

ACCEPTED: January 2015

PUBLISHED ONLINE: February 2015

DOI: 10.5960/dzsm.2015.164

**Bloch W.** Einfluss von Sport auf das zentrale Nervensystem – Molekulare und zelluläre Wirkmechanismen. Dtsch Z Sportmed. 2015; 66: 42-49.

# Einfluss von Sport auf das zentrale Nervensystem – Molekulare und zelluläre Wirkmechanismen

*Influence of exercise on the central nervous system – molecular and cellular mechanisms*

1. DEUTSCHE SPORHOCHSCHULE KÖLN,  
Institut für Kreislaufforschung  
und Sportmedizin, Abteilung  
für molekulare und zelluläre  
Sportmedizin

## Zusammenfassung

- ▶ **Im Rahmen der vorliegenden Übersichtsarbeit** soll die aktuelle Datenlage zum Einfluss von körperlicher Aktivität und Sport auf das zentrale Nervensystem (ZNS) erläutert und diskutiert werden. Für die hier beschriebenen molekularen und zellulären Parameter gelten dabei zwei Voraussetzungen. Zum einen muss bekannt sein, dass diese sensitiv auf Belastung reagieren und zum anderen muss ein direkter oder indirekter Zusammenhang zu funktionellen und strukturellen Anpassungen im ZNS bestehen.
- ▶ **Wenngleich schon länger bekannt ist**, dass körperliche Aktivität sich positiv auf das Hirnvolumen, die Hirnleistungsfähigkeit (z.B. kognitive Fähigkeiten) und die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen auswirkt, werden die zugrundeliegenden Mechanismen erst in jüngerer Vergangenheit aufgedeckt. Dieser Umstand ist natürlich auch der schwierigen Zugänglichkeit des ZNS geschuldet. Man weiß heute, dass in Abhängigkeit von Belastungsart, Dauer und Intensität sowohl zentral als auch peripher neurotrophe Faktoren ausgeschüttet werden, die u.a. die Neurogenese, z.B. in der für Gedächtnisleistung relevanten Hippocampusformation anregen. Darüber hinaus werden diesen Wachstumsfaktoren teilweise ein neuroprotektiver Effekt, sowie ein Einfluss auf den Stoffwechsel von Neuronen zugesprochen.
- ▶ **Neben der Beeinflussung der Wachstumsfaktoren**, scheint auch die Funktion des dopaminergen nigrastralen Systems, das einen wesentlichen Einfluss auf die o.g. Funktionen des ZNS hat, durch Sport beeinflusst zu werden. Seit bekannt ist, dass Laktat nicht nur zentral produziert wird, sondern auch die Bluthirnschranke über spezifische Transporter überqueren kann, stellt sich ferner die Frage, ob es als zentraler Brennstoff funktionelle Anpassungen des ZNS vor und nach Belastung erklären könnte. Abschließend wird der mittelfristige, anti-entzündliche Effekt von Sport mit Blick auf die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen und die kognitive Leistungsfähigkeit besprochen.

## SCHLÜSSELWÖRTER:

Sport, Gehirn, BDNF, Laktat, Entzündung

## Summary

- ▶ **Within the present review** we discuss recent research in the context of physical activity/sports and the central nervous system (cns). For all described molecular and cellular factors we presume two major concerns. On the one hand it should be known that the described factors react sensitive on an exercise stimulus and on the other hand a more or less direct relationship of the factor in the context of functional and/or structural adaptations of the cns is necessary.
- ▶ **Although it is well established** that regular physical activity is associated with increased brain volume, enhanced performances in cognitive tasks as well as with a risk reduction for common neurodegenerative diseases (e.g. Parkinson and Alzheimer), the knowledge of the underlying mechanisms is still sparse. This gap in knowledge is mainly based on methodically difficulties regarding the accessibility of the cns. Today we know that exercise can stimulate the expression of neurotrophic factors, which contribute to fundamental processes like neurogenesis in the hippocampus, depending on exercise mode, duration and intensity. Furthermore, growth factors, such as the brain-derived neurotrophic factor have also been characterized as neuroprotective agents which have the potential to alter the metabolic state of adult neurons.
- ▶ **Beside growth factors**, the function of the dopaminergic nigrastratiatic system, which is strongly involved in cns functions named above, can be modulated by exercise. Additionally, research has shown that lactate is not only produced in the cns but also has the ability to cross the blood-brain-barrier using specific transporters. The question rises if it acts as an energy substrate for the brain which may explain functional adaptations of the cns with regards to exercise. Finally we discuss the midterm anti-inflammatory effect of exercise in the context of neurodegenerative diseases and cognitive functions.

## KEY WORDS:

Exercise, Brain, BDNF, Lactate, Inflammation



QR-Code scannen  
und Artikel online  
lesen.

## KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. rer. medic. Dr. Sportwiss. Philipp  
Zimmer, Deutsche Sporthochschule Köln,  
Institut für Kreislaufforschung und  
Sportmedizin, Abteilung für molekulare  
und zelluläre Sportmedizin, Am Sportpark  
Müngersdorf 6, 50933 Köln  
✉: p.zimmer@dshs-koeln.de

## Einleitung

Die aktuelle Studienlage weist darauf hin, dass Sport das Potential hat akut und chronisch kognitive Fähigkeiten zu verbessern (70, 1, 2, 13, 14) und u.a. exekutive Funktionen (32, 16, 21) Gedächtnisleistungen und Lernprozesse (15, 47, 78) zu optimieren. Ferner lässt die Datenlage darauf schließen, dass regelmäßige körperliche Aktivität einen neuroprotektiven Effekt hat und somit vor der Entstehung und dem Progress neurodegenerativer Erkrankungen schüt-

zen kann (79, 41). Über die zugrundeliegenden Mechanismen der genannten Effekte ist noch wenig bekannt. Vor dem Hintergrund der Komplexität und der eingeschränkten Zugänglichkeit des ZNS in Humanstudien, sowie der bedingten Übertragbarkeit von Resultaten aus Tiermodellen, ist diese Wissenslücke wenig verwunderlich. Ergebnisse aus bildgebenden Untersuchungen zeigen, dass körperliche Aktivität zu strukturellen Anpassungser-

scheinungen führt und es beispielsweise einen positiven Zusammenhang zwischen dem Aktivitätsniveau von Menschen und deren Hirnvolumen gibt (19). Interessanterweise vollziehen sich solche Adaptationsprozesse relativ schnell und sind mit Nichten auf Hirnareale begrenzt, die eine direkte oder indirekte Verbindung zur Motorik haben. In der vorliegenden Übersichtsarbeit sollen molekulare und zelluläre Anpassungsmechanismen des ZNS auf akute und chronische Belastungsreize beschrieben werden. Neben der sportinduzierten Expression von Wachstumsfaktoren (z.B. des brain-derived neurotrophic factors kurz BDNF) und der Generierung eines chronischen anti-entzündlichen Milieus, die ihrerseits zu einer gesteigerten Neurogenese und Neuroprotektion führen können, soll auch die Rolle belastungssensitiver Hormone und des Laktates als ZNS-Brennstoff/Modulator diskutiert werden. Grundsätzlich werden an die im Kontext dieser Übersichtsarbeit dargestellten physiologischen Prozesse zwei Bedingungen gestellt, um letztlich einen Bezug zu Veränderungen auf der Verhaltensebene erklären zu können. Zum einen muss bekannt sein, dass Sport einen direkten Einfluss, beispielsweise auf die Konzentration eines Wachstumsfaktors, Hormons oder Stoffwechselproduktes hat und zum anderen sollte ein direkter oder indirekter Einfluss dieser Parameter auf das ZNS belegt sein.

### Wachstumsfaktoren

Eine Fülle von Studien beschreibt den Einfluss akuter körperlicher Belastung auf ZNS-relevante Wachstumsfaktoren. In diesem Zusammenhang soll an dieser Stelle auf drei bekannte Vertreter dieser Gruppe, fokussiert werden. Neben dem Eingangsbereich bereits erwähnten BDNF wird hier auch der Effekt auf den vascular endothelial growth factor (VEGF), sowie den insulin-like growth factor 1 (IGF-1) und deren Wirkung auf das ZNS besprochen. Für alle drei Faktoren ist bekannt, dass sie die Neurogenese stimulieren können, die zumindest partiell zu einer Volumenzunahme der Hirnmasse, z.B. im Hippocampus beitragen kann und direkt in Verbindung mit kognitiven Fähigkeiten steht. Darüber hinaus konnten Kritiyakiarana und Kollegen (34) im Tiermodell zeigen, dass auch die Proliferation von Oligodendrozyten durch körperliche Belastung stimuliert wird. Neben einem generellen neuroprotektiven Effekt lassen diese Studienergebnisse erahnen, welchen Stellenwert die Bewegungstherapie bei neurologischen, bzw. neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimer, Parkinson und der multiplen Sklerose spielen kann.

Bei Mäusen konnte infolge akuter körperlicher Belastungen ein drei bis vierfacher Anstieg der BDNF mRNA Expression in verschiedenen Hirnarealen festgestellt werden (31, 42, 53, 61). Gomez-Pinilla et al. (25) konnten zeigen, dass die zentrale belastungsabhängige BDNF Expression dabei epigenetischen Regulationsmechanismen unterliegt. Da Methoden zur Erfassung der zerebralen BDNF Konzentration, wie bspw. durch Hirnbiopsien, beim Menschen nicht praktikabel sind, liegt der wissenschaftliche Fokus hier bislang auf der Erforschung der Wirkung akuter körperlicher Belastungen auf die periphere BDNF Serum- oder Plasmakonzentration. Gut belegt sind in diesem Zusammenhang vorübergehende Steigerungen der peripheren BDNF Konzentration durch akute Ausdauerbelastungen von mindestens 30 minütiger Dauer (21, 55, 36, 78, 28). Das Ausmaß der akut ausdauerbelastungsinduzierten Steigerung der peripheren BDNF Konzentration zeigt sich dabei abhängig von der Intensität der Belastung. Verschiedene Studien zeigen, dass intensive Belastungen bei gesunden Probanden einen stärkeren BDNF Anstieg bewirken als moderate oder wenig intensive Be-

lastungen (55, 21, 28). Interessanterweise zeigen neurologisch oder psychiatrisch erkrankte Patienten bereits nach leichten bis moderaten Ausdauerbelastungen einen deutlichen Anstieg der peripheren BDNF Konzentration (23, 65, 5, 54). In fast allen Studien zeigen neurologische und psychiatrische Patienten einen im Vergleich zu Gesunden geringeren BDNF Anstieg infolge von akuten Ausdauerbelastungen (28, 36, 65). Als Ursache hierfür wird eine reduzierte Bildungsrate oder ein erhöhter Umsatz von BDNF im geschädigten Nervensystem diskutiert (56). Bezüglich des zeitlichen Verlaufs akut ausdaueraktivitätsinduzierter Steigerungen der peripheren BDNF Konzentration zeigt sich unabhängig von der Intensität der Belastung eine Rückkehr zum Ausgangswert nach etwa 60 Minuten und eine nachfolgende Unterschreitung des Ausgangswertes (33). Zum Effekt akuter Kraftbelastungen auf die periphere BDNF Konzentration liegen nur wenige Befunde vor und existierende Studien kommen zu uneinheitlichen Ergebnissen. Während Yarrow et al. (80) nach einem moderaten Krafttraining einen erheblichen Anstieg der BDNF Serumkonzentration (32 %) konstatieren, berichten Rojas-Vega et al. (56) sowohl für moderate als auch für intensive Kraftbelastungen über keinerlei signifikante Veränderungen. Ein Schlüssel zum Verständnis der Beziehung zwischen Belastungsmodalitäten und BDNF Anstieg könnte ein Wirkzusammenhang zwischen aktivitätsinduzierter Laktatbildung und BDNF Expression darstellen. Für eine zentrale Rolle der Blutlaktatkonzentration bei belastungsinduziertem BDNF Anstieg spricht die Untersuchung von Schiffer und Kollegen (59), in der ein Anstieg der peripheren BDNF Serumkonzentration nach Laktatinfusion gezeigt werden konnte.

Inwiefern die beim Menschen festgestellten peripheren BDNF Konzentrationsanstiege infolge körperlicher Aktivität eine Erhöhung der zerebralen BDNF Konzentration widerspiegeln, wird weiterhin intensiv diskutiert (18, 33). Für die Vermutung, dass die periphere die zerebrale BDNF Konzentration adäquat repräsentiert, sprechen jedoch Bestimmungen der arteriovenösen BDNF Differenz zwischen der A. radialis und der V. jugularis interna vor, während und nach verschiedenen Ausdauerbelastungen. Diese zeigen, dass sowohl in Ruhe als auch unter Belastung 70-80 % des zirkulierenden BDNF aus dem Hirn stammen (53, 61). Völlig unklar bleibt jedoch, aus welchen Hirnregionen das vermeintlich aus dem Hirn stammende, periphere BDNF stammt und damit auch, in welchen Hirnarealen ein durch körperliche Belastungen induzierter Anstieg der BDNF Expression stattfindet. Bei Nagern konnte wiederholt eine aktivitätsinduzierte Steigerung der BDNF Expression im Bereich des Hippocampus und anderen langzeitgedächtnisassoziierten Arealen des Cortex festgestellt werden (42, 61, 53). Darüber hinaus ist bekannt, dass BDNF im ZNS über Bindung an seinen TrkB Rezeptor verschiedene Wirkkaskaden funktionaler und struktureller Hirnplastizität anregt, die die neuronale Grundlage von Lernen und Erinnerungsprozessen bilden (40). Vor diesem Hintergrund rückte in den letzten Jahren die Frage nach einer potentiell medienrolle von BDNF bei aktivitätsinduzierter verbesserten Langzeitgedächtnisleistungen zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses (78, 62). Tierexperimentelle Befunde stützen die These von BDNF als entscheidendem Mediator akut aktivitätsinduzierter Verbesserungen von Leistungen des Langzeitgedächtnisses. Durch pharmakologische Blockade der zerebralen BDNF Expression konnte bei Ratten die belastungsinduzierte Verbesserung des räumlichen Gedächtnisses aufgehoben werden (24). Beim Menschen konnten signifikante positive Zusammenhänge zwischen dem belastungsinduzierten Anstieg der peripheren BDNF Konzentration und motorischen Gedächtnisleistungen (62) >

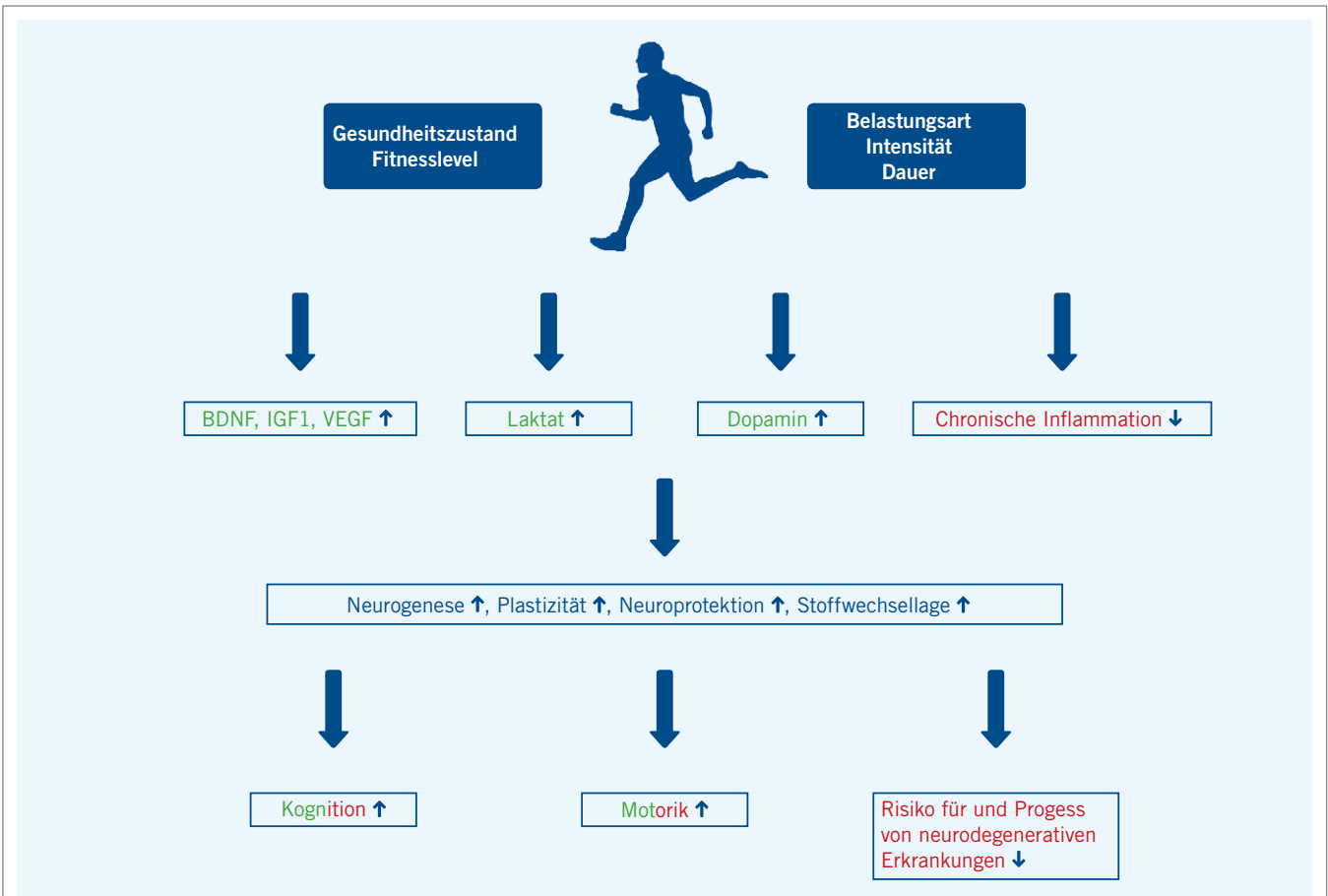


Abbildung 1

Schematische Darstellung des Einflusses körperlicher Aktivität auf zentral wirkende Mediatoren, neuronale Adaptationsprozesse und deren Auswirkung auf kognitive und motorische Fähigkeiten, sowie deren präventiver Effekt hinsichtlich neurodegenerativer Erkrankungen. Rot: Chronischer Effekt, Grün: Akuter Effekt

sowie zwischen der Dauer der gesteigerten BDNF Level nach Belastung und verbalen Gedächtnisleistungen (78) nachgewiesen werden. Inwiefern BDNF eine mediiierende Rolle bei akut aktivitätsinduzierten Leistungssteigerungen anderer kognitiver Domänen als dem Langzeitgedächtnis, wie etwa der Aufmerksamkeit (67) oder exekutiven Funktionen, zukommt, ist nur wenig erforscht. Aus tierexperimentellen Untersuchungen geht jedoch hervor, dass akut aktivitätsinduzierte Steigerungen der zerebralen BDNF Expression nicht auf gedächtnisassoziierte Areale beschränkt bleiben, sondern in weiten Kortextarealen festgestellt werden können (31, 53). Weiterhin ist bekannt, dass BDNF erheblich an der Steuerung der synaptischen Erregbarkeit und Übertragung beteiligt ist (26). BDNF wird außerdem eine zentrale Rolle bei der Steuerung des Stoffwechsels zentralnervöser Neurone zugeschrieben (24). Vor diesem Hintergrund sollte zukünftige Forschung eine mediiierende Rolle belastungsinduzierter BDNF Expression bei Effekten körperlicher Aktivität auf andere kognitive Funktionen als dem Gedächtnis eingehend untersuchen.

Verglichen mit der Erforschung des Effekts akuter körperlicher Belastungen auf die periphere BDNF Konzentration, zeigt sich die Forschungslage zum Effekt von Trainingsinterventionen deutlich geringer ausgeprägt. Vorhandene Untersuchungen deuten darauf hin, dass Ausdauertraining die basale periphere BDNF Konzentration nicht beeinflusst. In einer Untersuchung an 11 Multiple Sklerose Patienten und 11 gesunden Probanden konnten Castellano und White (10) keine signifikanten Effekte eines 8-wöchigen Ausdauertrainings mit 3 Einheiten pro Woche

bei 60 % der VO<sub>2</sub>max auf die basale BDNF Konzentration feststellen. Auch Schiffer et al. (58) konnten nach einem vergleichbaren allerdings vier Wochen längeren Ausdauertraining an 27 gesunden Studenten keine signifikante Veränderung der basalen peripheren BDNF Plasmakonzentration nachweisen. Für ausdauertrainierte Athleten konnte im Vergleich zu Untrainierten sogar eine geringere basale BDNF Konzentrationen nachgewiesen werden (17, 11, 23). Vorhandene Evaluationsstudien verschiedener Krafttrainingsinterventionen kommen einheitlich zu dem Ergebnis, dass die basale periphere BDNF Konzentration durch das Training nicht beeinflusst wird (38, 59, 22, 80).

Neben Effekten auf die basale BDNF Konzentration ist die Untersuchung von potentiellen Veränderungen der Reaktion der peripheren BDNF Konzentration auf akute Belastungen infolge von Trainingsinterventionen von Interesse. Veränderungen der peripheren BDNF Konzentration durch akute Kraftbelastungen betreffend berichten Goekint et al. (22) von keinerlei signifikanten Effekten sowohl zu Beginn als auch nach einer 30-wöchigen Krafttrainingsintervention. Sowohl Schultz et al. (60) bei MS Patienten als auch Seifert et al. (61) bei Gesunden berichten, dass ihr 8-wöchiges bzw. 3-monatiges Ausdauertraining keinen signifikanten Einfluss auf den positiven Effekt einer akuten Ausdauerbelastung auf die periphere BDNF Konzentration hat. Griffin et al. (27) stellen eine Veränderung der Reaktion der peripheren BDNF Konzentration nach drei bzw. fünf Wochen eines moderaten Ausdauertrainings fest. Sie berichten, dass nach 3-wöchigem Ausdauertraining anders als bei der Kontrollgruppe keine Veränderung der peripheren

BDNF Konzentration nach akuter Ausdauerbelastung im Vergleich zum Ausgangswert feststellbar ist und nach 5-wöchigem Training erst 30 Minuten nach der Belastung ein signifikanter Anstieg feststellbar ist.

Zusammengefasst deutet die gegenwärtige Forschungslage daraufhin, dass weder Ausdauer- noch Krafttraining zu einer Steigerung der basalen peripheren BDNF Konzentration führen. Vielmehr scheint eine ausgeprägte Ausdauerfitness mit einem verringerten BDNF Niveau vergesellschaftet zu sein. Darüber hinaus scheinen weder Ausdauer- noch Krafttraining die Reaktion der peripheren BDNF Konzentration auf akute Belastungen zu verstärken. Es gibt vielmehr Anzeichen dafür, dass der Anstieg an BDNF infolge von akuten Belastungen durch Ausdauertraining reduziert wird.

Vor diesem Hintergrund ist es denkbar, dass BDNF beschriebene positive Effekte regelmäßiger körperlicher Aktivität auf Struktur und Funktion des ZNS (70, 1, 2, 6, 13, 14) durch wiederholte vorübergehende Steigerungen der BDNF Konzentration infolge der einzelnen akuten Trainingseinheiten verbunden mit einer Steigerung der BDNF Verwertungs Kapazitäten vermittelt. Ein solcher Wirkmechanismus ist bspw. auch aus dem Bereich des IL-6 vermittelten anti-inflammatorischen Effekts regelmäßiger körperlicher Aktivität bekannt (48).

Neben BDNF, ist auch für das originär als Gefäßwachstumsfaktor beschriebene VEGF bekannt, dass dessen Expression durch bestimmte körperliche Belastungsinterventionen erhöht werden kann und mit einer Verbesserung von Gedächtnisleistungen einhergeht (72). Inwieweit auch andere kognitive Prozesse, wie exekutive Funktionen, etc. beeinflusst werden können ist bislang unklar, wobei Skriver et al. (62) in einer aktuellen Studie keinen Einfluss auf das räumliche Gedächtnis nachweisen konnten. In diesem Kontext ist erwähnenswert, dass die medikamentöse Gabe von VEGF Inhibitoren, die mitunter in der Tumortherapie eingesetzt werden, als Ursache für therapiebedingte kognitive Defizite vermutet werden (43).

Mittlerweile weiß man, dass VEGF ähnlich wie BDNF die Neurogenese stimuliert und ferner zu einer verbesserten synaptischen Plastizität beiträgt, sowie neuroprotektive und regenerative Prozesse begünstigt (57). Während bei Menschen aufgrund der o. g. methodische Schwierigkeiten nur belastungsinduzierte erhöhte VEGF Serumkonzentrationen gezeigt werden konnten (56, 62), weisen Ergebnisse aus Tiermodellen auch auf eine zentrale Erhöhung hin (71). Als belastungssensitive periphere VEGF Quellen werden neben der Muskulatur auch die Lunge, das Herz und die Leber beschrieben (66). Die Tatsache, dass VEGF die Blut-Hirnschranke nicht übertritt (82), wirft die Frage auf inwieweit die periphere Serumkonzentration die zentrale VEGF Konzentration repräsentiert. Tang et al. konnten diese Frage im Mausmodell teilweise beantworten indem sie zeigten, dass eine akute Belastung zu vergleichbaren peripheren und zentralen VEGF Konzentrationsänderungen führt.

Ähnlich wie bereits für den BDNF beschrieben, scheint auch hinsichtlich der VEGF Serumlevel eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu bestehen, wobei höhere Intensitäten bei akuten Ausdauerinterventionen einen deutlich wirksameren Reiz darstellen (73-76, 35).

Mit dem IGF1 wird in der Literatur ein dritter Wachstumsfaktor beschrieben, dessen Expression sich durch körperliche Belastung erhöhen lässt und von dem bekannt ist, dass er sich ähnlich positiv auf die Neurogenese auswirkt. Aus Tiermodellen weiß man, dass es neben einer peripheren Erhöhung des IGF1 auch zu einer zentralen Zunahme kommt. Yu et al. (81) zeigten unlängst, dass ein 15 tägiges Ausdauertraining bei Mäusen zu einem signifikanten akuten und chronischen IGF1 Anstieg

führte, der mit einer erhöhten Proliferation in der dafür sensitiven Gyrus dentatus Region des Hippocampus einherging. Sowohl die Belastungsmodalität, als auch die Intensität der gleichen, scheinen einen maßgeblichen Einfluss auf die IGF1 Expression zu haben. Während intensive Ausdauerbelastungen mit einem deutlichen Anstieg der peripheren IGF1 Level assoziiert sind (68), haben moderate Ausdauerinterventionen weniger bis keinen Effekt auf die periphere IGF1 Serumkonzentration (37). Ähnliche Intensitäts-Wirkungs-Beziehungen lassen sich auch für Krafttrainingsinterventionen beobachten. Tsai und Kollegen (69) beschreiben sowohl nach moderatem, als auch nach intensivem Krafttraining einen IGF1 Anstieg, der sich 20 Minuten nach der Belastung jedoch ins Gegenteil, sprich erniedrigte IGF1 Level umkehrt. Einen Zusammenhang zwischen IGF1 Leveln und exekutiven Funktionen konnten die Autoren nicht feststellen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Sport in Abhängigkeit von Belastungsart, Dauer und Intensität die Konzentration neuronal wirksamer Wachstumsfaktoren beeinflusst. Die Literatur zeigt bislang, dass sich die damit einhergehende verstärkte Neurogenese v.a. positiv auf die Hippocampusformation auswirkt. Da diese fundamental zu Gedächtnisleistungen beiträgt, scheint es logisch, dass genau diese kognitive Domäne nach längeren Interventionen Verbesserungen aufweist. Inwieweit die beschriebenen Wachstumsfaktoren auch zu einer akuten kognitiven Leistungssteigerung beitragen können (z.B. durch eine potentielle Änderung des neuronalen Stoffwechsels und die damit direkt oder indirekt in Verbindung stehende Neurotransmitterausschüttung), ist bislang weitestgehend unklar.

## Dopamin

Die Ausschüttung von Dopamin, v.a. aus Neuronen der Substantia nigra im Mittelhirn, hat einen fundamentalen Einfluss auf die Funktionalität präfrontaler Kortextfunktionen (Kognition, Emotionen, etc.) und motorische Eigenschaften, was besonders eindrucksvoll durch einen Verlust und Ausfall dieser Strukturen, z. B. bei der Parkinsonkrankheit deutlich wird. Neben dem positiven Einfluss von therapeutischen Bewegungsinterventionen bei Parkinsonpatienten (63, 49) weisen die Ergebnisse von Tiermodellen daraufhin, dass körperliche Aktivität/Sport zu einer verbesserten Regeneration nach einer gezielten Schädigung des nigrostriatalen, dopaminergen Systems führt (44). Ferner belegen mehrerer Studien, dass die Expression der Tyrosinhydroxylase, das Schlüsselenzym der Dopaminsynthese durch Bewegung gesteigert werden kann (4). Letztlich konnten Pieramico et al. (50) zeigen, dass eine Kombination aus aerober Belastung und kognitiver Beanspruchung zu einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit führt und sich darüber hinaus in einer veränderten kortikalen Vernetzung äußert. Interessanterweise konnte im Rahmen dieser Studie auch gezeigt werden, dass Träger von Genpolymorphismen im DRD3 Gen (Dopaminrezeptor) und im COMT Gen, welches eine zentrale Rolle beim Abbau von Dopamin spielt, am stärksten von der Intervention profitierten.

## Laktat

Seit mehr als 50 Jahren ist bekannt, dass Laktat als Substrat für die Energiegewinnung in Hirngewebe dienen kann. Zwischenzeitlich wurde darüber hinaus gezeigt, dass es auch im Hirngewebe, vor allem von Astrozyten, gebildet wird. Laktat kann von Nervenzellen und Oligodendrozyten für Ihre Energieversorgung genutzt werden und wird in direktem Zusammenhang

mit einer verbesserten Hirnleistungsfähigkeit einschließlich kognitiver Funktionen assoziiert (46, 64). Laktat ist ein alternatives Substrat für die Energiegewinnung im Nervengewebe, das bei gesteigerter Hirnaktivität im Gehirn gebildet und über unterschiedliche Wege, u.a. Monocarboxylattransporter zwischen Gliazellen und Neuronen ausgetauscht und ins Blut freigesetzt wird (30).

Obwohl lange bekannt ist, dass Laktat ein zentrales Stoffwechselzwischenprodukt bei verstärkter körperlicher Aktivität ist, wird erst seit wenigen Jahren dessen Bedeutung als Brennstoff und metabolisches Signal, u.a. für das ZNS diskutiert (52, 8). Die Tatsache, dass Laktat über Monocarboxylattransporter die Blut-Hirnschranke überschreiten kann unterstützt diese Theorie. Ein direkter Zusammenhang zwischen Laktatkonzentration und der Steigerung der Hirnleistungsfähigkeit konnte z.B. bei männlichen Sprintern gezeigt werden, bei denen eine veränderte Laktatkonzentration im Blut und Veränderungen der Aufmerksamkeit korrelierten. Die Laktatkonzentrationsänderungen wurden dabei entweder durch Laufen oder durch Infusionen erzeugt (12). In einer Studie mit älteren Frauen konnte gezeigt werden, dass ein Training an der anaeroben Schwelle (AT) mit einer Laktatblutkonzentration von 3,5 mM zu einer Steigerung der kognitiven Funktion führt, während vor allem niedrige Belastung aber auch höhere Belastung über der AT zu keiner Steigerung führten (16). Diese Ergebnisse decken sich mit eigenen Untersuchungen bei Patienten mit suchtbindinger neurodegenerativer Erkrankung. Auch hier konnten wir nur bei Belastungen im aerob-anaeroben Bereich eine Steigerung spezifischer kognitiver Funktionen feststellen (unpublizierte Ergebnisse).

Bei Betrachtung der Laktatkonzentrationen im Gehirn unter Ruhebedingungen von 1-1,2 mmol/L und bei neuronaler Stimulation von 1,9 mmol/L wird deutlich (39), warum es bei einer Steigerung der Blutlaktatkonzentration auf 3,5 mmol/L zu einer Laktataufnahme ins Gehirn kommt, die zu einer verbesserten Substratversorgung des Hirngewebes dienen kann. Warum höhere Blutlaktatkonzentrationen keinen Effekt mehr haben, könnte durch eine hirnleistungsmindernde Azidose im Gehirn bei weiterer Steigerung der Laktatkonzentration erklärt werden.

Das bisherige Wissen, um die Bedeutung des bei körperlicher Aktivität gebildeten Laktat auf spezifische Hirnleistungsfähigkeiten erscheint nicht nur unter dem Gesichtspunkt des Hirnmetabolismus sondern auch unter dem Aspekt „Laktat vermittelte Signaltransduktion“ im Gehirn (7) noch rudimentär und sollte ebenso wie die zugrundeliegenden Mechanismen genauer untersucht werden. Es gibt bereits erste Hinweise, dass Laktat eine wichtige neuroprotektive Rolle bei neurodegenerativen Prozessen wie z.B. der Multiplen Sklerose spielt (9) und andererseits das Training zu einer Steigerung der Laktataufnahme bei Hypoglykämie, die über eine Erhöhung der Menge an Laktattransportern im Gehirn erklärt werden kann, führt (3).

Es bleibt daher auch zu überprüfen, welche Effekte Training im Bereich der AT bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen hat bzw. wie durch Training in diesem Bereich neurodegenerativen Erkrankungen vorgebeugt werden kann.

## Inflammation

Chronische inflammatorische und insbesondere neuroinflammatorische Zustände werden als Prädisposition für zahlreiche neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson und die multiple Sklerose beschrieben (20). Auch Patienten mit Chemotherapie-assoziierten kognitiven Einschränkungen

weisen erhöhte pro-inflammatorische Werte auf. Windham et al. (77) konnten erst kürzlich in einer großen Querschnittsanalyse (n=1965) nachweisen, dass die Konzentration von Entzündungsmediatoren negativ mit der kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert. Sport provoziert kurzfristig einen systemischen Entzündungsreiz, der sich u.a. in einer deutlich erhöhten Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine äußert (48, 51). Mittelfristig kehrt sich dieser Effekt aber um, und das Zytokinprofil trägt zu einem systemischen anti-inflammatorischen Milieu bei, dass sich v.a. durch die Expression von Interleukin-1 Rezeptorantagonisten, löslichen TNF- $\alpha$ -Rezeptoren und Interleukin-10 äußert. Darüber hinaus konnte auch gezeigt werden, dass v.a. Trainingsinterventionen zu einer Reduktion des akute-Phase Proteins CRP führen können und somit auch antientzündlich wirken (29).

Über längere Zeiträume betrachtet scheint die anti-inflammatorische Wirkung den präventiven Effekt von Sport hinsichtlich der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen erklären zu können (79, 41). Der Nachweis das Veränderungen der systemischen Inflammationslage sich auch zentral manifestieren steht noch aus. Inwieweit Sport und körperliche Aktivität damit die Hirnleistung, v.a. mit Blick auf die Kognition beeinflussen, ist bislang völlig unklar.

## Ausblick

Abschließend lässt sich feststellen, dass sich sowohl akute als auch chronische Belastungsreize positiv auf das zentrale Nervensystem auswirken. Neben einem neuroprotektiven Effekt, weist die aktuelle Studienlage auch auf einen positiven Einfluss auf die Hirnleistung hin. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind aufgrund der schwierigen Zugänglichkeit des ZNS in Humanstudien nur Ansatzweise aufgeklärt und die Übertragung von Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien ist begrenzt und stark abhängig von den untersuchten Strukturen. Zukünftige Studien sollten methodisch umfassender als bislang sein, indem sie beispielsweise neuropsychologische, neurophysiologische und biologisch/biochemische sowie molekularmedizinische Versuchsansätze kombinieren. Letztlich sei angemerkt, dass neben der Art des Studiendesigns vor allem auf die Wahl adäquater Kontrollgruppen geachtet werden sollte.

## Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Frau Saskia Schulz für die redaktionelle Unterstützung. ■

## Literatur

- (1) **AHLSKOG JE.** Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology*. 2011;77(3):288-294. doi:10.1212/WNL.0b013e318225ab66.
- (2) **ARCHER T.** Physical exercise alleviates debilities of normal aging and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2011;123(4):221-238. doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01412.x.
- (3) **AVESEH M, NIKOOIE R, SHEIBANI V, ESMAEILI-MAHANI S.** Endurance training increases brain lactate uptake during hypoglycemia by up regulation of brain lactate transporters. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;394(1-2):29-36. doi:10.1016/j.mce.2014.06.019.
- (4) **BAEK DJ, LEE CB, BAEK SS.** Effect of treadmill exercise on social interaction and tyrosine hydroxylase expression in the attention-deficit/hyperactivity disorder rats. *J Exerc Rehabil*. 2014;10(5):252-257. doi:10.12965/jer.140162.
- (5) **BANSI J, BLOCH W, GAMPER U, KESSELRING J.** Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2013;19(5):613-621. doi:10.1177/1352458512458605.
- (6) **BEIER M, BOMBARDIER CH, HARTOONIAN N, MOTL RW, KRAFT GH.** Improved physical fitness correlates with improved cognition in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(7):1328-1334. doi:10.1016/j.apmr.2014.02.017.
- (7) **BERGERSEN LH.** Lactate transport and signaling in the brain: potential therapeutic targets and roles in body-brain interaction. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;\*\*\*. doi:10.1038/jcbfm.2014.206.
- (8) **BROOKS GA, BROOKS TG, BROOKS S.** Laktat als metabolisches Signal der Genexpression. *DZSM*. 2008;59(12):280-286.
- (9) **CAMBRON M, D'HAESELEER M, LAUREYS G, CLINCKERS R, DEBRUYNE J, DE KEYSER J.** White-matter astrocytes, axonal energy metabolism, and axonal degeneration in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(3):413-424. doi:10.1038/jcbfm.2011.193.
- (10) **CASTELLANO V, WHITE LJ.** Serum brain derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008;269(1-2):85-91. doi:10.1016/j.jns.2007.12.030.
- (11) **CHAN KL, TONG KY, YIP SP.** Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and health-related lifestyle in healthy human subjects. *Neurosci Lett*. 2008;447(2-3):124-128. doi:10.1016/j.neulet.2008.10.013.
- (12) **COCO M, DI CORRADO D, CALOGERO RA, PERCIAVALLE V, MACI T, PERCIAVALLE V.** Attentional processes and blood lactate levels. *Brain Res*. 2009;1302:205-211. doi:10.1016/j.brainres.2009.09.032.
- (13) **COELHO FG, SANTOS-GALDUROZ RF, GOBBI S, STELLA F.** Systemized physical activity and cognitive performance in elderly with Alzheimer's dementia: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31(2):163-170. doi:10.1590/S1516-44462009000200014
- (14) **COLCOMBE S, KRAMER AF.** Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study 2003; 14(2):125-130.
- (15) **COLES K, TOMPOROWSKI PD.** Effects of acute exercise on executive processing, short-term and long-term memory. *J Sports Sci*. 2008;26:333-344. doi:10.1080/02640410701591417.
- (16) **CORDOVA C, SILVA VC, MORAES CF, SIMOES HG, NOBREGA OT.** Acute exercise performed close to the anaerobic threshold improves cognitive performance in elderly females. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(5):458-464. doi:10.1590/S0100-879X2009000500010.
- (17) **CURRIE J, RAMSBOTTOM R, LUDLOW H, NEVILL A, GILDER M.** Cardio-respiratory fitness, habitual physical activity and serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in men and women. *Neurosci Lett*. 2009;451(2):152-155. doi:10.1016/j.neulet.2008.12.043.
- (18) **DI LAZZARO V, PROFICE P, PILATO F, DILEONE M, FLORIO L, TONALI PA, ANGELUCCI F.** BDNF plasma levels in acute stroke. *Neurosci Lett*. 2007;422(2):128-130. doi:10.1016/j.neulet.2007.06.001
- (19) **ERICKSON KI, LECKIE RL, WEINSTEIN AM.** Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiol Aging*. 2014;35(Suppl 2):S20-S28. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.034.
- (20) **FAKHOORY M.** Role of Immunity and Inflammation in the Pathophysiology of Neurodegenerative Diseases. *Neurodegener Dis*. 2015. doi:10.1159/000369933
- (21) **FERRIS LT, WILLIAMS JS, SHEN CL.** The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(4):728-734. doi:10.1249/mss.0b013e31802f04c7
- (22) **GOEKINT M, DE PAUW K, ROELANDS B, NJEMINI R, BAUTMANS I, METS T, MEEUSEN R.** Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(2):285-293. doi:10.1007/s00421-010-1461-3.
- (23) **GOLD SM, SCHULZ KH, HARTMANN S, MLADEK M, LANG UE, HELLWEG R, REER R, BRAUMANN KM, HEESEN C.** Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J Neuroimmunol*. 2003;138(1-2):99-105. doi:10.1016/S0165-5728(03)00121-8
- (24) **GOMEZ-PINILLA F, VAYNMAN S, YING Z.** Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur J Neurosci*. 2008;28(11):2278-2287. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06524.x.
- (25) **GOMEZ-PINILLA F, ZHUANG Y, FENG J, YING Z, FAN G.** Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. *Eur J Neurosci*. 2011;33(3):383-390. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07508.x.
- (26) **GOMEZ-PINILLA F, FENG C.** Molecular Mechanisms for the Ability of Exercise Supporting Cognitive Abilities and Counteracting Neurological Disorders. In H. Boecker, Hillman, C.H., Scheef, L. & Strüder, H.K. *Functional Neuroimaging in Exercise and Sport Science 2012*. New York, Springer: 109-154
- (27) **GRIFFIN ÉW, MULLALY S, FOLEY C, WARMINGTON SA, O'MARA SM, KELLEY AM.** Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav*. 2011;104:934-941. doi:10.1016/j.physbeh.2011.06.005.
- (28) **GUSTAFSSON G, LIRA CM, JOHANSSON J, WISÉN A, WOHLFART B, EKMAN R, WESTRIN A.** The acute response of plasma brain-derived neurotrophic factor as a result of exercise in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2009;169(3):244-248. doi:10.1016/j.psychres.2008.06.030.
- (29) **HAYASHINO Y, JACKSON JL, HIRATA T, FUKUMORI N, NAKAMURA F, FUKUHARA S, TSUJII S, ISHII H.** Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2014;63(3):431-440. doi:10.1016/j.metabol.2013.08.018.
- (30) **HERTZ L, DIENEL GA.** Lactate transport and transporters: general principles and functional roles in brain cells. *J Neurosci Res*. 2005;79(1-2):11-18. doi:10.1002/jnr.20294
- (31) **HOPKINS ME, BUCCI DJ.** BDNF expression in perirhinal cortex is associated with exercise-induced improvement in object recognition memory. *Neurobiol Learn Mem*. 2010;94(2):278-284. doi:10.1016/j.nlm.2010.06.006.
- (32) **HUNG TM, TSAI CL, CHEN FT, WANG CC, CHANG YK.** The immediate and sustained effects of acute exercise on planning aspect of executive function. *Psychol Sport Exerc*. 2013;14(5):728-736. doi:10.1016/j.psychsport.2013.05.004
- (33) **KNAEPEN K, GOEKINT M, HEYMAN EM.** Neuroplasticity – exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med*. 2010; 40(9):765-801. *Neurosci*. 2010;120(4):280-290. doi:10.3109/00207450903222741.
- (34) **KRITYAKIARANA W, ESPINOSA-JEFFREY A, GHIANI CA, ZHAO PM, TOPALDIKIAN N, GOMEZ-PINILLA F, YAMAGUCHI M, KOTCHABHAKDI N, DE VELLIS J.** Voluntary exercise increases oligodendrogenesis in spinal cord. *Int J Neurosci*. 2010;120(4):280-290. doi:10.3109/00207450903222741.
- (35) **LANDERS-RAMOS RQ, JENKINS NT, SPANGENBURG EE, HAGBERG JM, PRIOR SJ.** Circulating angiogenic and inflammatory cytokine responses to acute aerobic exercise in trained and sedentary young men. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(7):1377-1384. doi:10.1007/s00421-014-2861-6.

- (36) LASKE C, BANSCHBACH S, STRANSKY E, BOSCH S, STRATEN G, MACHANN J, FRITSCHKE A, HIPPE A, NIESS A, ESCHWEILER GW. Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(5):595-602. doi:10.1017/S1461145709991234.
- (37) LEE IH, SEO EJ, LIM IS. Effects of aquatic exercise and CES treatment on the changes of cognitive function, BDNF, IGF-1, and VEGF of persons with intellectual disabilities. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2014;18(1):19-24. doi:10.5717/jenb.2014.18.1.19.
- (38) LEVINGER I, GOODMAN C, MATTHEWS V, HARE DL, JERUMS G, GARNHAM A, SELIG S. BDNF, metabolic risk factors, and resistance training in middle-aged individuals. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(3):535-541. doi:10.1249/MSS.0b013e31815dd057.
- (39) MADSEN PL, CRUZ NF, SOKOLOFF L, DIENEL GA. Cerebral oxygen/glucose ratio is low during sensory stimulation and rises above normal during recovery: excess glucose consumption during stimulation is not accounted for by lactate efflux from or accumulation in brain tissue. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19(4):393-400. doi:10.1097/00004647-199904000-00005
- (40) MARTIN SJ, GRIMWOOD PD, MORRIS RG. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:649-711. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.649
- (41) MATTSO MP. Lifelong brain health is a lifelong challenge: From evolutionary principles to empirical evidence. *Ageing Res Rev*. 2015; pii: S1568-1637(15)00002-1. doi: 10.1016/j.arr.2014.12.011.
- (42) NEEPER SA, GÓMEZ-PINILLA F, CHOI J, COTMAN C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature*. 1995;373(6510):109. doi:10.1038/373109a0
- (43) NG T, CHEUNG YT, NG QS, HO HK, CHAN A. Vascular endothelial growth factor inhibitors and cognitive impairment: evidence and controversies. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):83-92. doi:10.1517/14740338.2013.828034.
- (44) O'DELL SJ, GROSS NB, FRICKS AN, CASIANO BD, NGUYEN TB, MARSHALL JF. Running wheel exercise enhances recovery from nigrostriatal dopamine injury without inducing neuroprotection. *Neurosci Res*. 2007;144(3):1141-1151.
- (45) PAJONK FG, WOBROCK T, GRUBER O, SCHERK H, BERNER D, KAIZL I, KIERER A, MÜLLER S, OEST M, MEYER T, BACKENS M, SCHNEIDER-AXMANN T, THORNTON AE, HONER WG, FALKAI P. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(2):133-143. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.193.
- (46) PELLERIN L. Lactate as a pivotal element in neuron-glia metabolic cooperation. *Neurochem Int*. 2003;43(4-5):331-338. doi:10.1016/S0197-0186(03)00020-2
- (47) PESCE C, GROVA C, CEREATTI L, CASELLA R, BELUCCI M. Enhancing cognitive functioning and brain plasticity. *Ment Health Phys Act*. 2009;2(1):16-22. doi:10.1016/j.mhpa.2009.02.001
- (48) PETERSEN AM, PEDERSEN BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(suppl 10):S43-S51.
- (49) PETZINGER GM, FISHER BE, MCEWEN S, BEELER JA, WALSH JP, JAKOWEC MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2013;12(7):716-726. doi:10.1016/S1474-4422(13)70123-6.
- (50) PIERAMICO V, ESPOSITO R, SENSI F, CILLI F, MANTINI D, MATTEI PA, FRAZZINI V, CIAVARDELLI D, GATTA V, FERRETTI A, ROMANI GL, SENSI SL. Combination training in aging individuals modifies functional connectivity and cognition, and is potentially affected by dopamine-related genes. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e43901. doi:10.1371/journal.pone.0043901.
- (51) QUACH JM, ASKMYR M, JOVIC T, BAKER EK, WALSH NC, HARRISON SJ, NEESON P, RITCHIE D, EBELING PR, PURTON LE. Myelosuppressive therapies significantly increase pro-inflammatory cytokines and directly cause bone loss. *J Bone Miner Res*. 2014;... doi:10.1002/jbmr.2415.
- (52) QUISTORFF B, SECHER NH, VAN LIESHOUT JJ. Lactate fuels the human brain during exercise. *FASEB J*. 2008;22(10):3443-3449. doi:10.1096/fj.08-106104.
- (53) RASMUSSEN P, BRASSARD P, ADSEER H, PEDERSEN MV, LEICK L, HART E, SECHER NH, PEDERSEN BK, PILEGAARD H. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol*. 2009;94(10):1062-1069. doi:10.1113/expphysiol.2009.048512.
- (54) ROJAS VEGA S, ABEL T, LINDSCHULTEN R, HOLLMANN W, BLOCH W, STRÜDER HK. Impact of exercise on neuroplasticity-related proteins in spinal cord injured humans. *Neuroscience*. 2008;153(4):1064-1070. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.03.037.
- (55) ROJAS VEGA S, STRÜDER HK, VERA WAHRMANN B, SCHMIDT A, BLOCH W, HOLLMANN W. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain Res*. 2006;1121(1):59-65. doi:10.1016/j.brainres.2006.08.105
- (56) ROJAS VEGA S, HOLLMANN W, STRÜDER H. Humoral Factors in Humans Participating in Different Types of Exercise and Training. In: Boecker H, Hillman CH, Scheef L, Strüder HK, ed. *Functional Neuroimaging in Exercise and Sport Sciences*. New York, Springer 2012: 25-45.
- (57) RUIZ DE ALMODOVAR C, LAMBRECHTS D, MAZZONE M, CARMELIET P. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. *Physiol Rev*. 2009;89(2):607-648. doi:10.1152/physrev.00031.2008.
- (58) SCHIFFER T, SCHULTE S, HOLLMANN W, BLOCH W, STRÜDER HK. Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans. *Horm Metab Res*. 2009;41(3):250-254. doi:10.1055/s-0028-1093322.
- (59) SCHIFFER T, SCHULTE S, SPERLICH B, ACHTZEHN S, FRICKE H, STRÜDER HK. Lactate infusion at rest increases BDNF blood concentration in humans. *Neurosci Lett*. 2011;488(3):234-237. doi:10.1016/j.neulet.2010.11.035.
- (60) SCHULZ KH, GOLD SM, WITTE J, BARTSCH K, LANG UE, HELLWEG R, REER R, BRAUMANN KM, HEESSEN C. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004;225(1-2):11-18. doi:10.1016/j.jns.2004.06.009
- (61) SEIFERT T, BRASSARD P, WISSENBERG M, RASMUSSEN P, NORDBY P, STALLNECHT B, ADSEER H, JAKOBSEN AH, PILEGAARD H, NIELSEN HB, SECHER NH. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(2):R372-R377. doi:10.1152/ajpregu.00525.2009.
- (62) SKRIVER K, ROIG M, LUNDBYE-JENSEN J, PINGEL J, HELGE JW, KIENS B, NIELSEN JB ACUTE EXERCISE IMPROVES MOTOR MEMORY: EXPLORING POTENTIAL BIOMARKERS. *Neurobiol Learn Mem*. 2014;116:46-58. doi:10.1016/j.nlm.2014.08.004.
- (63) STEGEMÖLLER EL, WILSON JP, HAZAMY A, SHELLY MC, OKUN MS, ALTMANN LJ, HASS CJ. Associations between cognitive and gait performance during single- and dual-task walking in people with Parkinson disease. *Phys Ther*. 2014;94(6):757-766. doi:10.2522/ptj.20130251.
- (64) STOBART JL, ANDERSON CM. Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:38. doi:10.3389/fncel.2013.00038.
- (65) STRÖHLE A, STOY M, GRAETZ B, SCHEEL M, WITTMANN A, GALLINAT J, LANG UE, DIMEO F, HELLWEG R. Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(3):364-368. doi:10.1016/j.psychneuro.2009.07.013.
- (66) TANG K, XIA FC, WAGNER PD, BREEN EC. Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;170(1):16-22. doi:10.1016/j.resp.2009.10.007.
- (67) TIME M, BUTLER A. Acute aerobic exercise impacts selective attention: An exceptional boost in lower-income children. *Educational Psychology: An International Journal of Experimental Educational Psychology*. 2012;32(7):821-834. doi:10.1080/01443410.2012.723612.
- (68) TONOLI C, HEYMAN E, BUYSE L, ROELANDS B, PIACENTINI MF, BAILEY S, PATTYN N, BERTHOIN S, MEEUSEN R. Neurotrophins and cognitive functions in T1D compared with healthy controls: effects of a high-intensity exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40(1):20-27. doi:10.1139/apnm-2014-0098.

- (69) TSAI CL, WANG CH, PAN CY, CHEN FC, HUANG TH, CHOU FY. Executive function and endocrinological responses to acute resistance exercise. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:262. doi:10.3389/fnbeh.2014.00262.
- (70) VAN GELDER BM, TIJHUIS MA, KALMIJN S, GIAMPAOLI S, NISSINEN A, KROMHOUT D. Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE Study. *Neurology.* 2004;63(12):2316-2321. doi:10.1212/01.WNL.0000147474.29994.35
- (71) VILLAR-CHEDA B, SOUSA-RIBEIRO D, RODRIGUEZ-PALLARES J, RODRIGUEZ-PEREZ AI, GUERRA MJ, LABANDEIRA-GARCIA JL. Aging and sedentarism decrease vascularization and VEGF levels in the rat substantia nigra. Implications for Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(2):230-234. doi:10.1038/jcbfm.2008.127.
- (72) VITAL TM, STEIN AM, DE MELO COELHO FG, ARANTES FJ, TEODOROV E, SANTOS-GALDURÓZ RF. Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;59(2):234-239. doi:10.1016/j.archger.2014.04.011.
- (73) WAHL P, JANSEN F, ACHTZEHN S, SCHMITZ T, BLOCH W, MESTER J, WERNER N. Effects of high intensity training and high volume training on endothelial microparticles and angiogenic growth factors. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e96024. doi:10.1371/journal.pone.0096024.
- (74) WAHL P, MATHES S, KÖHLER K, ACHTZEHN S, BLOCH W, MESTER J. Acute metabolic, hormonal, and psychological responses to different endurance training protocols. *Horm Metab Res.* 2013;45(11):827-833. doi:10.1055/s-0033-1347242.
- (75) WAHL P, SCHMIDT A, DEMAREES M, ACHTZEHN S, BLOCH W, MESTER J. Responses of angiogenic growth factors to exercise, to hypoxia and to exercise under hypoxic conditions. *Int J Sports Med.* 2013;34(2):95-100. doi:10.1055/s-0032-1314815.
- (76) WAHL P, ZINNER C, ACHTZEHN S, BEHRINGER M, BLOCH W, MESTER J. Effects of acid-base balance and high or low intensity exercise on VEGF and bFGF. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(7):1405-1413. doi:10.1007/s00421-010-1767-1.
- (77) WINDHAM BG, SIMPSON BN, LIRETTE S, BRIDGES J, BIELAK L, PEYSER PA, KULLO I, TURNER S, GRISWOLD ME, MOSLEY TH. Associations between inflammation and cognitive function in african americans and European americans. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(12):2303-2310. doi:10.1111/jgs.13165.
- (78) WINTER B, BREITENSTEIN C, MOOREN FC, VOELKER K, FOBKER M, LECHTERMANN A, KRUEGER K, FROMME A, KORSUKEWITZ C, FLOEL A, KNECHT S. High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2007;87(4):597-609. doi:10.1016/j.nlm.2006.11.003
- (79) XU Q, PARK Y, HUANG X, HOLLENBECK A, BLAIR A, SCHATZKIN A, CHEN H. Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2010; 27;75(4):341-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ea1597.
- (80) YARROW JF, WHITE LJ, MCCOY SC, BORST SE. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Neurosci Lett.* 2010;479(2):161-165. doi:10.1016/j.neulet.2010.05.058.
- (81) YU JL, MA L, MA L, TAO YZ. Voluntary wheel running enhances cell proliferation and expression levels of BDNF, IGF1 and WNT4 in dentate gyrus of adult mice. *Sheng Li Xue Bao.* 2014;66(5):559-568.
- (82) ZHENG C, NENNESMO I, FADEEL B, HENTER JJ. Vascular endothelial growth factor prolongs survival in a transgenic mouse model of ALS. *Ann Neurol.* 2004;56(4):564-567. doi:10.1002/ana.20223
- (83) ZOLADZ JA, PILC A, MAJERCZAK J, GRANDYS M, ZAPART-BUKOWSKA J, DUDA K. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59 SupplF : 119-32.