leichter Rückgang der Werte des allgemeinen Funktionsniveaus (GAF) im kurz- und langfristigen Follow-Up.

Diskussion

In unserer Studie wurden erstmalig verschiedene Stimmungs- und Affektskalen in einem Marathonkollektiv über verschiedene Zeitpunkte vor und nach einem Marathonlauf sowie im Vergleich zu einer unsportlichen Kontrollgruppe untersucht. Wir konnten insgesamt höhere Werte im Sinne subklinischer depressiver Symptomatik in den unterschiedlichen Skalen in der Kontrollgruppe finden, auch wenn diese nicht den Cut-Off zu manifesten depressiven Erkrankungen überschritten. Der Unterschied im GAF von 10 Punkten zwischen der Marathon- und Kontrollgruppe ist als klinisch relevant einzustufen. Es wurde mehrfach belegt, dass sportliche Aktivität nicht nur in der Therapie, sondern auch in der Prävention von depressiven Symptomen wirksam sein kann (Mammen und Faulkner 2013). Das bessere Funktionsniveau der sportlichen Gruppe, gepaart mit subklinisch höheren Werten in den Depressionsfragebögen der Kontrollgruppe stützt diese Hypothese und unterstreicht die Relevanz von Sport bereits im präklinischen Setting. Der GAF könnte demnach auch ein hilfreiches Screening-Tool darstellen.

Die Marathongruppe zeigte ein Trainingsverhalten mit Umfängen zwischen den ACSM Empfehlungen von 150 Minuten moderate aerobe Aktivität pro Woche (Garber et al. 2011) und der in der Einleitung postulierten Grenze von mehr als fünf Einheiten pro Woche. Die Marathoneinheit umfasste jedoch mehr als drei Stunden Training, was ebenfalls als kritische Grenze postuliert wurde (Chekroud et al. 2018). Sie wiesen Werte von $44,6 \pm 20,5$ Trainings-Kilometer/Woche sowie $281,8 \pm 131,4$ Trainings-Minuten/Woche und $3,6 \pm 1,3$ Laufeinheiten/Woche auf. In diesen doch erheblichen Umfängen, die Krafttraining und Stretching nicht berücksichtigen, scheinen also noch die positiven Effekte die möglichen negativen Auswirkungen zu überwiegen. Neben den postulierten Cut-Offs für negative Effekte wurden auch longitudinale Zusammenhänge zwischen kardiorespiratorischer Fitness und mentaler Gesundheit diskutiert (Kandola et al. 2019). Nach dieser Hypothese würde man erwarten, dass Leistungssportler die beste mentale Gesundheit aufweisen. Doch Erhebungen in dieser Kohorte zeigten ein anderes Bild, mit ähnlichen Prävalenzen für beispielsweise die

Depression (Rice et al. 2016). Auch wenn im Leistungssport weitere Stressoren hinzukommen, scheinen diese Ergebnisse eher für einen Cut-Off als einen longitudinalen Zusammenhang zu sprechen. Mit unserer Studie konnten wir zeigen, dass die positiven Effekte auch bei höheren sportlichen Umfängen als denen der ACSM/WHO Empfehlungen weiter überwiegen. Einen definitiven Cut-Off konnten wir hierbei nicht festlegen, jedoch scheinen auch Einheiten von über drei Stunden keine nachteiligen akuten Effekte in diesem Zusammenhang aufzuweisen. Innerhalb der Marathongruppe zeigte sich vor allem ein Rückgang der negativen Affekte im Anschluss an den Marathonlauf. Bisherige Literatur hatte vor allem euphorische Zustände (auch im Sinne eines runner's high) im Fokus (Boecker et al. 2008), in unserem Kollektiv veränderten sich hingegen die Glücksgefühle und positiven Affekte nicht. Dieser Unterschied sollte auch in zukünftigen Studien weiter evaluiert werden. Das allgemeine Funktionsniveau (GAF) nahm im Verlauf des Follow-Up trotz reduzierten negativen Affektes leicht ab, was sowohl auf Erschöpfungszustände als auch auf reduzierte Trainingsumfänge bei den letzten Follow-Up Visiten begründet sein kann.

4.2.3 Personality Traits in Marathon Runners and Sedentary Controls With MMPI-2 RF

Roeh A, Engel RR, Lembeck M, Pross B, Papazova I, Schoenfeld J, Halle M, Falkai P, Scherr J, Hasan A *Front Psychol.* 2020 May 8;11:886. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00886. PMID: 32457686; PMCID: PMC7225272.

Hintergrund

Über die psychologischen Hintergründe und Persönlichkeitsstrukturen von Marathonläufer:innen ist bisher wenig bekannt. Die Erhebungen hierzu liegen lange zurück und beinhalteten Messinstrumente, die heutzutage wenig Anwendung finden (Hashimoto et al. 2006; Goldberg 1993; McLeavey et al. 1984). Ein systematisches Review zeigte ein uneinheitliches Bild, mit Studien die bei ambitionierten Läufer:innen eher Persönlichkeitsanteile wie Extraversion fanden, andere hingegen eher Introversion (Roebuck et al. 2018). Wieder andere fanden keine Unterschiede in der Persönlichkeitsstruktur von Ultra-Marathonläufer:innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (McCutcheon und Yoakum 1983). Neben den zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen war auch das frühere Marathonkollektiv anders zusammengesetzt als heutzutage, mit weniger weiblichen und älteren Teilnehmerinnen (Egloff und Jan Gruhn 1996).

Daher untersuchten wir im Rahmen der ReCaP Studie (Running Effects on Cognition and Plasticity) die Persönlichkeitsstruktur der Marathonteilnehmer:innen sowie einer sedentären Kontrollgruppe unter Verwendung des validierten Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2 Restructured Form (MMPI 2 RF).

Methoden

Von den 100 eingeschlossenen Marathonläufer:innen und 46 Kontrollproband:innen füllten insgesamt 83 Marathonteilnehmer:innen und 33 Kontrollproband:innen den MMPI Fragebogen mit ausreichend Antworten (weniger als 16 fehlende Items) aus und konnten in die Auswertung einbezogen werden.

Über den International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) erhoben wir die tatsächliche körperliche Aktivität im Alltag (Craig et al. 2003), zudem füllten die Marathonläufer:innen Trainingsprotokolle aus und erhielten eine Leistungsdiagnostik mithilfe einer Spiroergometrie. Depressive Symptome teilten wir weiterhin mit dem Beck Depression Inventory (BDI) und der Hamilton Depression Scale (HAMD) ein.

Weitere mögliche Einflussfaktoren innerhalb der Marathonkohorte (Fitnesslevel, Alter, Geschlecht) bezogen wir in einem zweiten Schritt in unsere Analysen mit ein.

Ergebnisse

Beim Vergleich der Marathonläufer:innen und der sedentären Kontrollgruppe zeigten sich signifikante Unterschiede in drei Teilbereichen des MMPI: die sportliche Kohorte erzielte weniger Punkte in den Subskalen der Teilbereiche körperliche und kognitive Beschwerden, in dem Teilbereich mit abweichenden Erfahrungen (mit Verfolgungsideen) sowie im Teilbereich Demoralisierung/Hilflosigkeit/Sorgen.

Innerhalb der Marathongruppe untersuchten wir im Anschluss, ob sich die jeweiligen Trainingszustände auf die Persönlichkeitsstruktur auswirkten. Hierbei fanden wir bei den stärker Trainierten (gemessen über den IPAQ Fragebogen) höhere Werte bei hypomanischer Aktivierung, Zynismus, jugendlichen Verhaltensproblemen, Aggression, soziales Meidungsverhalten, Unbeherrschtheit; sie erzielten weniger Punkte in den Skalen gastrointestinaler Beschwerden.

Die nächste Unterteilung der Marathongruppe erfolgte anhand des Alters und des Geschlechts. Hierbei überlappten die Ergebnisse zum Teil, auch aufgrund des jüngeren Alters (Männer: $45,1 \pm 9,5$ und Frauen: $36,4 \pm 9,0$) und der geringeren Teilnehmerzahl der Frauen

(Männer:Frauen = 65:14). Die weiblichen Teilnehmerinnen erzielten höhere Werte bei gastrointestinalen Beschwerden, Entmutigung, Verfolgungsideen, Misanthropie und mechanisch-praktischem Interesse.

Diskussion

Wir konnten in unserer Studie unterschiedliche Persönlichkeitsanteile bei Marathonläufer:innen und sedentären Kontrollproband:innen anhand des validierten MMPI 2 RF aufzeigen sowie weitere Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht) einbeziehen. Die niedrigeren Werte der Marathon- im Vergleich zur Kontrollgruppe hinsichtlich der Merkmale körperlicher Beschwerden kann auf eine erhöhte Schmerztoleranz bei Ausdauerathlet:innen zurückgeführt werden (Egloff und Jan Gruhn 1996). Zudem können die erhöhten Werte der Extraversion mit einem reduzierten Level an kortikaler Erregung einhergehen, so dass in dieser Kohorte höhere Stimuli notwendig sind um eine Reaktion auszulösen (Egloff und Jan Gruhn 1996; Eysenck et al. 1982; Eysenck 1963). Die ebenfalls reduzierten kognitiven Beschwerden innerhalb der Marathongruppe können über die nachgewiesenen positiven Effekte von Ausdauersport auf die Kognition erklärt werden (Voss et al. 2013).

Die Marathongruppe zeigte zudem niedrigere Werte bei abweichenden Erfahrungen, Äquivalente hierzu im Big-Five Modell sind Offenheit für neue Erfahrung und Neurotizismus. Diese Items wurden in früheren Studien bereits untersucht und waren mit niedrigerer sportlicher Aktivität assoziiert (Hashimoto et al. 2006; Hughes et al. 2003; Roebuck et al. 2018; Freund et al. 2013).

Einfluss von Alter und Geschlecht

Die höheren Werte der weiblichen Teilnehmerinnen in den Teilbereichen, die für depressive Symptome stehen (Bereichen Entmutigung, gastrointestinale Beschwerden, Misstrauen/Verfolgungsideen), zeigten sich auch in anderen Studien (Avramidou et al. 2018). Eher unerwartet waren in unserer Studie die höheren Ergebnisse in den Teilbereichen mechanisch-praktisches Interesse und Substanzabhängigkeit. Hier wären die höheren Werte bei den männlichen Teilnehmern erwartet worden (Hughes et al. 2003). Wir führen dies auf das jüngere Durchschnittsalter der weiblichen Teilnehmerinnen zurück, auch wenn diskutiert werden kann, ob weibliche Marathonläuferinnen auch mehr klassischerweise männliche Attribute aufzeigen können.

Hinsichtlich der Unterschiede der Altersgruppen muss das jüngere Durchschnittsalter der weiblichen Teilnehmerinnen, vor allem in den überlappenden Bereichen (Entmutigung, mechanisch-praktisches Interesse) berücksichtigt werden. Daneben waren in den höheren Altersgruppen die Bereiche stärker ausgeprägt, die für subdepressive Symptome stehen können (Denkstörungen, Selbstzweifel, Angst, kognitive Beschwerden) als auch die Skalen, die für erhöhte Erregbarkeit stehen können (hypomanische Aktivierung, Externalisierungsstörung, familiäre Probleme und Unbeherrschtheit).

Zusammenfassend war dies die erste Studie, die Persönlichkeitszüge bei Marathonläufern anhand des MMPI 2 RF untersucht und hierbei weitere Einflussfaktoren einbezogen hat. Wir konnten zeigen, dass Marathonläufer:innen weniger somatische und kognitive Beschwerden aufwiesen, diese aber vorrangig auf Persönlichkeitszüge und nicht auf depressive Erkrankungen zurückzuführen waren. Die demographische Zusammensetzung kann einen Teil der Ergebnisse erklären und sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

4.3 Sportspezifische Effekte auf das kardiovaskuläre System bei gesunden Proband:innen

4.3.1 Two-dimensional and real-time three-dimensional ultrasound measurements of left ventricular diastolic function after marathon running: results from a substudy of the BeMaGIC trial

Roeh A, Schuster T, Jung P, Schneider J, Halle M, Scherr J. Int J Cardiovasc Imaging. 2019 Oct;35(10):1861-1869. doi: 10.1007/s10554-019-01634-5. Epub 2019 Jun 1. PMID: 31154595.

Hintergrund

Längere und intensivere sportliche Aktivität verändert die diastolische Funktion (Neilan et al. 2006). Hierbei ist noch nicht geklärt, ob diese Beobachtung vor allem über eine veränderte linksventrikuläre Vorlast bedingt ist (Alarrayed et al. 2009). In unserer Studie untersuchten wir daher erstmalig die diastolische Funktion nach einem Marathon unter Verwendung der etablierten zweidimensionalen Doppler-Messungen und gleichzeitig der neu entwickelten dreidimensionalen Technik, um die Hintergründe der diastolischen Funktionsveränderung genauer einzugrenzen.

Methoden

Zu vier Messzeitpunkten wurden die bereits ausführlich beschriebenen zwei- und dreidimensionalen echokardiographischen Messungen durchgeführt: eine Woche vor einem Marathon, innerhalb einer Stunde nach einem Marathon und 24 und 72 Stunden nach einem Marathon (München Marathon 2009). Zur Messung der linksventrikulären Funktion bestimmten wir zudem die ventrikuläre Ejektionsfraktion EF.

Ergebnisse

In die finale Analyse wurden 212 Probanden für die zweidimensionalen Messungen eingeschlossen (alle männlich, Median 42 Jahre) und 61 Probanden hiervon in die dreidimensionalen Messungen (nach Ausschluss der Datensets mit ungenügender Qualität oder fehlenden Messungen).

In den zweidimensionalen Messungen fand sich direkt im Anschluss an den Marathon ein erhöhter E/A-Quotient bei reduzierter DT, beide Parameter normalisierten sich während des Follow-Up bis 72 Stunden. Der E/e'-Quotient hingegen zeigte einen maximalen Anstieg 72 Stunden nach dem Lauf. In den dreidimensionalen Messungen fanden wir nach Korrektur für Blutdruck und Herzfrequenz einen Anstieg des atrialen minimalen Volumens sowie eine Reduktion der EF. In den Follow-Up Untersuchungen waren maximales und minimales atriales Volumen erhöht sowie die ASV und das Total-SV. Die linksventrikuläre Funktion war zu keinem Messzeitpunkt signifikant verändert. In Abbildung 11 (entnommen aus (Roeh et al. 2019b)) sind die Veränderungen der 2D und 3D Messungen mit EKG Verlauf grafisch dargestellt.

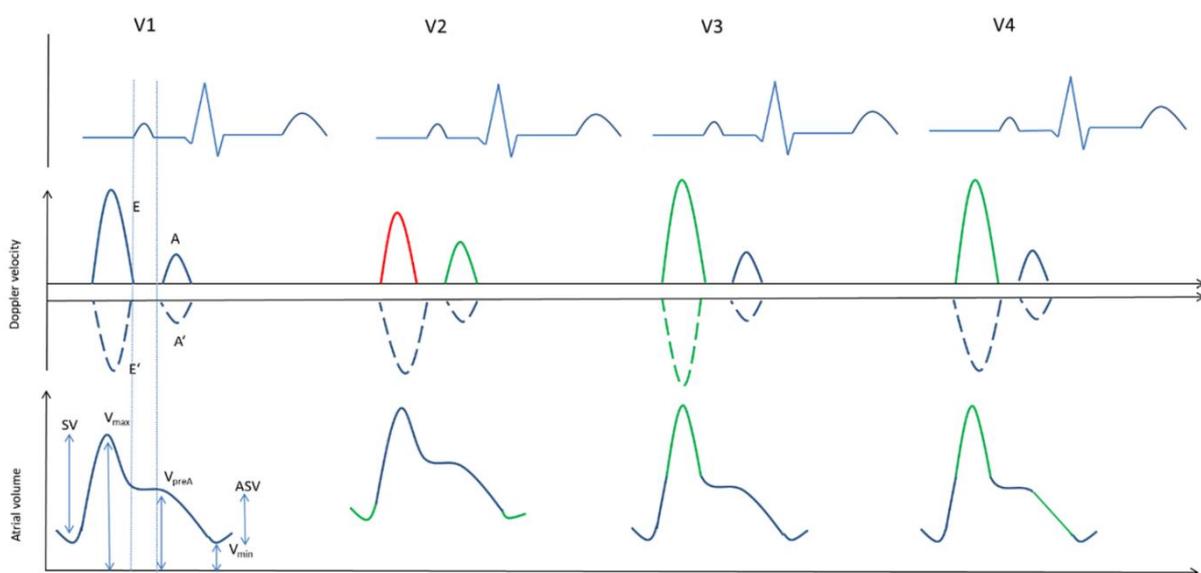


Abbildung 11 Veränderungen der 2D und 3D Parameter im Verlauf der vier Studienvisiten im Verhältnis zum EKG (Elektrokardiogramm), entnommen aus (Roeh et al. 2019b)

Diskussion

Wir konnten zeigen, dass sich die 2D und 3D Messungen nach einem Marathonlauf voneinander unterscheiden, mit beiden Methoden waren jedoch auch nach 72 Stunden noch Veränderungen darstellbar.

Das linksatriale Volumen kann zweidimensional beispielsweise über die (modifizierte) Simpsons Methode, die kubische Methode oder die ellipsoide Methode gemessen werden, (Ujino et al. 2006; Tops et al. 2007). Diese zweidimensionalen Messungen haben jedoch den Nachteil, dass diese aufgrund der Asymmetrie des Vorhofs nur Annäherungen darstellen können. Daher wurde empfohlen, zur Volumetrie die dreidimensionalen Messungen zu bevorzugen (Vizzardi et al. 2012), was wir in unserer Studie erstmalig in Bezug auf einen Marathon umgesetzt haben. Da diese Messmethode nicht so anfällig für Vorlastveränderungen ist wie die 2D Doppler-Methode, kann hiermit eine weitere Limitation bisheriger Studien umgangen werden.

Eine Verschlechterung der diastolischen Funktion kann entweder durch eine verzögerte Relaxation des linken Ventrikels bedingt sein oder durch einen veränderten atrialen Druck. E/A und DT repräsentieren vor allem die ventrikuläre Relaxation (Tschöpe und Paulus 2009), während E/e' eher den atrialen Füllungsdruck widerspiegelt (Hees et al. 2004). Durch die Veränderungen von E/A und DT direkt nach dem Marathon, scheint initial vor allem die linksventrikuläre Funktion maßgeblich zur veränderten diastolischen Dysfunktion beizutragen. Im weiteren Follow-Up veränderte sich die Konstellation mit zunehmender Bedeutung des atrialen Drucks (E/e'). Dieser Parameter war erst später, aber dafür anhaltend erhöht.

Die 2D Beobachtungen wurden durch die 3D Messungen unterstützt: so war initial das minimale atriale Volumen erhöht, was ebenfalls für eine verzögerte linksventrikuläre Relaxation spricht. Im weiteren Verlauf waren durch den erhöhten atrialen Druck auch das maximale atriale Volumen sowie konsekutiv das Total-SV und ASV erhöht. Der Vorhof ist nicht an erhöhte Drücke adaptiert, so dass hier im Gegensatz zum Ventrikel die Regeneration länger anhält.

Wir konnten damit erstmalig zeigen, dass für die umfassende Beurteilung der diastolischen Funktion nach einer sportlichen Belastung die PWD Messungen mit E/A und DT nicht ausreichen, sondern dass auch die TDI Messungen und idealerweise zusätzlich die 3D

Messungen deutlich validere Aussagen liefern. Durch die alleinige Betrachtung der PWD Messungen wäre die diastolische Funktion nach dem Marathon im Follow-Up wieder auf Normalwerte zurückgekommen, was wir durch unsere Studien erstmalig widerlegen und durch den Vergleich mit den 3D Messungen pathophysiologisch vertiefen konnten. Die Messungen mit TDI und 3D sind robuster gegenüber Schwankungen der Vorlast, so dass hierdurch eine Verfälschung der Werte ebenfalls minimiert wird.

4.4 Sportspezifische Effekte auf neurophysiologische Parameter bei psychischen Erkrankungen

4.4.1 Effects of Three Months of Aerobic Endurance Training on Motor Cortical Excitability in Schizophrenia Patients and Healthy Subjects

Roeh A, Malchow B, Levold K, Labusga M, Keller-Varady K, Schneider-Axmann T, Wobrock T, Schmitt A, Falkai P, Hasan A. Neuropsychobiology. 2018 Jul 12:1-8. doi: 10.1159/000489714. Epub ahead of print. PMID: 30001538.

Hintergrund

Mit Ausdauertraining können Plastizität induziert und kognitive Funktionen bei Menschen mit psychiatrischen Erkrankungen verbessert werden (Voss et al. 2013). Bei Patient:innen mit einer Schizophrenie besteht ein inhibitorisches Defizit im Motorkortex als ein Aspekt von verminderter Plastizität (Bunse et al. 2014; Benes 2015). Mit dieser Studie wollten wir untersuchen, ob dieses Defizit durch sportliche Aktivität reduziert werden kann.

Methoden

Die Schizophreniepatient:innen und Kontrollproband:innen durchliefen ein dreimonatiges Ausdauer-Training auf einem Fahrrad-Ergometer (drei Einheiten zu je 30 Minuten pro Woche). Nach sechs Wochen kamen zwei Einheiten zu je 30 Minuten pro Woche mit meta-kognitivem Training (Cognitive Remediation Therapy, CRT) hinzu. Zur Baseline und nach drei Monaten erfolgte eine rechts- und linkshemisphärische TMS Messung.

Ergebnisse

Es wurden 17 Schizophreniepatient:innen (12 männliche, 5 weibliche; Alter: $36,8 \pm 12,2$ Jahre) und 16 gesunde Kontrollproband:innen (13 männliche, 3 weibliche; Alter: $37,3 \pm 11,8$ Jahre) eingeschlossen. Nach der Intervention zeigte sich keine signifikante Zeit x Gruppe Interaktion, die Gruppen der Patient:innen und der Kontrollproband:innen unterschieden sich also nicht

hinsichtlich der TMS Messungen. Beide Gruppen zeigten jedoch eine Verstärkung der Inhibition des Motorkortex (durch eine Erhöhung von S1mV und CSP150 über der linken Hemisphäre).

Diskussion

In unserer Studie untersuchten wir erstmalig die Veränderungen der Exzitabilität des Motorkortex durch eine dreimonatige Sport-Intervention an Schizophrenie-Patient:innen und gesunden Kontrollproband:innen. S1mV reflektiert die komplexe und transsynaptische Netzwerkaktivierung von kortikospinalen Neuronen, in die verschiedene Neurotransmitter (wie Glutamat, GABA, Serotonin) involviert sind (Ziemann et al. 2015). Die Erhöhung von CSP150 kann als Verstärkung der GABAergen Funktion verstanden werden (Ziemann et al. 2015), die wiederum auf verstärkte inhibitorische Mechanismen nach dem Ausdauertraining hinweist. Hierbei bestehen Verbindungen mit Netzwerken, die zur Verarbeitung sensorischer Informationen und Informationsprozesse beitragen, die bei Schizophrenie-Patient:innen beeinträchtigt sind (Wobrock et al. 2009).

Wir konnten, im Gegensatz zu einigen anderen Studien (Radhu et al. 2013), keine Baseline Unterschiede bei den Gruppen zwischen Patient:innen und Kontrollproband:innen feststellen. Diese Beobachtungen waren jedoch nicht einheitlich in den bisherigen Studien (Bunse et al. 2014). Gründe für den fehlenden Unterschied in den beiden Gruppen können durch die geringe Fallzahl bedingt sein, aber auch durch zum Teil unterschiedliche Stimulationsbedingungen, Unterschiede in der Medikation oder der Intervention im Vergleich zu bisherigen Studien.

Zusammenfassend war unsere Studie die erste, die zeigen konnte, dass ein dreimonatiges Ausdauerprogramm adaptive Veränderungen im Motorkortex von Schizophrenie-Patient:innen und Kontrollproband:innen bewirken kann. Hierbei zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patient:innen und den Kontrollproband:innen. Durch die geringe Fallzahl sollten diese Ergebnisse in weiteren Studien vertieft werden.

5 Diskussion der übergreifenden Fragestellungen

Sportliche Betätigung hat positive Effekte auf sowohl neuropsychiatrische als auch kardiovaskuläre Parameter. Bereits in Ruhe konnte zwischen den beiden Bereichen eine Überschneidung festgestellt werden, beispielsweise können vaskuläre Veränderungen kognitive Prozesse beeinflussen. Das Ziel der in dieser Habilitation dargestellten Arbeiten war daher, die Effekte von Sport sowohl separat auf neuropsychiatrische und neurophysiologische sowie kardiovaskuläre Parameter zu beleuchten, aber auch gemeinsame Pathophysiologien genauer auszuarbeiten. Hierbei berücksichtigten wir regelmäßiges sportliches Training im Rahmen der Vorbereitung auf einen Marathon, akute Effekte nach exzessivem Training (Marathonlauf) und die Regenerationsphase. Erstmals konnten wir zeigen, dass kognitive Funktionen am besten profitieren durch eine Kombination aus regelmäßigem Sport mit zusätzlich akuten, intensiven Einheiten und dass hierbei pathophysiologisch vaskuläre Anpassungen zugrunde liegen können.

5.1 Zusammenhang der sportspezifischen Veränderungen von zentralnervösen und kardiovaskulären Parametern

Wechselwirkungen zwischen kognitiven und vaskulären Parametern sind bereits unter Ruhebedingungen beschrieben worden. Über das Zusammenspiel unter sportlicher Betätigung ist jedoch bisher wenig bekannt. Aber auch hier fand sich an Jugendlichen die Beobachtung von verbesserten kognitiven Funktionen durch weiter gestellte retinale Arteriolen nach regelmäßiger sportlicher Betätigung (Ludyga et al. 2019). Dem gegenüber wurde in einer Interventionsstudie unter sportlicher Betätigung kein Zusammenhang zwischen zentralem Blutfluss und kognitiver Performanz beschrieben (Komiyama et al. 2019). Auch eine aktuelle Studie, die High Intensity Intervall Training bei einer Gruppe von Amateur Boxern (N=11) untersuchte, stellte nach der einmaligen akuten Belastung zwar eine Teilverbesserung der kognitiven Funktionen fest, jedoch zeitgleich dilatierte retinale Venen mit resultierend reduzierter AVR (Solianik et al. 2021). Hier war im Vergleich zur Ruhebedingung also ein gegensätzlicher Zusammenhang zwischen retinalen und kognitiven Parametern gefunden worden. Vergleichbare Untersuchungen mit exzessiver Belastung wurden bisher nicht durchgeführt.

Im Rahmen der ReCaP Studie fokussierten wir daher aufgrund der widersprüchlichen und

lückenhaften Studienlage diesen Zusammenhang und stellten die Hypothese auf, dass die kognitiven Parameter mit den vaskulären (retinalen) Parametern über den Studienzeitraum korrelieren würden (Roeh et al. 2020a). Diese Hypothese konnten wir bestätigen. Wie ausführlich unter 4.2.2 beschrieben (Roeh et al. 2021b), zeigte sich in unserer Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen den retinalen Funktionswerten (AVR, CRAE, CRVE) und den kognitiven Funktionswerten (d prime n-back, d2, TMT A/B). Betrachtet man die chronischen Veränderungen über den ganzen Studienzeitraum, konnten wir Verbesserungen der höheren kognitiven Leistung (d prime 3-back, d2 und TMT B) mit verbesserter retinaler Zirkulation in Zusammenhang bringen. Die maximale Verbesserung der kognitiven Leistung war 24 Stunden nach dem Marathonlauf sichtbar. Im Vergleich mit der Studie an Amateur Boxern (Solianik et al. 2021) fand bei unserer Studie eine deutlich höhere und längere Belastung statt, was erklären könnte, dass beispielsweise durch Überlagerung von Müdigkeit die positiven Effekte später verzeichnet wurden. Aufgrund fehlender Follow-Up Untersuchungen der Boxer ist ein Langzeitvergleich an dieser Stelle nicht möglich. Eine Studie mit einem Kollektiv über einen längeren Zeitraum, der akute Intensivbelastungen und Langzeitdarstellungen darstellt, liegt unseres Wissens nach bisher nicht vor. Daher können wir unsere Daten nur mit den wenigen beschriebenen Kollektiven vergleichen, die entweder eine akute Belastung oder eine regelmäßige moderate Belastung ausgeübt haben. Durch die Kombination beider Belastungen in einer Studie konnten wir daher erstmalig darstellen, dass die regelmäßige moderate Aktivität für sich genommen keine kognitive Verbesserung bewirkt. Dies zeigt sowohl die gleichbleibende Performanz im Rahmen der Marathonvorbereitung als auch der Vergleich zur unsportlichen Kontrollgruppe. Wir konnten jedoch darstellen, dass sich im Vergleich zur Kontrollgruppe bei der Marathongruppe verbesserte retinale Funktionswerte zeigten (höhere AVR, bedingt durch geringer dilatierte retinale Venen). Dies entspricht am ehesten einer Art *Priming*-Effekt (Roig et al. 2013; Li et al. 2019), der eine verbesserte Anpassung an akute Belastungen mit hierdurch resultierender verbesserter kognitiver Funktion bahnt. Wir konnten mit unserer Studie erstmalig die mögliche pathophysiologische Grundlage des *Primings* einer verbesserten zentralen (retinalen) Perfusion zuordnen.

Limitierend muss hier beachtet werden, dass neben den sportbedingten Gefäßveränderungen weitere mögliche plastizitätsinduzierende Faktoren existieren (Voss et al. 2013). Um weitere Bausteine zu identifizieren, sollten diese in zukünftigen Studien in das Modell einbezogen werden, beispielsweise sollte ein zusätzlicher Fokus auf Neurotransmitter und

Entzündungsmarker gelegt werden (Voss et al. 2013). Durch die schrittweise Entschlüsselung der einzelnen Prozesse kann daraus eine gezielte Sporttherapie für einzelne Erkrankungen entwickelt werden.

5.2 Separate Betrachtung der sportspezifischen Effekte auf das zentrale Nervensystem bei gesunden Proband:innen

In mehreren Untersuchungen konnte bereits gezeigt werden, dass sich regelmäßige sportliche Betätigung auf die Symptome von zwei der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen, der Demenzen und der Depression, positiv auswirkt (Schuch et al. 2016; Kvam et al. 2016; Jia et al. 2019). In den für die Habilitation durchgeführten Studien wurden die Kardinalsymptome dieser Erkrankungen, die kognitiven Funktionen sowie Stimmung und Funktionsniveau, bei gesunden Proband:innen dargestellt, um zugrundeliegende Mechanismen ohne zusätzliche Störfaktoren zu beleuchten.

Ein möglicher Mediator zur Verbesserung von kognitiven Funktionen ist neben vaskulären Anpassungen auch eine Erhöhung von BDNF Konzentrationen durch Sport (Voss et al. 2013; Suzuki 2019; Tolwani et al. 2002). Ebenso zeigen depressive Patient:innen reduzierte BDNF Werte, so dass auch in diesem Symptomkomplex ein direkter Zusammenhang beschrieben wurde (Polyakova et al. 2015). Wir konnten im Rahmen der ReCaP Studie erstmalig nachweisen, dass sich die BDNF Werte nach einem Marathonlauf zunächst reduzieren (Roeh et al. 2021a) und nicht, wie in den meisten bisherigen Messungen nach sportlicher Betätigung, erhöhen (Dinoff et al. 2017). Hier könnten am ehesten regenerative muskuläre Prozesse zugrunde liegen. Verglichen mit den vaskulären und kognitiven Funktionen in unserer Kohorte scheint BDNF einer eigenen Dynamik zu unterliegen, da sich die kognitiven Funktionen in dem kurzfristigen Follow-Up signifikant verbessert zeigten (Roeh et al. 2021b). Limitierend muss hier beachtet werden, dass wir die Serum BDNF Konzentrationen gemessen haben, die zwar eine gute Annäherung an die zentralen Werte darstellen und auch mit den zentralen Funktionen korrelieren (Angelucci et al. 2011; Pan et al. 1998), jedoch trotzdem nicht die absoluten zentralen Werte widerspiegeln.

Mithilfe des Vergleichs zwischen unseren Marathonläufer:innen und der sedativen Kontrollgruppe konnten wir zudem die positive Korrelation zwischen sportlicher Aktivität und Stimmungsparametern auch an gesunden Proband:innen bestätigen. So fanden wir vor allem verbesserte Stimmungswerte (BDI, HAMD) und auch bessere Werte im Allgemeinbefinden

(GAF) der Marathongruppe im Vergleich zu der sedentären Kontrollgruppe (Roeh et al. 2020b).

Wir konnten erstmalig zeigen, dass sich die Stimmungswerte innerhalb der Marathongruppe durch den Lauf noch einmal verbesserten und diese Verbesserung hielt über die Nachbeobachtung an. Dies erlaubt die Aussage, dass auch sportliche Betätigung oberhalb der von der WHO als Mindestmaß empfohlenen sportlichen Aktivität positive Effekte in diesen Bereichen zeigen kann. Andere Arbeiten stellten bereits die Hypothesen auf, dass es eine maximale Obergrenze gibt, ab der die positiven Effekte in eher nachteilige umschlagen (Chekroud et al. 2018) oder auch einen linearen Zusammenhang zwischen mentaler Gesundheit und sportlicher Fitness (Kandola et al. 2019). Beide Ansätze sind noch nicht abschließend beurteilbar, wir konnten jedoch zeigen, dass bei den hohen sportlichen Umfängen unserer Marathongruppe die positiven Effekte noch deutlich überwiegen und sogar exzessive Einheiten wie ein Marathonlauf, noch zusätzliche positive Effekte beitragen können. Entgegen der Hypothese, dass die positiven Affekte durch akute Belastungen zunehmen (Boecker et al. 2008), fanden wir eher eine Abnahme der negativen Affekte.

Mit diesen Ergebnissen stützen wir den Ansatz, dass Sport bereits in der Prävention vor dem Auftreten von klinisch relevanten Symptomen eingesetzt werden sollte, aber auch bei psychisch Erkrankten. Da sich mit bereits manifester psychiatrischer Erkrankung häufig zusätzliche erschwerende Faktoren (wie Antriebslosigkeit, Müdigkeit) ergeben, ist vor allem der präventive Einsatz von großem Interesse, auch der Einsatz bei psychisch Erkrankten in einer (Teil)-Remission anhand des GAFs scheint praktikabel. In einer aktuell laufenden und von der Habilitandin initiierten und betreuten Studie (*MovE, Motivation for Exercise*) gehen wir aufbauend auf diesen Erkenntnissen der Frage nach, wie Patient:innen einfach und nachhaltig zu mehr Bewegung motiviert werden können. Hier werden wir die Bewegung auch in Relation zum GAF Score setzen sowie beurteilen, wie stark sich dieser durch die Intervention verändern lässt.

5.3 Sportspezifische Effekte auf das kardiovaskuläre System bei gesunden Proband:innen

Es wurde bereits vielfach nachgewiesen, dass regelmäßige sportliche Aktivität das Herz-Kreislaufsystem positiv beeinflussen kann. Unter anderem können hiermit der Blutdruck (Saco-Ledo et al. 2020) und das Risiko für akute kardiovaskuläre Erkrankungen sowie dadurch

bedingte Mortalität (Wahid et al. 2016) verbessert werden. Bei den dargestellten Studien wurde vor allem moderate Aktivität untersucht, ausgeprägte oder exzessive körperliche Aktivität können hingegen auch nachteilige Effekte hinsichtlich der Gesamtmortalität aufweisen (Schnohr et al. 2015), die unter anderem durch höhere Risiken für kardiale Arrhythmien begründet sein können (Bisbal und Mont 2012). Die Grenze, ab wann von negativen Auswirkungen ausgegangen wird, ist hierbei noch nicht abschließend definiert worden. Vor allem diese negativen Effekte sind im Gegensatz zu den positiven Effekten weniger untersucht.

In einer der in dieser Habilitation dargestellten Studien stellten wir daher die Auswirkung von exzessivem Sport im Rahmen eines Marathonlaufes auf die diastolische Funktion dar und konnten hierbei Funktionseinschränkungen feststellen, die auch über den Beobachtungszeitraum von 72 Stunden nach dem Lauf anhielten. Die systolische Funktion hingegen war hiervon nicht betroffen (Roeh et al. 2019b). Studien aus unserer Arbeitsgruppe zu Gefäßveränderungen nach einem Marathonlauf und auch nach mehreren Läufen fanden keine Zeichen anhaltender Schäden der retinalen Mikrozirkulation und weiterer subklinischer Gefäßveränderungen (unter anderem Intima Media Dicke, Pulswellengeschwindigkeit) (Pressler et al. 2017; Pressler et al. 2011).

Ob die von uns dargestellten kardialen Veränderungen auf irreparable kardiale Schäden oder auf transiente Veränderungen zurückzuführen sind, konnten wir in der damaligen Studie nicht abschließend ergründen. Trotz der anhaltenden diastolischen Funktionsveränderung fanden wir Hinweise, dass sich kardiale Schädigungsmarker wie das hsTropT bereits 72 Stunden nach einem Marathon wieder normalisierten. Diese Kinetik steht im Gegensatz zu deutlich länger erhöhten Werten nach einer kardialen Schädigung wie einem Myokardinfarkt (Scherr et al. 2011). Nach einem Marathonlauf konnten in einer anderen Studie jedoch auch bis zu sieben Tage anhaltende Erhöhungen von neueren Biomarker (unter anderem *Receptor for advanced Glycation Endproducts, RAGE*) nachgewiesen werden, die in Zusammenhang zu kardialen Zellschäden stehen können (Bekos et al. 2016). Um der Frage weiter nachzugehen, ob es sich daher nach exzessivem Sport tatsächlich um nekrotische Schäden vergleichbar mit einem Myokardinfarkt oder eher transiente ischämische Veränderungen handelt, erhoben wir im Rahmen der ReCaP Studie zusätzlich zu den verschiedenen Messzeitpunkten neuere Biomarker der kardialen Funktion und der Inflammation (*high-mobility group box 1 protein HMGB1, soluble RAGE sRAGE, Nukleosomen, hs-TnT and hs-CRP*). Alle Marker erhöhten sich

direkt nach dem Marathonlauf, hs-CRP mit einer Verzögerung von 24 Stunden. Nach 72 Stunden war auch in dieser Untersuchung ein Rückgang der Werte auf Normalniveau zu beobachten. In Patient:innen mit einem Myokardinfarkt sind die HMGB1 Werte hingegen häufig sieben Tage erhöht (Kohno et al. 2009), Nukleosomen zeigen bei Myokardinfarkt bis zu zehnfach höhere Anstiege als in unseren Messungen (Chang et al. 2003). Zusammenfassend konnten wir daher festhalten, dass sich in unserer ReCaP Studie auch mit den neuen Biomarkern keine Hinweise für nekrotische kardiale Zellschäden zeigen ließen, sondern dass die Erhöhungen am ehesten transientscher Genese sind (*Schoenfeld J et al. 2021, under review*). In Bezug auf unsere diastolischen Funktionsmessungen (Roeh et al. 2019b) würden wir daher vermuten, dass sich mit einem längeren Beobachtungszeitraum auch hier wieder normwertige Werte zeigen sollten.

5.4 Sportspezifische Effekte auf neurophysiologische Parameter bei psychischen Erkrankungen

Die bisherige Datenlage zu Unterschieden der TMS Parameter zwischen Gesunden und psychisch Erkrankten ist uneinheitlich (Bunse et al. 2014; Radhu et al. 2013). In unserer Studie (Roeh et al. 2018) konnten wir zwar einen signifikanten Effekt durch die Intervention, jedoch keine Gruppenunterschiede zwischen Gesunden und Patient:innen feststellen.

In der ReCaP Studie führten wir daher aufbauend auf diesen Erkenntnissen ein Teilprojekt durch, mittels TMS Messungen sowohl Unterschiede zwischen Marathongruppe und sedentärer Kontrollgruppe zu erheben, als auch innerhalb der Marathongruppe über den Studienzeitraum. In den bisher unveröffentlichten Daten fanden wir keine signifikanten Baseline Unterschiede zwischen Kontroll- und Marathongruppe, lediglich eine Tendenz zu mehr SICI und mehr ICF in der Marathongruppe. Im Verlauf der Studie war im Vergleich von den Läufer:innen vor dem Marathon zu danach eine signifikante Zunahme der 2 ms SICI zu verzeichnen (*Bunse T. et al, under preparation*). Diese Erkenntnisse sprechen ebenfalls dafür, dass der alleinige regelmäßige Sport keinen hohen plastizitätsinduzierenden Effekt aufweist (vgl. Theorie des *Primings*, wie unter 5.2. dargestellt), sondern mehr die Kombination aus akuten intensiven Einheiten und dem regelmäßigen Sport erforderlich ist. Die TMS-Messungen scheinen, basierend auf unseren Ergebnissen, ein solches Priming nicht darstellen zu können. Hierzu muss limitierend berücksichtigt werden, dass wir für die TMS Messungen eine geringere Fallzahl einschließen konnten als für die Kognitions- und Gefäßdarstellungen.

6 Ausblick

Die einzelnen Arbeiten dieser Habilitation konnten verschiedene Teilaspekte der durch Sport ausgelösten Effekte beleuchten und hier überwiegend positive Effekte sowie neue pathophysiologische Zusammenhänge darstellen. Allen bisherigen Sportstudien ist gemein, dass durch fehlende Standardisierung der Interventionen die Vergleichbarkeit der Studien deutlich eingeschränkt ist. In einer Übersichtsarbeit über Sporteffekte bei somatischen Erkrankungen und gleichzeitig bestehenden depressiven Symptomen stellte die Habilitandin diese Problematik ausführlich dar und erörterte mögliche Herangehensweisen (Roeh et al. 2019a). Demnach sollten sich zukünftige Studien an möglichst einheitlichen Vorgaben orientieren, die beispielsweise an die ACSM und WHO Empfehlungen angelehnt sein können. In der aktuell laufenden fakultätsgeförderten *MovE Studie* (Motivation for Exercise) der Habilitandin wird die Möglichkeit erprobt, Patient:innen mit psychischen Erkrankungen an diese hohe Belastung heranzuführen und gemeinsam mit Sportwissenschaftler:innen ein hierfür erstelltes Konzept in der Praxis zu erproben. Es werden in diesem Rahmen in einem ersten Teilprojekt das Vorwissen hinsichtlich der positiven Sporteffekte auf die körperliche und mentale Gesundheit bei Mitarbeiter:innen im Gesundheitswesen sowie bei psychiatrischen Patient:innen erhoben. Hierdurch können gezielte Schulungsmaßnahmen konzipiert und mögliche Hürden in der Umsetzung identifiziert werden. In zwei weiteren Teilprojekten werden niederschwellige Optionen erprobt, entweder durch reine Informationsvermittlung oder durch Informationsvermittlung plus sportwissenschaftliche Anleitung, die Aktivität zu steigern.

Zudem werden in einer durch die Habilitandin betreuten Übersichtsarbeit aktuell die bisherigen Erkenntnisse über die Effekte von psychiatrischer Medikation auf die sportliche Leistungsfähigkeit zusammengefasst (*Hirschbeck et al., under preparation*). Die Datenlage hierzu ist sehr lückenhaft und für die zukünftigen Therapien wird es von großer Bedeutung sein, diese Hintergründe darzustellen. Patient:innen, die durch Medikation zusätzlich eingeschränkt leistungsfähig sind, werden noch größere Hürden haben, die empfohlenen sportlichen Umfänge einzuhalten. Bisherige Daten zu dieser Fragestellung beziehen sich vornehmlich auf Leistungssportler:innen sowie auf nur sehr vereinzelte Präparate, so dass daraus keine Aussagen für die psychiatrischen Patient:innen abgeleitet werden können.

Es wird daher, aufbauend auf den Erkenntnissen der Studien zur Habilitation, das Ziel der Habilitandin sein, einfache Methoden zu entwickeln, Sportempfehlungen auch im Rahmen einer psychischen (und gegebenenfalls somatischen) Erkrankung umzusetzen und mögliche Hürden durch Psychopharmaka oder fehlendes Vorwissen abzubauen.

7 Zusammenfassung

Neuropsychiatrische und kardiovaskuläre Erkrankungen haben bereits heute eine große wissenschaftliche, gesundheitspolitische und wirtschaftliche Bedeutung, in den kommenden Jahrzehnten werden sie aufgrund der demographischen Entwicklung noch weiter an Relevanz gewinnen (Foreman et al. 2018). Therapieoptionen, die auf beide Domänen einen Einfluss haben, stellen daher auch in Zukunft eine immer wichtigere Säule dar. Eine dieser möglichen therapeutischen Säulen könnte in diesem Zusammenhang auf Sporttherapien basieren. Um die Therapien jedoch zielgerichtet einsetzen zu können, müssen die zugrundeliegenden Effekte auf das zentrale Nervensystem und das kardiovaskuläre System zunächst ergründet werden. Zudem ist bisher nicht geklärt, ob und wenn ja ab welchem Umfang die positiven Effekte von Sport auch in negative Auswirkungen umschlagen können. Im Rahmen der Arbeiten zu dieser Habilitation wurden die Effekte von Sport auf kardiovaskuläre Parameter und neuropsychiatrische Marker sowohl separat herausgearbeitet (Roeh et al. 2019b; Roeh et al. 2018; Roeh et al. 2020b; Roeh et al. 2020c; Roeh et al. 2021a), als auch in der Kombination betrachtet (Roeh et al. 2020a; Roeh et al. 2021b). Zudem wurde im Rahmen der ReCaP Studie erstmalig eine Langzeitmessung durchgeführt, die verschiedene Intensitäten an sportlicher Belastung (Vor- und Nachbereitung eines Marathonlaufes sowie akute intensive Belastung im Rahmen eines Marathonlaufes) innerhalb eines gesunden Kollektivs inkludierte. Erstmals erfolgte hierbei die longitudinale Untersuchung des Zusammenhangs zwischen kardialer, psychometrischer, neurokognitiver und anderer behavioraler Faktoren. In einer weiteren Arbeit stellten wir die Effekte von sportlicher Betätigung auf das zentrale Nervensystem an Patient:innen mit einer Schizophrenie gesondert dar (Roeh et al. 2018).

Die Untersuchungen dieser Habilitation konnten zeigen, dass sich neuropsychiatrische Symptome wie Stimmung, Affekt und Funktionsniveau auch durch hohe sportliche Belastungen verbessern (Roeh et al. 2020b). Diese lagen bei unserem Marathonkollektiv deutlich oberhalb der postulierten Mindest-Empfehlung der ACSM und WHO Empfehlungen

von 150 Minuten moderatem aeroben Training pro Woche, beinhalteten auch Einheiten mit mehr als drei Stunden Training, was als mögliche kritische Grenze postuliert wurde. Auch das Funktionsniveau wurde in unseren Untersuchungen deutlich im Vergleich zu sedentären Kontrollen verbessert. Der GAF scheint bereits im subklinischen Bereich ein praktikables Screening Tool darzustellen, mit dem Personengruppen identifiziert werden könnten, um der Entwicklung von psychischen Erkrankungen präventiv durch Sporttherapien zu begegnen.

Messungen der BDNF Konzentrationen über einen Zeitraum von sechs Monaten um einen Marathon konnten erstmalig einen Rückgang der Werte im kurzfristigen Follow-Up zeigen, was am ehesten auf regenerative muskuläre Prozesse zurückgeführt werden kann (Roeh et al. 2021a). Die Kognition zeigte demgegenüber im kurzfristigen Follow-Up nach einem Marathon die ausgeprägtesten Verbesserungen. Diese Verbesserungen korrelierten mit den Anpassungen der retinalen Gefäße, so dass wir hiermit einen pathophysiologischen Zusammenhang darstellen konnten (Roeh et al. 2021b; Roeh et al. 2020a). Erstmals konnten wir diesen als mögliche Grundlage des *Primings* beschreiben, wonach erst die Kombination aus regelmäßigem Sport mit akuten intensiven Einheiten zu kognitiven Verbesserungen führt. Der regelmäßige Sport kann in Form einer Bahnung das Ansprechen des zentralen Nervensystems auf akute Reize verstärken und diese Bahnung kann in Form von vaskulären Anpassungen mit beispielsweise verbesserter zentraler Durchblutung erfolgen.

Auch bei Patient:innen mit einer Schizophrenie sowie bei gesunden Kontrollen konnten wir erstmalig positive Effekte von Sport auf zentrale Plastizität mittels TMS Messungen vor und nach einem dreimonatigen Sportprogramm darstellen. Hierbei unterschieden sich jedoch Patient:innen und Kontrollen hinsichtlich der Effekte nicht (Roeh et al. 2018).

Den bisher beschriebenen positiven Effekten konnten wir in einer Studie auch nachteilige Auswirkungen von einem Marathonlauf auf die kardiale diastolische Funktion entgegenstellen (Roeh et al. 2019b). In diesem Rahmen konnten wir durch die Kombination aus neuer dreidimensionaler Ultraschalltechnik und bewährter zweidimensionaler Doppler-Technik erstmalig auch über 72 Stunden anhaltende Einschränkungen aufzeigen und pathophysiologisch in eine Abfolge aus verzögerter ventrikulärer Relaxation und anschließend erhöhten atrialen Füllungsdrücken einordnen. Kardial scheinen jedoch keine anhaltend nekrotischen Schäden zu verbleiben, sondern eher transiente ischämische Einschränkungen zugrunde zu liegen.

Insgesamt können wir daher festhalten, dass auch intensive sportliche Aktivität bei Gesunden

überwiegend positive Auswirkungen hat. Diese Effekte finden sich in Domänen, die auch bei den verbreiteten neuropsychiatrischen und kardiovaskulären Erkrankungen betroffen sein können. Sportliche Aktivität kann daher auch präventiv im subklinischen Bereich sinnvoll eingesetzt werden.

Das Ziel wird es sein, mit den Erkenntnissen der Pathophysiologie in Zukunft die Therapien für die Patient:innen mit kardiovaskulären und neuropsychiatrischen Krankheitsbildern zu verbessern.

8 Literaturverzeichnis

Alarrayed, Sameer; Garadah, Taysir Said; Alawdi, Abdulhai Ali (2009): The impact of left ventricular preload reduction on cardiac pulsed Doppler indices during hemodialysis and its relation to intra-dialysis hypotension: a pulsed Doppler study. In: *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 20 (2), S. 201–207.

Alfred Rütten & Klaus Pfeifer (2016): Nationale Empfehlungen Nationale Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung. Gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit.

Alis, R.; Sanchis-Gomar, F.; Primo-Carrau, C.; Lozano-Calve, S.; Dipalo, M.; Aloe, R. et al. (2015): Hemoconcentration induced by exercise: Revisiting the Dill and Costill equation. In: *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 25 (6), e630-7. DOI: 10.1111/sms.12393.

Anderson, Lindsey; Oldridge, Neil; Thompson, David R.; Zwisler, Ann-Dorthe; Rees, Karen; Martin, Nicole; Taylor, Rod S. (2016): Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 67 (1), S. 1–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.044.

Angelucci, F.; Gelfo, F.; De, Bartolo P.; Caltagirone, C.; Petrosini, L. (2011): BDNF concentrations are decreased in serum and parietal cortex in immunotoxin 192 IgG-Saporin rat model of cholinergic degeneration. In: *Neurochemistry international* 59 (1). DOI: 10.1016/j.neuint.2011.04.010.

Avramidou, Maria; Angst, Felix; Angst, Jules; Aeschlimann, André; Rössler, Wulf; Schnyder, Ulrich (2018): Epidemiology of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged Swiss adults: prevalences and comorbidities in a longitudinal population cohort over 28 years. In: *BMC gastroenterology* 18 (1), S. 21. DOI: 10.1186/s12876-018-0749-3.

Bates, Marsha E.; Lemay, Edward P. (2004): The d2 Test of attention: construct validity and extensions in scoring techniques. In: *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 10 (3), S. 392–400. DOI: 10.1017/S135561770410307X.

Beck, A. T.; Ward, C. H.; Mendelson, M.; Mock, J.; Erbaugh, J. (1961): An inventory for measuring depression. In: *Archives of general psychiatry* 4, S. 561–571. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.

Bekos, Christine; Zimmermann, Matthias; Unger, Lukas; Janik, Stefan; Hacker, Philipp; Mitterbauer, Andreas et al. (2016): Non-professional marathon running: RAGE axis and ST2 family changes in relation to open-window effect, inflammation and renal function. In: *Scientific reports* 6, S. 32315. DOI: 10.1038/srep32315.

Benes, Francine M. (2015): The GABA system in schizophrenia: cells, molecules and microcircuitry. In: *Schizophrenia research* 167 (1-3), S. 1–3. DOI: 10.1016/j.schres.2015.07.017.

Bisbal, F.; Mont, L. (2012): Arrhythmias in the athlete. In: *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 23 (2), S. 76–81. DOI: 10.1007/s00399-012-0182-1.

- Boecker, Henning; Sprenger, Till; Spilker, Mary E.; Henriksen, Gjermund; Koppenhoefer, Marcus; Wagner, Klaus J. et al. (2008): The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 18 (11), S. 2523–2531. DOI: 10.1093/cercor/bhn013.
- Braun, Gioia; Hafner, Benjamin; Königstein, Karsten; Infanger, Denis; Klenk, Christopher; Rossmeißl, Anja et al. (2018): Association of cardiorespiratory fitness with retinal vessel diameters as a biomarker of cardiovascular risk. In: *Microvascular research* 120, S. 36–40. DOI: 10.1016/j.mvr.2018.06.001.
- Brickenkamp, Rolf (1962): Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2). [The d2 Test of attention.]. (1st ed.). Göttingen: Hogrefe.
- Brisswalter, Jeanick; Collardeau, Maya; René, Arcelin (2002): Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance. In: *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 32 (9), S. 555–566. DOI: 10.2165/00007256-200232090-00002.
- Brozek, J.; Grande, F.; Anderson, J. T.; Keys, A. (1963): DENSITOMETRIC ANALYSIS OF BODY COMPOSITION: REVISION OF SOME QUANTITATIVE ASSUMPTIONS. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 110, S. 113–140. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1963.tb17079.x.
- Bunse, Tilmann; Wobrock, Thomas; Strube, Wolfgang; Padberg, Frank; Palm, Ullrich; Falkai, Peter; Hasan, Alkomiet (2014): Motor cortical excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: a systematic review. In: *Brain stimulation* 7 (2), S. 158–169. DOI: 10.1016/j.brs.2013.08.009.
- Cabeza, Roberto; Albert, Marilyn; Belleville, Sylvie; Craik, Fergus I. M.; Duarte, Audrey; Grady, Cheryl L. et al. (2018): Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. In: *Nature reviews. Neuroscience* 19 (11), S. 701–710. DOI: 10.1038/s41583-018-0068-2.
- Chang, Christine P-Y; Chia, Rhu-Hsin; Wu, Tsu-Lan; Tsao, Kuo-Chien; Sun, Chien-Feng; Wu, James T. (2003): Elevated cell-free serum DNA detected in patients with myocardial infarction. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 327 (1-2), S. 95–101. DOI: 10.1016/s0009-8981(02)00337-6.
- Chekroud, Sammi R.; Gueorguieva, Ralitza; Zheutlin, Amanda B.; Paulus, Martin; Krumholz, Harlan M.; Krystal, John H.; Chekroud, Adam M. (2018): Association between physical exercise and mental health in 1.2 million individuals in the USA between 2011 and 2015: a cross-sectional study. In: *The Lancet Psychiatry* 5 (9), S. 739–746. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30227-X.
- Clow, C.; Jasmin, B. J. (2010): Brain-derived neurotrophic factor regulates satellite cell differentiation and skeletal muscle regeneration. In: *Molecular biology of the cell* 21 (13). DOI: 10.1091/mbc.e10-02-0154.
- Craig, Cora L.; Marshall, Alison L.; Sjöström, Michael; Bauman, Adrian E.; Booth, Michael L.; Ainsworth, Barbara E. et al. (2003): International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. In: *Medicine and science in sports and exercise* 35 (8), S. 1381–1395. DOI: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
- Da Ponte, Alessandro; Giovanelli, Nicola; Antonutto, Guglielmo; Nigris, Daniele; Curcio, Francesco; Cortese, Pietro; Lazzer, Stefano (2018): Changes in cardiac and muscle biomarkers

following an uphill-only marathon. In: *Research in sports medicine (Print)* 26 (1), S. 100–111. DOI: 10.1080/15438627.2017.1393750.

Daskalopoulou, C.; Stubbs, B.; Kralj, C.; Koukounari, A.; Prince, M.; Prina, A. M. (2017): Physical activity and healthy ageing: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. In: *Ageing Research Reviews* 38, S. 6–17. DOI: 10.1016/j.arr.2017.06.003.

Dill, D. B.; Costill, D. L. (1974): Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. In: *Journal of applied physiology* 37 (2), S. 247–248. DOI: 10.1152/jappl.1974.37.2.247.

Dimeo, Fernando; Pagonas, Nikolaos; Seibert, Felix; Arndt, Robert; Zidek, Walter; Westhoff, Timm H. (2012): Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. In: *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 60 (3), S. 653–658. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197780.

Dinoff, Adam; Herrmann, Nathan; Swardfager, Walter; Lanctôt, Krista L. (2017): The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. In: *The European journal of neuroscience* 46 (1), S. 1635–1646. DOI: 10.1111/ejn.13603.

Dumitrascu, Oana M.; Qureshi, Touseef A. (2018): Retinal Vascular Imaging in Vascular Cognitive Impairment: Current and Future Perspectives. In: *Journal of experimental neuroscience* 12, 1179069518801291. DOI: 10.1177/1179069518801291.

Egloff, Boris; Jan Gruhn, A. (1996): Personality and endurance sports. In: *Personality and Individual Differences* 21 (2), S. 223–229. DOI: 10.1016/0191-8869(96)00048-7.

Elliott, Adrian D.; Mahajan, Rajiv; Linz, Dominik; Stokes, Michael; Verdicchio, Christian V.; Middeldorp, Melissa E. et al. (2018): Atrial remodeling and ectopic burden in recreational athletes: Implications for risk of atrial fibrillation. In: *Clinical cardiology* 41 (6), S. 843–848. DOI: 10.1002/clc.22967.

Endicott, J.; Spitzer, R. L.; Fleiss, J. L.; Cohen, J. (1976): The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. In: *Archives of general psychiatry* 33 (6), S. 766–771.

Eysenck, H. J. (1963): BIOLOGICAL BASIS OF PERSONALITY. In: *Nature* 199, S. 1031–1034. DOI: 10.1038/1991031a0.

Eysenck, H.J; Nias, D.K.B; Cox, D.N (1982): Sport and personality. In: *Advances in Behaviour Research and Therapy* 4 (1), S. 1–56. DOI: 10.1016/0146-6402(82)90004-2.

Firth, Joseph; Stubbs, Brendon; Rosenbaum, Simon; Vancampfort, Davy; Malchow, Berend; Schuch, Felipe et al. (2017): Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Schizophrenia bulletin* 43 (3), S. 546–556. DOI: 10.1093/schbul/sbw115.

Foreman, Kyle J.; Marquez, Neal; Dolgert, Andrew; Fukutaki, Kai; Fullman, Nancy; McGaughey, Madeline et al. (2018): Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. In: *The Lancet* 392 (10159), S. 2052–2090. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.

Freund, Wolfgang; Weber, Frank; Billich, Christian; Birklein, Frank; Breimhorst, Markus; Schuetz, Uwe H. (2013): Ultra-marathon runners are different: investigations into pain tolerance and personality traits of participants of the TransEurope FootRace 2009. In: *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 13 (7), S. 524–532. DOI: 10.1111/papr.12039.

Garber, Carol Ewing; Blissmer, Bryan; Deschenes, Michael R.; Franklin, Barry A.; Lamonte, Michael J.; Lee, I-Min et al. (2011): American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. In: *Medicine and science in sports and exercise* 43 (7), S. 1334–1359. DOI: 10.1249/MSS.0b013e318213febf.

Goldberg, Lewis R. (1993): The structure of phenotypic personality traits. In: *American Psychologist* 48 (1), S. 26–34. DOI: 10.1037/0003-066X.48.1.26.

Gómez-Pinilla, Fernando; Ying, Zhe; Roy, Roland R.; Molteni, Raffaella; Edgerton, V. Reggie (2002): Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. In: *Journal of neurophysiology* 88 (5), S. 2187–2195. DOI: 10.1152/jn.00152.2002.

Haatveit, Beathe C.; Sundet, Kjetil; Hugdahl, Kenneth; Ueland, Torill; Melle, Ingrid; Andreassen, Ole A. (2010): The validity of d prime as a working memory index: results from the "Bergen n-back task". In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 32 (8), S. 871–880. DOI: 10.1080/13803391003596421.

Hamilton, Gilian F.; Rhodes, Justin S. (2015): Exercise Regulation of Cognitive Function and Neuroplasticity in the Healthy and Diseased Brain. In: *Progress in molecular biology and translational science* 135, S. 381–406. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.004.

Hamilton, M. (1960): A rating scale for depression. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23, S. 56–62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.

Harris, A.; Arend, O.; Bohnke, K.; Kroepfl, E.; Danis, R.; Martin, B. (1996): Retinal blood flow during dynamic exercise. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 234 (7), S. 440–444. DOI: 10.1007/bf02539410.

Hasan, A.; Falkai, P.; Wobrock, T. (2013): Transcranial brain stimulation in schizophrenia. Targeting cortical excitability, connectivity and plasticity. In: *Current medicinal chemistry* 20 (3), S. 405–413.

Hashimoto, Michiyo; Hagura, Nobuhiko; Kuriyama, Takao; Nishiyamai, Midori (2006): Motivations and psychological characteristics of Japanese ultra-marathon runners using Myers-Briggs type indicator. In: *Jpn. J. Health Hum. Ecol* 72 (1), S. 15–24. DOI: 10.3861/jshhe.72.15.

Hebisz, Paulina; Hebisz, Rafał; Murawska-Ciałowicz, Eugenia; Zatoń, Marek (2019): Changes in exercise capacity and serum BDNF following long-term sprint interval training in well-trained cyclists. In: *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 44 (5), S. 499–506. DOI: 10.1139/apnm-2018-0427.

Hees, Paul S.; Fleg, Jerome L.; Dong, Sheng-Jing; Shapiro, Edward P. (2004): MRI and echocardiographic assessment of the diastolic dysfunction of normal aging: altered LV

pressure decline or load? In: *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 286 (2), H782-8. DOI: 10.1152/ajpheart.01092.2002.

Heringa, Sophie M.; Bouvy, Willem H.; van den Berg, Esther; Moll, Annette C.; Kappelle, L. Jaap; Biessels, Geert Jan (2013): Associations between retinal microvascular changes and dementia, cognitive functioning, and brain imaging abnormalities: a systematic review. In: *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 33 (7), S. 983–995. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.58.

Herm, Juliane; Haeusler, Karl Georg; Kunze, Claudia; Krüll, Matthias; Brechtel, Lars; Lock, Jürgen et al. (2019): MRI Brain Changes After Marathon Running: Results of the Berlin Beat of Running Study. In: *International journal of sports medicine* 40 (13), S. 856–862. DOI: 10.1055/a-0958-9548.

Hills, Peter; Argyle, Michael (2002): The Oxford Happiness Questionnaire: a compact scale for the measurement of psychological well-being. In: *Personality and Individual Differences* 33 (7), S. 1073–1082. DOI: 10.1016/S0191-8869(01)00213-6.

Hu, G.; Tuomilehto, J.; Silventoinen, K.; Barengo, N. C.; Peltonen, M.; Jousilahti, P. (2005): The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47 212 middle-aged Finnish men and women. In: *International journal of obesity (2005)* 29 (8), S. 894–902. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802870.

Huang, Zhiyong; Kohler, Iliana V.; Kämpfen, Fabrice (2020): A Single-Item Visual Analogue Scale (VAS) Measure for Assessing Depression Among College Students. In: *Community mental health journal* 56 (2), S. 355–367. DOI: 10.1007/s10597-019-00469-7.

Hubbard, Larry D.; Brothers, Rosemary J.; King, William N.; Clegg, Limin X.; Klein, Ronald; Cooper, Lawton S. et al. (1999): Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the atherosclerosis risk in communities study¹¹The authors have no proprietary interest in the equipment and techniques described in this article. In: *Ophthalmology* 106 (12), S. 2269–2280. DOI: 10.1016/s0161-6420(99)90525-0.

Hughes, Sherri; Case, H. Samuel; Stuempfle, Kristin; Evans, Deborah (2003): Personality Profiles of Iditasport Ultra-Marathon Participants. In: *Journal of Applied Sport Psychology* 15 (3), S. 256–261. DOI: 10.1080/10413200305385.

Hurdiel, Rémy; Riedy, Samantha M.; Millet, Gregoire P.; Mauvieux, Benoit; Pez , Thierry; Elsworth-Edelsten, Charlotte et al. (2018): Cognitive performance and self-reported sleepiness are modulated by time-of-day during a mountain ultramarathon. In: *Research in sports medicine (Print)* 26 (4), S. 482–489. DOI: 10.1080/15438627.2018.1492401.

Iadecola, Costantino (2004): Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. In: *Nature reviews. Neuroscience* 5 (5), S. 347–360. DOI: 10.1038/nrn1387.

Jackson, A. S.; Pollock, M. L.; Ward, A. (1980): Generalized equations for predicting body density of women. In: *Medicine and science in sports and exercise* 12 (3), S. 175–181.

Jaeggi, Susanne M.; Buschkuhl, Martin; Perrig, Walter J.; Meier, Beat (2010): The concurrent validity of the N-back task as a working memory measure. In: *Memory (Hove, England)* 18 (4), S. 394–412. DOI: 10.1080/09658211003702171.

Jia, Rui-Xia; Liang, Jing-Hong; Xu, Yong; Wang, Ying-Quan (2019): Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. In: *BMC geriatrics* 19 (1), S. 181. DOI: 10.1186/s12877-019-1175-2.

- Jokl, P.; Sethi, P. M.; Cooper, A. J. (2004): Master's performance in the New York City Marathon 1983-1999. In: *British journal of sports medicine* 38 (4), S. 408–412. DOI: 10.1136/bjism.2002.003566.
- Jong, F. J. de; Schrijvers, E. M. C.; Ikram, M. K.; Koudstaal, P. J.; Jong, P. T. V. M. de; Hofman, A. et al. (2011): Retinal vascular caliber and risk of dementia: the Rotterdam study. In: *Neurology* 76 (9), S. 816–821. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820e7baa.
- Kandola, A.; Ashdown-Franks, G.; Stubbs, B.; Osborn, D. P. J.; Hayes, J. F. (2019): The association between cardiorespiratory fitness and the incidence of common mental health disorders: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of affective disorders* 257, S. 748–757. DOI: 10.1016/j.jad.2019.07.088.
- Kaşikçioğlu, Erdem (2011): The incognita of the known: the athlete's heart syndrome. In: *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology* 11 (4), S. 351–359. DOI: 10.5152/akd.2011.101.
- Kelley, G. A.; Kelley, K. A.; Tran, Z. V. (2001): Aerobic exercise and resting blood pressure. A meta-analytic review of randomized, controlled trials. In: *Preventive cardiology* 4 (2), S. 73–80.
- Kim, Jonathan H.; Malhotra, Rajeev; Chiampas, George; d'Hemecourt, Pierre; Troyanos, Chris; Cianca, John et al. (2012): Cardiac arrest during long-distance running races. In: *The New England journal of medicine* 366 (2), S. 130–140. DOI: 10.1056/NEJMoa1106468.
- Knechtle, B.; Nikolaidis, P. T. (2018): Sex- and age-related differences in half-marathon performance and competitiveness in the world's largest half-marathon - the GöteborgsVarvet. In: *Research in sports medicine (Print)* 26 (1), S. 75–85. DOI: 10.1080/15438627.2017.1393749.
- Kohno, Takashi; Anzai, Toshihisa; Naito, Kotaro; Miyasho, Taku; Okamoto, Minoru; Yokota, Hiroshi et al. (2009): Role of high-mobility group box 1 protein in post-infarction healing process and left ventricular remodelling. In: *Cardiovascular research* 81 (3), S. 565–573. DOI: 10.1093/cvr/cvn291.
- Komiyama, Takaaki; Tanoue, Yukiya; Sudo, Mizuki; Costello, Joseph T.; Uehara, Yoshinari; Higaki, Yasuki; Ando, Soichi (2019): Cognitive Impairment during High-Intensity Exercise: Influence of Cerebral Blood Flow. In: *Medicine and science in sports and exercise* 52 (3), 561-568. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002183.
- Krogh, Jesper; Nordentoft, Merete; Sterne, Jonathan A. C.; Lawlor, Debbie A. (2011): The effect of exercise in clinically depressed adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *The Journal of clinical psychiatry* 72 (4), S. 529–538. DOI: 10.4088/JCP.08r04913blu.
- Kvam, Siri; Kleppe, Catrine Lykkedrang; Nordhus, Inger Hilde; Hovland, Anders (2016): Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. In: *Journal of affective disorders* 202, S. 67–86. DOI: 10.1016/j.jad.2016.03.063.
- Lang, Roberto M.; Bierig, Michelle; Devereux, Richard B.; Flachskampf, Frank A.; Foster, Elyse; Pellikka, Patricia A. et al. (2005): Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. In: *Journal*

of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography 18 (12), S. 1440–1463. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005.

Lefferts, Wesley K.; DeBlois, Jacob P.; White, Corey N.; Heffernan, Kevin S. (2019): Effects of Acute Aerobic Exercise on Cognition and Constructs of Decision-Making in Adults With and Without Hypertension. In: *Frontiers in aging neuroscience* 11, S. 41. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00041.

Li, Lin; Zhang, Shu; Cui, Jie; Chen, Li-Zhen; Wang, Xiaoyan; Fan, Mingxia; Wei, Gao-Xia (2019): Fitness-Dependent Effect of Acute Aerobic Exercise on Executive Function. In: *Frontiers in physiology* 10, S. 902. DOI: 10.3389/fphys.2019.00902.

Li, Xiaoxuan; Lyu, Peiyuan; Ren, Yanyan; An, Jin; Dong, Yanhong (2017): Arterial stiffness and cognitive impairment. In: *Journal of the neurological sciences* 380, S. 1–10. DOI: 10.1016/j.jns.2017.06.018.

Llinàs-Reglà, Jordi; Vilalta-Franch, Joan; López-Pousa, Secundino; Calvó-Perxas, Laia; Torrents Rodas, David; Garre-Olmo, Josep (2017): The Trail Making Test. In: *Assessment* 24 (2), S. 183–196. DOI: 10.1177/1073191115602552.

Ludyga, Sebastian; Gerber, Markus; Brand, Serge; Holsboer-Trachsler, Edith; Pühse, Uwe (2016): Acute effects of moderate aerobic exercise on specific aspects of executive function in different age and fitness groups: A meta-analysis. In: *Psychophysiology* 53 (11), S. 1611–1626. DOI: 10.1111/psyp.12736.

Ludyga, Sebastian; Köchli, Sabrina; Pühse, Uwe; Gerber, Markus; Hanssen, Henner (2019): Effects of a school-based physical activity program on retinal microcirculation and cognitive function in adolescents. In: *Journal of science and medicine in sport* 22 (6), S. 672–676. DOI: 10.1016/j.jsams.2018.11.029.

Mammen, George; Faulkner, Guy (2013): Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. In: *American journal of preventive medicine* 45 (5), S. 649–657. DOI: 10.1016/j.amepre.2013.08.001.

Marinus, Nastasia; Hansen, Dominique; Feys, Peter; Meesen, Raf; Timmermans, Annick; Spildooren, Joke (2019): The Impact of Different Types of Exercise Training on Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations in Older Adults: A Meta-Analysis. In: *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 49 (10), S. 1529–1546. DOI: 10.1007/s40279-019-01148-z.

Maron, Barry J.; Pelliccia, Antonio (2006): The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. In: *Circulation* 114 (15), S. 1633–1644. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613562.

McCutcheon, L. E.; Yoakum, M. E. (1983): Personality attributes of ultramarathoners. In: *Journal of personality assessment* 47 (2), S. 178–180. DOI: 10.1207/s15327752jpa4702_13.

McLeavey, B. C.; Corkery, M. B.; Cronin, T. E. (1984): The marathon runner: profile of health or vulnerable personality? In: *Irish medical journal* 77 (2), S. 37–39.

McMorris, Terry; Sproule, John; Turner, Anthony; Hale, Beverley J. (2011): Acute, intermediate intensity exercise, and speed and accuracy in working memory tasks: a meta-analytical comparison of effects. In: *Physiology & behavior* 102 (3-4), S. 421–428. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.12.007.

Méndez-Alonso, David; Prieto-Saborit, Jose Antonio; Bahamonde, Jose Ramón; Jiménez-Arberás, Estíbaliz (2021): Influence of Psychological Factors on the Success of the Ultra-Trail Runner. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18 (5). DOI: 10.3390/ijerph18052704.

MORRIS, J. N.; Crowdorf, M. D. (1958): Coronary heart disease and physical activity of work; evidence of a national necropsy survey. In: *British medical journal* 2 (5111), S. 1485–1496.

Moultrie, Josefina K.; Engel, Rolf R. (2017): Empirical correlates for the Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2-Restructured Form in a German inpatient sample. In: *Psychological assessment* 29 (10), S. 1273–1289. DOI: 10.1037/pas0000415.

Myers, Jonathan; Kaminsky, Leonard A.; Lima, Ricardo; Christle, Jeffrey W.; Ashley, Euan; Arena, Ross (2017): A Reference Equation for Normal Standards for VO2 Max: Analysis from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND Registry). In: *Progress in cardiovascular diseases* 60 (1), S. 21–29. DOI: 10.1016/j.pcad.2017.03.002.

Myers, Jonathan; Kaykha, Amir; George, Sheela; Abella, Joshua; Zaheer, Naima; Lear, Scott et al. (2004): Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. In: *The American journal of medicine* 117 (12), S. 912–918. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.06.047.

Nagueh, Sherif F.; Smiseth, Otto A.; Appleton, Christopher P.; Byrd, Benjamin F.; Dokainish, Hisham; Edvardsen, Thor et al. (2016): Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. In: *European heart journal. Cardiovascular Imaging* 17 (12), S. 1321–1360. DOI: 10.1093/ehjci/jew082.

Neilan, Tomas G.; Januzzi, James L.; Lee-Lewandrowski, Elizabeth; Ton-Nu, Thanh-Thao; Yoerger, Danita M.; Jassal, Davinder S. et al. (2006): Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. In: *Circulation* 114 (22), S. 2325–2333. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.647461.

Nofuji, Yu; Suwa, Masataka; Sasaki, Haruka; Ichimiya, Atsushi; Nishichi, Reiko; Kumagai, Shuzo (2012): Different Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor Responses to Acute Exercise Between Physically Active and Sedentary Subjects. In: *Journal of Sports Science & Medicine* 11 (1), S. 83–88.

Northey, Joseph Michael; Cherbuin, Nicolas; Pumpa, Kate Louise; Smees, Disa Jane; Rattray, Ben (2018): Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. In: *British journal of sports medicine* 52 (3), S. 154–160. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096587.

Nussbaumer, M.; Donath, L.; Fischer, M.; Schäfer, J.; Faude, O.; Zahner, L. et al. (2014): Effects of acute bouts of endurance exercise on retinal vessel diameters are age and intensity dependent. In: *Age (Dordrecht, Netherlands)* 36 (3), S. 9650. DOI: 10.1007/s11357-014-9650-3.

Ogoh, Shigehiko (2017): Relationship between cognitive function and regulation of cerebral blood flow. In: *The journal of physiological sciences : JPS* 67 (3), S. 345–351. DOI: 10.1007/s12576-017-0525-0.

Ogoh, Shigehiko; Dalsgaard, Mads K.; Yoshiga, Chie C.; Dawson, Ellen A.; Keller, David M.; Raven, Peter B.; Secher, Niels H. (2005): Dynamic cerebral autoregulation during exhaustive

exercise in humans. In: *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 288 (3), H1461-7. DOI: 10.1152/ajpheart.00948.2004.

Onete, Veronica; Henry, Ronald M.; Sep, Simone J. S.; Koster, Annemarie; van der Kallen, Carla J.; Dagnelie, Pieter C. et al. (2018): Arterial stiffness is associated with depression in middle-aged men - the Maastricht Study. In: *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 43 (2), S. 111–119.

Pan, Weihong; Banks, William A.; Fasold, Melita B.; Bluth, Jonathan; Kastin, Abba J. (1998): Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. In: *Neuropharmacology* 37 (12), S. 1553–1561. DOI: 10.1016/S0028-3908(98)00141-5.

Papazova, Irina; Strube, Wolfgang; Becker, Benedikt; Henning, Bettina; Schwippel, Tobias; Fallgatter, Andreas J. et al. (2018): Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC. In: *Schizophrenia research* 202, S. 203–209. DOI: 10.1016/j.schres.2018.06.032.

Patton, Niall; Aslam, Tariq; Macgillivray, Thomas; Pattie, Alison; Deary, Ian J.; Dhillon, Baljean (2005): Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. In: *Journal of anatomy* 206 (4), S. 319–348. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x.

Pinckard, Kelsey; Baskin, Kedryn K.; Stanford, Kristin I. (2019): Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health. In: *Frontiers in cardiovascular medicine* 6, S. 69. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00069.

Polyakova, M.; Stuke, K.; Schuemberg, K.; Mueller, K.; Schoenknecht, P.; Schroeter, M. L. (2015): BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. In: *Journal of affective disorders* 174. DOI: 10.1016/j.jad.2014.11.044.

Pournaras, Constantin J.; Rungger-Brändle, Elisabeth; Riva, Charles E.; Hardarson, Sveinn H.; Stefansson, Einar (2008): Regulation of retinal blood flow in health and disease. In: *Progress in retinal and eye research* 27 (3), S. 284–330. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2008.02.002.

Praet, Stephan F. E.; van Loon, Luc J. C. (2009): Exercise therapy in type 2 diabetes. In: *Acta diabetologica* 46 (4), S. 263–278. DOI: 10.1007/s00592-009-0129-0.

Pressler, A.; Hanssen, H.; Dimitrova, M.; Krumm, M.; Halle, M.; Scherr, J. (2011): Acute and chronic effects of marathon running on the retinal microcirculation. In: *Atherosclerosis* 219 (2), S. 864–868. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.052.

Pressler, Axel; Suchy, Christiane; Friedrichs, Tasja; Dallinger, Sophia; Grabs, Viola; Haller, Bernhard et al. (2017): Running multiple marathons is not a risk factor for premature subclinical vascular impairment. In: *European journal of preventive cardiology* 24 (12), S. 1328–1335. DOI: 10.1177/2047487317713326.

Rabin, Laura A.; Barr, William B.; Burton, Leslie A. (2005): Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. In: *Archives of Clinical Neuropsychology* 20 (1), S. 33–65. DOI: 10.1016/j.acn.2004.02.005.

Radhu, Natasha; Jesus, Danilo R. de; Ravindran, Lakshmi N.; Zanjani, Anosha; Fitzgerald, Paul B.; Daskalakis, Zafiris J. (2013): A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. In: *Clinical neurophysiology : official*

journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 124 (7), S. 1309–1320. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.01.014.

Rasmussen, Peter; Brassard, Patrice; Adser, Helle; Pedersen, Martin V.; Leick, Lotte; Hart, Emma et al. (2009): Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. In: *Experimental physiology* 94 (10), S. 1062–1069. DOI: 10.1113/expphysiol.2009.048512.

Rice, Simon M.; Purcell, Rosemary; Silva, Stefanie de; Mawren, Daveena; McGorry, Patrick D.; Parker, Alexandra G. (2016): The Mental Health of Elite Athletes: A Narrative Systematic Review. In: *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 46 (9), S. 1333–1353. DOI: 10.1007/s40279-016-0492-2.

Roebuck, Gregory S.; Fitzgerald, Paul B.; Urquhart, Donna M.; Ng, Sin-Ki; Cicuttini, Flavia M.; Fitzgibbon, Bernadette M. (2018): The psychology of ultra-marathon runners: A systematic review. In: *Psychology of Sport and Exercise* 37, S. 43–58. DOI: 10.1016/j.psychsport.2018.04.004.

Roeh, A.; Bunse, T.; Lembeck, M.; Handrack, M.; Pross, B.; Schoenfeld, J. et al. (2020a): Running effects on cognition and plasticity (ReCaP): study protocol of a longitudinal examination of multimodal adaptations of marathon running. In: *Research in sports medicine (Print)* 28 (2), S. 241–255. DOI: 10.1080/15438627.2019.1647205.

Roeh, A.; Lembeck, M.; Papazova, I.; Pross, B.; Hansbauer, M.; Schoenfeld, J. et al. (2020b): Marathon running improves mood and negative affect. In: *Journal of psychiatric research* 130, S. 254–259. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.08.005.

Roeh, Astrid; Engel, Rolf R.; Lembeck, Moritz; Pross, Benjamin; Papazova, Irina; Schoenfeld, Julia et al. (2020c): Personality Traits in Marathon Runners and Sedentary Controls With MMPI-2-RF. In: *Frontiers in psychology* 11, S. 886. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.00886.

Roeh, Astrid; Holdenrieder, Stefan; Schoenfeld, Julia; Haeckert, Jan; Halle, Martin; Falkai, Peter et al. (2021a): Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations 72 Hours Following Marathon Running. In: *Frontiers in physiology* 12, S. 668454. DOI: 10.3389/fphys.2021.668454.

Roeh, Astrid; Kirchner, Sophie K.; Malchow, Berend; Maurus, Isabel; Schmitt, Andrea; Falkai, Peter; Hasan, Alkomiet (2019a): Depression in Somatic Disorders: Is There a Beneficial Effect of Exercise? In: *Frontiers in psychiatry* 10, S. 141. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00141.

Roeh, Astrid; Malchow, Berend; Levold, Katrin; Labusga, Marcin; Keller-Varady, Katriona; Schneider-Axmann, Thomas et al. (2018): Effects of Three Months of Aerobic Endurance Training on Motor Cortical Excitability in Schizophrenia Patients and Healthy Subjects. In: *Neuropsychobiology*, S. 1–8. DOI: 10.1159/000489714.

Roeh, Astrid; Schoenfeld, Julia; Raab, Raffaella; Landes, Viola; Papazova, Irina; Haller, Bernhard et al. (2021b): Effects of Marathon Running on Cognition and Retinal Vascularization: A Longitudinal Observational Study. In: *Medicine and science in sports and exercise* 53 (10), S. 2207–2214. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002699.

Roeh, Astrid; Schuster, Tibor; Jung, Philip; Schneider, Jens; Halle, Martin; Scherr, Johannes (2019b): Two dimensional and real-time three dimensional ultrasound measurements of left ventricular diastolic function after marathon running: results from a substudy of the BeMaGIC

trial. In: *The international journal of cardiovascular imaging* 35 (10), S. 1861–1869. DOI: 10.1007/s10554-019-01634-5.

Roig, Marc; Nordbrandt, Sasja; Geertsen, Svend Sparre; Nielsen, Jens Bo (2013): The effects of cardiovascular exercise on human memory: a review with meta-analysis. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 37 (8), S. 1645–1666. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.06.012.

Rueddel, Torben; Kneser, Matthias; Tost, Frank (2012): Impact of exercise on retinal microvascular regulation measured by dynamic vessel analysis in healthy individuals. In: *Clinical physiology and functional imaging* 32 (2), S. 158–161. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2011.01071.x.

Saco-Ledo, Gonzalo; Valenzuela, Pedro L.; Ruiz-Hurtado, Gema; Ruilope, Luis M.; Lucia, Alejandro (2020): Exercise Reduces Ambulatory Blood Pressure in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: *Journal of the American Heart Association* 9 (24), e018487. DOI: 10.1161/JAHA.120.018487.

Scherr, Johannes; Braun, Siegmund; Schuster, Tibor; Hartmann, Charlotte; Moehlenkamp, Stefan; Wolfarth, Bernd et al. (2011): 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. In: *Medicine and science in sports and exercise* 43 (10), S. 1819–1827. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31821b12eb.

Scherr, Johannes; Jung, Philip; Schuster, Tibor; Pollmer, Lars; Eisele, Gert; Goss, Franz et al. (2016): Left ventricular diastolic function is strongly correlated with active emptying of the left atrium: a novel analysis using three-dimensional echocardiography. In: *Cardiovascular ultrasound* 14 (1), S. 43. DOI: 10.1186/s12947-016-0085-0.

Schnohr, Peter; O'Keefe, James H.; Marott, Jacob L.; Lange, Peter; Jensen, Gorm B. (2015): Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 65 (5), S. 411–419. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.023.

Schuch, Felipe B.; Vancampfort, Davy; Richards, Justin; Rosenbaum, Simon; Ward, Philip B.; Stubbs, Brendon (2016): Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. In: *Journal of psychiatric research* 77, S. 42–51. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.02.023.

Segal, Sabrina K.; Cotman, Carl W.; Cahill, Lawrence F. (2012): Exercise-induced noradrenergic activation enhances memory consolidation in both normal aging and patients with amnesic mild cognitive impairment. In: *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 32 (4), S. 1011–1018. DOI: 10.3233/JAD-2012-121078.

Shalev, Idan; Moffitt, Terrie E.; Wong, Tien Y.; Meier, Madeline H.; Houts, Renate M.; Ding, Jie et al. (2013): Retinal vessel caliber and lifelong neuropsychological functioning: retinal imaging as an investigative tool for cognitive epidemiology. In: *Psychological science* 24 (7), S. 1198–1207. DOI: 10.1177/0956797612470959.

Solianik, Rima; Bružas, Vidas; Mockus, Pranas; Vadopalas, Kazys; Streckis, Vytautas (2021): Acute effects of high-intensity interval training on cognition and retinal microcirculation in experienced amateur boxers. In: *The Journal of sports medicine and physical fitness* 61 (6), S. 867–873. DOI: 10.23736/S0022-4707.20.11352-5.

Soveri, Anna; Lehtonen, Minna; Karlsson, Linda C.; Lukasik, Karolina; Antfolk, Jan; Laine, Matti (2018): Test-retest reliability of five frequently used executive tasks in healthy adults. In: *Applied neuropsychology. Adult* 25 (2), S. 155–165. DOI: 10.1080/23279095.2016.1263795.

- Spreen, O.; Benton, A. L. (1965): COMPARATIVE STUDIES OF SOME PSYCHOLOGICAL TESTS FOR CEREBRAL DAMAGE. In: *The Journal of nervous and mental disease* 140, S. 323–333. DOI: 10.1097/00005053-196505000-00002.
- Stanislaw, H.; Todorov, N. (1999): Calculation of signal detection theory measures. In: *Behavior research methods, instruments, & computers : a journal of the Psychonomic Society, Inc* 31 (1), S. 137–149.
- Stern, Yaakov; MacKay-Brandt, Anna; Lee, Seonjoo; McKinley, Paula; McIntyre, Kathleen; Razlighi, Qolamreza et al. (2019): Effect of aerobic exercise on cognition in younger adults: A randomized clinical trial. In: *Neurology* 92 (9), e905-e916. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007003.
- Streese, Lukas; Guerini, Chiara; Bühlmayer, Lucia; Lona, Giulia; Hauser, Christoph; Bade, Svea et al. (2020): Physical activity and exercise improve retinal microvascular health as a biomarker of cardiovascular risk: A systematic review. In: *Atherosclerosis* 315, S. 33–42. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.017.
- Sun, Gang; Yang, Xiao; Jiang, Qingjun; Liu, Kai; Li, Bo; Li, Li et al. (2012): Hyperthermia impairs the executive function using the Attention Network Test. In: *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 28 (7), S. 621–626. DOI: 10.3109/02656736.2012.705217.
- Suzuki, Katsuhiko (2019): Characterization of Exercise-Induced Cytokine Release, the Impacts on the Body, the Mechanisms and Modulations. In: *International Journal of Sports and Exercise Medicine* (3). DOI: 10.23937/2469-5718/1510122.
- Szuhany, Kristin L.; Bugatti, Matteo; Otto, Michael W. (2015): A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. In: *Journal of psychiatric research* 60, S. 56–64. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.10.003.
- Tolwani, R. J.; Buckmaster, P. S.; Varma, S.; Cosgaya, J. M.; Wu, Y.; Suri, C.; Shooter, E. M. (2002): BDNF overexpression increases dendrite complexity in hippocampal dentate gyrus. In: *Neuroscience* 114 (3). DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00301-9.
- Tombaugh, T. (2004): Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. In: *Archives of Clinical Neuropsychology* 19 (2), S. 203–214. DOI: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8.
- Tops, Laurens F.; van der Wall, Ernst E.; Schalij, Martin J.; Bax, Jeroen J. (2007): Multi-modality imaging to assess left atrial size, anatomy and function. In: *Heart (British Cardiac Society)* 93 (11), S. 1461–1470. DOI: 10.1136/hrt.2007.116467.
- Tschöpe, Carsten; Paulus, Walter J. (2009): Is echocardiographic evaluation of diastolic function useful in determining clinical care? Doppler echocardiography yields dubious estimates of left ventricular diastolic pressures. In: *Circulation* 120 (9), 810-20; discussion 820. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869628.
- Ujino, Keiji; Barnes, Marion E.; Cha, Stephen S.; Langins, Andrew P.; Bailey, Kent R.; Seward, James B.; Tsang, Teresa S. M. (2006): Two-dimensional echocardiographic methods for assessment of left atrial volume. In: *The American journal of cardiology* 98 (9), S. 1185–1188. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.05.040.

- van Praag, H.; Christie, B. R.; Sejnowski, T. J.; Gage, F. H. (1999): Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (23), S. 13427–13431.
- Vancampfort, Davy; Firth, Joseph; Schuch, Felipe B.; Rosenbaum, Simon; Mugisha, James; Hallgren, Mats et al. (2017): Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. In: *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 16 (3), S. 308–315. DOI: 10.1002/wps.20458.
- Virués-Ortega, Javier; Buela-Casal, Gualberto; Garrido, Eduardo; Alcázar, Bernardino (2004): Neuropsychological functioning associated with high-altitude exposure. In: *Neuropsychology review* 14 (4), S. 197–224. DOI: 10.1007/s11065-004-8159-4.
- Vizzardi, Enrico; D'Aloia, Antonio; Rocco, Elena; Lupi, Laura; Rovetta, Riccardo; Quinzani, Filippo et al. (2012): How should we measure left atrium size and function? In: *Journal of clinical ultrasound : JCU* 40 (3), S. 155–166. DOI: 10.1002/jcu.21871.
- Voss, Michelle W.; Vivar, Carmen; Kramer, Arthur F.; van Praag, Henriette (2013): Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. In: *Trends in cognitive sciences* 17 (10), S. 525–544. DOI: 10.1016/j.tics.2013.08.001.
- Wahid, Ahad; Manek, Nishma; Nichols, Melanie; Kelly, Paul; Foster, Charlie; Webster, Premila et al. (2016): Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Journal of the American Heart Association* 5 (9). DOI: 10.1161/JAHA.115.002495.
- Walker, James; Calkins, Hugh; Nazarian, Saman (2010): Evaluation of cardiac arrhythmia among athletes. In: *The American journal of medicine* 123 (12), S. 1075–1081. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.05.008.
- Watson, David; Clark, Lee Anna; Tellegen, Auke (1988): Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. In: *Journal of Personality and Social Psychology* 54 (6), S. 1063–1070. DOI: 10.1037/0022-3514.54.6.1063.
- Wen, Chi Pang; Wai, Jackson Pui Man; Tsai, Min Kuang; Yang, Yi Chen; Cheng, Ting Yuan David; Lee, Meng-Chih et al. (2011): Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. In: *Lancet (London, England)* 378 (9798), S. 1244–1253. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60749-6.
- Winker, Robert; Lukas, Ina; Perkmann, Thomas; Haslacher, Helmut; Ponocny, Elisabeth; Lehrner, Johann et al. (2010): Cognitive function in elderly marathon runners: cross-sectional data from the marathon trial (APSOEM). In: *Wiener klinische Wochenschrift* 122 (23-24), S. 704–716. DOI: 10.1007/s00508-010-1485-z.
- Wobrock, T.; Schneider-Axmann, T.; Retz, W.; Rösler, M.; Kadovic, D.; Falkai, P.; Schneider, M. (2009): Motor circuit abnormalities in first-episode schizophrenia assessed with transcranial magnetic stimulation. In: *Pharmacopsychiatry* 42 (5), S. 194–201. DOI: 10.1055/s-0029-1224137.
- World Health Organization (WHO) (2010): Global recommendations on physical activity for health.
- Zanchi, Davide; Viallon, Magalie; Le Goff, Caroline; Millet, Grégoire P.; Giardini, Guido; Croisille, Pierre; Haller, Sven (2016): Extreme Mountain Ultra-Marathon Leads to Acute but

Transient Increase in Cerebral Water Diffusivity and Plasma Biomarkers Levels Changes. In: *Frontiers in physiology* 7, S. 664. DOI: 10.3389/fphys.2016.00664.

Ziemann, Ulf; Reis, Janine; Schwenkreis, Peter; Rosanova, Mario; Strafella, Antonio; Badawy, Radwa; Müller-Dahlhaus, Florian (2015): TMS and drugs revisited 2014. In: *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 126 (10), S. 1847–1868. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.08.028.

9 Anhang

9.1 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Prof. P. Falkai für die ausgezeichnete Ausbildung an der LMU bedanken. Hier wurde mein Interesse für die Psychiatrie als klinisches Fach, aber auch mein Forschungsinteresse geweckt. Der Grundstein für meine auch hier präsentierten Forschungsprojekte wurde hier gelegt.

Besonderer Dank gebührt Prof. A. Hasan, der mich in die Systematik der klinischen Forschung eingeführt, mir jederzeit konstruktives und wertschätzendes Feedback gegeben und sich mit mir auf neue Themengebiete eingelassen hat. Dank des immer offenen Ohres und der langjährigen Unterstützung habe ich auch in schwierigeren Zeiten nie das Interesse und die Motivation verloren, was maßgeblich zu dieser Arbeit beigetragen hat.

Noch während meinem Studium habe ich bei Prof. J. Scherr und Prof. M. Halle meine Doktorarbeit beginnen dürfen und in diesem Zug meine ersten Erfahrungen mit der Sportmedizin gemacht. Auch das Interesse, die Auswirkungen von exzessivem Sport genauer darzustellen, wurde hier geweckt. Durch die sehr gute Zusammenarbeit auch nach Abschluss der Promotion ist das Hauptthema meine Habilitation in Kooperation mit der LMU entstanden, wofür ich sehr dankbar bin.

Zuletzt danke ich herzlich meiner Familie, und hierbei besonders meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Ehemann Lukas, die mich in allen Lebenslagen unterstützt haben und die mir immer den Rücken freigehalten haben. Ohne euch, die motivierenden Gespräche und die wahnsinnige Unterstützung im Alltag wäre diese Arbeit nicht entstanden.

9.2 Habilitationsrelevante Originalarbeiten

Nachfolgend sind die unter Punkt 4 genannten Originalarbeiten in der Reihenfolge der Auflistung im Text angehängt.

- **Roeh A** et al. (2020): Running effects on cognition and plasticity (ReCaP): study protocol of a longitudinal examination of multimodal adaptations of marathon running (*Res Sports Med. 2020 Apr-Jun;28(2):241-255. doi: 10.1080/15438627.2019.1647205. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31345073*)
- **Roeh A** et al. (2021): Effects of Marathon Running on Cognition and Retinal Vascularization: A Longitudinal Observational Study (*Med Sci Sports Exerc. 2021 Oct 1;53(10):2207-2214. doi: 10.1249/MSS.0000000000002699. PMID: 34033620*)
- **Roeh A** et al. (2021): Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations 72 Hours Following Marathon Running (*Front Physiol. 2021 Jul 15;12:668454. doi: 10.3389/fphys.2021.668454. PMID: 34335291; PMCID: PMC8320388*)
- **Roeh A** et al. (2020): Marathon running improves mood and negative affect (*J Psychiatr Res. 2020 Nov;130:254-259. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.08.005. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32854076*)
- **Roeh A** et al. (2020): Personality Traits in Marathon Runners and Sedentary Controls With MMPI-2 RF (*Front Psychol. 2020 May 8;11:886. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00886. PMID:32457686; PMCID: PMC7225272*)
- **Roeh A** et al. (2019): Two-dimensional and real-time three-dimensional ultrasound measurements of left ventricular diastolic function after marathon running: results from a substudy of the BeMaGIC trial (*Int J Cardiovasc Imaging. 2019 Oct;35(10):1861-1869. doi: 10.1007/s10554-019-01634-5. Epub 2019 Jun 1. PMID: 31154595*)
- **Roeh A** et al. (2018): Effects of Three Months of Aerobic Endurance Training on Motor Cortical Excitability in Schizophrenia Patients and Healthy Subjects (*Neuropsychobiology. 2018 Jul 12:1-8. doi: 10.1159/000489714. Epub ahead of print. PMID: 30001538*)