Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Ulm

Direktor: Prof. Dr. med. Meinrad Beer

Ultramarathon und Hirnvolumen: Untersuchung auf strukturelle Hirnveränderungen vor, während und nach einem Ultramarathon – Eine Studie mittels voxelbasierter Morphometrie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Sonja Faust
Friedrichshafen

2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Freund

2. Berichterstatter: Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Georg Grön

Tag der Promotion: 14. Februar 2014

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung 1

1.1. Vorstellung des Projekts 2

1.2. Morphometrie des Gehirns 4

1.3. Bedingungen während des Laufs und Anforderungen an die Läufer ... 11

1.4. Charakterisierung von Arealen, die für eine Veränderung in Betracht kommen 15

1.5. Hypothesen 16

2. Material und Methoden 20

2.1. Experiment 20

2.2. Probandenkollektiv 21

2.3. Untersuchungsgeräte 24

2.4. Datenanalyse 31

3. Ergebnisse 58

3.1. Querschnittvergleich 58

3.2. Längsschnittvergleich 60

3.3. Trainingsumfang im Jahr 2008 und zwei Monate vor dem Lauf 85

4. Diskussion 88

4.1. Betrachtung der personenbezogenen Daten im Querschnittvergleich . 88

4.2. Betrachtung der globalen Veränderungen der Gehirnvolumina im Querschnittvergleich 88

4.3. Betrachtung der lokalen Veränderungen aus der VBM-Analyse im Querschnittvergleich 89

4.4. Betrachtung der biometrischen Daten im Längsschnittvergleich..... 90

4.5. Betrachtung der globalen Veränderungen der Gehirnvolumina im Längsschnittvergleich 92

4.6. Betrachtung der lokalen Veränderungen aus der VBM-Analyse im Längsschnittvergleich 96

4.7. Einschränkungen und Limitierungen der VBM-Analyse 100

4.8. Schlussbetrachtung..... 101

5. Zusammenfassung 103

6. Literaturverzeichnis 105

Danksagung 128

Lebenslauf 129

Abkürzungsverzeichnis

2D, 3D	zweidimensional, dreidimensional
ACC	anteriorer Cortex cinguli, anteriorer Gyrus cinguli, anteriorer cingulärer Cortex
ACQ	Akquisition
AP-PC-Linie	Linie zwischen *Commissura anterior und posterior*
BA	Brodmann-Areal
°C	Grad Celsius
CSF	*cerebrospinal fluid*, *Liquor cerebrospinalis*
DARTEL	*Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra*
DBM	*deformation based morphometry;* deformationsbasierte Morphometrie
DICOM	*Digital Imaging and Communications in Medicine;* Dateistandard für medizinische Bildgebung
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DMN	*default mode network*
dMPFC	dorsolateraler medialer präfrontaler Cortex
engl.	englisch
et al.	und andere
FA	Flipwinkel
FHWM	*field width at half maximum*
FLASH	*Fast Low-Angle Shot*
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FOV	*field of view;* Bildbereich
FSL	*Functional MRI of the Brain Centre Software Library*
FWE	*familywise error rate*
GM	*gray matter*, graue Substanz
h	Stunde(n)
hMT/V5	*human middle temporal;* Gebiet im Temporallappen
Hrsg.	Herausgeber
i	*image*

ICBM	*International Consortium for Brain Mapping*
ICN	*intrinsic connectivity network*, intrinsisches Hirnnetzwerk
IPL	inferiorer parietaler Lobulus
km	Kilometer
km/h	Kilometer/Stunde
m	Messzeitpunkt(e)
(M)Hz	(Mega) Hertz
min	Minute(n)
mm	Millimeter
MNI	*Montreal Neurological Institute*
MPFC	medialer präfrontaler Cortex
MP RAGE	*Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo*
mr	Inhomogenitätskorrektur
MRT	Magnetresonanztomograf(ie)
ms	Millisekunde(n)
MW	Mittelwert
M_{xy}	Transversalmagnetisierung
n	Anzahl
NA	Akquisitionshäufigkeit
ncl.	*nucleus;* Nucleus
NIfTI	*Neuroimaging Informatic Technology Initiative*; Gruppe, die Dateiformate für neuroradiologische Bildgebung entwickelt
Nr.	Nummer, Läufernummer
n.v.	nicht vorhanden
p1	graue Substanz
PACS	*Picture Archiving and Communication System*
PAG	periaquäduktales Grau
PCC	posteriorer Cortex cinguli, posteriorer Gyrus cinguli, posteriorer cingulärer Cortex
PE	Phasenkodiergradient
PET	Positronenemissionstomografie
PFC	präfrontaler Cortex

POMC	Proopiomelanocortin
PVE	*partial volume estimation*, partielle Volumenberechnung
r	*realigned*
Resel	*resolution element*, Auswertungseinheit der voxelbasierten Morphometrie
RF	Anregungspuls mit angegebenem Winkel α
RO	Dephasierungsgradient
rspC	retrosplenialer Cortex
s	Sekunde(n)
S1, S2	primärer und sekundärer somatosensorischer Cortex
SANLM	*spatially adaptive nonlocal means*; Filter für die Segmentierung
SBA	*surface based analysis*, oberflächenbasierte Analyse
SD	Standardabweichung
SMA	supplementär motorisches Areal
SPM	*statistical parametric mapping*; Programm zur Erstellung statistischer parametrischer Karten
SS	Schichtselektion
SWE	Selbstwirksamkeitserwartung
T1w	T1-gewichtet
TA	Akquisitionszeit
TCI	Temperament- und Charakter-Inventar
TE	*time to echo*
TEFR	*Transeurope Footrace 2009*
TI	*time of inversion*
TICV	*total intracranial volume;* totales intrakranielles Volumen
TR	*time of repetition*
VBM	voxelbasierte Morphometrie
vMPFC	ventraler medialer präfrontaler Cortex
Voxel	*volumetric pixel*; dreidimensionale Volumeneinheit
vs.	versus
w	normalisiert

WM	*white matter*, weiße Substanz
ZNS	Zentrales Nervensystem
Zp	Zeitpunkt

1. Einleitung

Das Ausdauerlaufen ist eine besondere Eigenschaft des Menschen, welche ihn von anderen Primaten unterscheidet. Voraussetzung dafür war die Reduktion der Körperbehaarung und die Zunahme ekkriner Schweißdrüsen (Junker 2008). So konnte der frühe Mensch während des ausdauernden Laufens durch Verdunstungskälte seine Körpertemperatur regulieren (Jablonski 2010). Ob der Mensch die Gabe zum Ausdauerlauf als Folge des Selektionsdrucks oder als Nebeneffekt des aufrechten Ganges erworben hat, ist noch nicht geklärt (Bramble, Lieberman 2004). Wichtig war diese Fähigkeit vor allem bei der Jagd, um Tiere erlegen zu können, die zwar kurzfristig höhere Geschwindigkeiten erzielen konnten, aber eine geringere Ausdauer hatten.

Das Laufen an sich ist nach der Kindheit ein stark automatisierter Prozess (Zwergal et al. 2012). Mittels fMRT (funktioneller Magnetresonanztomografie) konnte gezeigt werden, dass das Laufen hauptsächlich auf spinaler Ebene unter supraspinaler Kontrolle abläuft. Das Bewusstsein wird nur in geringem Maße benötigt (Ivanenko et al. 2009, Jahn et al. 2004).

Heutzutage ist das Ausdauerlaufen ein beliebter Freizeit- und Wettkampfsport. Die Wirkungen sind vielfältig und betreffen sowohl Physis als auch Psyche. Positive Effekte für den Körper wurden vor allem bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, der Stärkung des Immunsystems und psychischen Erkrankungen beschrieben (Nabkasorn et al. 2006, Schnohr et al. 2005, Paffenbarger et al. 1986, Stoll, Ziemainz 2012, Neumann, Frasch 2007). Die Auswirkungen des Ausdauerlaufens auf die Psyche sind der Allgemeinbevölkerung als kurzzeitiges Hochgefühl nach länger dauernder körperlicher Anstrengung bekannt, es kommt aber auch zu stressreduzierenden und stimmungsstabilisierenden Veränderungen. Therapeutisch genutzt wird Ausdauertraining vor allem bei depressiven Verstimmungen und leicht- bis mittelgradigen Depressionen, aber auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen (Neumann, Frasch 2008). Es liegt eine Vielzahl von Studien vor, die anatomische und funktionelle Veränderungen des Gehirns bei psychiatrischen Erkrankungen nachweisen konnten (Voets et al. 2008,

Meisenzahl et al. 2008, Mueller et al. 2011b). Inwiefern Ausdauersport diese krankheitsbedingten plastischen Veränderungen wieder normalisiert oder welche Effekte Ausdauerlaufen auf die Hirnstruktur eines psychisch und körperlich Gesunden allgemein hat, ist bisher nicht bekannt.

Die vorliegende Auswertung der Hirnmorphologie vor, während und nach einem Ultramarathonlauf stellt ein bisher unberührtes Thema dar und ermöglicht neue Einblicke und Erkenntnisse für die Wissenschaft.

1.1. Vorstellung des Projekts

Die vorliegende Arbeit untersucht die Veränderungen im Gehirn von Ultramarathonläufern vor, während und nach dem *Transeurope Footrace 2009* (TEFR 2009). Am 19. April 2009 machten sich 68 erfahrene Läufer auf den Weg von Bari in Süditalien an das Nordkap in Norwegen und legten dabei eine Strecke von 4488 km in 64 Tagen zurück. Der Lauf und das Forschungsprojekt wurden in einer Veröffentlichung bereits beschrieben (Schütz et al. 2012b). Von einem Ultramarathon spricht man ab einer Strecke, die länger als 42,195 km ist. Beim TEFR 2009 war eine Etappe durchschnittlich 70 km lang und die Läufer belasteten sich kontinuierlich, denn es gab keinen Ruhetag. Die kürzeste Etappe umfasste 44 km, die Längste dagegen 95,1 km (Schulze 2010). Einen Überblick über den Streckenverlauf gibt Abbildung 1.

Bei diesem Lauf starteten 57 Männer im Alter von 26 bis 74 Jahren und elf Frauen zwischen 45 und 69 Jahren. Sie stammten aus zwölf unterschiedlichen Nationen, vorwiegend aus Deutschland (26 Teilnehmer, 38 %) und Japan (14 Teilnehmer, 21 %). Die Ausfallquote bis zum Ziel betrug 32,8 % und stellte eine deutliche Verringerung im Vergleich zum TEFR 2003 dar. Damals erreichten von 44 Startläufern in Lissabon 22 das Ziel in Moskau. Beim TEFR 2012, der von Skagen in Dänemark nach Gibraltar führte, erreichten 57 % der angetretenen Läufer das Ziel.

Insgesamt nahmen 44 Läufer freiwillig an der prospektiven Studie im Rahmen des TEFR 2009 teil. Sie wurden in festgelegten Abständen abends nach Absolvierung der Etappe in einer mobilen Magnetresonanztomografie (MRT)-Einheit untersucht.

Das wissenschaftliche Augenmerk lag auf dem Bewegungsapparat der unteren Extremität, dem kardiovaskulären System und den Veränderungen des zentralen Nervensystems (ZNS). Die MRT-Untersuchungen der Ultramarathonläufer beschränkten sich deshalb nicht nur auf das Gehirn, von weiteren Studienteilnehmern wurden auch das Herz, Gefäße, Fettgewebe, Knochen, Knorpel und Muskeln untersucht (Freund et al. 2012b, Schütz et al. 2012b).

Abbildung 1: Verlauf der Strecke des *Transeurope Footrace 2009* von Bari an das Nordkap.

Rote Punkte markieren die Orte der 64 Etappen. Die Strecke von Kiel nach Göteborg wurde per Schiff zurückgelegt. Quelle: StepMap, für die Dissertation gekaufte Graf k.

Gesamtziel der Studie mit allen Läufern war es herauszufinden wie sich Ultramarathonläufer mental und körperlich von Vergleichspersonen unterscheiden und wie sich die untersuchten Bereiche intraindividuell unter Belastung verändern.

Aufgrund der hohen zeitlichen Belastung konnten nicht alle Läufer mit dem kompletten Untersuchungsprogramm beobachtet werden. Sie wurden in verschiedene Gruppen aufgeteilt und schwerpunktmäßig untersucht. Mit den Teilnehmern des neurologischen Arms der Studie wurden neben der in dieser Arbeit beschriebenen Hirn-Volumetrie-Studie Untersuchungen auf akute Hirnläsionen, Tests zur Schmerzempfindung und Einschätzung der kognitiven Fähigkeiten (Temperament- und Charakter-Inventar (TCI), Selbstwirksamkeitserwartung (SWE)) sowie Experimente mit gezielten Schmerzreizen durchgeführt. Von den genannten 44 Läufern waren 13 Bestandteil des Studienarmes, der sich mit dem Gehirn befasste und die Grundlage dieser Arbeit darstellt. Sie erhielten keine Untersuchungen anderer Körperteile oder Gewebe. Ergebnisse dieses Studienarms wurden bereits veröffentlicht (Freund et al. 2012c). Geplant war eine Voruntersuchung, eine Untersuchung etwa in der Mitte des Laufs, eine weitere gegen Ende des TEFR 2009 und eine Nachkontrolle etwa ein halbes Jahr später. Zur Auswertung wurde voxelbasierte Morphometrie (VBM) genutzt. Diese Methode schätzt in jedem Voxel (eine dreidimensionale Bildeinheit äquivalent zum Pixel) den Anteil der drei Hirnsubstanzen (graue und weiße Substanz (*grey matter;* GM und *white matter;* WM) und *Liquor cerebrospinalis* (*cerebrospinal fluid;* CSF)). Anschließend wertet sie Mittelwertunterschiede zwischen Gruppen oder verschiedenen Messzeitpunkten derselben Person statistisch aus.

Ziel war es hierbei, die globalen und lokalen Volumen- beziehungsweise Konzentrationsunterschiede der einzelnen Hirnsubstanzen zu ermitteln.

1.2. Morphometrie des Gehirns

Morphometrie ist die Lehre von der Beschreibung der verschiedenen Form und Größe von Organismen (Greve 2011).

Für die automatisierte Morphometrie eines Gehirns anhand von MRT-Volumendaten stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Zum einen die voxelbasierte Morphometrie, die dreidimensionale Volumeneinheiten auswertet; zum anderen die deformationsbasierte Volumetrie (*deformation based morphometry;* DBM), welche Parameter untersucht, die nötig sind, um ein individuelles Gehirn an ein Durchschnittsgehirn anzupassen und als dritte Option oberflächenbasierte Analysen (*surface based analysis;* SBA). Eine weitere Aufschlüsselung der Eigenschaften sowie Vor- und Nachteile der drei Methoden ist nicht Ziel dieser Arbeit und kann deshalb an dieser Stelle nicht erschöpfend erörtert werden. Es wird auf die zahlreiche wissenschaftliche Literatur zu diesem Thema verwiesen (Thomas et al. 2009, Voets et al. 2008, Gaser 2004, Klauschen 2004, Clarkson et al. 2011, Winkler et al. 2010, Fischl 2012).

1.2.1. Voxelbasierte Morphometrie

Die Methode „voxelbasierte Morphometrie“ wurde 1995 erstmals vorgestellt und dient dem Vergleich von Gewebsmengen zwischen verschiedenen Gruppen oder verschiedener Messungen an derselben Person (Wright et al. 1995). Sie ist nicht in der Lage, zelluläre Bestandteile aufzuschlüsseln oder biochemische Ursachen für Veränderungen aufzuzeigen (Ashburner 2009, Mechelli et al. 2005). Im Gegensatz zur fMRT lässt sich bei der VBM kein sicherer Zusammenhang zwischen einer bestimmten Tätigkeit und einem gefundenen Areal begründen. Es können lediglich Hypothesen aufgestellt und interpretiert werden (Poldrack 2011). Für den Vergleich der unterschiedlichen Gehirne müssen diese alle in denselben dreidimensionalen Raum eingepasst werden. 1917 erwähnte D’Arcy W. Thompson in seinem Buch *„On growth and forms“* erstmals diese räumliche Anpassung (Thompson 1945). Heute wird die Methode „räumliche Normalisierung“ (*spatial normalization*) genannt.

Um eine statistische Auswertung durchführen zu können, werden die Gewebe nach der Normalisierung in graue und weiße Substanz sowie *Liquor cerebrospinalis* unterteilt. Dieser Vorgang heißt Segmentierung. Anschließend folgt eine Glättung der gewonnenen Daten, um die statistische Analyse besser auf

das Material anwenden zu können. Vereinfacht ist die Glättung eine Weichzeichnung, die den umliegenden Voxeln einen Anteil der Intensität des zentralen Voxels zuschreibt. Die so verarbeiteten Daten können mittels verschiedener statistischer Ansätze ausgewertet werden.

Die Methode der voxelbasierten Morphometrie findet breite Anwendung in der automatisierten Vermessung von Gehirnen. Sie stellt eine Alternative zur Vermessung durch einen geübten Untersucher von Hand dar. Voxelbasierte Morphometrie wird als Toolbox von verschiedenen Instituten angeboten. Die bekanntesten Softwarepakete für VBM stellen die VBM-Toolbox (*Structural Brain Mapping Group*, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Jena) für SPM (*Statistical Parametric Mapping*, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London) und die FSL-VBM Software (*Functional MRI of the Brain Centre* (FMRIB) *Software Library*-VBM, Oxford University) dar. Beide Programme basieren auf den gleichen Überlegungen und Grundschritten (Ashburner, Friston 2000), verwenden aber verschiedene statistische Auswertungen. Unterschiede bestehen zum Beispiel darin, dass SPM parametrische Tests (t-Test und F-Test) nutzt und von einer Normalverteilung der Daten ausgeht (Ashburner 2009). FSL-VBM berechnet nichtparametrische Tests (Permutationstests) und berücksichtigt eine unbekannte Nullverteilung (wahrscheinliche Verteilung, wenn die Nullhypothese wahr ist) (Jenkinson 2008).

Unsere Entscheidung fiel auf die VBM-Toolbox für SPM, weil das Gebiet der morphologischen Auswertung einem ständigen Wandel unterliegt und die VBM-Toolbox für SPM in regelmäßigen Abständen verbessert und aktualisiert wird. Die letzte Version von FSL-VBM kam hingegen 2008 heraus. Die Verfeinerungen der VBM-Toolbox für SPM lagen vor allem in folgenden Bereichen: Normalisierung (angewandte Filter), Entfernung des Schädelknochens, die exakte Ausrichtung des Gehirns an einer Vorlage sowie die optimale Nutzung von Rechenkapazitäten während der Auswertung (Gaser 2011). Die VBM-Toolbox für SPM nutzt verschiedene Rechenschritte von SPM und ergänzt diese (Näheres unter 2.4.2.). Zusätzlich bietet die VBM-Toolbox für SPM ein Auswertungsmodul speziell für Longitudinalvergleiche, welches in der vorliegenden Studie benötigt wurde. FSL-

VBM wurde nicht dafür entwickelt und für einen longitudinalen Vergleich wäre eine Modifikation der Verarbeitung nötig gewesen (Thomas et al. 2009).

Der Vergleich automatisierter und händischer Volumenberechnung ist schwierig. Einen Überblick über Evaluierungen von VBM für SPM, FSL-VBM und händischer Vermessung gaben Kennedy et al. 2009 auf Seite 3 ihrer Veröffentlichung (Kennedy et al. 2009). Zusammenfassend geht daraus hervor, dass es nur begrenzt Überschneidungen zwischen den Ergebnissen automatisierter und händischer Auswertung gibt und VBM manuelle Messungen nicht ersetzen kann. Im Experiment dieser größten bisher veröffentlichten Studie (n = 200) wurden altersbezogene Unterschiede in verschiedenen Hirnregionen sowohl mittels manueller Volumetrie als auch mit FSL-VBM ausgewertet (Kennedy et al. 2009). Dabei zeigte sich, dass automatisierte Ganzhirnauswertungen stärkere altersbezogene Veränderungen und eine andere räumliche Verteilung als die manuelle Auswertung ergaben. Durch die Anwendung von VBM auf bestimmte Regionen, mittels Einsatz von Masken, näherten sich die Ergebnisse an. Die stärkeren VBM-Effekte zeigten sich besonders deutlich in Grenzzonen zum *Liquor cerebrospinalis* und Gebieten der weißen Substanz in denen besonders häufig Leukoaraiose auftritt (Kennedy et al. 2009).

Eine Studie zur Ausmessung des Hippocampusvolumens mittels VBM, manueller und automatisierter Segmentierung ergab, dass VBM nur mit der verbesserten DARTEL (*Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra*)-Segmentierung vergleichbar zuverlässige Ergebnisse wie bei der manuellen und automatisierten Segmentierung hervorbringt (Bergouignan et al. 2009).

Die Zuverlässigkeit der VBM-Methode unterstrichen wiederum folgende Studien: Es konnte gezeigt werden, dass zur Auswertung der Atrophie des *Nucleus caudatus* bei Morbus Huntington manuelle und automatisierte Auswertung vergleichbare Ergebnisse erzeugten (Kassubek et al. 2011). Für die Auswertung des Hippocampus im Rahmen verschiedener Erkrankungen zeigten sich ebenfalls zufriedenstellende Ergebnisse für den Vergleich von manueller und

automatisierter Volumetrie (Hsu et al. 2002, Sanchez-Benavides et al. 2010, Shen et al. 2010, Giesel et al. 2008).

Der Vergleich der beiden VBM-Softwares unter Anwendung desselben Bildmaterials wurde bisher noch nicht erschöpfend erforscht. 2011 wurden VBM für SPM und FSL-VBM auf Daten von 25 Patienten mit idiopathischem Restless-Legs-Syndrom (Willis-Ekbom-Erkrankung) angewandt und zeigten beide gleichsinnig keine signifikanten Unterschiede (Rizzo et al. 2011). 2009 wurden beide Methoden zur Darstellung von regionalen Atrophien bei einer Unterform von Multipler Sklerose genutzt und zeigten signifikant die gleichen Ergebnisse (Battaglini et al. 2009).

Zusammenfassend betrachtet konnte noch nicht abschließend geklärt werden, ob automatisierte Methoden oder manuelle Auswertungen zuverlässiger sind. Eine händische Vermessung allein wurde in diesem Ausmaß noch nicht evaluiert. Unsere Wahl fiel aufgrund der erprobten und stetig aktualisierten Software auf die automatisierte Methode mittels VBM-Toolbox für SPM.

1.2.1.1. Nachteile und Probleme voxelbasierter Morphometrie

Seit der Einführung wurden einige Mängel und Hinweise zur Anwendung von VBM veröffentlicht. Der wohl bekannteste Austausch fand 2001 zwischen J. Ashburner et al. (*Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London*) und F. Bookstein (Professor für Morphometrie, *University of Detroit*) statt. Bookstein kritisierte, dass systematische Unterschiede bei der Kopflagerung und der Anatomie der Probanden zu falschpositiven Ergebnissen führten. Hauptkritikpunkt war die ungenaue Registrierung (nichtlineare Ausrichtung auf ein Durchschnittsgehirn) und Normalisierung, wobei die systematischen Fehler nur in Teilen erkannt würden und deswegen in der statistischen Analyse signifikante Areale erzeugten, genau an den Stellen, an denen eigentlich ein Justierungsfehler vorlag. Sein alternativer Vorschlag war es, nur solche Areale einzuschließen, die weit weg von Kanten liegen (dort treten Registrierungsfehler am seltensten auf) (Bookstein 2001). Ashburner et al. reagierten im selben Jahr und argumentierten, dass Bookstein einige wesentliche Punkte von Ideen der VBM nicht verstanden

und fehlinterpretiert habe. VBM interessiere sich nicht für makroskopische Veränderungen (Form, grobes Volumen), da diese durch die Normalisierung geformt werden könnten, sondern für mesoskopische Unterschiede, die bei der Normalisierung nicht berücksichtigt würden. Sie gaben Bookstein insofern Recht, dass durch eine ungenaue Normalisierung systematische Fehler entstehen könnten, aber eine perfekte Normalisierung würde enorme Rechenressourcen verbrauchen und neue Fehlerquellen beinhalten, was in der Praxis nicht umsetzbar wäre (Ashburner, Friston 2001).

Im Folgenden werden weitere Problemfelder bzw. Hinweise zur Verarbeitung von Daten mittels VBM zusammengefasst:

Die Verwendung von Daten unterschiedlicher Voxelgrößen ergab Fehler in der anschließenden Auswertung (mehr Falschpositive und Falschnegative) und sollte deswegen vermieden oder als Kovariate berücksichtigt werden (Pereira et al. 2008).

Daten aus Multicenterstudien bedürfen ebenfalls besonderer Verarbeitung zum Beispiel durch Zuordnung einer Nummer zu jedem Scanner und Nutzung dieser Ziffern als Kovariate (Etgen et al. 2005). Eine Verwendung verschiedener Protokolle (MRT-Sequenzen) innerhalb einer VBM-Auswertung machte diese ungenauer und die Vergleichbarkeit von verschiedenen VBM-Studien wurde eingeschränkt (Tardif et al. 2010).

Bei der Interpretation der gewonnenen Statistik sollte miteinbezogen werden, ob ein gefundenes Areal wirklich das Ergebnis einer Abnahme zum Beispiel der grauen Substanz ist, oder ob Missklassifikationen oder Missregistrierungen die Ursache sein könnten. Tatsächlich gesucht werden nur Veränderungen, denen eine Abnahme der Cortexdicke oder eine veränderte Faltung der Gehirnwindungen zugrunde liegt (Ashburner 2009).

Eine genaue Angabe der Parameter der verwendeten VBM-Protokolle fehlt in vielen Methodikteilen, was Vergleiche und wissenschaftliches Aufarbeiten für spätere Leser schwierig macht.

Allerdings treffen die meisten der oben aufgeführten Problembereiche auf das von uns durchgeführte VBM-Experiment nicht zu, da immer mit der identischen MRT-Sequenz und baugleichen Scannern gearbeitet wurde.

1.2.2. Anwendungsbeispiele für voxelbasierte Morphometrie

Ein Vorteil der VBM ist die Möglichkeit der objektiven Auswertung von *in vivo* Veränderungen mit der gleichen Methode unabhängig von der untersuchten Erkrankung oder Fragestellung. In Studien konnten Veränderungen bei Gesunden und Personen mit verschiedenen Erkrankungen wie Schizophrenie (Voets et al. 2008, Meisenzahl et al. 2008, Mueller et al. 2011b), Temporallappenepilepsie (Bonilha et al. 2010, Li et al. 2012, Pail et al. 2010, Riederer et al. 2008, Santana et al. 2010), Multiple Sklerose (O. Khan 2007, Bendfeldt et al. 2009) und Demenzerkrankungen (Mummery et al. 2000, Mueller et al. 2011a, Derflinger et al. 2011, Diaz-de-Grenu et al. 2011, Matsuda et al. 2012, Watson et al. 2011) gezeigt werden, um nur einige Beispiele zu nennen. Des Weiteren wurde herausgefunden, dass veränderte Umweltansprüche die graue und weiße Substanz plastisch formen (Mechelli et al. 2005). Dies zeigte sich beispielweise beim Navigieren: Die wohl populärste Publikation zu VBM beschreibt die Veränderungen im Gehirn von Taxifahrern in London. Diese hatten ein größeres Volumen der grauen Substanz im hinteren Teil des *Hippocampus* im Vergleich zu altersgleichen Kontrollpersonen, wobei die Dauer der Tätigkeit als Taxifahrer mit der Größe des *Hippocampus* korrelierte. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Taxifahrer nicht *a priori* besser navigieren konnten und nicht im Vorhinein einen größeren *Hippocampus* besaßen, sondern die Volumenzunahme mit der trainierten Merkfähigkeit begründbar war (Maguire et al. 2003). Verschiedene Studienprotokolle haben bereits mit longitudinalen Messprotokollen gearbeitet. Als Reaktion auf neue Anforderungen zeigten sich beim Erlernen von Noten lesen (Gaser, Schlaug 2003) und Sprechen einer zweiten Sprache (Mechelli et al. 2004) Anpassungen in entsprechenden Arealen im Gehirn. So konnte gezeigt werden, dass es während des Jonglierenlernens unter anderem zu einer vorübergehenden bilateralen Vergrößerung im mittleren Temporalareal (*human middle temporal;* hMT/V5) und Brodmann-Areal 18 kommt (Driemeyer et al. 2008, Draganski et al.

2004). Diese Areale sind für die Verknüpfung von visuellen Eindrücken notwendig und werden durch die geforderte Koordination trainiert. Ein weiteres motorisches Anwendungsbeispiel für VBM zeigte, dass Inaktivität der Hand mit einer Volumenreduktion im Motorcortex verbunden war, welche nach erneuter Benutzung der Hand reversibel war (Granert et al. 2011). Durch Sport erzeugte Zunahme der grauen Substanz wurde in spezifischen Arealen in Gehirnen von Golfern gefunden (Jancke et al. 2009).

Ebenfalls in einer Längsschnittstudie konnte an Patientinnen mit Anorexia nervosa gezeigt werden, dass diese im Vergleich zu Kontrollpersonen globale Abnahmen an grauer Substanz zeigten. Regional ergab die VBM-Analyse vor allem Abnahmen im temporalen und parietalen Cortex. Die Effekte waren nach sieben Monaten reversibel (Castro-Fornieles et al. 2009).

Insgesamt zeigten bisherige VBM-Studien einen Zusammenhang von Hirnvolumen und Funktion. Die Veränderung von Anforderungen, aber auch eine abweichende Ernährungssituation, resultierte in regionalen oder globalen Volumenveränderungen der Hirnsubstanz.

1.3. Bedingungen während des Laufs und Anforderungen an die Läufer

Eine der Erkenntnisse des 20. Jahrhunderts ist die kortikale und synaptische Plastizität des Gehirns. Darunter versteht man, dass häufig genutzte Areale anteilig größer repräsentiert und feiner verbunden werden als selten genutzte. Im Gegenzug werden unbenutzte Areale eher verkleinert oder Funktionen können verlagert werden. Dieses Phänomen ist im Englischen auch als *„use it or lose it“* bekannt.

Möchte man also ergründen, welche Areale sich während des Ultramarathonlaufs verändert haben, so stellt sich zunächst die Frage nach den Ansprüchen, die an die Teilnehmer gestellt wurden, welchen Bedingungen sie ausgesetzt waren und welche Fertigkeiten sie zur Bewältigung dieses Extremlaufs benötigten.

Deshalb zunächst ein paar Worte zu den Rahmenbedingungen des Laufs:

Die Organisatoren des TEFR kümmerten sich um die Versorgung der Läufer mit Nahrungsmitteln, die Kennzeichnung der Strecke, den Transport der Ausrüstung zum nächsten Zielort und die Vorbereitung der Übernachtungsstätte (in Sporthallen und Blockhütten). Während des Laufs gab es alle 10 Kilometer Versorgungspunkte, an denen Essen und Getränke zur Verfügung standen. Eine Eigenversorgung war nicht zwingend vorgesehen, einige Teilnehmer haben sich jedoch zusätzlich selbst versorgt. Den Läufern wurde ein Großteil der Planungsgedanken abgenommen und sie konnten sich auf ihre Hauptaufgabe, das Laufen, konzentrieren. In weiten Teilen liefen die Teilnehmer auf gerader Strecke (breite Straßen, Gehsteige, Feldwege) und waren oft stundenlang von der gleichen monotonen Landschaft umgeben. Gestartet wurde in zwei verschiedenen Gruppen (6 Uhr bzw. 7 Uhr) unabhängig von eventuell widrigen Wettereinflüssen. Die Temperaturen sanken während des Laufs und so zeigte das Thermometer morgens bei den Starts in Schweden und Norwegen oft Temperaturen um 0 °C. Je nach Geschwindigkeit und Etappenlänge waren die Läufer ca. 5-12 Stunden pro Tag unterwegs und währenddessen nur einer geringen Anzahl von anregenden optischen Reizen ausgesetzt. Ihren Blick richteten sie oft auf den Weg, um Stolperfallen, die eine Verletzung nach sich ziehen könnten, zu erkennen. Sie hatten außerdem wenig soziale bzw. verbale Interaktionsmöglichkeiten über die Zeit einer Etappe hinweg. In ihrer Heimat gehen die Teilnehmer neben dem Laufsport größtenteils einem normalen Berufsleben nach und verbringen durchschnittlich vier Stunden am Tag im Sitzen. Während des Laufs wurden optische und sozialinteraktive Prozesse, die im Alltag wichtig waren, zweitrangig. Die vorherrschenden und immer wiederkehrenden Themen in den Gedanken der Läufer waren Wetter, Hunger und Schmerz.

Die Läufer befanden sich über die gesamte Distanz hinweg in einem extrem katabolen Zustand und benötigten eine Nahrungszufuhr von bis zu 10.000 Kilokalorien pro Tag. Das ist ca. drei Mal so viel wie ein normalgewichtiger Mann mittleren Alters mit einem körperlich anstrengenden Beruf (z.B. Maler, Bauarbeiter) verbraucht (Behrends et al. 2010). In Anbetracht dieser Zahlen sind auch bei den Läufern gelegentliche Engpässe bei der Energieversorgung des Körpers vorstellbar. In der Literatur über VBM bei Anorexia-nervosa-Patientinnen

wurde berichtet, dass es durch den Kalorienmangel zu einer Abnahme der grauen Substanz kam (Castro-Fornieles et al. 2009). Aus bisherigen Beobachtungen von Ultramarathon- und anderen Extremausdauersportveranstaltungen sind ausgeprägte Energiedefizite gepaart mit dem Verlust von Fett- und Muskelmasse bekannt (Knechtle et al. 2008a, Knechtle et al. 2008b, Knechtle et al. 2008c).

Der Flüssigkeitsausgleich erfolgte bei den erfahrenen Läufern nach deren persönlicher Einschätzung. Dabei war vor allem eine Hyperhydratration zu vermeiden, da diese die anstrengungsassoziierte Hyponatriämie (*exercise-associated hyponatremia)* aggravieren kann (Siegel et al. 2007).

Belastungsfolgen durch das Marathonlaufen sind an folgenden Organsystemen beobachtet worden:

Marathonassoziierte Probleme treten gehäuft im muskuloskelettalen Bereich auf. Als laufspezifische Verletzungsbilder kann man das retropatellare Schmerzsyndrom, Achillessehnenentzündungen und das Shin-splint-Syndrom (mediales Tibiakantensyndrom) bezeichnen (Bishop, Fallon 1999, Fallon 1996, Fredericson, Misra 2007). Viele Marathon- und Ultramarathonläufer berichten über gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen, Reflux, Gastritis, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. In seltenen Fällen sind auch lebensbedrohliche Krankheitsbilder wie Hepatitis oder Pankreatitis beschrieben (Noakes 2004, Simons, Kennedy 2004).
Für normale Marathondistanzen konnte gezeigt werden, dass während und wenige Stunden nach dem Rennen Symptome wie Kopfschmerzen, epileptische Krämpfe und Verwirrtheit auftreten können (Goudie et al. 2005).

Für die weiteren Überlegungen über die Anforderungen an die Läufer waren bisherige Erkenntnisse aus Studien zum Marathonlaufen aufschlussreich:

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Läufer Kälteschmerz im Vergleich zu Kontrollpersonen länger tolerieren und als schwächer einschätzen (Freund et al. 2013). Des Weiteren fanden sich in der Literatur Hinweise, dass schnelle Ausdauerläufer im Vergleich zu langsamen Läufern subjektiv eine reduzierte

Schmerzempfindlichkeit während eines Wettkampfes (Western States 100 Mile Endurance Run 2005) angaben (Hoffman, M.D., 2007).

Mittels spezieller Tests konnte gezeigt werden, dass Ausdauersportler während gleichmäßiger Belastung im Vergleich zu einer ruhenden Kontrollgruppe schlechter bei Tests für das Arbeitsgedächtnis abschneiden und Perseveration oder Veränderungen der Wahrnehmung aufweisen. Diese Veränderung, die nach langanhaltender Belastung eintritt, wird „Zustand der vorübergehenden Hypofrontalität“ genannt (Dietrich 2006). Bei Tests für allgemeine Intelligenz erlangen sie jedoch gleich hohe Ergebnisse (Dietrich, Sparling 2004).

Läufer berichten nach einiger Zeit des Laufens von einem Zustand voller Glückseligkeit und Freude sowie einem Nachlassen des Schmerzempfindens. Dieser Zustand wird als „*Runner's high*“ bezeichnet (Dietrich 2003). Es ist bekannt, dass es ausgelöst durch lang andauernde sportliche Anstrengung, Veränderungen bei den Biomarkern für mentalen Stress gibt. Dazu gehören erhöhte Serotonin-, Dopamin-, Noradrenalin- und β-Endorphinspiegel (Dietrich, McDaniel 2004, Agawa et al. 2008). Der Spiegel des Serotoninvorläufers Tryptophan sinkt hingegen ab (Agawa et al. 2008). Als Antwort auf verschiedene Stressstimuli wird *Corticotropin Releasing Factor* ausgeschüttet und damit das Vorläuferprotein Proopiomelanocortin (POMC), aus dem β-Endorphin entsteht, freigesetzt (Agawa et al. 2008). β-Endorphin ist unter anderem ein wichtiger Transmitter im Übertragungsweg für Analgesie (Bodnar 2011). Die erhöhte Serumkonzentration an Endocannabinoiden, zu denen β-Endorphin gehört, ist eine mögliche Erklärung für den oben beschriebenen, berauschenden psychischen Zustand mit Anxiolyse, Analgesie und einem aufkommenden Wohlbefinden (Dietrich, McDaniel 2004).

Zusammenfassend wird deutlich, dass sich die Läufer über einen langen Zeitraum motivieren, Schmerzen überlaufen und den Willen und die Ausdauer zeigen mussten, trotz widriger äußerer Umstände (Kälte, Nahrungsmangel, teilweise fehlender sozialer Kontakt) und körperlicher Probleme weiterzulaufen, um ihr Ziel zu erreichen.

1.4. Charakterisierung von Arealen, die für eine Veränderung in Betracht kommen

Zum schmerzwahrnehmenden System gehören je nach Art des Schmerzes und funktioneller Ebene in unterschiedlichen Quellen verschiedene Areale. In Studien mit experimentellen Schmerzreizen konnte gezeigt werden, dass der primäre und sekundäre somatosensorische Cortex (S1, S2), der präfrontale Cortex (PFC), der anteriore cinguläre Cortex (ACC) und die Insel während der Verarbeitung von Schmerzreizen aktiviert werden (Maihofner et al. 2010, Peyron et al. 2000, Jones et al. 2002, Garcia-Larrea 2012, Kobayashi 2012). Es gibt auch Areale, die Aufgaben der Schmerzwahrnehmung und der Schmerzkontrolle innehaben (Peyron et al. 2000). So werden zum Beispiel der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) (Fairhurst et al. 2007) und der anteriore cinguläre Cortex (Benarroch 2008, Valet et al. 2004) bei der Unterdrückung von Schmerzreizen aktiviert. Ebenfalls zur Schmerzunterdrückung dient laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2000 das periaquäduktale Höhlengrau (PAG) (Peyron et al. 2000). In einer anderen Studie mittels fMRT konnte hingegen gezeigt werden, dass während der Schmerzunterdrückung die Aktivität des anterioren cingulären Cortex und des *Nucleus caudatus* unterdrückt wird (Freund et al. 2007).

Areale, die bei Willensanstrengungen aktiviert werden, liegen unter anderem im DLPFC, im Mittelhirn (ventrales Tegmentum) und im *Nucleus accumbens* (Ballard et al. 2011). Zum DLPFC werden je nach Quelle folgende Brodmann-Areale gezählt: Die Areale 10, 44-47 laut Peyron et al. 2000 oder laut Strotzer 2009 die Areale 6, 9 bis 11 und 46.

Die Verarbeitung von visuellen Eindrücken gelingt zunächst über den primären (Brodmann-Areal 17) und sekundären (Brodmann-Areal 18 und 19) visuellen Cortex (Strotzer 2009). Ebenfalls am visuellen Prozess beteiligt sind die Areale 20, 21, 30, 37 und 39 (Strotzer 2009). Brodmann-Areal 21 ist gemeinsam mit Brodmann-Areal 22 auch bei der Verarbeitung auditiver Einflüsse beteiligt (Strotzer 2009). Den primären auditiven Cortex bildet Brodmann-Areal 41 und den sekundären Brodmann-Areal 42 (Strotzer 2009, Lütkenhöner et al. 2003).

Während passiver Tätigkeiten konnte im Gehirn mittels fMRT und Positronenemissionstomografie (PET) eine spontane Aktivität in zwei Netzwerken, den intrinsischen Hirnnetzwerken (ICN; *intrinsic connectivity network*) und dem „*default mode network*“ (DMN) aufgezeigt werden (Buckner 2011). Diese energieintensiven Ruhenetzwerke (Buckner, Vincent 2007) könnten als erstes dem Katabolismus zum Opfer fallen. Intrinsische Hirnnetzwerke sind konstant während Ruhe, Schlaf oder Aktion vorhanden, verändern sich aber dynamisch und verbinden verschiedenste Bereiche des Gehirns. Das „*default mode network*“ hat eine erhöhte Aktivität in Ruhe und umschreibt die Verbindung anatomisch festgelegter Regionen (Fox, Raichle 2007, Buckner et al. 2008). Dieses wurde durch die Anfänge der PET und fMRT-Diagnostik entdeckt, da man bei diesen Untersuchungen eine Grundaktivität des Gehirns kennen muss, um den Ausgangspunkt für eine zusätzliche Aktivierung zu ermitteln. Zum DMN gehören verschiedene Kernregionen: Ventraler und dorsolateraler medialer präfrontaler Cortex (vMPFC, dMPFC), *Precuneus*, posteriores Cingulum (PCC), retrosplenialer Cortex (rspC), inferiorer parietaler Lobulus (IPL), hippocampale Formationen mit dem *Hippocampus* sowie der bilaterale temporale Cortex (Andrews-Hanna et al. 2010, Buckner et al. 2008, Otti et al. 2012). Der MPFC dehnt sich mit seinen Projektionen noch in den orbitofrontalen Cortex und den anterioren cingulären Cortex aus (Otti et al. 2012).

1.5. Hypothesen

1.5.1. Hypothesen für den Querschnittvergleich

Die Grundlage der Hypothesen für den Querschnittvergleich bildeten folgende Überlegungen:

Wir gingen zunächst davon aus, dass die Läufer sich zum Zeitpunkt der Messung vor dem Lauf noch in einem ausgeglichenen metabolischen Zustand befanden und es keinen Anhaltspunkt für eine signifikante Abweichung gab.

Die zweite Hypothese beruhte auf der Überlegung, dass die Teilnehmer des TEFR 2009 ein hohes Schmerztoleranzpotenzial mitbringen mussten. Denkbar war, dass

sich Korrelate für die, im Gegensatz zur Normalbevölkerung, veränderte Schmerzwahrnehmung oder verbesserte Schmerzunterdrückung in der VBM-Analyse wiederfinden.

Die beiden Hypothesen im Querschnittvergleich lauteten daher:

Es wurde erstens angenommen, dass sich die Läufer im globalen Volumen an grauer und weißer Substanz sowie *Liquor cerebrospinalis* nicht von Kontrollpersonen unterscheiden. Zweitens gingen wir davon aus, dass sich als Korrelat der veränderten Schmerzempfindung Volumendifferenzen zwischen Läufern und Kontrollpersonen in Arealen finden, die in der Schmerzverarbeitung relevant sind (cingulärer Cortex, Inselregion, periaquäduktales Grau).

1.5.2. Hypothesen für den Längsschnittvergleich

Die Grundlage der Hypothesen für den Längsschnittvergleich bildeten folgende Überlegungen:

Im Längsschnitt lautete eine zentrale Frage, ob sich der hohe Energieverbrauch der Ultramarathonläufer während des Rennens auch im ZNS wiederspiegelt. Dabei sollte ein Vergleich mit der Körpermasse zum jeweiligen Zeitpunkt der MRT-Aufnahmen durchgeführt werden. Es wurde angenommen, dass die Körpermasse trotz ausreichendem Nahrungsangebot und austrainiertem Zustand der Läufer abnimmt. Ebenso wurde erwartet, dass das globale Volumen der grauen Substanz dem Trend der Körpermasse folgt. Im Ausgleich dazu wurde, ähnlich dem physiologischen Alterungsprozess, eine Zunahme des globalen Liquorvolumens erwartet (Good et al. 2001, Smith et al. 2007).

Es wurde davon ausgegangen, dass lokale Bereiche, die vermehrt während des Laufs genutzt wurden, einen Zuwachs erfuhren. Dazu zählen präfrontale Areale hinsichtlich der Willensanstrengung und Areale, die zum Schmerz verarbeitenden Netzwerk gehören. Areale, die der Schmerzunterdrückung dienen, könnten größer geworden sein und jene, die zur Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung genutzt werden, abnehmen. Die Entwicklung der schmerzverarbeitenden Areale ist vor allem im Hinblick auf den Querschnittvergleich interessant, zeichnet sich dort eine

Differenz zu den Kontrollpersonen ab, könnten diese Areale im Längsschnitt weiterbeobachtet werden.

Weiterhin galt es, herauszufinden, ob lokale Areale, welche im Alltag häufig, im Lauf aber wenig genutzt wurden, während des Laufs kleiner wurden. Unsere Hypothese lautete, dass die Größe dieser Areale nach dem Lauf, wenn die Teilnehmer wieder zu arbeiten begannen und in ihrer gewohnten sozialen Umgebung lebten, auf das Ausgangsniveau zurückkehrte. Durch die Monotonie während des Laufs kamen hierfür optische und auditive Verarbeitungsareale in Betracht. Gerade dort wurden starke Veränderungen erwartet, da die Strecke sehr eintönig entlang gerader Straßen verlief. Keiner der Läufer hörte Musik während des Laufens, so dass es keinen gleichartigen, anhaltenden auditiven Einfluss von außen gab. Außerdem fand wenig Kommunikation während der Stunden des Laufens statt, wodurch angenommen wurde, dass Areale für das Sprachverständnis und die Sprachbildung kleiner werden.

Basis für die zweite Hypothese zur lokalen Volumenabnahme war der hohe Energiebedarf während des Ultramarathonrennens. Es wurde davon ausgegangen, dass dieser mit einer Schrumpfung der hirneigenen Ruhenetzwerke einhergeht. Das Gehirn benötigt einen großen Teil der vom Körper zur Verfügung gestellten Energie. Im Vergleich zum Anteil an der Körpermasse (ca. 2 %), beträgt der Ruheenergiebedarf (gemessen in wachem Ruhezustand mit geschlossenen Augen) konstant 20 %. Von der bereitgestellten Energie verbraucht das Hirn ca. 60 % für die Grundaktivität (Raichle, Snyder 2007). Während der Verarbeitung einer extrinsischen Information steigt der Energiebedarf nur im Bereich von 0,5-1 % (Raichle, Mintun 2006). Es wurde davon ausgegangen, dass sich der durch das extreme Laufen erzeugte Energiemangel vor allem auf den Ruhezustand des Gehirns auswirkt. Durch die vorwiegende spinale und subkortikale Kontrolle des Laufens wurden in den motorischen Anteilen der Hirnrinde keine direkten plastischen Veränderungen erwartet.

Zusammenfassend lauteten die Hypothesen des Längsschnittvergleichs daher, dass sich Katabolismus und veränderte Anforderungen sowohl global auswirken, als auch zu lokalen Veränderungen führen in Arealen, denen Funktionen des

Willens, der Schmerzverarbeitung und der optischen und auditiven Verarbeitung zugeschrieben werden, sowie auf die energieintensiven Ruhenetzwerke des Gehirns.

2. Material und Methoden

2.1. Experiment

2.1.1. Querschnittvergleich zwischen Ultramarathonläufern und Kontrollpersonen

Um herauszufinden, ob es signifikante Unterschiede zwischen Gehirnen von Ultramarathonläufern und Normalsportlichen gibt, wurde voxelbasierte Morphometrie genutzt. Zusätzlich zu den Läufern wurde eine Kontrollgruppe rekrutiert. Grundlage für die Auswertung waren dreidimensionale MRT-Sequenzen (MP RAGE *(Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo)*), die von den Vergleichspersonen und den TEFR-Läufern vor dem Lauf aufgenommen wurden. Anschließend fand ein Vergleich der globalen Volumina für graue und weiße Substanz sowie *Liquor cerebrospinalis* statt. Des Weiteren sollten Hypothesen überprüft werden, ob es bestimmte lokale Bereiche im Gehirn der Läufer gab, die anders ausgeprägt waren als im Vergleichskollektiv.

2.1.2. Längsschnittvergleich der Ultramarathonläufer

In einem zweiten Teil der Studie wurden die Gehirne der Ultramarathonläufer im Längsschnitt untersucht. Dazu waren Untersuchungen des Gehirns mittels MRT-Aufnahmen zu vier verschiedenen Zeitpunkten geplant, um die intraindividuellen Unterschiede, die während des Ultramarathons bei allen Läufern erwartet wurden, zu beobachten. Es wurde die gleiche MRT-Sequenz wie im Querschnittvergleich verwendet. Eine Untersuchung sollte vor dem Lauf, zwei währenddessen und eine Nachuntersuchung etwa sechs Monate nach Erreichen des Nordkaps stattfinden. Dabei sollte die Magnetresonanztomografieaufnahme vor dem Lauf als Referenz für die drei nachfolgenden Untersuchungen dienen. Die letzte Aufnahme sollte zeigen, ob sich eventuell erworbene Veränderungen wieder zurückgebildet haben. Die beiden Zeitpunkte während des *Transeurope Footrace* wurden so gewählt, dass die Läufer bei der ersten Messung circa die Hälfte der Strecke zurückgelegt hatten und die zweite Messung gegen Ende des Laufs stattfand.
Im Längsschnittvergleich interessierten ebenfalls nicht nur die globalen

Veränderungen im Volumen der GM, WM und des CSF, sondern auch lokale Effekte.

2.2. Probandenkollektiv

Am 28.09.2008 wurde die wissenschaftliche Begleitung des *Transeurope Footrace 2009* von der Ethikkommission der Universität Ulm bewilligt (Nr. 78/08 und 225/09). Das im VBM-Experiment untersuchte Kollektiv bestand aus 13 männlichen Teilnehmern des TEFR 2009. Alle gaben ihre schriftliche Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an der MRT-Studie.

Zusätzlich wurde für den Querschnittvergleich eine Kontrollgruppe gematcht. Dies bedeutet, dass jedem Läufer ein Partner mit bestimmten gleichen Merkmalen zugeordnet wurde. Es wurden zwölf Probanden gleichen Geschlechts und gleicher Händigkeit gesucht, die maximal drei Jahre älter oder jünger als ihr Referenzpartner waren. Ausschlusskriterien waren chronische Schmerzsyndrome (neurologische Anamnese) und Teilnahme an einem Ausdauerlauf (z. B. Marathon) in den letzten fünf Jahren. Die Kontrollprobanden gaben ebenfalls ihr schriftliches Einverständnis zur Verwendung der Daten und wurden mit der identischen Sequenz in der Zeit von Mai bis September 2009 einmalig untersucht. Sowohl bei den Läufern, wie auch beim Vergleichskollektiv gab es keine Kontraindikationen für eine Magnetresonanztomografie.

Besonderheiten des Läuferkollektivs:

Einer der TEFR-Teilnehmer legte die gesamte Strecke nicht zu Fuß, sondern mit Hilfe eines Tretrollers zurück. Ein weiterer Ultramarathonläufer litt an Multipler Sklerose (Erkrankung 2009 ohne Medikamente stabil). Ein Teilnehmer beendete den Lauf vorzeitig wegen starker Schmerzen in der unteren Extremität und ein anderer Proband brach die Studie während des Laufs aus persönlichen Gründen ab, lief aber weiter und erreichte das Ziel. Zwölf Probanden stammten aus Europa und ein Läufer war japanischer Abstammung. Sein Gehirn wurde im Vorhinein betrachtet und differierte nicht relevant von den Anderen, sondern hatte vergleichbare Maße.

2.2.1. Messzeitpunkte

Die Ausfallquote der an unserem VBM-Experiment teilnehmenden Läufer lag bei 7,7 % im Vergleich zu 32,8 % im gesamten Starterfeld. Nicht von allen Probanden gelang die Nachuntersuchung. Vor dem Lauf (Zp1 im Folgenden) konnten zwölf Messungen durchgeführt werden, 13 Messungen zum Zeitpunkt 2 (Zp2), zum Zeitpunkt 3 (Zp3) standen zehn Messungen zur Verfügung und bei der Nachbeobachtung (Zp4) waren es sieben Messungen. Die Untersuchungszeitpunkte der einzelnen Läufer lagen im Schnitt vier Tage auseinander und die MRT-Aufnahmen wurden abends nach dem Lauf in der Zeit bis zur Nachtruhe um 22 Uhr durchgeführt. Die vorhandenen Messzeitpunkte sind der Übersicht halber in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Daten der vorhandenen Messzeitpunkte der Schädel-Magnetresonanztomografien von 13 Studienteilnehmern des *Transeurope Footrace 2009*

Angegeben sind die Daten der vier Untersuchungszeitpunkte und die Kilometerzahl jedes Läufers zum jeweiligen Zeitpunkt. Zum Zeitpunkt 4 hatten die verbliebenen sieben Läufer alle die komplette Distanz von 4488 km absolviert.
Zp2 = Zeitpunkt 2, Zp3 = Zeitpunkt 3, n.v. = nicht vorhanden, lila = Daten verwendet für Längsschnitt- und Querschnittvergleich, rot = Daten nur für den Längsschnittvergleich verwendet, blau = Daten nur für Querschnittvergleich verwendet

Läufer	Voruntersuchung	Zeitpunkt 2	Kilometer Zp2	Zeitpunkt 3	Kilometer Zp3	Zeitpunkt 4
01	**02.04.09**	**24.05.09**	**2448**	**14.06.09**	**3971**	**27.02.10**
02	**04.04.09**	**25.05.09**	**2516**	**14.06.09**	**3971**	**20.02.10**
03	**04.04.09**	**25.05.09**	**2516**	**15.06.09**	**4037**	**20.02.10**
04	**06.04.09**	**25.05.09**	**2516**	**13.06.09**	**3917**	**26.02.10**
05	**02.04.09**	**25.05.09**	**2516**	**15.06.09**	**4037**	**28.01.10**
06	**21.04.09**	**24.05.09**	**2448**	**13.06.09**	**3917**	n.v.
07	**04.04.09**	**24.05.09**	**2448**	**16.06.09**	**4118**	**20.02.10**
08	**07.04.09**	**24.05.09**	**2448**	**15.06.09**	**4037**	**23.02.10**
09	**07.04.09**	**25.05.09**	**2516**	**15.06.09**	**4037**	n.v.
10	**01.04.09**	24.05.09	2448	n.v.		n.v.
11	n.v.	27.05.09	2666	14.06.09	4037	n.v.
12	**01.04.09**	23.04.09	366	n.v.		n.v.
13	**01.04.09**	**24.05.09**	**2448**	**13.06.09**	**3917**	n.v.

Aus den Messzeitpunkten ergab sich, dass die MRT-Daten von zwölf Läufern in die Querschnittstudie und von zehn Läufern in den Längsschnittvergleich eingeschlossen wurden.

Für die Betrachtung der gewonnenen Daten in der Längsschnittstudie war eine Auswertung in verschiedenen Gruppen notwendig: Eine Gruppe bestehend aus zehn Läufern und eine zweite Gruppe mit sieben Läufern (eine Teilgruppe der zehn Läufer), für die auch Daten der Nachuntersuchung vorlagen. Die Daten der beiden Gruppen wurden statistisch miteinander verglichen, um herauszufinden, ob die sieben Läufer die Gruppe mit zehn Marathonläufern biometrisch und vom Trainingsaufwand her gut repräsentieren. Um die Gültigkeit der Aussagen auf alle Teilnehmer am TEFR 2009 zu übertragen, verglichen wir die zehn Läufer ebenfalls mit den verbliebenen 35 Studienteilnehmern, von denen biometrische und Trainingsdaten zur Verfügung standen.

Ein zweiter Schritt mit der Frage, ob die sieben Läufer die Zehnergruppe gut repräsentieren, sollte mit den Daten vom ersten Zeitpunkt mittels einer VBM-Analyse für zwei Stichproben (*two sample t-test*) erfolgen. Die beiden Gruppen sollten miteinander verglichen werden, um zu ermitteln, ob sie sich in den globalen und lokalen Veränderungen signifikant voneinander unterscheiden.

Falls diese beiden Schritte (biometrischer und volumetrischer Vergleich) zu keinen signifikanten Unterschieden geführt haben, sollte sich die eigentliche longitudinale VBM-Analyse anschließen. Auch hier sollte wieder eine Überprüfung der Übertragbarkeit erfolgen, indem die Ergebnisse der Kontraste aus der Zehnergruppe mit den identischen Kontrasten der Teilgruppe aus sieben Läufern miteinander visuell verglichen werden sollten. Nur bei Übereinstimmung haben die Kontraste, welche die Nachuntersuchung beinhalten, eine hohe Aussagekraft.

2.2.2. Erhobene biometrische Daten

In der Querschnittstudie wurden folgende personenbezogene Daten für die Läufer und die Kontrollgruppe erhoben: Geschlecht, Alter, Händigkeit und Trainingsdauer in Stunden pro Woche.

Für den Längsschnittteil der Studie wurde die Körperlänge sowie die Körpermasse der Probanden einen Tag vor dem Lauf, über die Zeit des Laufs hinweg und bei der Nachuntersuchung erhoben. Während des Laufs wurden die Ultramarathonläufer immer morgens vor dem Frühstück gewogen und die letzte Messung der Körpermasse fand gleichzeitig mit der letzten MRT-Untersuchung statt.
Vor dem Lauf wurden außerdem genaue Daten zum Trainingsumfang der Läufer und einer größeren Referenzgruppe bestehend aus 35 TEFR-Teilnehmern erhoben.

2.3. Untersuchungsgeräte

2.3.1. Magnetresonanztomografie

2.3.1.1. Geschichte der Magnetresonanztomografie

Atomkerne haben ein Drehmoment, den sogenannten Spin, und durch ihre elektrische Ladung auch ein magnetisches Dipolmoment. Im Jahr 1946 wurde dieser nukleare Spin durch die Messung der nuklearmagnetischen Resonanzabsorption in festen Körpern von Felix Bloch und Edward Purcell untersucht (Purcell et al. 1946, Bloch et al. 1946). Sie machten diese Entdeckung unabhängig voneinander und erhielten beide 1952 den Nobelpreis für Physik (Andrew 1992). In den 1950er und 1960er Jahren wurde die MRT nur in der Physik und Chemie genutzt. Erst im Jahr 1973 erzeugte Paul Christian Lauterbur die ersten MRT-Bilder und Sir Peter Mansfield fertigte die erste bildgebende MRT-Aufnahme am lebenden Menschen an. Beide erhielten dafür 2003 den Nobelpreis (Kauffmann et al. 2006).

2.3.1.2. Grundlagen der Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie erzeugt Bilder vom menschlichen Körper durch die Sichtbarmachung der Interaktion von Radiowellen mit Wasserstoffprotonen des untersuchten Gewebes in einem statischen Magnetfeld unter Überlagerung weiterer Magnetfeldgradienten. Der zu untersuchende Körper wird einem statischen Magnetfeld, elektromagnetischen Impulsen und, für die örtliche Zuordnung, Gradientenfeldern ausgesetzt. Dabei gelingt eine bessere Unterscheidung einzelner Gewebe untereinander im Vergleich zu röntgenologischen Aufnahmen. Drei MRT-Parameter kennzeichnen jedes untersuchte Gewebe: Die Protonendichte, die T1-Relaxation und die T2-Relaxation.

In den Körper werden Hochfrequenzimpulse mit einer bestimmten Frequenz entsendet. Stimmen diese genau mit der Präzessionsfrequenz der Protonen überein, wird eine Kernresonanz erzeugt, welche man nach Abschalten des Impulses mit einer Empfangsspule messen kann (Abart, Ganssen 1995, Hünerbein 2011). Genauer gesagt wird durch den eingesendeten Impuls das untersuchte System aus dem Gleichgewicht gebracht und bei Abschaltung des Impulses kehrt es wieder in seinen Ausgangszustand zurück. Einen Teil der Rückbildung bezeichnet man als T1-Relaxation (oder auch Spin-Gitter-Relaxation) und den anderen Teil, der gleichzeitig abläuft, als T2-Relaxation (oder Spin-Spin-Relaxation). Bei der T1-Relaxation kehren die angeregten Spins entlang der Longitudinalmagnetisierung in den energieärmeren Grundzustand zurück. Bei der T2-Relaxation wird nicht die Längsmagnetisierung verändert, sondern die „in Phase“ versetzten Spins dephasieren und es kommt zu einer Abnahme der Transversalmagnetisierung (siehe Abbildung 2). Die dafür benötigten Zeiten variieren in unterschiedlichen Körperbestandteilen, zum Beispiel für Blut, Wasser und Fett.

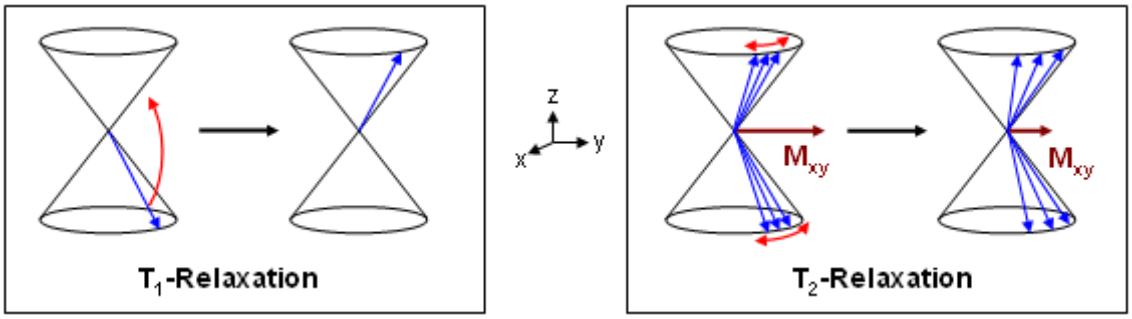


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Zunahme der Longitudinalmagnetisierung entlang der Hauptmagnetisierung in z-Richtung (links) und Abnahme der Transversalmagnetisierung (rechts).

M_{xy} = Transversalmagnetisierung
Mit freundlicher Genehmigung von C. Jacoby, Düsseldorf. Quelle: Jacoby, C. und Flögel, U.: NMR- Bildgebung und Spektroskopie, http://www.nmr.uni-duesseldorf.de/sets/theorie3.html

Linear ortsabhängige Magnetfelder, sogenannte Gradientenfelder, erzeugen eine Ortskodierung, womit die empfangenen Signale einzelnen Volumenelementen, sogenannten Voxeln, zugeordnet werden können. Ein Voxel, engl. *volumetric pixel*, ist ein Quader mit definierter Kantenlänge, der die Grundeinheit der MRT-Bilder darstellt. Es gibt drei verschiedene Gradienten: Der Schichtselektionsgradient liegt bei Anregung an und stellt sicher, dass nur eine bestimmte Schicht des Körpers die zum Impuls passende Larmorfrequenz besitzt. Ein zweiter Gradient quer zum ersten wird nach der Anregung kurz eingeschaltet und bewirkt eine kontrollierte Dephasierung der Spins, sodass in jeder Bildzeile die Präzession der Spins eine andere Phasenlage hat (Phasenkodiergradient). Der dritte Gradient wird während der Messung rechtwinklig zu den beiden anderen geschaltet. Er sorgt dafür, dass die Spins jeder Bildspalte eine andere Präzessionsgeschwindigkeit haben, also eine andere Larmorfrequenz senden (Auslesegradient oder Frequenzkodiergradient) (Gerken 2006). Zusammengefasst bewirken die drei Gradienten eine Kodierung des Signals in drei Raumebenen. Die Information über Schicht, Frequenz- und Phasenkodierung kann der Computer mittels Fourier-Transformation in ein zwei- bzw. dreidimensionales Bild umrechnen (McRobbie et al. 2006). Das errechnete Bild bewertet man anhand von Signalintensitäten: Hyperintens = hell = signalreich und hypointens = dunkel = signalarm. Die Signalintensität wird von zwei Faktoren bestimmt: Den oben genannten Gewebeparametern (Protonendichte, T1- und T2-Zeit) und den Sequenzparametern (u. a. TR *(time of repetition)*, TE *(time to echo)*, Flip-Winkel),

die das Kontrastverhalten der Sequenz bestimmen (T1-gewichtet, T2-gewichtet). Die TR und TE bilden neben Sättigungspulsen die Grundlage für die Wichtung der MRT-Bilder.

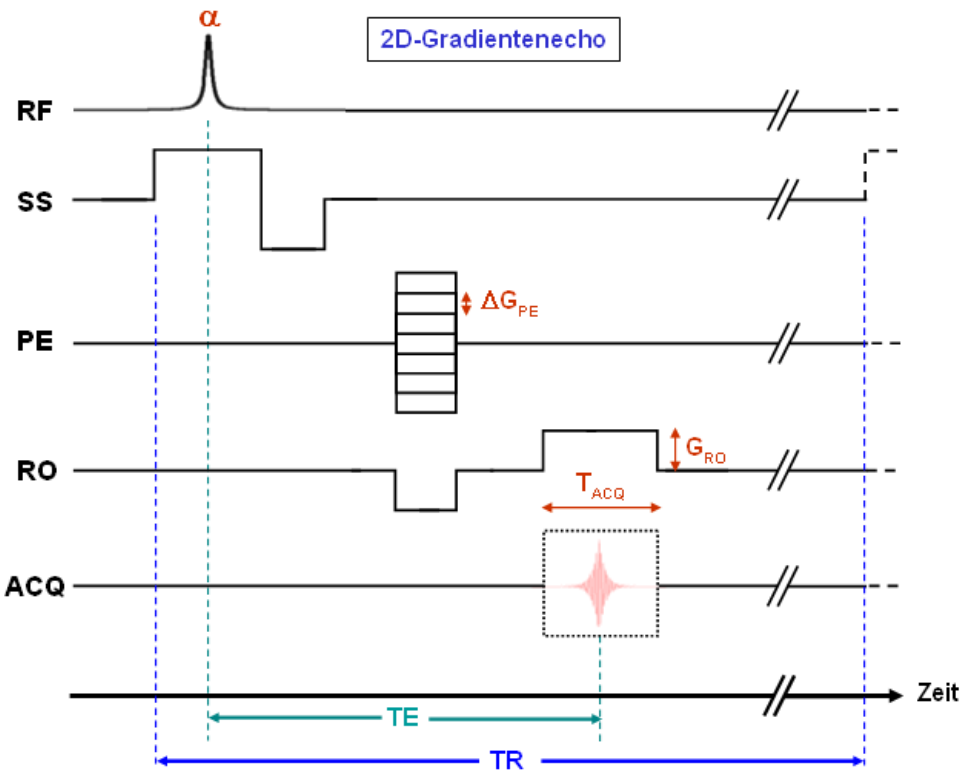


Abbildung 3: Schematische Darstellung einer zweidimensionalen Gradientenechosequenz.

TE = *time to echo* = Zeit bis zum Empfang des Echos, TR = *time of repetition* = Dauer eines Repetitionszyklus', RF = Anregungspuls mit angegebenem Winkel α, SS = Schichtselektion, PE = Phasenkodiergradient, RO = Dephasierungsgradient, ACQ = Datenakquisition
Mit freundlicher Genehmigung von C. Jacoby, Düsseldorf. Quelle: Jacoby, C. und Flögel, U., NMR- Bildgebung und Spektroskopie, http://www.nmr.uni-duesseldorf.de/sets/theorie3.html

Die TR ist der Abstand zwischen zwei aufeinander folgenden initiierenden Anregungsimpulsen. Die TE bezeichnet den Zeitabstand vom anregenden Hochfrequenzimpuls bis zum Echo, also dem vom Körper des Patienten zurückgesendeten Hochfrequenzsignal (siehe Abbildung 3). Der Flipwinkel ist der Winkel des Anregungsimpulses, der die Auslenkung des Magnetisierungsvektors in Richtung der Transversalebene bewirkt. Im Weiteren folgt eine Erläuterung der für diese Studie relevanten Sequenz.

2.3.1.2.1. Gradienten-Echo-, speziell TurboFLASH-Sequenzen

Gradienten-Echo-Sequenzen sind Weiterentwicklungen von Spin-Echo- und Turbo-Spin-Echo-Sequenzen. Das Verständnis der beiden letztgenannten Sequenzen ist Grundlage für die folgenden Ausführungen. Da diese Sequenzen nicht in dieser Studie verwendet wurden, wird auf weiterführende Literatur zu diesem Thema verwiesen (Nitz et al. 2007).

Um die Datengewinnung weiter zu beschleunigen, entwickelten Haase et al. 1986 die Gradienten-Echo-Sequenzen, zu denen auch die zweidimensionale TurboFLASH-Sequenz (FLASH = *Fast Low-Angle Shot*) gehört (Haase et al. 2011). Die in dieser Studie verwendete MP RAGE-Sequenz ist eine dreidimensionale TurboFLASH-Sequenz.

Gradienten-Echo-Sequenzen sind gekennzeichnet durch den Verzicht auf einen refokussierenden 180°-Impuls. Stattdessen wird ein Gradientenecho erzeugt, indem ein negativer Gradient in der Ausleserichtung vor den Auslesegradienten geschaltet wird. Dabei wird unmittelbar nach Applikation des Hochfrequenzimpulses ein dephasierender Gradient geschaltet, der danach in der Richtung umgekehrt wird und als rephasierender Gradient das Echo erzeugt. Diese Besonderheit der TurboFLASH-Sequenzen folgt einem nicht-selektiven Anregungspuls. Der kurze Anregungsimpuls erlaubt eine kurze Repetitionszeit (TR). So können Echos schnell hintereinander erzeugt und aufgenommen werden. Aufgrund der verkürzten TR können die Spins zwischen den einzelnen Phasenkodierschritten jedoch nicht vollständig relaxieren. Es kommt zu einer bestehen bleibenden Magnetisierung in der Transversalebene, die das Signal-Rauschverhältnis verschlechtert. Diese Restmagnetisierung kann mittels Verwendung von oben genannten Gradientenechos zerstreut (*spoiled*) werden.

Die Größe des Flipwinkels des anregenden Hochfrequenzimpulses bestimmt in Abhängigkeit von der TR die Amplitude des Signals von Geweben unterschiedlicher T1-Zeiten. Das Signal-Rauschverhältnis wird durch einen bestimmten Anregungswinkel, den Ernst-Winkel, optimiert. Dies ist der Winkel, bei dem bei gegebener Repetitionszeit eine maximale Signalamplitude erreichbar ist.

Kurze Repetitionszeiten, wie bei den MP RAGE-Sequenzen erwünscht, benötigen einen niedrigen Flipwinkel. In unseren Sequenzen beträgt dieser 15°, was jedoch zu kontrastärmeren Aufnahmen führt. An dieser Stelle bedient man sich des vorgeschalteten Anregungspulses, um den Kontrast wieder zu verbessern. Zusammengefasst ist die MP RAGE eine TurboFLASH-Sequenz mit sehr kurzen TR und kleinen Flipwinkeln, der ein kontrastverstärkender magnetischer Puls vorgeschaltet ist. Daher entstand die Bezeichnung „Vorbereitende Magnetisierung“.

TurboFLASH Sequenzen haben aus folgendem Grund eine starke T1-Gewichtung: Spins in Geweben mit kurzer T1-Zeit erholen sich schneller vom Gradientenecho als die Spins in Gewebe mit einem längeren T1. So weisen erstere wieder eine messbare positive Längsmagnetisierung auf, während die Spins mit längerem T1 eine Längsmagnetisierung nahe Null aufweisen und bei ihnen kein Signal messbar ist. Gewebe mit kurzer T1-Zeit stellen sich deshalb hyperintens dar.

Mugler et al. ist die Umsetzung der zweidimensionalen TurboFLASH-Sequenz in dreidimensionale MP RAGE-Sequenz gelungen (Mugler, Brookeman 1990). Bei der Umwandlung einer 2D-TurboFLASH-Sequenz in eine 3D-Aufnahme ist der Kontrastgewinn durch den Frequenzkodiergradienten aufgrund der multiplen Kleinwinkelanregungen und durch die Dauer der Messung einer 3D-Aufnahme fast bedeutungslos. Deshalb ist eine MP RAGE Aufnahme nur in Kombination mit der k-Raumsegmentierung sinnvoll. Hierbei wird jeweils nur ein Teil der Rohdatenmatrix gelesen und dann die Vorbereitung der Magnetisierung wiederholt, um den nächsten Teil der Rohdatenmatrix zu erfassen. Ein Vorteil dieser 3D-Technik gegenüber zweidimensionalen Aufnahmen besteht darin, dass typische Artefakte der TurboFLASH-Sequenzen senkrecht zur Schicht liegen und für den Betrachter sozusagen unsichtbar sind. In der betrachteten Ebene steht aber immer die gleiche Signalintensität zur Verfügung. Für die zweidimensionale TurboFLASH-Sequenz typische Kantenoszillationen sind in der MP RAGE-Sequenz nicht vorhanden (Brix et al. 2002). Die Schichtaufnahmen sind lückenlos bei geringen Schichtdicken (in unserem Fall 1 mm) und haben in unserer Studie

durch die Wahl eines bestimmten Anregungspulses einen hohen Kontrast für GM zu WM, sodass sie sich hervorragend für die Erkennung der Mark-Rinden-Grenzen im Gehirn eignen (Mugler, Brookeman 1991). MP RAGE-Datensätze eignen sich auch für multiplanare Rekonstruktionen.

Diese Technik hat somit deutliche Vorteile gegenüber der konventionellen T1-gewichteten Spin-Echo-Bildgebung und wird standardmäßig als Grundlage für morphometrische Untersuchungen verwendet.

2.3.1.3. Verwendeter Magnetresonanztomograf und verwendete Sequenz

Die MRT-Aufnahmen erfolgten mit einem Siemens Avanto^{TM} Tomografen (Siemens AG, Erlangen) mit der magnetischen Flussdichte von 1,5 Tesla. Zwei von drei jeweils baugleichen Geräten mit identischen Sequenzparametern befanden sich für Vor- und Nachuntersuchungen im Universitätsklinikum Ulm. Ein weiteres Gerät stand während des Laufs bei jeder Etappe auf dem mitgeführten Trailer zur Verfügung. Verwendet wurde eine MP RAGE-Sequenz mit einer Auflösung von 1x1x1 mm^3. Die Pulssequenz hatte folgende Daten:

Tabelle 2: Übersicht über die Sequenzparameter der verwendeten MP RAGE (*Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo*)-Sequenz.

ms = Millisekunden, mm = Millimeter, Hz = Hertz, ° = Grad, min = Minuten, s = Sekunden

Sequenzparameter	MP RAGE
TR (Repetitionszeit in ms)	2100
TE (Echozeit in ms)	4.8
TI (Inversionszeit in ms)	1060
FA (Flipwinkel in °)	15
NA (Akquisitionshäufigkeit)	1
Bandbreite (Hz/voxel)	139
Schichtdicke (mm)	1
Orientierung	sagittal
Matrix (interpoliert von)	256 x 256
FOV (Bildausschnitt in mm)	256 x 256
TA (Akquisitionszeit)	8 min 25 s

Die Rohdaten wurden vor der Verarbeitung für dieses Experiment von einem Facharzt für Radiologie auf Artefakte oder andere Störfaktoren untersucht.

2.4. Datenanalyse

2.4.1. Statistische Auswertung der biometrischen Daten

Im Querschnittvergleich wurde für die Gruppe aus zwölf Ultramarathonläufern und die Kontrollprobanden ein Vergleich des Alters und der wöchentlichen Zeit für Sport durchgeführt. Dazu wurden das arithmetische Mittel und die Standardabweichung der Angaben berechnet.

Im Längsschnittarm der Studie wurden die Unterschiede bezüglich des Alters, der Körpermasse, der Körpergröße und des Trainingsumfangs zwischen den Gruppen bestehend aus sieben bzw. zehn Läufern und der Vergleich beider Gruppen mit der Referenzgruppe ($n = 35$) durch zweiseitige Zweistichproben-t-Tests für unabhängige Stichproben ($p < 0,05$) ermittelt.

Der Verlauf der Veränderungen der Körpermasse innerhalb der Gruppen mit zehn bzw. sieben Läufern wurde im Längsschnittvergleich mittels zweiseitiger, gepaarter t-Tests berechnet. Hier galten mittels Bonferroni-Verfahren korrigierte p-Werte $< 0,05$ als signifikant.

2.4.2. SPM und VBM

Die gewonnenen Daten lagen im PACS (*Picture Archiving and Communication System*) gespeichert im DICOM-Format (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) vor. Um unterschiedliche Gehirne miteinander vergleichen zu können, musste zunächst für die Analyse nicht Relevantes wie die Schädelknochen oder Luft entfernt werden. Außerdem mussten die Bilder exakt aufeinander ausgerichtet sein. Diese Vorverarbeitung und eine daran anschließende statistische Analyse gelangen nur durch eine Umwandlung der Bilder in ein anderes Format. Dazu wurden die Daten auf eine Workstation mit Windows 2000™ exportiert und über das Open-Source-Programm MRIcron (Rorden et al. 2007) im DICOM-Format

inspiziert. Mithilfe dieses Programms wurden sie in das dreidimensionale NIfTI-Format überführt. NIfTI ist ein Datenformat für dreidimensionale Daten der *Data Format Working Group* der *Neuroimaging Informatic Technology Initiative* (Neuroimaging Informatics Technology Initiative 2005). Die nach Probanden und Vergleichspersonen geordneten Dateien wurden auf eine externe Festplatte gespeichert. Alle weiteren Verarbeitungs- und Auswertungsschritte erfolgten unter dem Betriebssystem Linux (Ubuntu Version 10.04.32-25 LTS, 64bit).

Zur Vorverarbeitung bis zur statistischen Analyse gehörten grob zusammengefasst drei Schritte: Das Normalisieren auf einen vorgegebenen Raum, das Segmentieren in WM, GM sowie CSF und schließlich das Glätten (*Smoothing*). Die Reihenfolge dieser Schritte ist verallgemeinert in Abbildung 4 zu sehen. Sie stellt den Ablauf einer optimierten VBM-Analyse dar, wie sie im Quer- und Längsschnittvergleich mit jeweils zusätzlichen Modifikationen durchgeführt wurde. Für beide Studienarme gilt: Zunächst erfolgt die Ausrichtung der T1-gewichteten Daten auf eine Vorlage, dann wird das Bild in die drei Hauptsubstanzen (GM, WM und CSF) getrennt. Die Daten der untersuchten Substanz, in unserem Fall der grauen Substanz, werden normalisiert. Die gewonnen Normalisierungsparameter (Deformationsfelder) werden auf das Ausgangsbild angewandt. Anschließend wird das normalisierte Ausgangsbild segmentiert und geglättet. Am Ende dieses Prozesses sind die Daten bereit für die statistische Auswertung. Nähere Details folgen in den nachfolgenden Abschnitten, getrennt für Quer- und Längsschnitt.

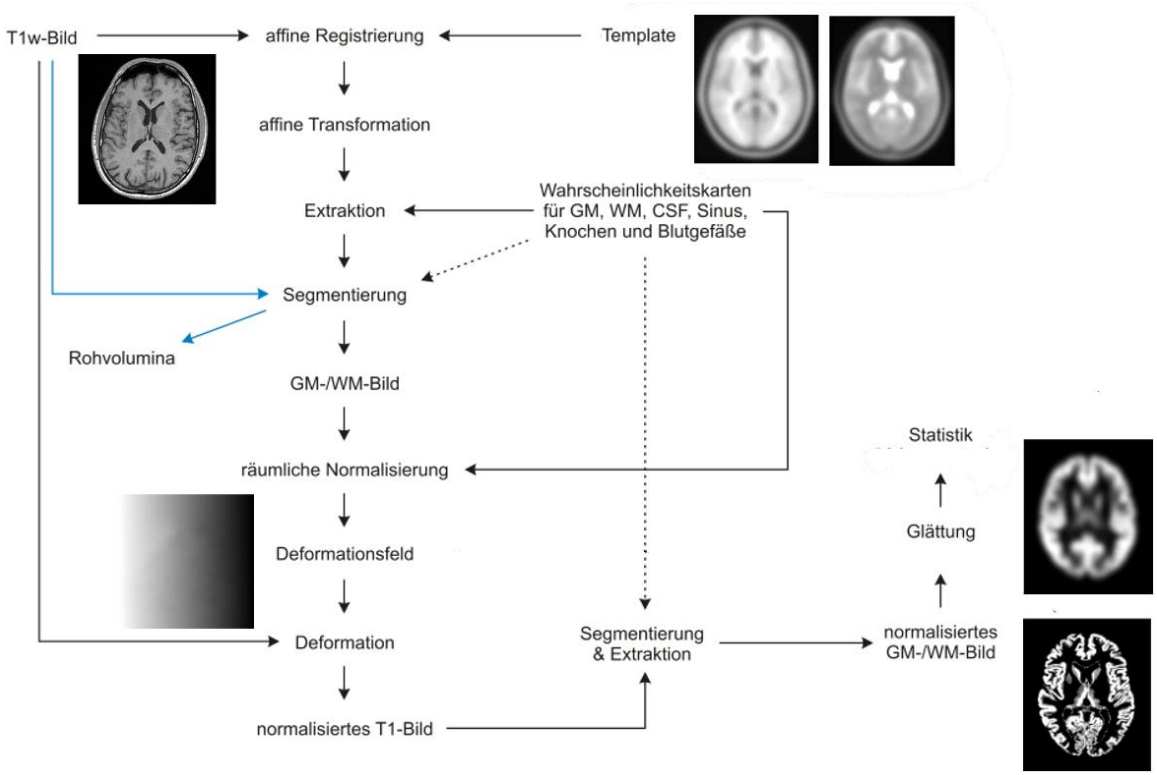


Abbildung 4: Übersicht über den Ablauf der Verarbeitungsschritte in der Toolbox VBM 8 (*voxelbased morphometry*) der Software SPM 8 (*statistical parametric mapping*) von der Vorverarbeitung bis zur statistischen Analyse. Bilder stammen von der durchgeführten Studie.

T1w = T1-gewichtet, GM = *grey matter*, WM = *white matter*
Quelle: Abwandlung nach Schork M.: Kortikale Veränderungen bei Restless-Legs-Syndrom - Eine voxel-basierte morphometrische Untersuchung. Medizinische Dissertation, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm (2008)

Die obengenannten Schritte ermöglichte ein auf MATLAB® (*MATrix LABoratory*) basierendes Softwarepaket namens SPM. MATLAB® ist eine Softwareumgebung, welche unter anderem mathematische Funktionen für wissenschaftlich-technische Berechnungen anbietet. Es dient der Durchführung numerischer Berechnungen unter Zuhilfenahme von Matrizen. SPM kann für automatisierte Beurteilungen der strukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns verwendet werden. Es arbeitet mit dem oben genannten NIfTI-Format. Zur morphologischen Auswertung diente eine Toolbox, die unter SPM zur Verfügung stehende Befehle nutzt. Diese VBM-Toolbox bringt SPM-Befehle je nach Fragestellung mit den gewünschten Einstellungen in die richtige Reihenfolge und führt sie nacheinander aus. SPM vergleicht anschließend die gewonnenen Daten in der statistischen Analyse auf Voxelebene. Das bedeutet, es werden t-Tests für jeden einzelnen Voxel zwischen Messungen an denselben Personen oder Gruppen durchgeführt. Ergebnis ist eine statistische parametrische Karte, welche signifikante Voxelbereiche anzeigt und

eine statistische Überprüfung der aufgestellten Hypothese in jedem einzelnen Voxel erlaubt.

2.4.2.1. Versionen der verwendeten Software

Es wurde MATLAB® Version 7.10.0.499 (R2010a; *The MathWorks Inc*., Natick, Massachusetts, USA) mit SPM 8 Version v4290, entwickelt durch das *Wellcome Trust Centre for Neuroimaging* in London, Großbritannien (*The FIL Methods group* 2012), in der 64-Bit-Version verwendet. In SPM 8 wurde die implementierbare Toolbox VBM 8 Version r433 genutzt (Gaser 2011).

Die Vorverarbeitung und statistische Analyse unterschied sich in wesentlichen Punkten zwischen Querschnitt- und Längsschnittvergleich, so dass beide hier getrennt vorgestellt werden.

2.4.2.2. VBM-Parameter im Querschnittvergleich

Es lagen die T1-gewichteten MP RAGE-Sequenzen von zwölf Läufern und ebenso vielen Kontrollpersonen vor. VBM ermittelte in einem ersten Teil das Gesamtvolumen und die Volumina der drei Einzelkomponenten vor der Normalisierung als sogenanntes Rohvolumen und gab dieses in einer Textdatei aus.

Im zweiten Teil der Querschnittstudie verglichen wir die beiden Gruppen untereinander in Bezug auf Veränderungen in bestimmten Regionen der grauen Substanz. Das Modul der VBM 8-Toolbox, welches verwendet wurde, heißt „*estimate and write*“ und beherbergt alle Abläufe der Vorverarbeitung bis exklusive des Glättens. Eingespeist wurden die Rohdaten und zu Hilfe genommen wurden Standard-Gewebswahrscheinlichkeitskarten, welche unter SPM 8 und VBM 8 in Template-Ordnern vorlagen. Den Datenfluss veranschaulicht Abbildung 5.

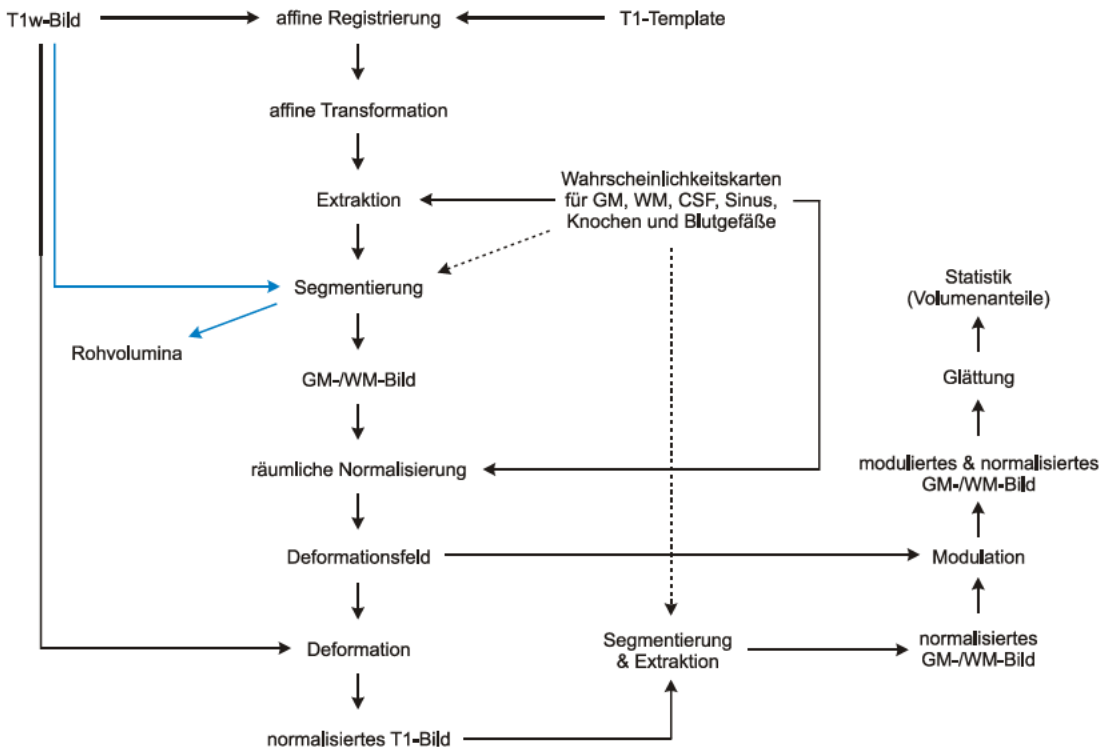


Abbildung 5: Übersicht der Verarbeitungsschritte im Querschnittvergleich in der Toolbox VBM 8 (*voxelbased morphometry*) der Software SPM 8 (*statistical parametric mapping*) von der Vorverarbeitung bis zur statistischen Analyse.

T1w = T1-gewichtet, GM = *grey matter*, WM = *white matter*
Quelle: Abwandlung nach Schork M.: Kortikale Veränderungen bei Restless-Legs-Syndrom - Eine voxel-basierte morphometrische Untersuchung. Medizinische Dissertation, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm (2008)

Zunächst wurde hirnfremdes Gewebe entfernt, anschließend wurden die Bilder einer affinen Registrierung und Transformation in den MNI (*Montreal Neurological Institute*)-Raum unterzogen und das verbleibende Material segmentiert. Die MNI-Vorlage stammte vom *International Consortium for Brain Mapping* (ICBM) und ist für europäische Gehirne ausgelegt. Dann erfolgte die DARTEL-Normalisierung auf eine Vorlage für graue Substanz. Diese basierte auf einer Vorlage, welche aus 550 gesunden Probanden (Erläuterung siehe 2.4.2.4.) berechnet wurde. Die Vorlage verwendete Voxel der Größe 1,5 x 1,5 x 1,5 mm. Die Auflösung der Bilder nach der Normalisierung sank somit von 1 mm^3 in den Rohdaten auf 3,375 mm^3. Die gewonnenen Normalisierungsparameter wurden wieder auf die lediglich registrierten und transformierten Ausgangsbilder angewandt. Die jetzt erhaltenen normalisierten Bilder wurden segmentiert. Daran schloss sich eine Modulation zum Ausgleich der nichtlinearen Normalisierung an. Ab diesem Punkt spricht man

nun von Gewebemengen (Volumina), welche für die individuelle Größe des Gehirns korrigiert wurden und nicht von Konzentrationen (Good et al. 2001). Die Anwendung der Segmentierung auf die Rohbilder nennt sich „optimierte VBM-Analyse“. In der Standard VBM-Analyse wurde nur normalisiert, daraufhin segmentiert und zum Abschluss der Vorverarbeitung wahlweise moduliert. Dies hatte den Nachteil, dass es zu Missinterpretationen von Volumenunterschieden in GM und WM kam, obwohl diese durch die Normalisierung bedingt war. Dazu ein Beispiel: Angenommen es gäbe zwischen zwei untersuchten Gruppen signifikante Unterschiede in der Größe der Ventrikel. Die Ventrikel der einen Gruppe würden während der, im Standardverfahren zu Beginn stehenden, Normalisierung vergrößert. Dann würde das Volumen der umgebenden GM und WM ebenfalls vergrößert. Ursache sind die verwendeten Deformationen, welche nicht zwischen Ventrikel und Umgebung unterscheiden können. Also kann ein Unterschied des Ventrikelvolumens in einer VBM-Untersuchung der GM auftauchen. Um dies zu umgehen bediente man sich eines Behelfs und wendete in der „optimierten VBM-Analyse“ die Normalisierung auf bereits segmentierte Bilder an und erhielt durch Verwendung des erhaltenen Deformationsfelds in der statistischen Analyse nur Veränderungen, die wirklich von der GM herrührten (Mechelli et al. 2005).

Es folgte eine Qualitätskontrolle, bei der je ein transversaler Schnitt aller Bilder auf derselben Höhe mittels Kovarianz auf Homogenität geprüft wurde. In dieser Phase des Prozesses lagen normalisierte, segmentierte und modulierte Bilder vor, welche jetzt geglättet werden konnten.

Die anschließenden Schritte sind nicht in der VBM 8-Toolbox enthalten, sondern finden sich in SPM 8. Die vorverarbeiteten Bilder wurden mittels eines 10 mm-Kernels (Erklärung siehe 2.4.2.6.) geglättet. Die folgende statistische Analyse wurde mittels eines zweiseitigen Zwei-Stichproben-t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. In diesem Modell wurde ein Grenzwert für die sogenannte Maskierung definiert. Dieser Wert legt fest, welche Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen grauer Substanz in einem bestimmten Voxel mindestens gegeben sein muss. Lediglich Voxel, die diesen Wert überschritten, wurden in die statistische Analyse miteinbezogen. Dazu wählte man im statistischen Design bei

„*masking threshold*“ „*absolute*“ aus und gab den gewünschten Wert als Dezimalzahl ein. Zu Beginn wurde ein Wert von 0,1 gewählt. Dieser wurde dann gesteigert bis die gefundenen Cluster scharf begrenzt dargestellt wurden und bestehende Randartefakte wegfielen. Schließlich wurde ein Wert von 0,2 verwendet. Zusätzlich wurde eine Kovariate für unterschiedliche Scanner miteinbezogen, da einer der Läufer nicht auf demselben Gerät wie die restlichen Läufer und die Vergleichspersonen untersucht wurde. Eine Kovariate ist eine Variable, welche mit der abhängigen Variable korreliert und in der Lage ist, unerwünschte Effekte, die man nicht kontrollieren kann, zu kompensieren.

Nach Einstellung aller Parameter wurde das Modell in einer MATLAB®-Daten-Datei (SPM.mat) gespeichert. Das fertige statistische Modell ermöglichte es, die Wahrscheinlichkeiten einzelner Voxel von Läufern beider untersuchten Gruppen interindividuell zu vergleichen. Anschließend wurde dieses Modell mit dem Befehl „*estimate*“ in SPM 8 berechnet. Nach der Berechnung des Modells folgte der letzte Schritt: Das Definieren der Kontraste. Als Kontrast wird die Differenz zwischen den Mittelwerten zweier Gruppen, Läufer oder Zeitpunkte bezeichnet. Im vorliegenden Vergleich bedeutete dies, ob Areale angezeigt werden sollten, die bei der Gruppe der Läufer im Vergleich zur Gruppe der Kontrollpersonen größer oder kleiner geworden waren. Vor der Ausgabe konnte man die Mindestanzahl an Voxeln, die ein angezeigtes Cluster enthalten soll, definieren. Dies diente der Reduktion von Kleinstarealen, in unserem Fall mit einer Größe zwischen einem und 15 Voxeln. Man erhielt eine statistische parametrische Karte mit koronaren, sagittalen und transversalen Schnitten, auf denen die gefundenen Areale als graue Flächen dargestellt wurden und eine Tabelle, geordnet nach den T-Werten der einzelnen Cluster.

2.4.2.3. VBM-Parameter im Längsschnittvergleich

In VBM 8 ist eine Stapelverarbeitungsroutine (Batch) für longitudinale Auswertungen implementiert. In einem Batch werden gewünschte Befehle aufgelistet und vom verarbeitenden Programm nacheinander abgearbeitet. Im verwendeten Batch konnten Daten einer Wichtung und aller Zeitpunkte eines

Probanden eingespeist werden. Daraufhin wurden die Vorverarbeitungsschritte den Merkmalen einer intraindividuellen Analyse angepasst und hintereinander gefügt auf die Daten angewandt. Nach anschließender Glättung wurden die Daten in die statistische Analyse eingepflegt.

Im Einzelnen lief dies wie folgt ab:

Zunächst wurden die Bilder anhand einer Vorlage ausgerichtet. Aus diesen so registrierten Bildern wurde ein Mittelbild errechnet, welches als Referenz für eine erneute Ausrichtung der ursprünglichen Bilder diente. Diese final orientierten Bilder wurden einer Korrektur für Signalinhomogenitäten in Bezug bezugnehmend auf das gewonnene Referenzmittelbild unterzogen. Nun trennten sich die Verarbeitungsschritte:

(I) Das Mittelbild der erneut ausgerichteten (registrierten) Bilder wurde segmentiert und zur Berechnung der räumlichen Normalisierungsparameter mittels DARTEL-Normalisierung genutzt.

(II) Anschließend wurden die vom Mittelbild gewonnenen Normalisierungsparameter (I) (das sogenannte Deformationsfeld) auf die registrierten, für Inhomogenitäten korrigierten, Einzelbilder angewandt.

Die Bilder von (II) wurden nun mittels Maximum-a-posteriori-Technik segmentiert. Danach wurden die Daten auf das normalisierte und segmentierte Mittelbild ausgerichtet und waren bereit zum Glätten. Abbildung 6 veranschaulicht die Vorgänge.

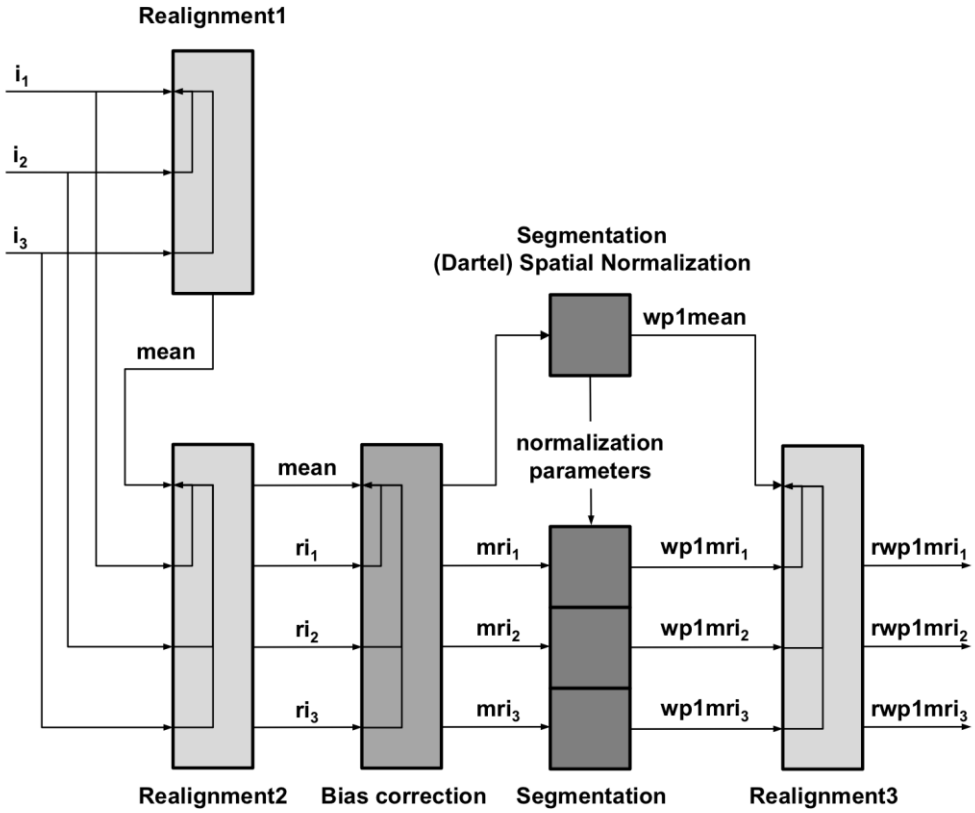


Abbildung 6: Verarbeitung der T1-gewichteten Bilder im Längsschnittvergleich mittels der Toolbox VBM 8 (*voxelbased morphometry*) der Software SPM 8 (*statistical parametric mapping*) von der Vorverarbeitung bis zu statistischen Analyse.

i = *image*, r = *realigned*, mr = Inhomgenitätskorrektur, p1 = graue Substanz, w = normalisiert
Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Christian Gaser, Jena. Quelle: Persönliche Mitteilung vom 09.09.2011 von Prof. Christian Gaser, Abteilung für Psychiatrie und Neurologie, Universität Jena

Da in der Vorverarbeitung keine Modulation angewandt wurde, spricht man im Gegensatz zum Querschnittvergleich von Konzentrationen an grauer Substanz (Good et al. 2001). Es folgte, ebenso wie im Querschnittvergleich, eine Qualitätskontrolle, bei der derselbe transversale Schnitt aller Daten betrachtet und die Homogenität mittels Kovarianz geprüft wurde.

Im nächsten Schritt wurden die vorliegenden segmentierten und normalisierten Daten mittels SPM 8 geglättet. Es wurde ein 10 mm-Kernel (Erklärung siehe 2.4.2.6.) gewählt, da die erwarteten Veränderungen in dieser Größenordnung lagen und sich hier die deutlichsten Ergebnisse erzielen ließen.

Es folgte die statistische Analyse mittels eines „*flexible factorial*“-Modells. Durch die geringe Anzahl von sieben Nachuntersuchungen wurden, wie oben bereits

erwähnt, zwei getrennte „*flexible factorial*“-Modelle aufgesetzt. Eines für zehn Läufer mit Zeitpunkt 1 bis 3 und ein weiteres mit den verfügbaren Bildern von den Zeitpunkten 1 bis 4. Ergebnisse beziehen sich bei den Vergleichen zwischen den Zeitpunkten 1 bis 3 auf das erstgenannte Modell. Die Ergebnisse der beiden Vergleiche Zeitpunkt 1 größer Zeitpunkt 4 und Zeitpunkt 4 größer Zeitpunkt 1 stammen aus dem „*flexible factorial*“-Modell mit allen Nachuntersuchungen der sieben Läufern.

Die Zeiteffekte auf die Konzentration der grauen Substanz über die Messzeitpunkte wurden im verwendeten Modell mit Hilfe einer Varianzanalyse für Messwiederholungen (abhängige Stichprobe) getestet. Das entsprechende Modell umfasste einen Faktor „Messzeitpunkt“ mit drei bzw. vier Ebenen (Zeitpunkt 1 bis 3, bzw. Zeitpunkt 1 bis 4). Als abhängige Variable dienten die individuellen normalisierten, geglätteten Segmentierungsbilder der grauen Substanz. Im „*flexible factorial*“-Modell wurde ein Grenzwert von 0,2 für die absolute Maskierung verwendet. Das bedeutet ein Voxel muss wie im Querschnittvergleich mindestens die Wahrscheinlichkeit von 20 % besitzen, graue Substanz zu beinhalten.

Nach Einstellung aller Parameter wurde das fertige Modell in einer Matrizen-Datei (SPM.mat) gespeichert. Nach der Berechnung des Modells folgte als letzter Schritt das Definieren der Kontraste.

Zur Inferenz eines generellen Zeiteffekts wurde zunächst ein entsprechender „omnibus F-test“ formuliert. Dieser Test testet auf den ungerichteten Unterschied (größer oder kleiner) zwischen einem Messzeitpunkt zum Mittelwert aus den beiden bzw. drei anderen Messzeitpunkten. Dies ist die an Einzeltests sparsamste Methode für eine Unterschiedsprüfung und daher zunächst immer der erste Test, ob überhaupt etwas Überzufälliges in den Unterschieden zwischen Messzeitpunkten existiert. Bei Vorliegen eines signifikanten Ergebnisses ($p < 0.001$ auf Voxelebene) wurden anschließend post-hoc-Tests im Sinne gerichteter t-Kontraste formuliert, um signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten aufzuklären (z. B. Zp3 > Zp1). Um hierbei alle möglichen Testzeitpunkte zu vergleichen, ergaben sich bei m Messzeitpunkten

daher insgesamt $\frac{m \cdot (m-1)}{2}$ gerichtete Paarvergleiche, die jeweils einseitig in beide Kontrastrichtungen (z. B. Zp2 > Zp1; Zp2 < Zp1) berechnet wurden.

Zur weiteren Spezifizierung der Hypothese der kontinuierlichen Abnahme der grauen Substanz in lokalen Bereichen des Gehirns wurde der Kontrast Zp1 > Zp3 (p-Wert < 0,05 korrigiert für multiples Testen) mit zwei weiteren Kontrasten maskiert. Zum einen mit der Abnahme von Zp1 nach Zp2 und zum anderen mit der Abnahme von Zp2 nach Zp3. Dazu markiert man zunächst den Kontrast Zp1 größer Zp3, wählt dann „*masking with contrast*“ aus und klickt bei gedrückter Steuerung-Taste die beiden anderen Kontraste an. So werden nur Voxel berücksichtigt, die gezwungenermaßen alle drei Bedingungen (Abnahme von Zp1 nach Zp2, Zp2 nach Zp3 und Zp1 nach Zp3) erfüllen. Im Modell mit zehn Läufern wählten wir einen p-Wert von 0,0005 für die Maskierung. Beim selben Kontrast im Modell der sieben Läufer ein p = 0,005, aufgrund der geringeren Zahl an Freiheitsgraden.

Im Modell mit vier Zeitpunkten wurde der Kontrast Zp4 > Zp3 formuliert, um die Wiederherstellung in den Arealen mit Volumenabnahme acht Monate nach dem Lauf zu betrachten. Der Vollständigkeit halber wurde auch ein Vergleich von Zp1 mit Zp4 formuliert. Diese Kontraste wurden unmaskiert mit einem p-Wert von 0,05 korrigiert für multiples Testen eingegeben.

Im Modell mit sieben Läufern musste eine Kovariate verwendet werden, da nicht alle Nachuntersuchungen mit demselben Gerät gemacht wurden. Um physikalische Artefakte auszuschließen wurde jedem Scanner eine Zahl zugewiesen und der jeweiligen Aufnahme zugeordnet (Überblick in Tabelle 3).

Tabelle 3: Übersicht über die verwendeten Scanner im Längsschnittvergleich der Studie zum *Transeurope Footrace 2009*.

1 = Magnetresonanztomograf in der Klin k für Radiologie am Oberen Eselsberg; Ulm; 2 = mobiler Magnetresonanztomograf „Alliance Medical"; 3 = Magnetresonanztomograf in der Klinik für Nuklearmedizin am Oberen Eselsberg, Ulm; n.v. = nicht vorhanden

Läufer	Voruntersuchung	Scanner	Zeitpunkt 2	Scanner	Zeitpunkt 3	Scanner	Zeitpunkt 4	Scanner
01	02.04.09	1	24.05.09	2	14.06.09	2	27.02.10	1
02	04.04.09	1	25.05.09	2	14.06.09	2	20.02.10	1
03	04.04.09	1	25.05.09	2	15.06.09	2	20.02.10	1
04	06.04.09	1	25.05.09	2	13.06.09	2	26.02.10	3
05	02.04.09	1	25.05.09	2	15.06.09	2	28.01.10	3
06	21.04.09	2	24.05.09	2	13.06.09	2	n.v.	
07	04.04.09	1	24.05.09	2	16.06.09	2	20.02.10	1
08	07.04.09	1	24.05.09	2	15.06.09	2	23.02.10	3
09	07.04.09	1	25.05.09	2	15.06.09	2	n.v.	
13	01.04.09	1	24.05.09	2	13.06.09	2	n.v.	

2.4.2.3.1. Repräsentativität der Teilgruppe aus sieben Läufern für die Gruppe aus zehn Läufern

Vor der Auswertung der Daten im Längsschnittvergleich sollte überprüft werden, ob die Daten der Teilgruppe aus sieben Läufern die der Zehnergruppe wiederspiegeln. Mit den Daten von Zeitpunkt 1 der Zehnergruppe und den gleichen Daten der Gruppe aus sieben Läufern sollte mittels Zwei-Stichproben-t-Test eine VBM-Analyse berechnet werden. Hierbei wurde methodisch gleich vorgegangen wie im Vergleich von Läufern und Normalsportlichen. Definiert wurden die Kontraste für 7 Läufer größer 10 Läufer und umgekehrt. Als signifikant wurden p-Werte < 0,05 korrigiert für multiples Testen bewertet.

Es folgt eine genauere Erläuterung der wichtigsten Bearbeitungsschritte in SPM 8, deren Reihenfolge unter Kapitel 2.4.2.2.f. bereits genannt wurde.

2.4.2.4. Normalisierung

Interindividuelle Vergleiche der Verteilung von grauer oder weißer Hirnsubstanz bzw. *Liquor cerebrospinalis* sind aufgrund der unterschiedlichen Schädelgrößen und -formen zunächst nicht möglich. Die Normalisierung bringt jedes individuelle Gehirn in denselben stereotaktischen Raum. Damit diese Berechnung möglich wird, darf die Kopfposition der Probanden innerhalb der Kopfspule nicht zu sehr variieren. Artefakte können zu Problemen bei der Auswertung führen. Die Untersuchungen wurden in unserer Studie aus diesem Grund sehr sorgfältig und immer vom selben Team durchgeführt. Die Normalisierung erfolgte, wie bereits im Kapitel 2.4.2.2. erwähnt, in VBM 8 bezogen auf die Gewebewahrscheinlichkeitskarten des *International Consortium for Brain Mapping*. Bezugspunkt für die Normalisierung ist die *Commissura anterior*, welche auch den Ursprung (0-0-0) des Talairach-Koordinatensystems bildet (Gaser 2005). Die AP-PC-Linie (Linie zwischen *Commissura anterior* und *posterior*) definiert die Fläche bei der z = 0 ist. In diesem Koordinatensystem wird jedes Voxel durch drei Zahlen, die dem jeweiligen Wert auf der zugehörigen Raumachse entsprechen, gekennzeichnet. Auf der x-Achse werden die Zahlen von links nach rechts größer, auf der y-Achse von *posterior* nach *anterior* und auf der z-Achse von *inferior* nach *superior* (siehe Abbildung 7).

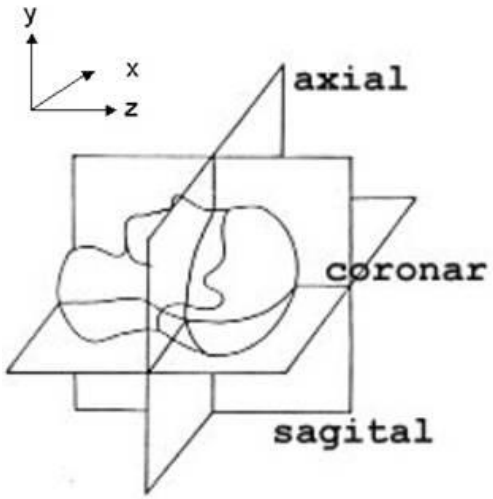


Abbildung 7: Veranschaulichung des Koordinatensystems für dreidimensionale Magnetresonanztomografie-Datensätze.

Mit freundlicher Genehmigung von C. Jacoby, Düsseldorf. Quelle: Siedentopf, C.M.: fMRI easy, http://www.fmri-easy.de/start1.html

Die Normalisierung wird mittels affiner und nicht linearer Transformationen durchgeführt. Affine Transformationen betreffen sämtliche Voxel des zu normalisierenden Datensatzes in gleicher Weise. Dazu gehören Translation, Rotation, Scherung und Größenskalierung (Gaser 2005). Diese Vorgänge verlaufen immer ursprungsbezogen. Zur nichtlinearen Transformation gehören Vorgänge wie Streckung, Stauchung und Torsion. Dabei werden die Koeffizienten der zugrundeliegenden Funktion so geschätzt, dass die quadrierten Reste der Differenz zwischen Vorlage und individuellem Gehirn minimal werden. Das Ergebnis einer nichtlinearen Registrierung ist ein Deformationsfeld. Dies ist ein 3D-Vektorfeld, welches jedem Punkt des Datensatzes einen Deformationsvektor zuordnet (Pieperhoff et al. 2005). Dieser Vektor stellt die Koordinatendifferenz zwischen einem Punkt im Referenzgehirn und dem entsprechendem Punkt im jeweiligen individuellen Gehirn dar. Das Deformationsfeld kann auf segmentierte Bilder übertragen werden und mit seiner Hilfe können weitere Größen berechnet werden, die im statistischen Test auf jedes Voxel angewandt werden.

Für unsere Normalisierung verwendeten wir den schnellen und erst 2007 entwickelten DARTEL-Bildbearbeitungsalgorithmus. DARTEL steht für *Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra*. Umgesetzt wird die Normalisierung hierbei über die rekursive Zusammensetzung kleiner Deformierungen (Ashburner 2007). Zuerst werden die Bilder mittels SPM in WM, GM und CSF segmentiert und dann in unveränderter Größe, als sogenannter *rigid body*, auf eine Referenz justiert. Ein Gruppendurchschnitt der ursprünglichen Bilder wird bei der Justierung als erstes Abgleichziel verwendet. Die ausgerichteten, segmentierten Einzelbilder werden dann verzerrt und affin transformiert, um sich dem Gruppendurchschnitt anzupassen. Nach drei Wiederholungen wird ein Durchschnitt der bisherigen Bilder geschaffen. Anschließend werden diese Schritte sechs Mal wiederholt, bis die Anpassung an eine Vorlage abgeschlossen ist. Für jeden dieser sechs Schritte wird jeweils eine bereits vorhandene DARTEL-Vorlage im MNI-Raum verwendet, die aus den Bildern von 550 gesunden Kontrollpersonen erzeugt wurde *(Biomedical Image Analysis Group* 2011). Die zugrunde liegenden Rechnungen versuchen vor allem eher jene Voxel mit einer Wahrscheinlichkeit nahe 0 oder 1, mit dem Template

übereinzustimmen. Mehr als diejenigen mit einer Wahrscheinlichkeit um 0,5 für die jeweilige anatomische Struktur (GM, WM oder CSF).

Die Genauigkeit der Normalisierung darf nicht zu perfekt sein, denn der Restbetrag der verbleibenden Varianz repräsentiert die individuellen Unterschiede auf mesoskopischer Betrachtungsebene und ist Voraussetzung für den statistischen Untersuchungsansatz der voxelbasierten Morphometrie.

2.4.2.4.1. Modulation

Der Vorgang der Modulation ist kein Teilschritt der Normalisierung, sondern eher ein Korrekturverfahren der Vorgänge beim Normalisieren. Während der räumlichen Normalisierung werden Hirnregionen unterschiedlich gedehnt und gestaucht. Die Modulation berücksichtigt das Ausmaß dieser Vorgänge und bewahrt die Gesamtmenge an grauer Substanz, damit diese genauso groß ist wie in den Originalbildern. Als Beispiel ein Extremfall: Wäre der Temporallappen einer Versuchsperson um die Hälfte kleiner als der Lappen der Vergleichskarte, so würde in diesem Fall die räumliche Normierung zu einer Verdoppelung des Volumens in diesem Lappen führen. Die Information bezüglich des absoluten Volumens wäre verzerrt (Mechelli et al. 2005). Es gäbe mehr Voxel mit grauer Substanz als es ursprünglich einmal gewesen waren. Bei Anwendung der Modulation würde man die Intensität jedes Voxels durch zwei teilen und käme dann bei der Auslesung wieder auf das gleiche Volumen. Genauer gesagt kompensiert man die lokalen Folgen der Normalisierung durch inverse Skalierung mit dem Kehrwert der Größentransformation (relatives Volumen vor und nach der Normalisierung) (Ashburner, Friston 2001). Dieser Wert heißt Jacobi-Determinante. Es ist optional, ob man diesen Schritt zwischenschalten möchte. Er wird gemacht, wenn Interesse an Volumenveränderungen, korrigiert für die individuelle Hirngröße besteht. Alternativ könnten die Daten ohne Modulation in die statistische Analyse eingespeist und zusätzlich als Kovariate das totale intrakranielle Volumen zum Zeitpunkt 1 für jeden der Zeitpunkte verwendet werden.

Es wird empfohlen, die Modulation direkt auf die Daten in der Vorverarbeitung anzuwenden und nicht erst am Ende Korrekturen für unterschiedliche Hirngrößen im statistischen Modell vorzunehmen. Im letztgenannten Fall käme es zu Korrekturen von linearen und nichtlinearen Effekten (Kurth et al. 2010a).

Im von uns durchgeführten Querschnittvergleich wurde die Modulation für nichtlineare Volumenveränderungen genutzt. Im Verarbeitungsfluss des Längsschnittvergleichs war dieser Schritt nicht vorgesehen, da für intraindividuelle Unterschiede lediglich relative Vergleiche verwendet wurden und keine absoluten Zahlen. Die individuelle Hirngröße der Probanden variierte nicht zwischen den vier Messzeitpunkten und machte eine Modulation somit überflüssig.

2.4.2.5. Segmentierung

Unter Segmentierung versteht man die Trennung der einzelnen Gewebe des Gehirns durch verschiedene Rechenschritte. Im Laufe der Weiterentwicklung der VBM-Toolbox kam es zu Veränderungen in diesem Schritt der Vorverarbeitung. Zunächst wird der alte Ansatz vorgestellt, welcher in der vorliegenden Studie nur für einen Teilschritt verwendet wurde und anschließend wird auf die aktuelle Art der Segmentierung mit VBM 8 eingegangen.

2005 stellten Ashburner et al. die „*unified segmentation*“ vor. Dabei handelt es sich um ein Wahrscheinlichkeitsmodell, welches Gewebsklassifikation und darüber hinaus auch Bildausrichtung und Fehlerkorrektur (engl. *bias correction*) im selben Modell vereint (Ashburner, Friston 2005). Bei dieser Segmentierung wird die Gesamtschädelaufnahme mithilfe der *Mixture-Model*-Clusteranalyse und einem *Expectation-Maximization*-Algorithmus in GM, WM, CSF, Schädelknochen, Blutgefäße und *Sinūs* aufgeteilt (Gaser 2005). Entsprechend der Zugehörigkeit der einzelnen Voxel zu den drei Komponenten WM, GM und CSF werden diese unter Beibehaltung ihrer Koordinaten in verschiedene Bilddateien abgelegt. Um herauszufinden, was für eine Struktur ein Voxel beinhaltet, werden Helligkeitsinformationen, Intensitäten der Voxel und A-priori-Wahrscheinlichkeitskarten, in denen vermerkt ist, wo sich in einem normalen Gehirn welcher Gewebetyp befindet, verwendet.

Zunächst wird im *Gaussian-Mixture-Model* (Ashburner 2007) ein Histogramm der Bildhelligkeiten erstellt. Dieses setzt sich aus den unterschiedlichen Häufigkeiten der Bildhelligkeiten (Intensitäten) zusammen. In Abbildung 8 sind die geringsten Bildintensitäten dem Hintergrund zugeordnet, dann folgen CSF, GM und schließlich WM mit der höchsten Intensität im rechten Bildteil.

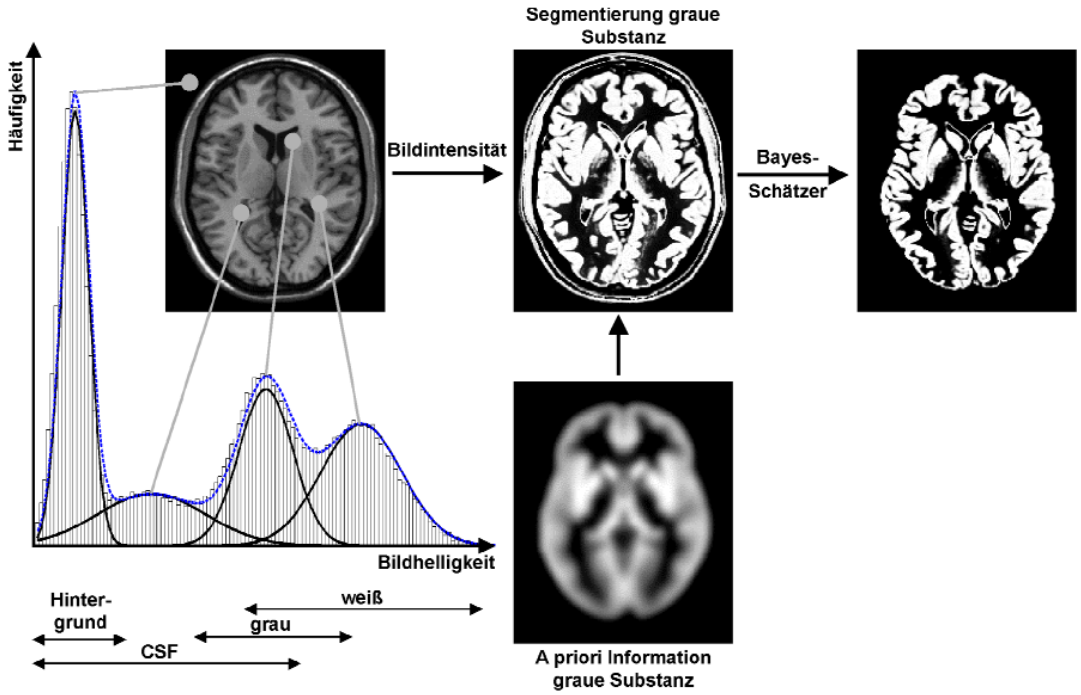


Abbildung 8: Darstellung der verwendenten Informationen bei der Segmentierung in graue und weiße Substanz sowie *Liquor cerebrospinalis*.

Dazu ist zum einen ein *Gaussian-Mixture-Model* und zum anderen der *Expectation-Maximization*-Algorithmus verwendet worden. Damit kombiniert man die Information aus der Bildhelligkeit, Bildintensität und einer A-priori-Information über die Verteilung der drei Komponenten. Die Häufigkeit der einzelnen Bildintensitäten über das gesamte Bild bildet das Histogramm, in das einzelne Gauß-Kurven für die jeweiligen Verteilungen eingepasst werden. Zusätzlich zu dieser Helligkeitsinformation wird eine A-priori-Information aus bereits segmentierten Gehirnen verwendet und über einen Bayes-Schätzer verknüpft.
CSF = *cerebrospinal fluid*
Mit freundlicher Genehmigung des Schattauer Verlags. Quelle: Gaser, C.: Morphometrie. In: Walter, H. (Hrsg): Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie, Band 1, Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 89-104, Kapitel 6, Seite 93 (2005)

In diese Häufigkeitsverteilungen werden nun vier Gauß-Kurven eingepasst, die unterschiedlich hoch und breit sein können. Jede dieser Gauß-Kurven hat ihrer Mitte der Kurve einen Maximalwert, der den mittleren Helligkeitswert der jeweiligen Verteilung angibt. Dort ist die Wahrscheinlichkeit für diesen Gewebetyp am größten. Da sich zum Beispiel die Bereiche für Hintergrund und CSF überlappen, ist die Angabe der Wahrscheinlichkeiten fließend. Anhand der Bildintensität kann im ersten Schritt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Gewebetyps in

jedem Bildpunkt ermittelt werden, wegen der Überschneidungen der Gauß-Kurven kann es jedoch zu Fehleinschätzungen kommen. Deswegen verwendet man zusätzlich A-priori-Informationen über die räumliche Verteilung; so wird anatomisches Wissen mit in die Segmentierung eingebracht. Die Verbindung erfolgt über einen Bayes-Schätzer. Dieser Prozess wird iterativ wiederholt, bis es keine entscheidenden Verbesserungen der Segmentierung mehr gibt (Gaser 2005). Die oben angesprochene Fehlerkorrektur, welche ebenfalls bei der Segmentierung durchgeführt wird, ist eine Korrektur von Inhomogenitäten. Diese wurden durch die unterschiedliche Position kranieller Strukturen in der Schädelspule bedingt.

Zusammengefasst ist der „*unified segmentation*“-Ansatz von 2005 eine Mischung aus Gauß’schem Modell, dem die Erkennung leichter Intensitätsabweichungen und nichtlinearer Registrierungen mit Gewebswahrscheinlichkeitskarten hinzugefügt wurde.

Im vorliegenden Experiment wurde diese Methode lediglich in einem ersten Schritt verwendet, um nicht zum Gehirn gehörendes Gewebe wie Blutgefäße oder Knochen zu entfernen.

Die VBM 8-Toolbox bedient sich eines neueren Segmentierungsansatzes. Es handelt sich dabei um eine anpassungsfähige Maximum-a-posteriori-Technik, welche keine A-priori-Informationen und damit keine Gewebewahrscheinlichkeitskarten mehr benötigt (Kurth et al. 2010b). Die Maximum-a-posteriori-Berechnungen heißen anpassungsfähig, weil lokale Unterschiede der Parameter (Mittelwerte, Varianzen) mittels langsam variierender räumlicher Funktionen, die gegen unendlich streben, berechnet werden (Rajapakse et al. 1997). Damit werden lokale Inhomogenitäten der Intensität und andere Intensitätsverschiebungen mit eingerechnet. Diese erste Segmentierung in drei getrennte Gewebetypen wird gefolgt von einer zweiten, die sich der partiellen Volumenberechnung (*partial volume estimation* = PVE) bedient (Tohka et al. 2004). Dabei wird in zwei zusätzliche gemischte Gruppen segmentiert: GM-WM und GM-CSF. Daraus ergibt sich eine Berechnung des Anteils (Volumen) an reinem Gewebetyp, der in jedem Voxel steckt, da ein Voxel mehr als einen

Gewebetyp beherbergen kann. Dies führt zu einer akkurateren Segmentierung. Abschließend werden zwei Methoden zur Rauschunterdrückung angewandt. Zum einen ein SANLM-Filter, dies steht für *spatially adaptive nonlocal means* (Manjon et al. 2010). Dieser Filter erhält Kanten, entfernt aber das Rauschen. Der Zweite ist ein klassischer *Markov-Random-Field*-Ansatz, der räumliche Vorinformation über die benachbarten Voxel mit einbezieht (Rajapakse et al. 1997)[1].

Für unsere Auswertung wurde für die Entfernung von Daten, welche für die statistische Analyse irrelevant waren, der „*unified segmentation*“-Ansatz verwendet. Die weitere Segmentierung in graue und weiße Substanz sowie *Liquor cerebrospinalis* erfolgte mit der im zweiten Absatz beschriebenen Maximum-a-posteriori-Technik gefolgt von einer partiellen Volumenberechnung. An diese Segmentierung schlossen sich zwei Methoden zur Rauschunterdrückung an: Ein SANLM-Filter und ein *Markov-Random-Field*-Ansatz.

2.4.2.6. Glättung

Die normalisierten und segmentierten Bilder der grauen Substanz wurden mittels eines Gauß’schen Filters geglättet. Verschiedene experimentelle Ansätze konnten zeigen, dass eine durch das Glätten erzeugte Verminderung der lokalen Auflösung die Aussagekraft des statistischen Vergleichs verbessert (Ashburner, Friston 2000). Man wendet beim Glätten einen Varianzaustausch zwischen den Voxeln an, bei dem sichergestellt wird, dass jedes Voxel die durchschnittliche Menge an grauer Substanz der umliegenden Voxel enthält. Die Größe des Bereichs um das zentrale Voxel wird definiert durch den isotropen Glättungskernel. Für den Gauß’schen Filter kann eine Distanz angegeben werden, nach welcher der Beitrag der Signalquelle (= zentrales Voxel) auf die Hälfte des Ausgangswertes gefallen sein soll (Herpers 2009). Dieser Parameter der Glättung ist die FHWM (*field width at half maximum*), deren Radius in Millimetern angegeben und als Kernel bezeichnet wird. Die Größe dieses Kernels sollte der Größe der regionalen Unterschiede, die man zu finden erwartet, entsprechen (Mechelli et al. 2005). Der optimale Grad der Glättung lässt sich nur empirisch ermitteln und liegt dann meist

[1] nach Kurth et al. 2010b

im Bereich von 8-12 mm (Reimold et al. 2006). Der größte Effekt der Glättung besteht in der Verringerung der Auflösung und damit in der Verkleinerung der Anzahl der in die statistische Analyse eingehenden Elemente. Darüber hinaus werden die einzelnen Bildelemente nicht mehr als unabhängig betrachtet und der Korrekturfaktor für multiple Vergleiche (Näheres siehe 2.4.2.7.) kann niedriger ausfallen. Neben der Anpassung eines Voxels an seine Umgebung gibt es zwei weitere Gründe für das Glätten: Die Daten werden durch den zentralen Grenzwertsatz mehr normalverteilt berechnet, dies erhöht erstens die Validität des parametrischen statistischen Tests und kompensiert zweitens die Ungenauigkeiten der Normalisierung. Nichtsdestotrotz kann die Glättung auch die Möglichkeit der genauen Lokalisation eines Clusters beeinträchtigen (Mechelli et al. 2005). Je schlechter die Ausrichtung auf eine Vorlage funktioniert hat, umso größer sollte der Grad der Glättung ausfallen (Ashburner 2009).

Wir verwendeten wie unter Kapitel 2.4.2.2. und 2.4.2.3. beschrieben in beiden Studienteilen einen 10 mm-Kernel.

2.4.2.7. Statistische Analyse

Nach der Vorverarbeitung folgt als finaler Schritt die statistische Analyse. SPM 8 verwendet eine voxelweise statistische Analyse nach dem allgemeinen linearen Modell, welches einen flexiblen Rahmen für Gruppenvergleiche und Korrelationen mit Kovariaten bietet. Die Standardanwendungen wie t-Tests und F-Tests sind in diesem Modell gültig, wenn die eingespeisten Daten normalverteilt vorliegen. Dies wurde durch die Glättung der segmentierten Bilder herbeigeführt.

In SPM 8 wurden nach Auswahl der entsprechenden SPM.mat-Datei unter „*second level analysis*“ verschiedene Kontraste definiert. Als Beispiel: Für einen t-Test Zp1 > Zp3 im Modell mit zehn Läufern wurde beispielsweise 1 0 -1 eingegeben. Die Summe muss immer Null ergeben und die Reihenfolge der Zahlen bezieht sich auf die Reihenfolge der Zeitpunkte.

Das Ergebnis vieler einzelner gepaarter t-Tests ergab die statistische parametrische Karte, auf der die signifikanten Voxelbereiche angezeigt werden.

Die Darstellung erfolgte in einem *Glass Brain* als graue Cluster und darunter die Angabe der Koordinaten und T-Werte in Tabellenform. Ein *Glass Brain* ist eine Darstellung eines „durchsichtigen“ Gehirns in drei Dimensionen. Darauf wird das unter Kapitel 2.4.2.4. erklärte Koordinatensystem projiziert. Durch dieses „durchsichtige“ Gehirn ist es möglich, die gefundenen Cluster in allen Ebenen (sagittal, axial und coronar) zu betrachten und auszuwerten (Beispiel siehe Abbildung 9). Die unter dem *Glass Brain* stehende Tabelle ist mit diesem verknüpft; dies ermöglicht es, durch Anklicken der Clusterkoordinaten in der Tabelle im *Glass Brain* zum Beispiel zum Voxel mit dem größten T-Wert im ausgewählten Cluster zu gelangen.

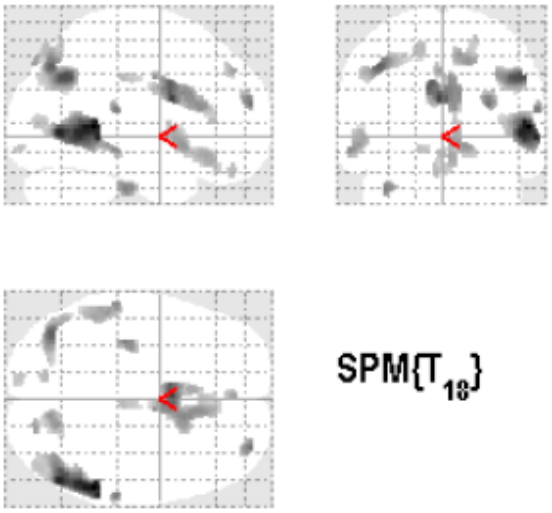


Abbildung 9: Beispiel eines *Glass Brains* wie es in der Auswertung des Längsschnittvergleichs mittels SPM (*statistical parametric mapping*) erzeugt wurde.

Oben links sieht man die Ansicht des durchsichtig dargestellten Gehirns von rechts, oben rechts von hinten und unten links von oben (neurologische Konvention, d. h. rechts im Gehirn wird rechts im Bild dargestellt).

Durch die große Zahl an durchgeführten statistischen Tests war es notwendig eine Korrektur für multiple Vergleiche vorzunehmen, da sonst zu viele signifikante Punkte geschätzt geworden wären. Angenommen, ein Voxel hat ein Volumen von 1 mm^3 und ein T1-gewichteter Datensatz hat 256 x 256 x 160 Bildpunkte, ergibt dies etwa 10 Millionen Voxel, die in den Einzelvergleich eingehen. Bei gegebener Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %, wird bei 50.000 Voxeln zufällig die Nullhypothese abgelehnt. Zur Lösung dieses Problems wurde die *Gaussian-Random-Field*-Theorie etabliert. Diese kann Regionen (Cluster, Resel (*resolution elements*; siehe Seite 52)) mit einer typischen Dichteänderung für graue Substanz

identifizieren. Die Dichteveränderung ist signifikant mit den Abstufungen der unabhängigen Variablen in der Untersuchung verbunden (Ashburner, Friston 2000).

Nur wenn die Datensätze geglättet sind, darf man die *Gaussian-Random-Field*-Theorie anwenden, denn die statistische Unabhängigkeit eines jeden Voxels wird durch die Glättung aufgehoben. Es kommt nach der Glättung zur Bildung unregelmäßig verteilter, unterschiedlich großer Cluster, welche die Homogenitäten und Inhomogenitäten der Quelle des Signals, also des Gehirns, besser repräsentieren als die Rohdaten der Bildmatrix. Diese neuen Clusterzusammenführungen werden in der SPM-Sprache Resel genannt und repräsentieren die zugrundeliegende anatomisch-räumliche Struktur wesentlich besser (Herpers 2009). Die Anzahl an Resels hängt nur von der Glättung (dem gewählten FWHM) und der Gesamtzahl an Voxeln ab. Die Glätte oder Homogenität der Cluster in den Resels lässt sich mittels der Euler-Charakteristik beschreiben. Dieser Ausdruck ist essenziell für die *Gaussian-Random-Field*-Theorie, denn für jede Euler-Charakteristik lässt sich der p-Wert exakt bestimmen (Worsley et al. 2004). Die Anwendung der *Gaussian-Random-Field*-Theorie ermöglicht somit die Angabe korrigierter p-Werte.

Zusammenfassend können mittels Anwendung der *Gaussian-Random-Field*-Theorie Fehler für multiples Testen verringert werden. Die durchgeführte Korrektur ermöglicht die Angabe von p-Werten mit dem Zusatz FWE hinter dem p-Wert. FWE bedeutet *familywise error rate* und korrigiert die Rate an Typ-I-Fehlern. Die Typ-I-Fehlerrate benennt die Wahrscheinlichkeit mit der die Nullhypothese falsch abgelehnt wird (Poirrier 2006).

2.4.2.8. Zusammenfassung der statistischen Tests für globale und lokale Volumina

Im Querschnittarm der Studie wurden das Totalvolumen und die Teilvolumina der Läufer- und Referenzgruppe mittels zweiseitiger t-Tests für unabhängige Gruppen gleicher Varianz untersucht. Als signifikant galten p-Werte < 0,05. Bei der VBM-Analyse mittels Zwei-Stichproben-t-Test zur Betrachtung lokaler Unterschiede

wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ korrigiert für multiples Testen (*familywise error rate*; FWE) festgelegt.

Im Längsschnittteil der Studie wurden die Ergebnisse für Teil- und Gesamtvolumina über den Lauf hinweg mittels zweiseitiger gepaarter t-Tests berechnet. Dabei galten mittels Bonferroni-Verfahren korrigierte p-Werte $< 0,05$ als signifikant. In der VBM-Analyse mittels „*flexible factorial*"-Modell wurde, wie im Querschnittvergleich, für die Betrachtung lokaler Unterschiede das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ korrigiert für multiples Testen (FWE) festgelegt. Vorgenommene Maskierungen wurden unter Kapitel 2.4.2.3. erwähnt.

2.4.3. Zuordnung gewonnener Koordinaten zu Hirnarealen

Bevor die Zuordnung der gewonnenen Koordinaten zu bestimmten Arealen erfolgen konnte, musste zunächst das Problem der unterschiedlichen Standardgehirne (MNI-Raum und Talairachgehirn) behoben werden. Die Koordinaten aus den statistischen parametrischen Karten wurden, wie oben bereits erwähnt, im MNI-Raum berechnet und es wurde mit Vorlagen eines Gehirns im MNI-Raum gearbeitet. Das *Montreal Neurological Institute* wollte ein für die Bevölkerung repräsentatives Gehirn definieren und nutzte dafür MRT-Bilder von gesunden Personen. Diese neue, an das Talairachgehirn angelehnte, Vorlage entstand in zwei Schritten.

(I) Zuerst nutzte man 250 MRT-Aufnahmen von Gesunden und definierte verschiedene Orientierungspunkte (Evans et al. 1992). Jedes Gehirn sollte an den Orientierungspunkten mit dem Talairachatlas übereinstimmen. Zu diesen Punkten zählen zum Beispiel die AP-PC-Linie und die Ränder des Gehirns.

(II) Dann verwendete man weitere 55 Bilder und richtete diese anhand des Gehirns, welches man aus den 250 Bildern gewonnen hatte, aus. Dies geschah mittels automatischer linearer Registrationsmethoden nach Collins. Die Mittelung der registrierten 55 Gehirne mit den manuell registrierten 250 Hirnen führte zum MNI-305-Atlas. Er entstand aus den

MRT-Bildern von 239 Männern und 66 Frauen, die alle Rechtshänder und im Mittel 23,4 Jahre alt (SD: 4,1 Jahre) waren (Evans et al. 1993). Der MNI-305-Atlas war die erste MNI-Vorlage.

Eine weiterentwickelte MNI-Vorlage, heißt ICBM152 und ist Standard in SPM seit der Version SPM 99. Sie stellt den Mittelwert von 152 MRT-Bildern, die mit dem MNI305-Atlas unter Zuhilfenahme von 9 Parametern übereingestimmt wurden, dar. In der vorliegenden Studie wurde in VBM 8 eine Modifikation der ICBM152-Vorlage, berechnet aus 452 T1-gewichteten Scans, verwendet.

Die dreidimensionalen MNI-Standardgehirne passen nicht vollständig zum zweidimensionalen Talairachgehirn, werden aber mit Talairachkoordinaten angegeben. Das MNI-Gehirn ist etwas größer und die Unterschiede zwischen beiden Standardgehirnen nehmen zu, je weiter man sich von der Mitte des Gehirns entfernt. Der Lokalisationsunterschied beträgt maximal 10 mm (Lancaster et al. 2007). Zum Beispiel ist das MNI-Gehirn von der *Commissura anterior* bis zur Hirnoberfläche etwa 5 mm höher und ungefähr 5 mm länger. Die Temporallappen sind 10 mm tiefer im MNI-Gehirn (im MNI-Hirn: z = -50, im Talairachatlas: z = -40) und Koordinaten, welche im MNI-Raum in einem Hirnlappen lokalisiert sind, befinden sich im Talairachatlas bereits im Liquor. Bei der Auswertung kann es demnach zu Ungenauigkeiten bei der „Übersetzung“ kommen, wenn die Bilder räumlich auf SPM-Vorlagen normalisiert wurden. Momentan wurde noch kein MNI-Atlas hervorgebracht, auf dem Brodmann-Areale verzeichnet sind. Aber es existiert ein Talairachatlas, auch wenn in diesem die Brodmann-Areale unpräzise zugeordnet sind. So steht auf Seite 10 des Talairachatlas: „*The brain presented here was not subjected to histological studies and the transfer of the cartography of Brodmann usually pictured in two dimensional projections sometimes possesses uncertainties.*” (Talairach, Tournoux 2008).

Um diesen Atlas bei der Auswertung der durch SPM 8 gewonnenen Koordinaten nutzen zu können, wurde das Programm GingerALE 2.1.1 zur nichtlinearen Anpassung von MNI- hin zu Talairach-Koordinaten verwendet (Fox, Laird 2012). Dieses Programm ist ein Produkt des *BrainMap*-Projekts gegründet vom *Research Imaging Institute* an der *University of Texas* im Gesundheits- und

Wissenschaftscenter in San Antonio, Texas, USA. Es nutzt zur Transformation eine Formel, die von J. Lancaster entwickelt wurde. Diese Formel schnitt in einer Vergleichsstudie (Laird et al. 2010) besser ab als die alte Umwandlung von M. Brett (Brett 2002).

Zusätzlich wurden alle Ergebnisse visuell mit Hilfe eines Talairachatlas abgeglichen und die automatisierte Auswertung gegebenenfalls korrigiert.

2.4.3.1. Talairach Client

Die umgerechneten Koordinaten der im Quer- und Längsschnittvergleich gewonnenen Cluster wurden mit Hilfe der Software Talairach Client 2.4.2 anatomischen Strukturen zugeordnet (Lancaster et al. 2000, Lancaster et al. 1997). Dabei werden die Koordinaten mit gespeicherten Informationen abgeglichen und bei Übereinstimmung ausgegeben. Man speist die studienspezifischen Koordinaten in Form einer Textdatei ein und erhält dann Ortsinformationen geordnet vom umfassendsten Areal (Hemisphäre) bis zur präzisen Lokalisation (Gyrus, Brodmann-Areal) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Beispiel für die Koordinatenauswertung mit der Software Talairach Client.

x = Wert auf der x-Achse des Koordinatensystems, Werte werden größer von links nach rechts; y = Wert auf der y-Achse des Koordinatensystems, Werte werden größer von *posterior* nach *anterior*; z = Wert auf der z-Achse des Koordinatensystems, Werte werden größer von *inferior* nach *superior*; Level 1 = Hirnhälfte; Level 2 = Hirnlappen; Level 3 = Teilgebiet des Hirnlappens; Level 4 = Graue oder weiße Substanz, beziehungsweise Liquor; Level 5 = Brodmann-Areal; *Range* in mm (= Millimeter) = Abstand vom zentralen Voxel des Brodmann-Areals und dem markierten Voxel des Clusters

x	y	z	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5	Range (mm)
50	-54	37	Right Cerebrum	Parietal Lobe	Inferior Parietal Lobule	Grey Matter	Brodmann area 40	2

2.4.4. Datenpräsentation

Zur Darstellung der signifikanten Cluster in Transversal- und Coronarschnitten nutzten wir die Funktion „*data presentation*“ unter VBM 8, um Karten, welche die T-Werte enthalten, zu erstellen. Diese wurden anschließend mittels der Option „*slice overlay*“ auf ein Mittelbild aus den normalisierten, bias-korrigierten und

registrierten Bildern aller zehn Läufer des Längsschnittvergleichs zum Zeitpunkt 1 projiziert (Beispiel siehe Abbildung 10).

3D-Volumenberechnungen wurden mittels MRIcron (Version April 2010) erzeugt (Rorden et al. 2007). Vorlage war wiederum das Mittelbild von zehn Läufern zum Zeitpunkt 1 (Beispiel siehe Abbildung 11).

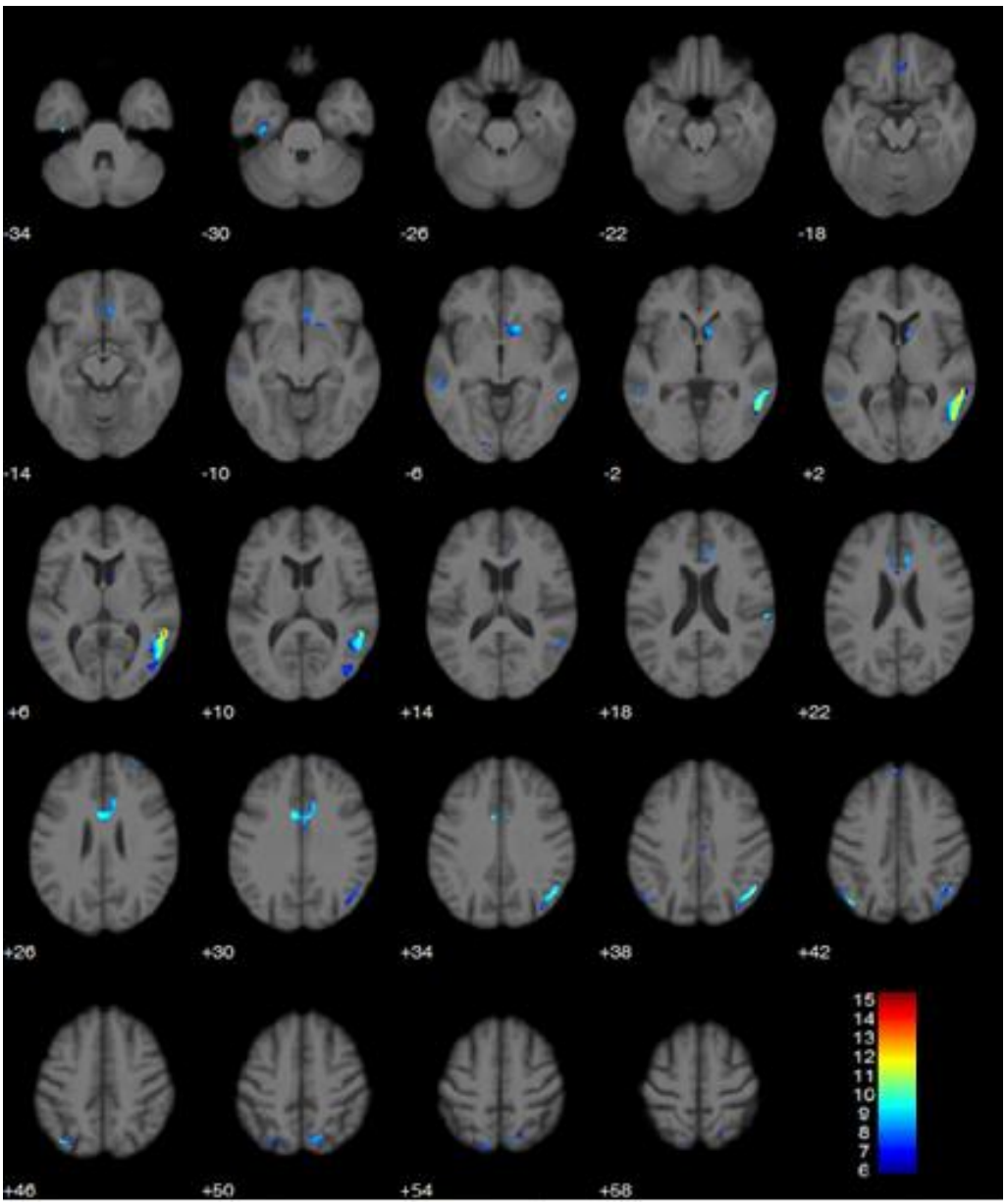


Abbildung 10: Transversale Schnitte eines Durchschnittsgehirns von zehn Läufern mit 4 mm Abstand zwischen den Schichten.

Projektion einer statistischen T-Wert-Karte auf eine Vorlage aus einem Mittelbild errechnet aus normalisierten, koregistrierten und fehlerkorrigierten Bildern der Läufer zum Zeitpunkt der Voruntersuchung. Erstellt wurde die Grafik mit der Toolbox VBM 8 (*voxelbased morphometry* 8) für den Unterschied zwischen Zeitpunkt 1 (Voruntersuchung) > Zeitpunkt 3

Fortsetzung Legende Abbildung 10:

(nach 4001 km) mittels Maskierung durch Zeitpunkt 1 > 2 und 2 > 3 aus dem Modell für zehn Läufer. Das Signifikanzniveau lag bei p < 0,05 FWE (*familywise error rate*). Glättung erfolgte mit einem 10 mm-Kernel und der Schwellenwert für die Maskierung betrug 0,2. Keine Anwendung einer Kovariate. Die Legende unten rechts zeigt die T-Wert-Skala an.

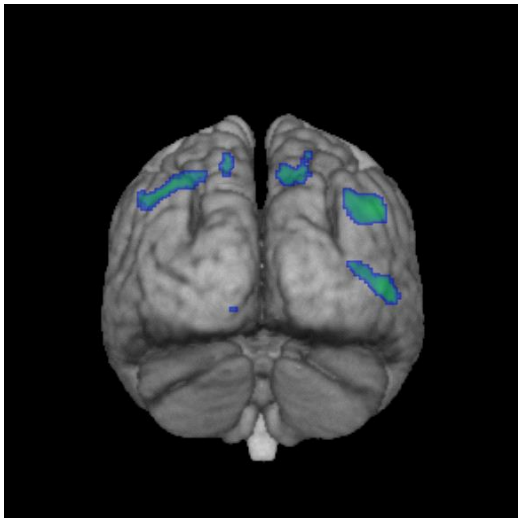


Abbildung 11: Dreidimensionale Ansicht eines Durchschnittsgehirns berechnet aus zehn Läufern von dorsal.

Projektion einer statistischen T-Wert-Karte auf eine dreidimensionale Vorlage errechnet aus einem Mittelbild aus normalisierten, koregistrierten und fehlerkorrigierten Bildern von zehn Läufern zum Zeitpunkt der Voruntersuchung. Die T-Wert-Karte wurde aus dem Modell für zehn Läufer mit der Toolbox VBM 8 (*voxelbased morphometry* 8) erstellt. Betrachtet wurde der Unterschied zwischen Voruntersuchung (Zeitpunkt 1) > Zeitpunkt 3 (nach 4001 km) mittels Maskierung durch Zeitpunkt 1 > 2 und 2 > 3. Das Signifikanzniveau lag bei p < 0,05 FWE (*familywise error rate*). Glättung erfolgte mit einem 10 mm-Kernel und der Schwellenwert für die Maskierung betrug 0,2. Keine Anwendung einer Kovariate. Die gewonnene Wahrscheinlichkeitskarte wurde durch Anwendung der Software MRIcron von C. Rorden auf das dreidimensionale Gehirn projiziert.

3. Ergebnisse

3.1. Querschnittvergleich

3.1.1. Vergleich der personenbezogenen Daten der Ultramarathonläufer und der Kontrollgruppe

Alle Kontrollprobanden waren ebenso wie die Ultramarathonläufer männlich. Elf Probanden aus beiden Gruppen waren Rechtshänder und eine Person in jeder Gruppe war Linkshänder. Der Altersdurchschnitt der Ultramarathonläufer lag bei 48,1 Jahren (Standardabweichung (SD): 11,5 Jahre) und der Durchschnitt der Vergleichsgruppe lag bei 47,3 Jahren (SD: 12,6 Jahre, Unterschied nicht signifikant, $p = 0,867$). Die Vergleichspersonen befanden sich zum Zeitpunkt der Messung nicht im Training für einen Marathon und machten durchschnittlich 2,5 Stunden Sport pro Woche (SD: 1,3 Stunden/Woche). Die zwölf Ultramarathonläufer trainierten im Jahr 2008 durchschnittlich 13,7 Stunden pro Woche (SD: 4,1 Stunden/Woche, Unterschied signifikant, $p < 0,001$).

3.1.2. Vergleich der globalen Gehirnvolumina

Eingespeist in die statistische Analyse wurden nichtlinear modulierte, DARTEL-normalisierte und mit 10 mm-Kernel geglättete Daten.

Im ersten Schritt der Vorverarbeitung mittels VBM 8 wurden die Rohvolumina der einzelnen Hirngewebe beider Gruppen berechnet. Das Totalvolumen des Gehirns betrug bei den Läufern im Mittel 1580,3 ml (SD: 110,6 ml) und in der Kontrollgruppe 1611,9 ml (SD: 142,6 ml). Eine Übersicht über die Einzelwerte gibt Tabelle 5.

Tabelle 5: Übersicht der Volumina von grauer und weißer Substanz (GM und WM), *Liquor cerebrospinalis* (CSF) sowie das Gesamtvolumen (Total) in Millilitern für Läufer und Vergleichspersonen im Querschnittvergleich.

Nr. = Läufernummer, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Läufer				
Nr.	**GM**	**WM**	**CSF**	**Total**
01	636,09	618,93	291,46	1546,49
02	664,26	619,13	281,8	1565,2
03	653,94	703,95	327,85	1685,73
04	731,18	650,73	324,39	1706,3
05	626,5	645,81	385,99	1658,3
06	650,02	627,1	231,76	1508,87
07	619,01	680,77	201,96	1501,73
08	626,07	609,19	313,17	1548,42
09	616,55	562,22	310,79	1489,57
10	541,33	550,86	265,3	1357,49
12	675,28	726,17	260,71	1662,16
13	716,37	795,53	221,13	1733,03
MW	**646,38**	**649,2**	**284,69**	**1580,27**
SD	**49,45**	**69,08**	**52,12**	**110,64**

Vergleichspersonen				
Nr.	**GM**	**WM**	**CSF**	**Total**
01	668,68	595,26	292,15	1556,1
02	711,28	650,79	261,21	1623,29
03	662,77	671,06	289,1	1622,93
04	778,16	673,97	204,71	1656,84
05	612,19	620,04	267,66	1499,89
06	737,05	644,59	259,69	1641,33
07	632,29	681,12	252,66	1566,07
08	592,71	575,32	304,2	1472,23
09	622,81	589,04	341,71	1553,56
10	600,79	587,34	227,68	1415,81
12	780,46	737,51	274,57	1792,55
13	739,38	866,67	335,56	1941,61
MW	**678,21**	**657,73**	**275,91**	**1611,85**
SD	**68,7**	**81,47**	**40,01**	**142,57**

Das gesamte Hirnvolumen der Kontrollgruppe war im Schnitt 31,6 ml größer (SD: 103,8 ml, p = 0,551, nicht signifikant). Die Vergleichspersonen hatten im Mittel 31,8 ml mehr graue Substanz (SD: 40 ml, p = 0,206, nicht signifikant), 8,5 ml mehr weiße Substanz (SD: 32,6 ml, p = 0,785, nicht signifikant) und 8,8 ml weniger Liquor (SD: 66,3 ml, p = 0,648, nicht signifikant).

3.1.3. VBM-Analyse im Querschnittvergleich

Analysiert wurden die Wahrscheinlichkeiten der grauen Substanz mittels eines Zwei-Stichproben-t-Tests für unabhängige Stichproben. Zwei Kontraste wurden definiert: Areale, die bei den Läufern größer als in der Kontrollgruppe sind und umgekehrt. Die Auswertung mit einem FWE-korrigierten p-Wert < 0,05 ergab keine signifikanten Cluster.

Das bedeutet, dass bezüglich der globalen und lokalen Verteilung der grauen Hirnsubstanz keine signifikanten Unterschiede im Querschnittvergleich zwischen den Gruppen der Läufer und der Kontrollen bestanden.

3.2. Längsschnittvergleich

3.2.1. Biometrische Daten der Läufer zu Beginn des Laufs

Die Gruppe mit zehn Läufern war zu Beginn des Laufs im Schnitt 48,8 Jahre alt (SD: 12,6 Jahre), im Vergleich dazu war die Teilgruppe bestehend aus sieben Läufern im Mittel 51,0 Jahre (SD: 11,4 Jahre) alt. Die verbliebene Gesamtgruppe der Läufer zu denen Daten vorlagen (n = 35) war durchschnittlich 50,4 Jahre alt (SD: 10,2 Jahre; p = 0,693 (nicht signifikant) für den Vergleich mit der Zehnergruppe; p = 0,867 (nicht signifikant) für die Gruppe mit sieben Läufern).

Die Probandengruppe mit zehn Ultramarathonläufern war im Schnitt 1,79 m lang (SD: 0,04 m) und die Teilgruppe aus sieben Läufern hatte im Mittel eine Körpergröße von 1,78 m (SD: 0,04 m). Im Durchschnitt war die Referenzgruppe (n = 35) 1,74 m lang (SD: 0,08 m; p = 0,072 (nicht signifikant) für den Vergleich mit der Gruppe bestehend aus zehn Läufern; p = 0,202 (nicht signifikant) für sieben Läufer).

Die Körpermasse der Läufer wurde einen Tag vor dem Start des TEFR bestimmt und betrug im Mittel 73,6 kg (SD: 6,6 kg) in der Zehnergruppe und 75,1 kg (SD: 6,8 kg) in der Teilgruppe mit sieben Läufern. Die Referenzgruppe (n = 35) wog durchschnittlich 69,9 kg vor dem Lauf (SD: 10,0 kg; p = 0,285 (nicht signifikant) für den Vergleich mit der Zehnergruppe; p = 0,196 (nicht signifikant) für sieben Läufer).

3.2.2. Verlauf der Körpermasse über den Beobachtungszeitraum hinweg

Im Durchschnitt wogen die zehn Läufer einen Tag vor dem Lauf 73,6 kg (SD: 6,6 kg), zum Zeitpunkt 2 70 kg (SD: 5,8 kg) und gegen Ende des Laufs bei Zeitpunkt 3 69,2 kg (SD: 5,9 kg). Die sieben Läufer wogen bei der Nachuntersuchung im Mittel 76,5 kg (SD: 6,2 kg). Einzelwerte für die Gruppe aus sieben Läufern sind ersichtlich in Tabelle 8. Die Messungen der Körpermasse über den Lauf hinweg ergaben den in Abbildung 12 ersichtlichen Verlauf.

Tabelle 8: Auflistung der gemessenen Körpermasse in Kilogramm mit Mittelwerten und Standardabweichungen (SD) für die untersuchten Teilnehmer des *Transeurope Footrace* (TEFR) 2009.

Mittelwerte und Standardabweichungen beziehen sich auf zwei Gruppen des Längsschnittvergleichs bestehend aus einer Gruppe mit zehn Läufern und einer Teilgruppe davon bestehend aus sieben Läufern.

	1 Tag vor TEFR	Zeitpunkt 2 morgens	Zeitpunkt 3 morgens	Nachuntersuchung nachmittags
Läufer 01	82,2	79,2	78,8	82,5
Läufer 02	70,2	65,9	66,3	71,2
Läufer 03	62,8	60,9	59,4	65,7
Läufer 04	79,7	73,3	72	83,1
Läufer 05	80,6	75,5	74,3	78,8
Läufer 06	64,6	65,6	63,4	
Läufer 07	74,1	69,1	68,7	76,9
Läufer 08	76,3	74,4	74,3	77,4
Läufer 09	69,9	64,4	64,6	72,4
Läufer 13	75,1	71,6	69,8	76,2
Mittelwert 10 Läufer	**73,55**	**69,99**	**69,16**	
SD 10 Läufer	**6,61**	**5,76**	**5,89**	
Mittelwert 7 Läufer	**75,13**	**71,19**	**70,54**	**76,51**
SD 7 Läufer	**6,83**	**6,27**	**6,38**	**6,2**

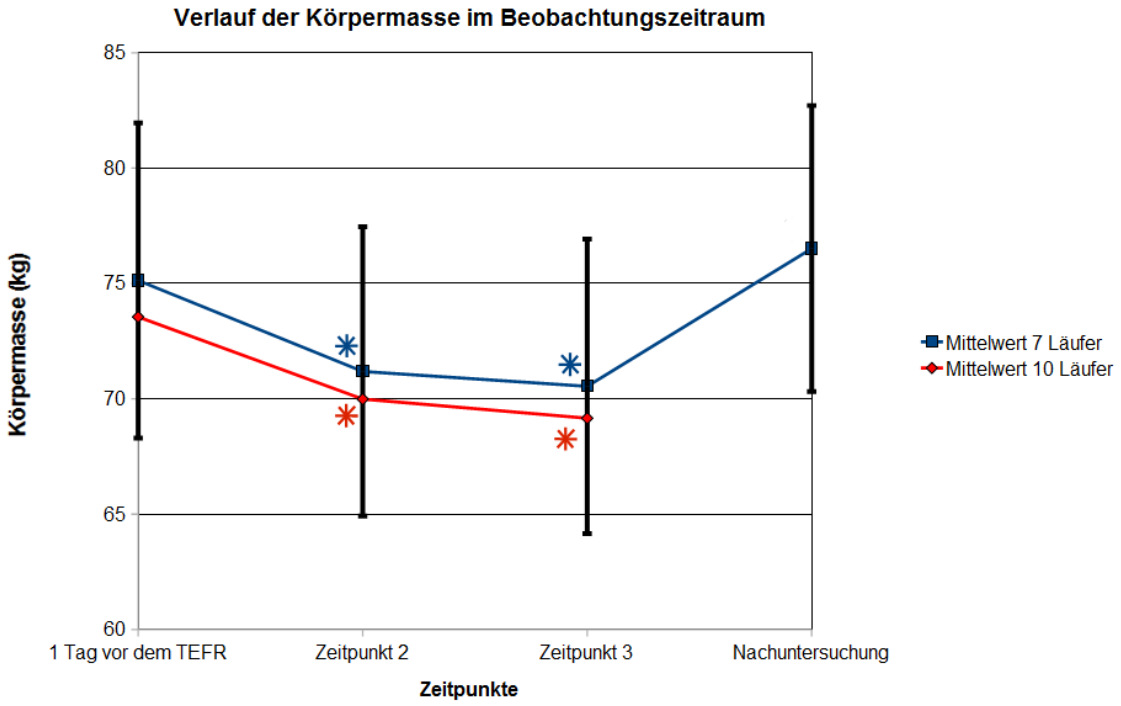


Abbildung 12: Durchschnittlicher Verlauf der Körpermasse vor, während und acht Monate nach dem *Transeurope Footrace* (TEFR) 2009.

Die rote Linie gilt für die untersuchte Gruppe bestehend aus zehn Läufern und die blaue Linie für deren Untergruppe bestehend aus sieben Läufern. Die Standardabweichung wurde angegeben für die Werte der sieben Läufer. Die Sterne in den passenden Farben stehen für signifikante Unterschiede im Vergleich zur Messung zum ersten Zeitpunkt. Auch die Gewichtszunahme von Zeitpunkt 3 nach 4 in der Gruppe aus sieben Läufern war signif kant.

Der Lauf zehrte an den zehn Ultramarathonläufern und sie verloren bis zum zweiten Zweitpunkt im Schnitt 3,6 kg (SD: 2,2 kg, $p = 0,004$, signifikant) und dann weitere 0,8 kg (SD: 0,9 kg, $p = 0,097$, nicht signifikant) vom zweiten zum dritten Zeitpunkt. Das ergibt einen Verlust von insgesamt 4,4 kg (SD: 2 kg, $p < 0,001$, signifikant) über den Lauf hinweg. Ähnlich verhielt es sich bei der Teilgruppe aus sieben Läufern (siehe Tabelle 9). Sie wogen bei der Nachbeobachtung durchschnittlich 6 kg mehr (SD: 2,8 kg, $p = 0,004$, signifikant) als zum Zeitpunkt 3. Verglichen mit der Ausgangskörpermasse ergibt dies eine Zunahme von 1,4 kg (SD: 1,8 kg, $p = 0,272$, nicht signifikant) (siehe auch Abbildung 13).

Tabelle 9: Körpermassendifferenzen der untersuchten Teilnehmer des *Transeurope Footrace* (TEFR) 2009 in Kilogramm im Vergleich zum Tag vor dem Lauf (Zeitpunkt 1, Zp1). Zeitpunkt 2 (Zp2) wurde nach etwa 2470 km und Zeitpunkt 3 (Zp3) nach circa 4000 km gemessen.

Angabe von Mittelwerten, Standardabweichungen (SD) und p-Werten der Differenzen für eine Gruppe aus zehn Läufern und deren Untergruppe bestehend aus sieben Läufern. Differenzen, deren p-Werte mit einem * versehen sind, waren signifikant.

	Differenz Zp2 und 1 Tag vor TEFR	Differenz Zp3 und Zp2	Differenz Zp3 und 1 Tag vor TEFR	Differenz Nachuntersuchung und Zp3	Differenz Nachuntersuchung und 1 Tag vor TEFR
Läufer 01	-3	-0,4	-3,4	3,7	0,3
Läufer 02	-4,3	0,4	-3,9	4,9	1
Läufer 03	-1,9	-1,5	-3,4	6,3	2,9
Läufer 04	-6,4	-1,3	-7,7	11,1	3,4
Läufer 05	-5,1	-1,2	-6,3	4,5	-1,8
Läufer 06	1	-2,2	-1,2		
Läufer 07	-5	-0,4	-5,4	8,2	2,8
Läufer 08	-1,9	-0,1	-2	3,1	1,1
Läufer 09	-5,5	0,2	-5,3		
Läufer 13	-3,5	-1,8	-5,3		
Mittelwert 10 Läufer	**-3,56**	**-0,83**	**-4,39**		
SD 10 Läufer	**2,2**	**0,89**	**1,98**		
Mittelwert 7 Läufer	**-3,94**	**-0,64**	**-4,59**	**5,97**	**1,39**
SD 7 Läufer	**1,73**	**0,7**	**1,97**	**2,83**	**1,82**
p-Wert 10 Läufer	**0,004 ***	**0,097**	**< 0,001 ***		
p-Wert 7 Läufer	**0,003 ***	**0,157**	**0,003 ***	**0,004 ***	**0,272**

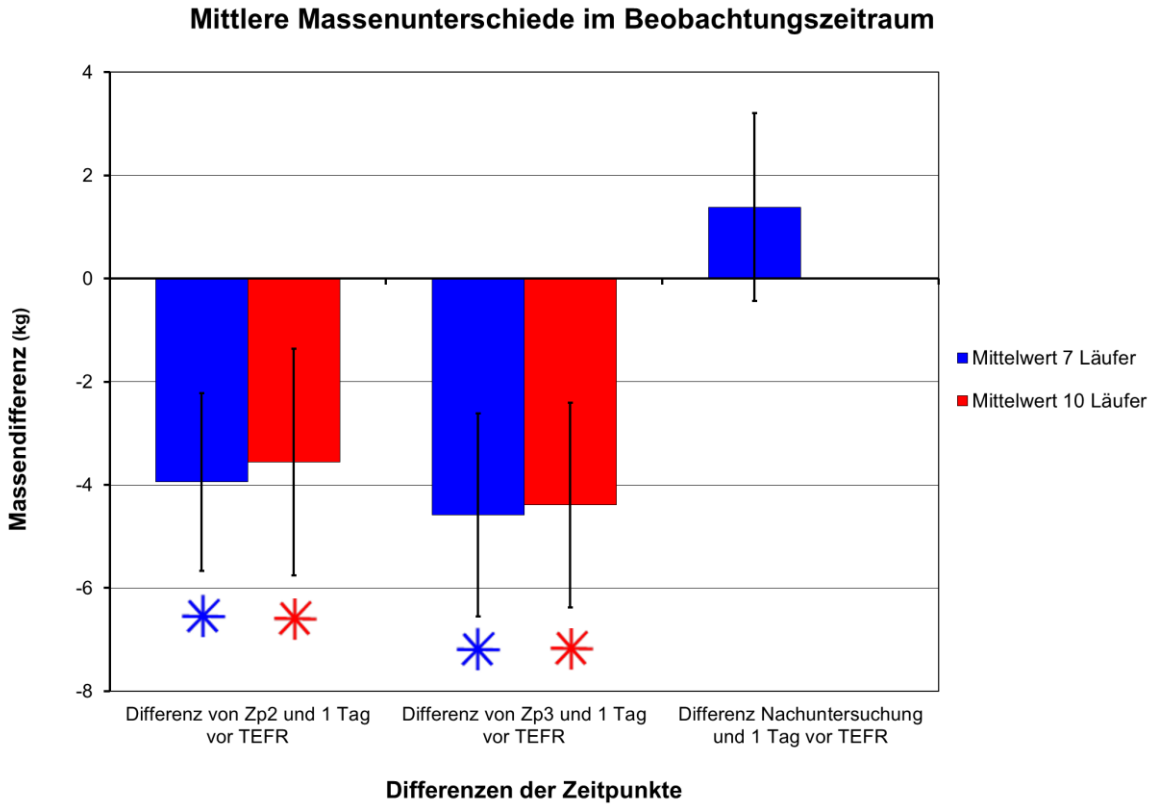


Abbildung 13: Grafische Darstellung des mittleren Körpermassenunterschieds in Kilogramm (kg) im Vergleich zur Voruntersuchung (1 Tag vor dem *Transeurope Footrace* (TEFR) 2009) mit Darstellung der Standardabweichung der mittleren Differenz. Zeitpunkt 2 (Zp2) wurde nach etwa 2470 km und Zeitpunkt 3 (Zp3) nach circa 4000 km gemessen. Die Nachuntersuchung fand etwa acht Monate nach Beendigung des Laufs statt.

Rot = Gruppe aus zehn Läufern, blau = Teilgruppe der zehn Läufer bestehend aus sieben Läufern. Sterne markieren signifikante Ergebnisse für die jeweilige Differenz mit einem $p < 0,05$ korrigiert mittels Bonferroni-Verfahren.

Die Punkte 3.2.1. bis 3.2.2. ergaben zusammengefasst keine Unterschiede in puncto Alter, Körpergröße und Körpermasse zwischen der Teilgruppe aus sieben Läufern im Vergleich zur Zehnergruppe. Beide unterschieden sich in diesen Punkten ebenfalls nicht signifikant von der Referenzgruppe aus 35 Läufern. Die Gruppe aus sieben Läufern verlor ebenso wie die Zehnergruppe signifikant an Körpermasse (ca. 4 kg) während des Laufs. Von Messzeitpunkt 3 bis zur Nachuntersuchung zeigte die Gruppe aus sieben Läufern eine signifikante mittlere Gewichtszunahme von etwa 6 kg. Sie erreichten dadurch wieder das Ausgangsgewicht (kein signifikanter Unterschied zum Gewicht vor dem Lauf).

3.2.3. Globale Hirnvolumenunterschiede der Läufer intraindividuell

Eingespeist in die statistische Analyse wurden DARTEL-normalisierte und mit 10 mm-Kernel geglättete Bilder.

Bei der frühen Messung während des Laufs (Zeitpunkt 2) hatten die zehn Ultramarathonläufer durchschnittlich 2475 km (SD: 35 km) zurückgelegt. Bei der späteren Messung gegen Ende des Laufs (Zeitpunkt 3) waren es im Durchschnitt 4001 km mit einer Standardabweichung von 63 km (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Darstellung der vier Messzeitpunkte mit deren zugehörigen mittleren Kilometerzahl und Anzahl der verfügbaren MRT-Aufnahmen. Die Angaben beziehen sich auf die zehn Läufer des Längsschnittvergleichs.

TEFR = *Transeurope Footrace 2009*

	Tage seit Beginn des TEFR (Mittelwert)	Tage seit Ende des TEFR (Mittelwert)	Durchschnitt-liche Kilometerzahl	Standard-abweichung der Kilometerzahl	Anzahl der Messungen
Zeitpunkt 1	-13				10
Zeitpunkt 2	36		2475	35	10
Zeitpunkt 3	56		4001	63	10
Zeitpunkt 4		243			7

Von jedem Läufer wurden die drei Teilvolumina sowie das Gesamtvolumen des Gehirns für jeden Zeitpunkt berechnet. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die gewonnenen Daten.

Tabelle 11: Übersicht über die Einzelwerte des Gesamtvolumens des Gehirns und der drei Teilvolumina (graue und weiße Substanz, *Liquor cerebrospinalis*) für zehn untersuchte Läufer vor, während und acht Monate nach dem *Transeurope Footrace 2009*.

Blau unterlegt sind die Werte für eine Teilgruppe aus sieben Läufern mit je vier Messzeitpunkten. Die Messung zu Zeitpunkt 1 (Zp1) fand im Schnitt 13 Tage vor dem Lauf, für Zeitpunkt 2 (Zp2) bei etwa 2475km und für Zeitpunkt 3 (Zp3) bei 4001km statt. Die Nachuntersuchung (Zp4) wurde 243 Tage (ca. 8 Monate) nach dem Zieleinlauf durchgeführt. Angaben jeweils in Milliliter. SD = Standardabweichung, n.v. = nicht vorhanden

	Läufer 01	Läufer 02	Läufer 03	Läufer 04	Läufer 05	Läufer 06	Läufer 07	Läufer 08	Läufer 09	Läufer 13	Mittel-wert (10)	SD (10)	Mittel-wert (7)	SD (7)
Gesamtvolumen des Gehirns in ml														
Zp1	1542,24	1562,29	1678,99	1703,37	1656,44	1502,48	1496,81	1541,36	1482,26	1723,67	**1588,99**	**92,14**	**1597,36**	**80,53**
Zp2	1544,12	1554,41	1665,75	1699,04	1657,62	1500,49	1497	1540,78	1473,02	1734	**1586,62**	**93,67**	**1594,1**	**78,02**
Zp3	1535,45	1556,56	1674,08	1688,55	1647,93	1496,46	1499,97	1543,15	1468,9	1732,85	**1584,39**	**93,12**	**1592,24**	**75,82**
Zp4	1544,69	1558,12	1663,2	1695,83	1652,8	n.v.	1491,88	1542,85	n.v.	n.v.			**1592,77**	**76,78**
Mittelwert	**1541,63**	**1557,85**	**1670,51**	**1696,7**	**1653,7**	**1499,81**	**1496,42**	**1542,04**	**1474,73**	**1730,17**				
SD	**4,25**	**3,33**	**7,32**	**6,25**	**4,36**	**3,07**	**3,35**	**1,15**	**6,84**	**5,66**				
Graue Substanz in ml														
Zp1	664,48	689,88	663,27	745,44	640,89	660,44	632,16	653,88	612,42	753,74	**671,66**	**46,06**	**670**	**38,08**
Zp2	620,52	655,41	657,91	703,21	616,83	651,11	593,95	652,79	598,83	704,32	**645,49**	**38,6**	**642,95**	**35,81**
Zp3	607,28	611,38	663,95	696,48	624,72	634,51	565,01	644,96	554,9	703,68	**630,69**	**49,44**	**630,54**	**42,64**
Zp4	668,26	671,1	669,43	707,12	659,11	n.v.	643,51	679,41	n.v.	n.v.			**671,13**	**19,5**
Mittelwert	**640,14**	**656,94**	**663,64**	**713,06**	**635,39**	**648,69**	**608,66**	**657,76**	**588,72**	**720,58**				
SD	**30,81**	**33,48**	**4,71**	**22,03**	**18,72**	**13,13**	**36**	**14,97**	**30,06**	**28,72**				

Fortsetzung Tabelle 11:

Weiße Substanz in ml														
Zp1	586,21	590,1	690,5	636,58	629,76	611,61	662,78	569,76	567,2	748,76	**629,33**	**58,02**	**623,67**	**44,04**
Zp2	628,7	603,9	665,45	666,28	645,63	605,51	674,18	577,07	570,52	777,16	**641,44**	**60,31**	**637,32**	**36,24**
Zp3	622,1	656,75	676,29	657,23	624,71	624,59	707,01	591,32	601,85	776,82	**653,87**	**55,58**	**647,92**	**38,45**
Zp4	588,42	598,35	670,39	670,52	606,2	n.v.	645,56	547,74	n.v.	n.v.			**618,17**	**45,82**
Mittelwert	**606,36**	**612,28**	**675,66**	**657,65**	**626,58**	**613,9**	**672,38**	**571,47**	**579,86**	**767,58**				
SD	**22,17**	**30,19**	**10,84**	**15,1**	**16,25**	**9,74**	**25,91**	**18,18**	**19,12**	**16,3**				
Liquor cerebrospinalis in ml														
Zp1	291,56	282,3	325,22	321,35	385,8	230,44	201,88	317,73	302,64	221,17	**288,01**	**56,18**	**303,69**	**55,8**
Zp2	294,9	295,09	342,39	329,56	395,15	243,86	228,88	310,92	303,67	252,52	**299,69**	**49,86**	**313,84**	**51,01**
Zp3	306,07	288,43	333,85	334,84	398,5	237,36	227,96	306,86	312,16	252,34	**299,84**	**51,44**	**313,79**	**51,86**
Zp4	288,01	288,68	323,37	318,19	387,49	n.v.	202,81	315,69	n.v.	n.v.			**303,46**	**55,39**
Mittelwert	**295,14**	**288,63**	**331,21**	**325,99**	**391,74**	**237,22**	**215,38**	**312,8**	**306,16**	**242,01**				
SD	**7,81**	**5,22**	**8,74**	**7,6**	**6,07**	**6,71**	**15,06**	**4,88**	**5,22**	**18,05**				

3.2.3.1. Totalvolumen

Das mittlere Totalvolumen aller zehn Läufer war über die Dauer des Laufs und für die Teilgruppe von sieben Läufern auch acht Monate danach konstant. Die intraindividuellen Messschwankungen waren minimal mit Standardabweichungen zwischen 1,2 und 7,3 ml (siehe Tabelle 11).

Abbildung 14 veranschaulicht die geringen Schwankungen des gemessenen Totalvolumens im Beobachtungszeitraum.

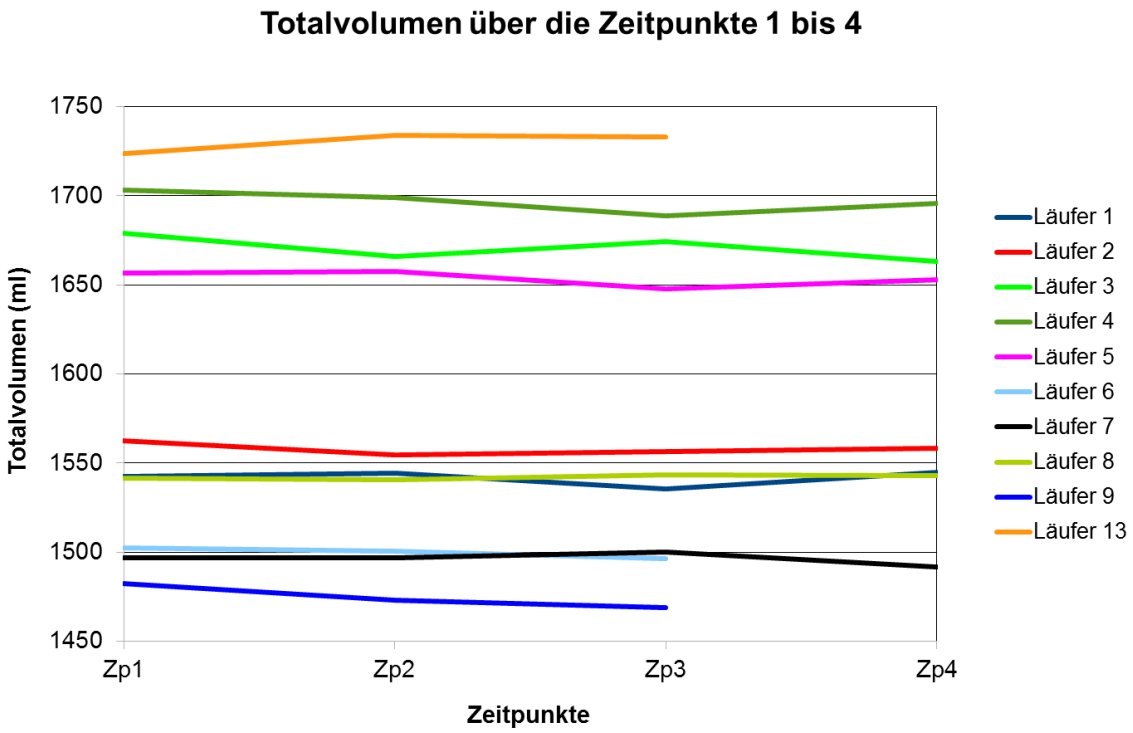


Abbildung 14: Verlauf des Totalvolumens der Gehirne von zehn beobachteten Teilnehmern des *Transeurope Footrace 2009* in Millilitern (ml).

Die Messung zu Zeitpunkt 1 (Zp1) fand im Schnitt 13 Tage vor dem Lauf, für Zeitpunkt 2 (Zp2) bei etwa 2475 km und für Zeitpunkt 3 (Zp3) bei 4001 km statt. Zeitpunkt 4 (Zp4) stellt die Nachuntersuchung etwa acht Monate nach Ende des Laufs dar.

In der Zehnergruppe ergab sich eine Differenz von 2,4 ml (SD: 6,7 ml, -0,2 %, p = 1, nicht signifikant) von Zeitpunkt 1 nach 2 und von Zeitpunkt 1 nach 3 ein Unterschied von 4,6 ml (SD: 7,4 ml, -0,3 %, p = 0,489, nicht signifikant). Ein Vergleich der Nachuntersuchung mit der Untersuchung vor dem Lauf ergab in der Gruppe mit sieben Läufern ein Minus von 4,6 ml (SD: 6,1 ml, -0,3 %, p = 0,278, nicht signifikant).

3.2.3.2. Graue Substanz

Das Volumen der grauen Substanz nahm bei den meisten Läufern über den Lauf hinweg global ab (siehe Tabelle 11). Diese Veränderung war signifikant. Die Volumenmenge erholte sich in den acht Monaten danach und kehrte wieder auf Ausgangsniveau zurück.

Abbildung 15 veranschaulicht den Verlauf der Veränderungen der grauen Substanz für jeden einzelnen Läufer im Beobachtungszeitraum.

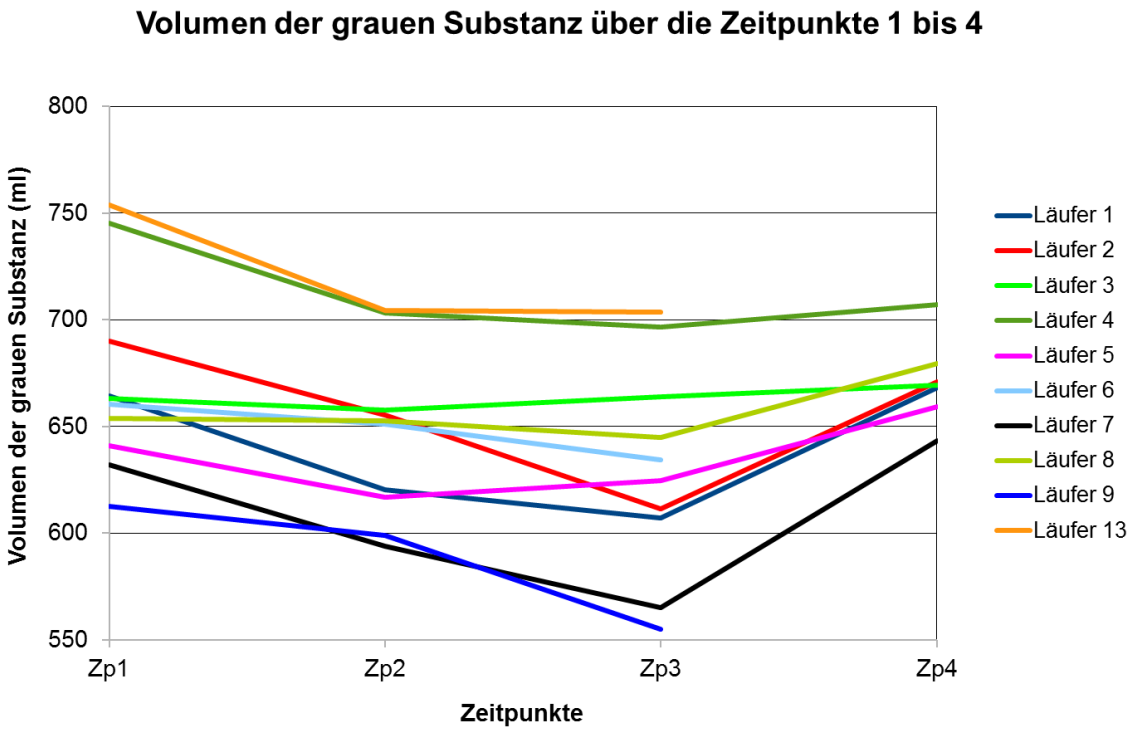


Abbildung 15: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Veränderungen des Volumens der grauen Substanz für zehn beobachtete Teilnehmer des *Transeurope Footrace 2009* in Millilitern (ml).

Die Messung zu Zeitpunkt 1 (Zp1) fand im Schnitt 13 Tage vor dem Lauf, für Zeitpunkt 2 (Zp2) bei etwa 2475 km und für Zeitpunkt 3 (Zp3) bei 4001 km statt. Zeitpunkt 4 (Zp4) stellt die Nachuntersuchung etwa acht Monate nach Ende des Laufs dar.

Vom ersten Messzeitpunkt zum Zweiten ergab sich in der Zehnergruppe eine durchschnittliche Abnahme von 26,2 ml (SD: 17,8 ml, -3,9 %, p = 0,007, signifikant) und von Zeitpunkt 1 nach 3 einen mittleren Verlust von 41 ml (SD: 26,6 ml, -6,5 %, p = 0,005, signifikant). Beim Vergleich der Nachuntersuchung mit der Untersuchung vor dem Lauf ergab sich in der Gruppe mit sieben Läufern ein

Zuwachs von 1,1 ml (SD: 22,3 ml, 0,2 %, p = 1, nicht signifikant). Tabelle 12 veranschaulicht die Werte.

Tabelle 12: Volumendifferenzen der grauen Substanz in den Gehirnen von zehn beobachteten Teilnehmern des *Transeurope Footrace 2009* in Millilitern (ml).

Die Messung zum Zeitpunkt 1 (Zp1) fand im Schnitt 13 Tage vor dem Lauf, für Zeitpunkt 2 (Zp2) bei etwa 2475 km und für Zeitpunkt 3 (Zp3) bei 4001 km statt. Zeitpunkt 4 (Zp4) stellt die Nachuntersuchung etwa acht Monate nach Ende des Laufs dar. Prozentangaben gelten für den Vergleich von mittlerem Volumen der grauen Substanz von zehn (Zp 2-1 und Zp 3-1) beziehungsweise sieben Läufern (Zp 4-1) zur Referenz (= Zeitpunkt 1). Differenzen, deren p-Werte mit einem * versehen sind, waren signifikant.
MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n.v. = nicht vorhanden

	Zp 2-1 in ml	Zp 3-1 in ml	Zp 4-1 in ml
Läufer 01	-43,96	-57,2	3,78
Läufer 02	-34,47	-78,5	-18,78
Läufer 03	-5,36	0,68	6,16
Läufer 04	-42,23	-48,96	-38,32
Läufer 05	-24,06	-16,17	18,22
Läufer 06	-9,33	-25,93	n.v.
Läufer 07	-38,21	-67,15	11,35
Läufer 08	-1,09	-8,92	25,53
Läufer 09	-13,59	-57,52	n.v.
Läufer 13	-49,42	-50,06	n.v.
MW in ml	**-26,17**	**-40,97**	**1,13**
SD in ml	**17,76**	**26,63**	**22,27**
Prozent	**-3,9**	**-6,5**	**-0,2**
p-Wert	**0,007 ***	**0,005 ***	**1**

3.2.3.2.1. Gemeinsame Betrachtung von grauer Substanz und Körpermasse

Die Körpermasse der Probanden und das Volumen an grauer Substanz ihrer Gehirne zeigten einen gleichsinnigen Verlauf über den Beobachtungszeitraum hinweg (siehe Abbildung 16). Die Werte (Mittelwerte und Standardabweichungen) sind in den Tabellen 8 und 11 einsehbar.

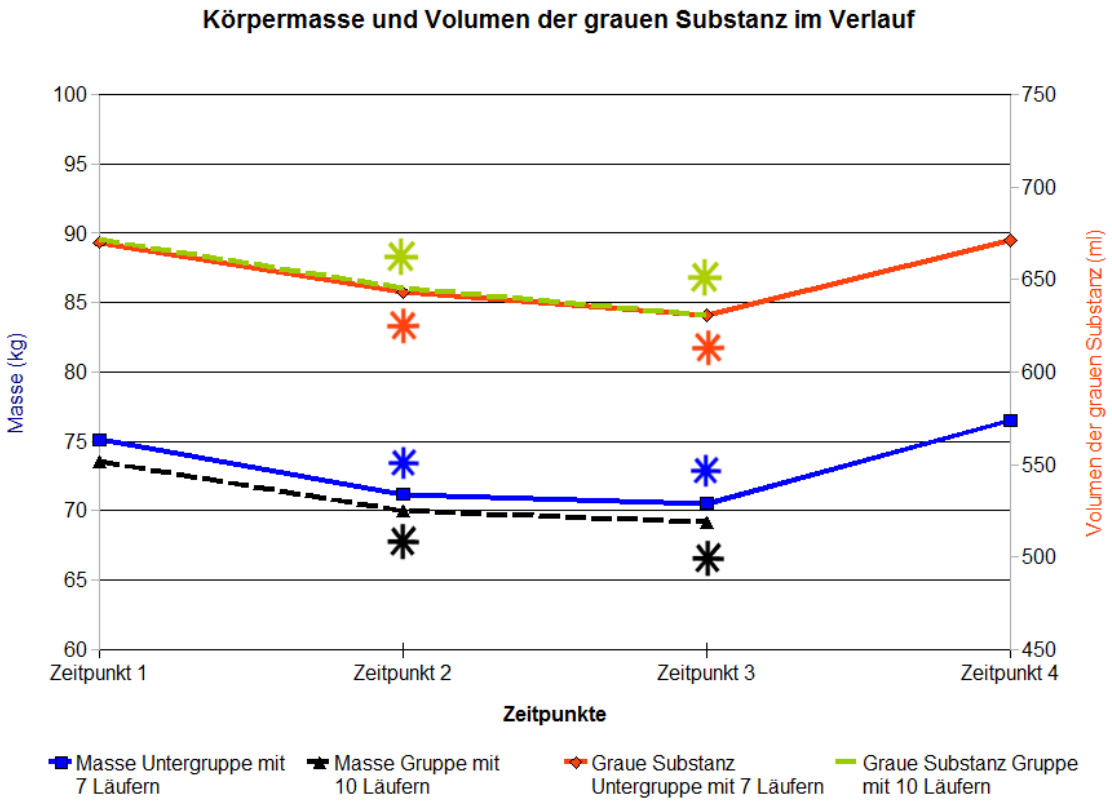


Abbildung 16: Verlauf von Körpermasse und Volumen der grauen Substanz für zehn Teilnehmer des *Transeurope Footrace 2009* und eine Untergruppe der zehn bestehend aus sieben Läufern.

Die Messung zum Zeitpunkt 1 (Zp1) fand im Schnitt 13 Tage vor dem Lauf, für Zeitpunkt 2 (Zp2) bei etwa 2475 km und für Zeitpunkt 3 (Zp3) bei 4001 km statt. Zeitpunkt 4 (Zp4) stellt die Nachuntersuchung etwa acht Monate nach Ende des Laufs dar. Sterne markieren signifikante Unterschiede im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt für $p < 0,05$ korrigiert mittels Bonferroni-Verfahren.

Die Abnahme vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt war für die Körpermasse (sieben Läufer: $p = 0,003$, zehn Läufer: $p = 0,004$) und das Volumen der grauen Substanz (sieben Läufer: $p = 0,020$, zehn Läufer: $p = 0,007$) signifikant.

Für den Unterschied von Zeitpunkt 1 und 3 ergab sich bei der Körpermasse ein p-Wert = 0,003 (signifikant) bei sieben Läufern und ein $p < 0,001$ (signifikant) bei zehn Läufern. Das Volumen der grauen Substanz nahm mit einem $p = 0,046$ für sieben Läufer und einem p-Wert von 0,005 bei zehn Läufern ebenfalls signifikant ab.

Beim Vergleich von Vor- und Nachuntersuchung zeigte sich für die Körpermasse der Gruppe mit sieben Läufern ein p-Wert von 0,272 (nicht signifikant). Das

Volumen der grauen Substanz unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Messzeitpunkten (für sieben Läufer: p = 1, nicht signifikant).

3.2.3.3. Weiße Substanz

Die Menge an weißer Substanz nahm im Mittel über den Lauf hinweg leicht zu (siehe Tabelle 11). Diese Veränderung war allerdings nicht signifikant.

Abbildung 17 zeigt die Veränderungen der weißen Substanz für jeden einzelnen Läufer im Beobachtungszeitraum.

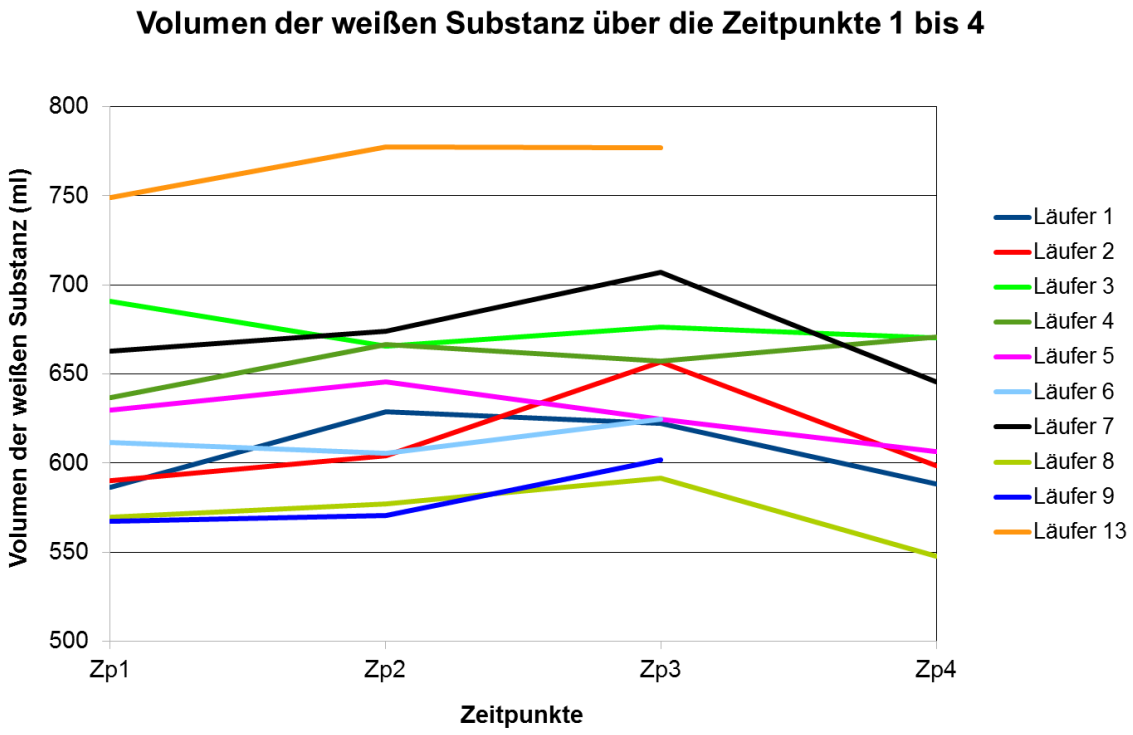


Abbildung 17: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Veränderungen des Volumens der weißen Substanz für zehn beobachtete Teilnehmer des *Transeurope Footrace 2009* in Millilitern (ml).

Die Messung zu Zeitpunkt 1 (Zp1) fand im Schnitt 13 Tage vor dem Lauf für Zeitpunkt 2 (Zp2) bei etwa 2475 km und für Zeitpunkt 3 (Zp3) bei 4001 km statt. Zeitpunkt 4 (Zp4) stellt die Nachuntersuchung etwa acht Monate nach Ende des Laufs dar.

Von Zeitpunkt 1 nach 2 ergab sich in der Zehnergruppe eine durchschnittliche Differenz von 12,1 ml (SD: 19,2 ml, 1,9 %, p = 0,465, nicht signifikant) und von Zeitpunkt 1 nach 3 einen Unterschied von 24,5 ml (SD: 23,4 ml, 3,9 %, p = 0,054, nicht signifikant). Betrachtet man die Nachuntersuchung im Vergleich zur Untersuchung vor dem Lauf ergab sich in der Gruppe mit sieben Läufern eine

Abnahme um 5,5 ml (SD: 21,4 ml, -0,9 %, p = 1, nicht signifikant). Die Werte sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Volumendifferenzen der weißen Substanz in den Gehirnen von zehn beobachteten Teilnehmern des *Transeurope Footrace 2009* in Millilitern (ml).

Die Messung zum Zeitpunkt 1 (Zp1) fand im Schnitt 13 Tage vor dem Lauf, für Zeitpunkt 2 (Zp2) bei etwa 2475 km und für Zeitpunkt 3 (Zp3) bei 4001 km statt. Zeitpunkt 4 (Zp4) stellt die Nachuntersuchung etwa acht Monate nach Ende des Laufs dar. Prozentangaben gelten für den Vergleich von mittlerem Volumen der weißen Substanz von zehn (Zp 2-1 und Zp 3-1) beziehungsweise sieben Läufern (Zp 4-1) zur Referenz (= Zeitpunkt 1).
MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n.v. = nicht vorhanden

	Zp 2-1 in ml	Zp 3-1 in ml	Zp 4-1 in ml
Läufer 01	42,49	35,89	2,21
Läufer 02	13,8	66,65	8,25
Läufer 03	-25,05	-14,21	-20,11
Läufer 04	29,7	20,65	33,94
Läufer 05	15,87	-5,05	-23,56
Läufer 06	-6,1	12,98	n.v.
Läufer 07	11,4	44,23	-17,22
Läufer 08	7,31	21,56	-22,02
Läufer 09	3,32	34,65	n.v.
Läufer 13	28,4	28,06	n.v.
MW in ml	**12,11**	**24,54**	**-5,5**
SD in ml	**19,23**	**23,43**	**21,42**
Prozent	**1,9**	**3,9**	**-0,9**
p-Werte	**0,465**	**0,054**	**1**

3.2.3.4. Liquor cerebrospinalis

Das mittlere Liquorvolumen der Läufer nahm zu Beginn des Laufs leicht zu und war nach acht Monaten unverändert zur Voruntersuchung (siehe Tabelle 11). Diese Veränderungen waren nicht signifikant.

Abbildung 18 zeigt den Verlauf des gemessenen Liquorvolumens im Beobachtungszeitraum.

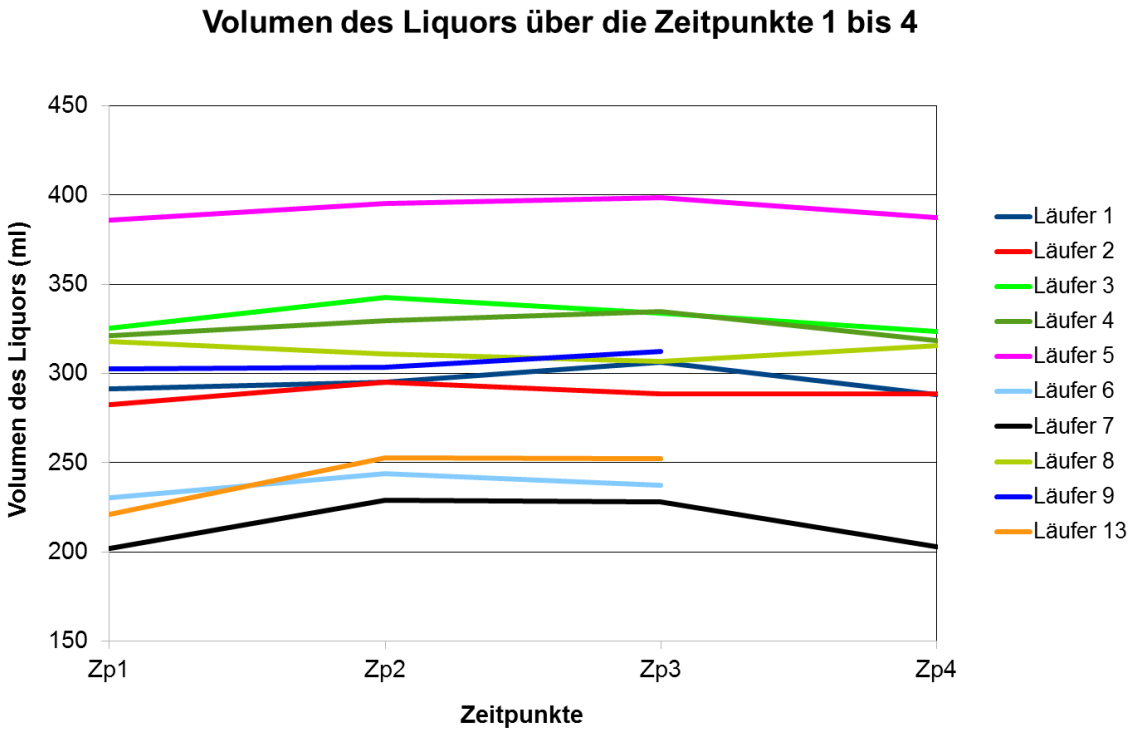


Abbildung 18: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Veränderungen des Volumens *des Liquor cerebrospinalis* für zehn beobachtete Teilnehmer des *Transeurope Footrace 2009* in Millilitern (ml).

Die Messung zu Zeitpunkt 1 (Zp1) fand im Schnitt 13 Tage vor dem Lauf, für Zeitpunkt 2 (Zp2) bei etwa 2475 km und für Zeitpunkt 3 (Zp3) bei 4001 km statt. Zeitpunkt 4 (Zp4) stellt die Nachuntersuchung etwa acht Monate nach Ende des Laufs dar.

Vom ersten zum zweiten Zeitpunkt ergab sich in der Zehnergruppe eine durchschnittliche Zunahme um 11,7 ml (SD: 11,5 ml, 4,1 %, p = 0,065, nicht signifikant) und von Zeitpunkt 1 nach 3 ein etwa gleichgroßer Zuwachs von 11,8 ml (SD: 11,4 ml, 4,1 %, p = 0,054, nicht signifikant). Betrachtet man die Nachuntersuchung im Vergleich zur Untersuchung vor dem Lauf ergab sich in der Gruppe mit sieben Läufern eine minimale Abnahme von 0,2 ml (SD: 3,5 ml, -0,1 %, p = 1, nicht signifikant). Eine Übersicht gibt Tabelle 14.

Tabelle 14: Volumendifferenzen des *Liquor cerebrospinalis* in den Gehirnen von zehn beobachteten Teilnehmern des *Transeurope Footrace 2009* in Millilitern (ml).

Die Messung zum Zeitpunkt 1 (Zp1) fand im Schnitt 13 Tage vor dem Lauf, für Zeitpunkt 2 (Zp2) bei etwa 2475 km und für Zeitpunkt 3 (Zp3) bei 4001 km statt. Zeitpunkt 4 (Zp4) stellt die Nachuntersuchung etwa acht Monate nach Ende des Laufs dar. Prozentangaben gelten für den Vergleich von mittlerem Liquorvolumen von zehn (Zp 2-1 und Zp 3-1) beziehungsweise sieben Läufern (Zp 4-1) zur Referenz (=Zeitpunkt 1).
MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n.v. = nicht vorhanden

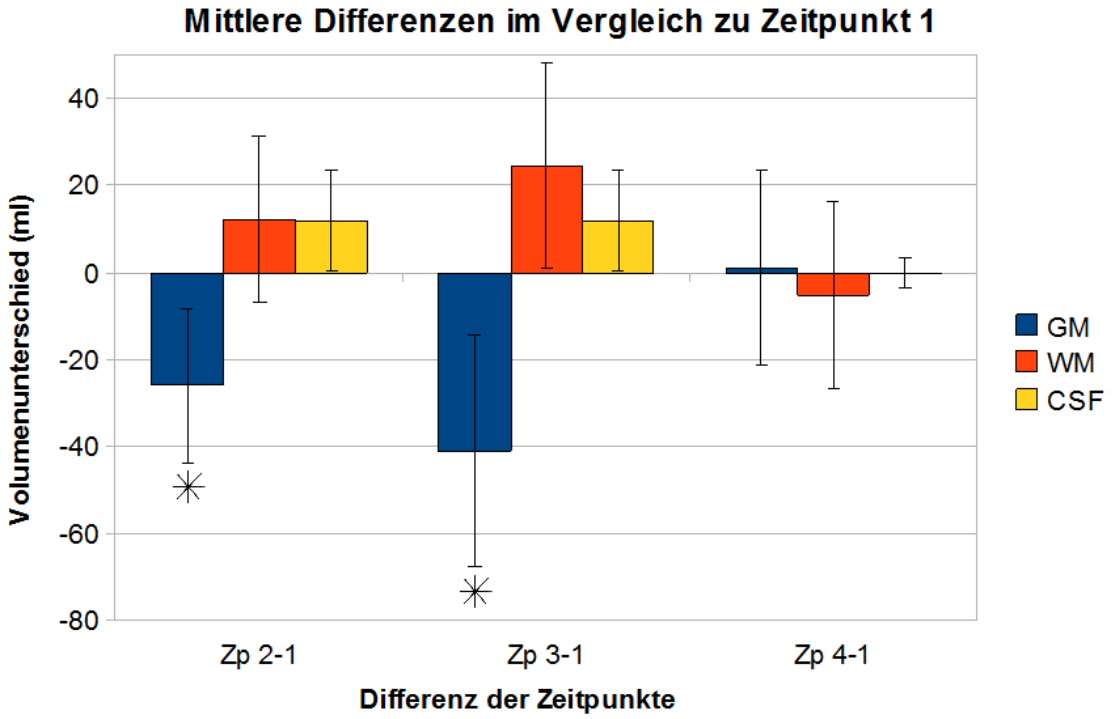
	Zp 2-1 in ml	Zp 3-1 in ml	Zp 4-1 in ml
Läufer 01	3,34	14,51	-3,55
Läufer 02	12,79	6,13	6,38
Läufer 03	17,17	8,63	-1,85
Läufer 04	8,21	13,49	-3,16
Läufer 05	9,35	12,7	1,69
Läufer 06	13,42	6,92	n.v.
Läufer 07	27	26,08	0,93
Läufer 08	-6,81	-10,87	-2,04
Läufer 09	1,03	9,52	n.v.
Läufer 13	31,35	31,17	n.v.
MW in ml	**11,69**	**11,83**	**-0,23**
SD in ml	**11,54**	**11,43**	**3,52**
Prozent	**4,1**	**4,1**	**-0,1**
p-Werte	**0,065**	**0,054**	**1**

3.2.3.5. Zusammenfassung der Volumenveränderungen im Beobachtungszeitraum

Die Zahlen und Abbildungen zum Gesamthirnvolumen machen deutlich, dass es nur sehr geringe Schwankungen im Bereich weniger Milliliter bei der durchgeführten Messung gab. Das Volumen der grauen Substanz nahm über die Dauer des Transeuropalaufs global signifikant ab und stieg dann wieder auf das Ausgangsniveau. Die Menge an weißer Substanz stieg erst gegen Ende des Laufs, allerdings nicht signifikant. Das Volumen des Liquors nahm während des ersten Teils des Laufs zu und blieb dann konstant, war aber am Ende wieder genauso groß wie zu Beginn. Die Veränderungen des *Liquor cerebrospinalis* waren ebenfalls nicht signifikant. Mittlere Veränderungen siehe Abbildung 19.

Abbildung 19: Volumenunterschiede in Millilitern (ml) zwischen den Zeitpunkten 2 und 1, 3 und 1 (Daten von zehn Läufern) sowie 4 und 1 (Daten einer Teilgruppe von sieben Läufern) für *Liquor cerebrospinalis* (CSF), graue und weiße Substanz (GM und WM) als Mittelwerte mit dazugehörigen Standardabweichungen.

Die Messung zum Zeitpunkt 1 (Zp1) fand im Schnitt 13 Tage vor dem Lauf, für Zeitpunkt 2 (Zp2) bei etwa 2475 km und für Zeitpunkt 3 (Zp3) bei 4001 km statt. Zeitpunkt 4 (Zp4) stellt die Nachuntersuchung etwa acht Monate nach Ende des Laufs dar. Sterne markieren Differenzen, welche signifikant für p-Werte < 0,05 korrigiert für multiples Testen mittels Bonferoni-Verfahren waren.



3.2.4. Lokale VBM-Analyse aller Läufer mit Daten vom ersten bis dritten Zeitpunkt

Das „*flexible factorial*“-Modell mit zehn Läufern à drei Zeitpunkten ergab unter Anwendung der Signifikanzschwelle von $p < 0,05$ korrigiert für multiples Testen (FWE) eine Reihe von signifikanten Arealen (siehe Tabelle 15). Bei der Betrachtung der linearen Abnahme vom ersten zum dritten Messzeitpunkt wurde die unter 2.4.2.3. beschriebene Maskierung verwendet.

Tabelle 15: Übersicht über die Hirnareale, die bei zehn Ultramarathonläufern von Messzeitpunkt 1 (im Schnitt zwei Wochen vor dem Lauf) bis Messzeitpunkt 3 gegen Ende des Laufs (4001 km) linear kleiner geworden sind.

Die Signifikanzschwelle lag bei $p < 0,05$ korrigiert für multiples Testen. Eine Maskierung erfolgte mit „Zp1 größer Zp2" und „Zp2 größer Zp3" bei einer Schwelle von $p < 0,0005$. Absoluter Grenzwert für graue Substanz war 0,2. Keine Verwendung einer Kovariate. Die Clustergröße wurde auf mindestens 15 Voxel festgesetzt.
BA = Brodmann-Areal; ACC = Anteriorer Gyrus cinguli; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex; Ncl. = Nucleus

Funktionelle Region	Anatomische Lokalisation	Seite	BA	x	y	z	z-Wert	Cluster-größe
Bilateraler temporaler Cortex und Parietallappen	Gyrus temporalis medius Gyrus temporalis medius und inferior Gyrus temporalis superior	Rechts	21 37 22	51 45 54	-43 -62 -39	7 2 1	6,60 6,35 6,35	1399
	Gyrus temporalis superior und inferiore Teile des Parietallappens	Rechts	42, 40	56	-30	19	5,73	30
	Gyrus temporalis medius	Links	21 21 21	-56 -53 -48	-29 -37 -42	-7 -5 0	5,59 5,39 5,39	160
	Gyrus temporalis inferior	Links	20	-34	-19	-28	5,69	84
Bilateraler parieto-okzipitaler Cortex	Gyrus angularis Precuneus	Rechts	39 19	46 32	-51 -68	33 34	6,07 5,47	463
	Precuneus	Rechts	7 7 19	14 8 15	-68 -72 -81	41 45 38	5,51 5,51 5,42	221
	Precuneus Gyrus angularis Precuneus	Links	19 39 7	-40 -48 -24	-71 -62 -73	38 34 43	5,96 5,29 5,08	210
	Precuneus	Links	7	-15	-75	48	5,20	37
	Gyrus lingualis	Links	18	-15	-85	-9	5,12	22
Bilateraler ACC/ genualer cingulärer Cortex und benachbarter medialer präfrontaler Cortex	Gyrus cinguli	Links Links Rechts	24 24 24	-3 -7 1	4 1 -3	26 34 31	6,15 5,96 5,68	738
	Gyrus cinguli	Rechts	31	1	-27	35	5,16	25
	Gyrus frontalis superior	Links	8	-3	39	46	5,43	29
	Gyrus frontalis superior	Rechts	9	27	51	29	5,81	54
	Gyrus frontalis medialis	Links	10, 11	-3	44	-11	5,13	17
Rechter Caudatuskopf	Ncl. caudatus Ncl. caudatus Anteriorer Gyrus cinguli	Rechts	Cauda-tuskopf Cauda-tuskopf 24	13 6 5	12 7 27	0 3 -4	5,50 5,42 5,36	486

Im Vergleich zur Voruntersuchung wurden bei 4001 km zwei insgesamt 1429 Voxel große Cluster im rechten *Gyrus temporalis superior, medius* und *inferior*, welche Brodmann-Areal 21, 22, 37, 40 und 42 beinhalten, kleiner. Im gleichen

Zeitraum schrumpfte ein 160 Voxel großes Areal im linken *Gyrus temporalis medius*, welches ebenfalls Brodmann-Areal 21 beherbergt. Es zeigte sich außerdem eine Verkleinerung des bilateralen parietookzipitalen Cortex mit den Brodmann-Arealen 39, 19 und 7 sowie im linken *Gyrus lingualis* (Brodmann-Areal 18). Im Bereich des *Gyrus cinguli* schrumpften vor allem anteriore Anteile mit Ausläufern in den *Gyrus frontalis superior* und *medialis*. Dort liegen die Brodmann-Areale 24, 31, 8 bis 10. Die Brodmann-Areale 9, 10 und 11 sind Teil des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC). In unmittelbarer Nähe nahm der rechte Caudatuskopf mit dem angrenzenden Brodmann-Areal 24 linear ab. Außerdem zeigte sich im linken *Hippocampus* im Bereich des *Uncus* (Brodmann-Areal 20) eine Abnahme der grauen Substanz. Eine anatomische Übersicht gibt Abbildung 20.

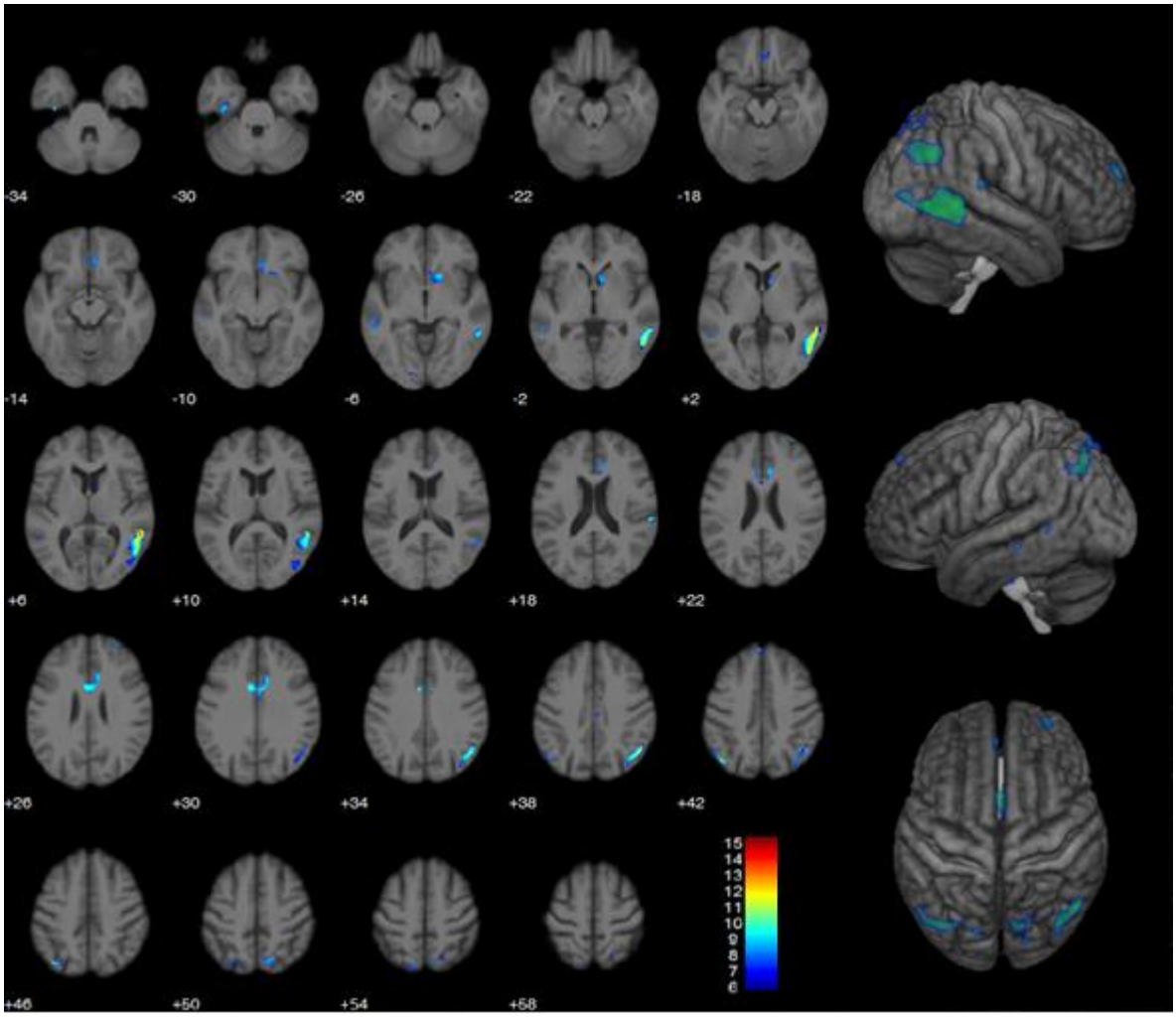


Abbildung 20: Transversale Schnitte (Abstand: 4 mm) und dreidimensionale Darstellung (Ansicht von rechts, links und oben) der Hirnareale aus der regionalen Analyse mittels voxelbasierter Morphometrie.

Betrachtet wurden die Daten von zehn Ultramarathonteilnehmern mit einem Vergleich von Arealen, die zum Zeitpunkt 1 (etwa zwei Wochen vor Beginn des *Transeurope Footrace 2009*) größer als zum Zeitpunkt 3 (nach 4001 km) waren. Die Signifikanzschwelle lag bei $p < 0,05$ korrigiert für multiples Testen. Eine Maskierung erfolgte mit „Zeitpunkt 1 größer Zeitpunkt 2“ und „Zeitpunkt 2 größer Zeitpunkt 3“ bei einer Schwelle von $p < 0,0005$. Absoluter Grenzwert für die graue Substanz war 0,2. Keine Verwendung einer Kovariate. Die Clustergröße wurde auf mindestens 15 Voxel festgesetzt. Die Skala unten rechts zeigt die T-Werte der Areale in den transversalen Schnitten mit ihrer zugehörigen Farbe an.

Die Betrachtung der linearen Zunahme zwischen Zeitpunkt 1 und 3 ergab mit und ohne Maskierung keine signifikanten Cluster für $p < 0,05$ korrigiert für multiples Testen.

3.2.5. Lokale VBM-Analyse aller Läufer mit Daten vom ersten bis vierten Zeitpunkt

Vor der Analyse der Daten aus der Teilgruppe mit sieben Läufern wurde überprüft, ob diese die Gruppe aus zehn Läufern gleichsinnig repräsentiert.

3.2.5.1. Repräsentativität

Es wurde zunächst mit den Daten von Zeitpunkt 1 der Zehnergruppe und den gleichen Daten von der Gruppe aus sieben Läufern mittels VBM-Analyse ein Zweistichproben-t-Test berechnet. Hierbei wurde methodisch gleich vorgegangen wie im Vergleich von Läufern und Normalsportlichen.

Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für $p < 0,05$ FWE.

Als weiterer Schritt wurde dann im „*flexible factorial*"-Modell der sieben Läufer der gleiche Kontrast wie im Modell der zehn Läufer (maskierte lineare Abnahme von Zeitpunkt 1 nach 3) berechnet, um die Vergleichbarkeit der VBM-Analysen zu beleuchten. Die gewonnenen Areale sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Übersicht über die Hirnareale, die bei sieben Teilnehmern des *Transeurope Footrace 2009* von Messzeitpunkt 1 (im Schnitt zwei Wochen vor dem Lauf) bis 4001 km (Messzeitpunkt 3 gegen Ende des Laufs) linear kleiner geworden sind.

Die Signifikanzschwelle lag bei $p < 0,05$ korrigiert für multiples Testen. Eine Maskierung erfolgte mit „Zp1 größer Zp2" und „Zp2 größer Zp3" bei einer Schwelle von $p < 0,005$. Absoluter Grenzwert für graue Substanz war 0,2. Es kam zur Anwendung einer Kovariate für unterschiedliche Scanner. Die Clustergröße wurde auf mindestens 15 Voxel festgesetzt. BA = Brodmann-Areal; ACC = Anteriorer cingulärer Cortex

Funktionelle Region	Anatomische Lokalisation	Seite	BA	x	y	z	z-Wert	Cluster-größe
Bilateral Gyrus temporalis medius und superior (posteriore Anteile)	Gyrus temporalis medius	Rechts	21 37 21	48 46 56	-42 -62 -41	7 2 2	5,86 5,59 5,56	617
	Gyrus temporalis superior	Rechts	38	44	19	-14	5,21	17
	Gyrus temporalis medius	Links	21	-50	-30	-7	5,19	38
Bilateraler parietookzipi-taler Cortex	Gyrus angularis	Rechts	39	46 35	-59 -68	33 31	6,1 4,97	339
	Precuneus	Links	19	-40	-71	38	5,36	98
linker ACC und benachbarter medialer präfrontaler Cortex	Gyrus cinguli	Links	24	-9	1	34	5,53	43
	Gyrus frontalis medius	Rechts	46	51 46	23 26	26 33	5,53 4,89	54
	Gyrus frontalis superior	Rechts	9	34	27	46	4,93	16

Bilateral zeigte sich eine lineare Abnahme im Bereich des *Gyrus temporalis medius* (Brodmann-Areale 21 (bilateral) und 37 (rechts)) sowie im rechten *Gyrus temporalis superior* (Brodmann-Areal 38). Weiter dorsal nahm im linken *Precuneus* das Brodmann-Areal 19 und im rechten *Gyrus angularis* das Brodmann-Areal 39 konstant über den Lauf hinweg ab. Anteile des linken *Gyrus cinguli*, das Brodmann-Areal 24 umfassend, nahmen ebenfalls ab. In den rechtseitigen *Gyri frontales medius* und *superior* wurden die Areale 9 und 46 kleiner. Abbildung 21 dient der Übersicht über die beschriebenen Areale.

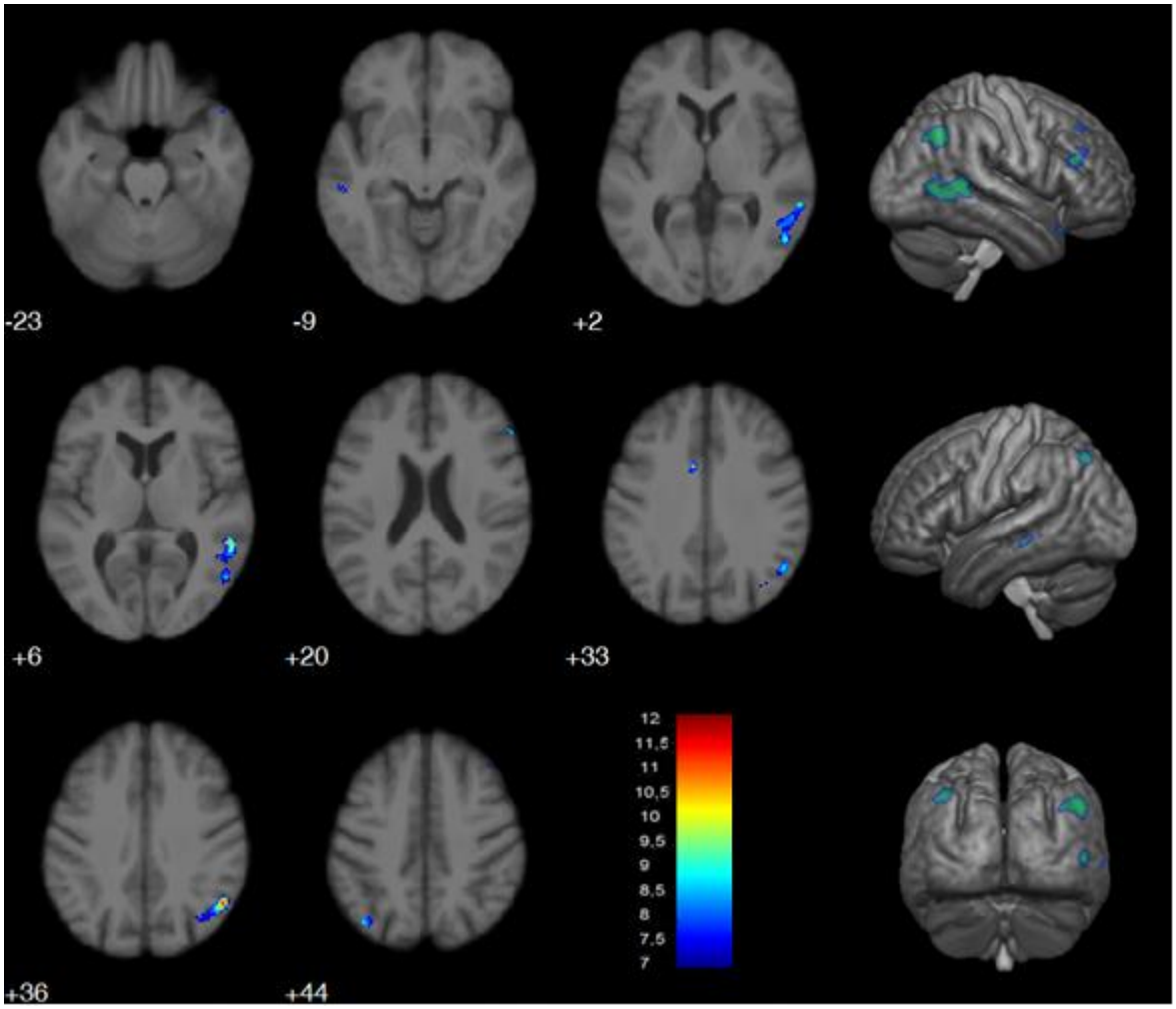


Abbildung 21: Transversale Schnitte und dreidimensionale Darstellung (rechts, links und *dorsal*) der Hirnareale aus der Analyse mittels voxelbasierter Morphometrie.

Betrachtet wurden die Daten von sieben Ultramarathonteilnehmern mit einem Vergleich von Zeitpunkt 1 (etwa zwei Wochen vor Beginn des *Transeurope Footrace 2009*) größer Zeitpunkt 3 (nach 4001 km). Die Signif kanzschwelle lag bei $p < 0,05$ korrigiert für multiples Testen. Eine Maskierung erfolgte mit „Zp1 größer Zp2“ und „Zp2 größer Zp3“ bei einer Schwelle von $p < 0,005$. Absoluter Grenzwert für graue Substanz war 0,2. Es kam zur Anwendung einer Kovariate für unterschiedliche Scanner. Die Clustergröße wurde auf mindestens 15 Voxel festgesetzt. Die Skala unten 2. Feld von rechts zeigt die T-Werte der Areale in den transversalen Schnitten mit ihrer zugehörigen Farbe an.

3.2.5.2. Zunahme von Zeitpunkt 3 nach 4 – Erholung nach Beendigung des Laufs

Bei gegebener Repräsentativität wurde die lokale Erholung der grauen Substanz nach Beendigung des Laufs mittels VBM-Analyse beleuchtet. Acht Monate nach dem Lauf ergab sich eine lineare Zunahme im Vergleich zum dritten Messzeitpunkt für die in Tabelle 17 aufgeführten Areale ($p < 0,05$ FWE, ohne Maskierung).

Tabelle 17: Übersicht über Hirnareale, die bei sieben Teilnehmern am *Transeurope Footrace 2009* von Messzeitpunkt 3 (4001 km) bis zur Nachuntersuchung (ca. acht Monate nach Ende des Laufs) linear größer geworden sind.

Die Signifikanzschwelle lag bei $p < 0,05$ korrigiert für multiples Testen. Eine Maskierung erfolgte nicht. Absoluter Grenzwert für graue Substanz war 0,2. Es wurde eine Kovariate für unterschiedliche Scanner verwendet. Die Clustergröße wurde auf mindestens 15 Voxel festgesetzt.
BA = Brodmann-Areal; ACC = Anteriorer cingulärer Cortex; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex; SMA = supplementär motorische Rinde

Funktionelle Region	Anatomische Lokalisation	Seite	BA	x	y	z	z-Wert	Cluster-größe
Bilateral Gyrus temporalis superior und medius und parietookzipi-taler Cortex	Gyrus angularis Gyrus temporalis superior Gyrus temporalis medius	Rechts	39 22 21, 37	45 48 46	-59 -42 -62	33 7 2	6,61 6,26 6,19	4656
	Gyrus temporalis medius	Links	21	-50 -53 -56	-30 -42 -49	-8 0 1	6,01 5,51 5,3	1378
	Precuneus Gyrus angularis	Links	19 39	-38 -49	-71 -62	38 31	5,97 5,15	761
	Gyrus temporalis superior	Rechts	22	59 58	-1 -6	-5 -11	5,24 4,87	59
	Cuneus	Links	19	-12	-87	31	5,18	59
Bilateraler ACC und benachbarter medialer frontaler Cortex	Gyrus cinguli	Links Links Rechts	24	-9 -3 4	1 -7 -2	34 31 31	5,83 5,43 5,07	332
	Anteriorer Gyrus cinguli	Links	24	-8	29	-7	5,71	297
	Gyrus cinguli	Rechts	24	9 6	12 6	33 29	4,98 4,84	29
	Gyrus frontalis medius	Rechts	10	29 37	48 46	29 26	5,58 4,9	82
	Gyrus frontalis medialis Gyrus frontalis superior	Links	8	-4 -3	32 38	40 47	5,44 4,89	86
	Gyrus frontalis medius	Rechts	8	37	22	46	5,07	36
bilateraler Caudatuskopf	Anteriorer Gyrus cinguli Nucleus caudatus	Rechts	24 Caudatus-kopf	7 12	24 15	-6 -1	6,33 5,63	1340

Fortsetzung Tabelle 17:

	Nucleus caudatus	Links	Caudatus-kopf	-4	12	1	4,96	25
Temporalpol	Gyrus temporalis superior Gyrus temporalis superior Gyrus temporalis medius	Rechts	38 22 38	44 54 49	19 12 15	-14 -5 -22	6,01 5,93 5,81	462
	Gyrus temporalis superior	Rechts	38	38	20	-30	5,33	47
DLPFC	Gyrus frontalis inferior	Rechts	45	51 46 54	34 41 28	8 13 8	5,8 5,78 5,75	354
Region um den Hippocampus	Area entorhinalis	Links	28	-28	5	-34	5,65	74
	Gyrus parahippocampalis Gyrus temporalis inferior	Links	36 20	-34 -41	-22 -15	-25 -36	5,18 4,82	81
	Gyrus fusiformis	Links	36	-31	-31	-23	5,01	19
	Gyrus fusiformis	Links	37	-32	-38	-11	5	62
SMA	Gyrus precentralis	Rechts	6	60	-9	18	4,99	21

Bilateral erholten sich Areale im *Gyrus temporalis medius* und *superior* (Brodmann-Areale 21 (bilateral), 22 und 37 (rechts)) sowie links die weiter *dorsal* gelegenen Areale 19 (Cuneus und Precuneus) und rechts Brodmann-Areal 39 (Gyrus angularis). Im bilateralen cingulären Cortex sowie benachbarten Anteilen des *Ncl. caudatus* und medialen frontalen Cortex erholten sich die Brodmann-Areale 8, 10 (rechts), 24 und der Caudatuskopf. Am rechten Temporalpol vergrößerte sich ein Cluster mit insgesamt 509 Voxel, welches die Brodmann-Areale 22 und 38 beherbergt. Rechts wurde das Brodmann-Areal 45 größer. Im Bereich um den linken *Hippocampus* und *Gyrus fusiformis* erholten sich Brodmann-Areal 20, 28, 36 und 37. Ebenfalls eine Vergrößerung zeigte ein Cluster im rechten *Gyrus precentralis* (Brodmann-Areal 6), welches zum supplementär motorischen Cortex gehört. Abbildung 22 dient der Übersicht über die beschriebenen Areale.

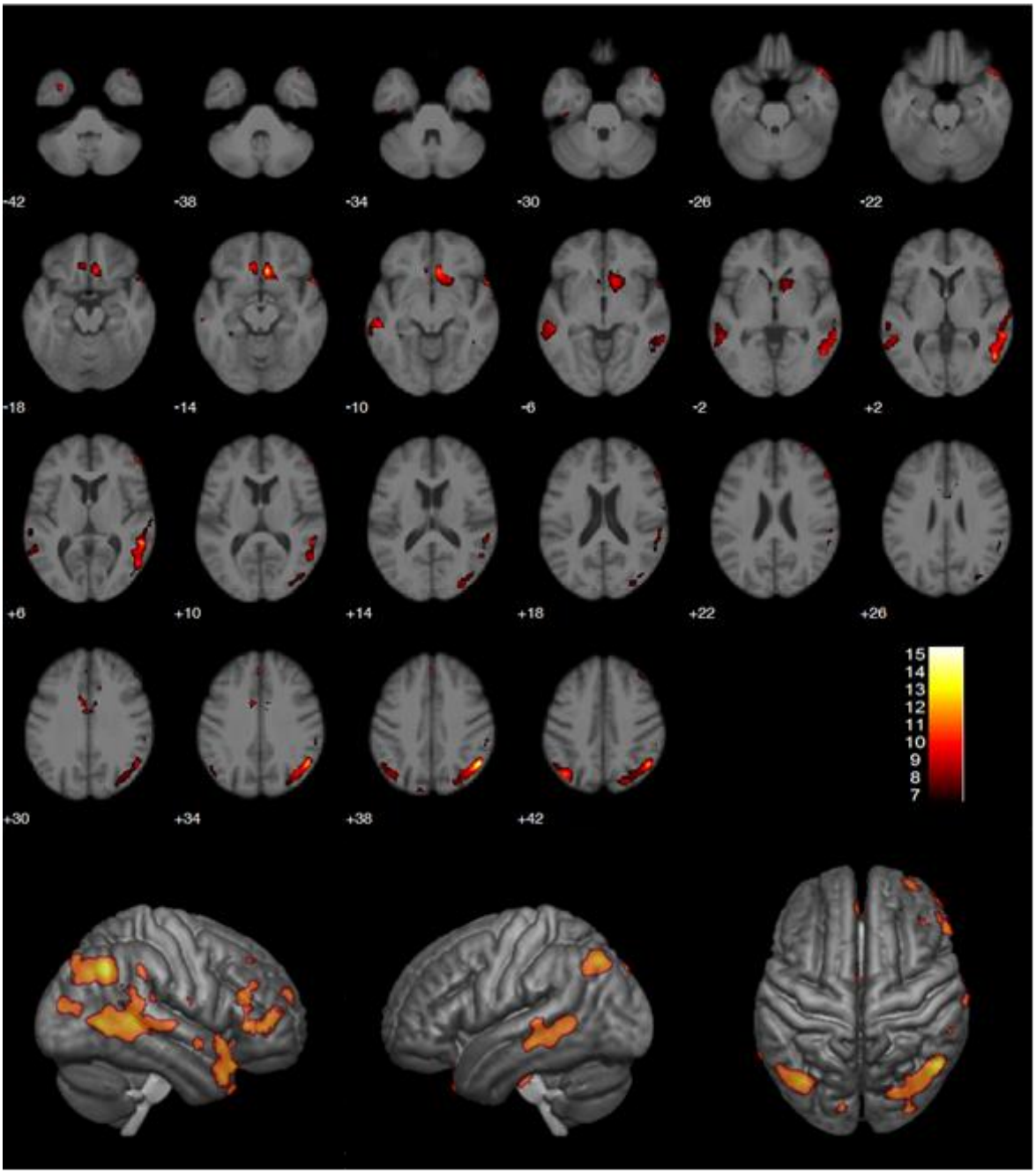


Abbildung 22: Transversale Schnitte und dreidimensionale Darstellung (rechts, links und oben) der Hirnareale aus der Analyse mittels voxelbasierter Morphometrie.

Betrachtet wurden die Daten von sieben Ultramarathonteilnehmern mit einer linearen Zunahme von Zeitpunkt 3 (nach 4001 km) nach Zeitpunkt 4 (etwa acht Monate nach Ende des *Transeurope Footrace 2009*). Die Signif kanzschwelle lag bei $p < 0,05$ korrigiert für multiples Testen. Eine Maskierung erfolgte nicht. Absoluter Grenzwert für graue Substanz war 0,2. Verwendung einer Kovariate für unterschiedliche Scanner. Die Clustergröße wurde auf mindestens 15 Voxel festgesetzt. Die Skala unten rechts neben den transversalen Schnitten zeigt die T-Werte der Areale für die Karte der transversalen Schnitte mit ihrer zugehörigen Farbe an.

Zur Veranschaulichung der Abnahme (Abbildung 21) und anschließenden Erholung (Abbildung 22) wurden beide Wahrscheinlichkeitskarten übereinander

gelegt und auf ein Mittelbild der Daten von zehn Läufern zum ersten Zeitpunkt projiziert (siehe Abbildung 23).

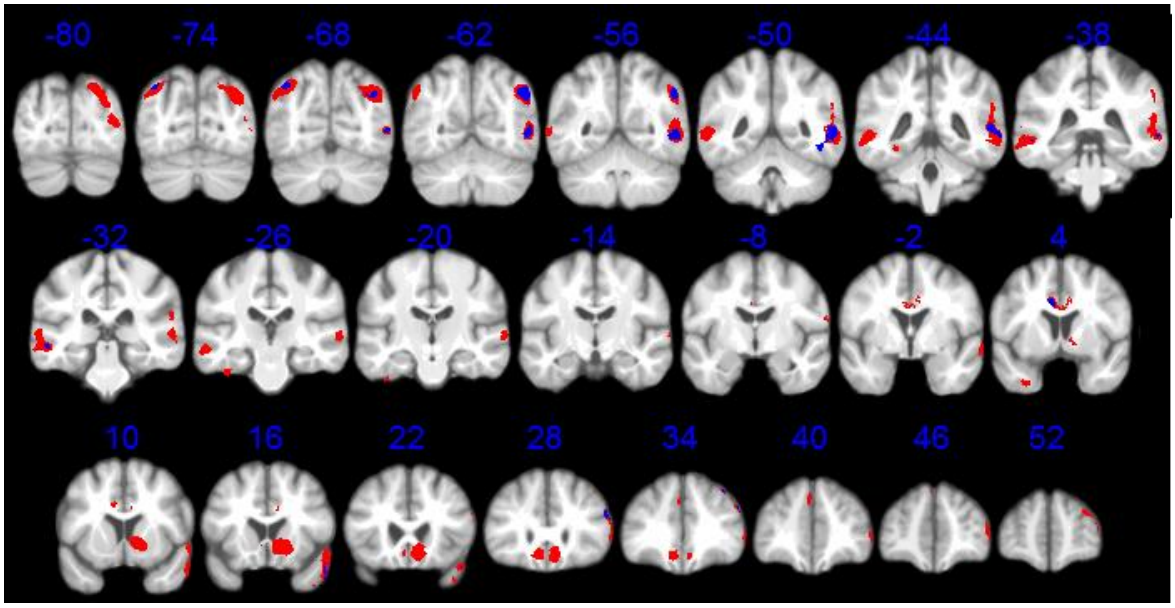


Abbildung 23: Koronare Schnitte eines gemittelten Gehirns aus Daten von zehn Läufern zum Zeitpunkt 1 (zwei Wochen vor dem Lauf) mit zwei Projektionen.

Zum einen die lineare Abnahme von Zeitpunkt 1 bis Zeitpunkt 3 (bei 4001 km), maskiert mit der Abnahme von Zeitpunkt 1 nach 2 (2475 km) und Zeitpunkt 2 nach 3, in blau. Zum anderen die lineare Zunahme von Zeitpunkt 3 nach 4 (acht Monate nach Beendigung des Transeuropalaufs 2009) in rot.

3.2.5.3. Vergleich der Vor- und Nachuntersuchung

Ein Vergleich der Vor- und Nachuntersuchung der Teilgruppe bestehend aus sieben Läufern ergab keine signifikanten Cluster bei einem $p < 0,05$ korrigiert für multiples Testen.

3.3. Trainingsumfang im Jahr 2008 und zwei Monate vor dem Lauf

Es ergaben sich große interindividuelle Spannbreiten bei der Anzahl an Trainingskilometern, der Trainingsgeschwindigkeit und der für das Training aufgebrachten Zeit unter den Läufern, die am VBM-Experiment teilnahmen. Im Jahr 2008 legte die Gruppe bestehend aus zehn Ultramarathonläufern im Schnitt 6142 km zurück (SD: 2510 km). Die Untergruppe aus sieben Läufern erreichte durchschnittlich 6513 km (SD: 2945 km). Pro Woche lief die Gruppe bestehend aus zehn Läufern durchschnittlich 122 km (SD: 46 km) und trainierte 12,9 Stunden

(SD: 3,6 h) mit einer Durchschnittsgeschwindigkeit von 8,9 km/h (SD: 1,5 km/h). Die sieben Läufer hatten einen wöchentlichen Trainingsumfang von 129 km (SD: 52 km) und einer Trainingsdauer von 13,5 Stunden (SD: 4,1 h) mit einer mittleren Geschwindigkeit von 8,9 km/h (SD: 1,4 km/h).

In den zwei Monaten vor dem Lauf trainierten die zehn Probanden im Mittel 1058 km (SD: 336 km) und die Teilgruppe bestehend aus sieben Läufern 1087 km (SD: 422 km). Die zehn Ultramarathonläufern legten pro Woche 134 km zurück (SD: 41 km) und gingen 15 Stunden pro Woche (SD: 3 h/Woche) mit einer Durchschnittsgeschwindigkeit von 8,9 km/h (SD: 1,6 km/h) trainieren. Im Vergleich dazu trainierten die sieben Läufer wöchentlich 139 km (SD: 51 km) über durchschnittlich 15 Stunden (SD: 3,4 h) mit einem Tempo von 8,9 km/h (SD: 1,5 km/h). Eine Zusammenfassung des Vergleichs zeigt Tabelle 6.

Beim Vergleich der Referenzgruppe (n = 35) (Daten der Referenzgruppe siehe Tabelle 7) mit den zehn Läufern ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die durchschnittliche Kilometerzahl der Referenzgruppe in 2008 betrug 5354,55 km (SD: 1620 km, p = 0,230) bei 106 km pro Woche (SD: 35 km/Woche, p = 0,214, nicht signifikant) und einer Trainingsdauer von 12,6 Stunden pro Woche (SD: 3,4 h/Woche, p = 0,771, nicht signifikant) mit einer Geschwindigkeit von 8,3 km/h (SD: 1,4 km/h, p = 0,207, nicht signifikant). Gleiches gilt für den Vergleich der Gruppe aus sieben Läufern mit der Referenzgruppe (n = 35) (p-Werte zwischen 0,116 und 0,491, nicht signifikant).

Tabelle 7: Vergleich der Mittelwerte aus der Trainingsanamnese von sieben, zehn und 35 *Transeurope Footrace*-Teilnehmern im Längsschnittvergleich.

km/h = Kilometer/Stunde, vs. = versus

	Trainingskilometer pro Jahr	Kilometer pro Woche	Stunden/ Woche	Geschwindigkeit (km/h)
Mittelwert n = 35	**5354,55**	**103**	**12,55**	**8,2**
Standardabweichung n = 35	1620,39	30,36	3,23	1,36
Mittelwert n = 10	**6141,78**	**118,33**	**12,89**	**8,83**
Standardabweichung n = 10	2366,74	44,97	3,41	1,45
Mittelwert n = 7	**6512,67**	**125,83**	**13,5**	**8,83**
Standardabweichung n = 7	2688,78	51,51	3,77	1,34
p-Werte 10 vs. 35	**0,230**	**0,214**	**0,771**	**0,207**
p-Werte 7 vs. 35	**0,132**	**0,116**	**0,491**	**0,266**

Tabelle 6: Trainingsanamnese der zehn im Längsschnittvergleich untersuchten Läufer und deren Teilgruppe bestehend aus sieben Läufern aus dem Jahr 2008 und über die zwei Monate vor dem Lauf hinweg.

Angaben, die blau hinterlegt sind, beziehen sich auf die Teilgruppe aus sieben Läufern. TEFR = *Transeurope Footrace 2009*, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, km/h = Kilometer/Stunde, n.v. = nicht vorhanden

	Trainingsanamnese 2008					**Trainingsanamnese zwei Monate vor dem TEFR 2009**				
Läufer	Trainingskilometer pro Jahr	Einheiten/ Woche	Kilometer/ Woche	Stunden/ Woche	Geschwindig-keit (km/h)	Trainings-kilometer	Einheiten/ Woche	Kilometer/ Woche	Stunden/ Woche	Geschwindig-keit (km/h)
01	11440	17	220	20	11	1600	14	200	18	11,11
02	8000	5	150	15	10	1600	16	200	20	10
03	4500	5	90	11	8	950	6	120	15	8
04	3500	n.v.	65	8	8	600	n.v.	80	10	8
05	4636	3,5	90	12	7	770	3,5	98	14	7
06	7000	3	130	12	11	1000	3	132	12	11
07	7000	n.v.	140	15	9	1000	7	135	15	9
08	n.v.	n.v.	150	n.v.	9	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
09	5200	n.v.	100	14	7	1000	5	120	17	7,06
13	4000	n.v.	80	9	8,5	1000	8	120	14	8,57
MW (10 Läufer)	6141,78	6,7	121,5	12,89	8,85	1057,78	7,81	133,89	15	8,86
SD des MW (10)	2510,31	5,83	46,07	3,62	1,45	336,41	4,77	41,1	3,04	1,55
MW (7 Läufer)	6512,67	7,63	129,29	13,5	8,86	1086,67	9,3	138,83	15,33	8,85
SD des MW (7)	2945,41	6,29	52,32	4,14	1,35	421,98	5,4	50,95	3,44	1,5

4. Diskussion

4.1. Betrachtung der personenbezogenen Daten im Querschnittvergleich

Die beiden Gruppen im Querschnittvergleich unterscheiden sich in Bezug auf Alter, Geschlecht und Händigkeit im Mittel nicht voneinander. Es ist also von einer Vergleichbarkeit der beiden Gruppen auszugehen. Die Ultramarathonläufer sollten in der Vorbereitungsphase für das TEFR 2009 mit Normalsportlichen verglichen werden, um die unter 1.5.1. aufgestellten Hypothesen zu überprüfen. Deutliche und signifikante Unterschiede im Bezug auf das wöchentliche Sportpensum waren erwartet worden und haben sich bestätigt. Die Ausdauerläufer hatten über fünf Mal längere Trainingszeiten pro Woche als unsere Kontrollpersonen.

4.2. Betrachtung der globalen Veränderungen der Gehirnvolumina im Querschnittvergleich

Bei der Auswertung des Gesamtvolumens und der drei Teilvolumina (GM, WM und CSF) konnten keine Hinweise für eine signifikante Abweichung der Marathonläufer im Vergleich zu normalsportlichen Vergleichspersonen gefunden werden. Die Untersuchung vor dem Lauf war eine Momentaufnahme aus dem Alltagstrainingszustand und bildete den Ausgangszustand der Läufer im metabolischen Gleichgewicht ab. Es war somit keine langanhaltende Volumenveränderung durch das Ausdauertraining entstanden. Bei der Betrachtung des wöchentlichen Trainingspensums der Ultramarathonläufer und der Durchschnittsgeschwindigkeit im Training (siehe 3.3.) ließ sich keine Schonung vor dem Lauf erkennen, sondern es kam viel mehr zu einer leichten Steigerung des Trainingsumfangs. Das individuelle Trainingspensum schwankte stark, eventuell bedingt durch unterschiedliche Berufe und Familiensituationen. Die Ruhepause vor dem Lauf belief sich im Schnitt auf vier Tage. Innerhalb eines Jahres vor dem TEFR trainierten die Läufer etwa das 1,4-fache der Distanz, die sie später in 64 Tagen zurücklegten. Nach den Trainingsphasen hatten sie ausreichend Gelegenheit Nahrung zu sich zu nehmen und ihre Energiereserven aufzufüllen. Es ist bekannt, dass durch das Marathonlaufen ausgelöste Veränderungen des Flüssigkeitshaushalts (Hew-Butler et al. 2008), des Hormongleichgewichts

(Kraemer et al. 2008, Agawa et al. 2008) und der Aminosäurenkonzentrationen im Blut (Lehmann et al. 1995), Veränderungen im Stoffwechsel des Gehirns auslösen können. Diese Ausreißer im metabolischen Gleichgewicht können im normalen Trainingsablauf während der Ruhephasen ausreichend kompensiert werden. Dies könnte eine Ursache dafür sein, dass zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede gefunden wurden.

Es konnte somit gezeigt werden, dass Ausdauertraining auch im hohen Leistungsbereich keine Konsequenzen bezüglich des globalen Hirnvolumens nach sich zieht.

4.3. Betrachtung der lokalen Veränderungen aus der VBM-Analyse im Querschnittvergleich

In beiden Vergleichen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den TEFR-Teilnehmern und ihren Kontrollpersonen. Die Ganzhirnauswertung ergab demnach keine Hinweise auf Areale, die prädisponierend für das Laufen waren oder eventuell durch das Trainingspensum beziehungsweise vorherige Teilnahmen an Ultramarathonläufen langfristig beeinflusst wurden. Diese Momentaufnahme hätte sonst Ausgangspunkt für eine langfristige Beobachtung der gewonnenen Areale, im Sinne einer weiteren Schrumpfung oder Vergrößerung, werden können. Die Hypothese, dass die Läufer im Vorhinein bereits durch eine andere Schmerzwahrnehmung oder verbesserte Schmerzunterdrückung plastische Hirnveränderungen zeigen, konnte mittels VBM-Analyse nicht bestätigt werden. Der Mangel an volumetrisch fassbaren lokalen Differenzen ist verwunderlich, da die psychometrischen Tests deutliche Unterschiede gezeigt hatten (Freund et al. 2013).

In einem Schmerzexperiment, welches 11 Teilnehmer des TEFR 2009 mit 11 Kontrollpersonen verglich, konnte gezeigt werden, dass Ultramarathonläufer Kälte wesentlich länger tolerieren und als weniger schmerzhaft empfinden (Freund et al. 2013). Schmerzreize durch elektrische Reizung wurden allerdings bei beiden Gruppen als ähnlich schmerzhaft empfunden (Freund, persönliche Mitteilung).

Hier zeigte sich also kein allgemein abgeschwächtes Schmerzempfinden bei den Laufteilnehmern, sondern nur eine größere Toleranz gegenüber Kälte. Ebenfalls verwendet wurde das Temperament- und Charakter-Inventar (TCI). Dieser Fragebogen enthält 240 Items und ergründet sieben Dimensionen von Persönlichkeitsmerkmalen. Dabei zeigte sich, dass die Ultramarathonläufer weniger kooperativ sind, sich damit mehr auf sich selbst konzentrieren und eine höhere spirituelle Transzendenz haben.

Eine andere Studie, die Ergebnisse zur Schmerzunterdrückung bei Ultramarathonläufern lieferte, befasste sich mit Teilnehmern eines 161-km-Laufs durch die Sierra Nevada (*Western States Endurance Run*). Dabei zeigte sich, dass schnelle Laufteilnehmer (MW: 7,1 km/h) nach dem Ziel eine verminderte Wahrnehmung von Druckschmerzen im Vergleich zur Messung vor dem Start aufwiesen. Langsame Laufteilnehmer (MW: 5,6 km/h) zeigten eine mit den Kontrollpersonen vergleichbare Schmerzwahrnehmung (Hoffman et al. 2007). Daraus könnte geschlussfolgert werden, dass erfolgreichere Ultra-Ausdauersportler eine bessere Schmerztoleranz haben.

Diese Berichte hatten zu unserer Annahme geführt, dass sich eine veränderte Schmerzempfindung und damit in Verbindung gebrachte Veränderungen im *Gyrus cinguli*, präfrontalen Cortex, primären und sekundären somatosensorischer Cortex und der Inselregion ergeben können. Trotzdem konnten in diesen kortikalen Regionen keine Veränderungen gefunden werden. Die Annahme, dass sich die Größe des periaquäduktale Grau als Ausdruck der vermehrten Schmerzunterdrückung ebenfalls verändert, konnte nicht sicher geklärt werden. VBM kann keine verlässliche Berechnungen für Areale wie den Hirnstamm oder die Basalganglien durchführen, aufgrund des schlechten GM-WM-Kontrasts in diesen Bereichen (Good et al. 2001). Das periaquäduktale Grau liegt im Mittelhirn und konnte somit nicht sicher ausgewertet werden.

4.4. Betrachtung der biometrischen Daten im Längsschnittvergleich

Die Teilgruppe der sieben Läufer repräsentierte die Zehnergruppe in puncto Alter, Größe und Körpermasse zum Zeitpunkt des Starts ohne deutliche Abweichungen.

Beide Gruppen unterschieden sich wiederum nicht signifikant von der Referenzgruppe (n = 35). Es konnte daher von einer Übertragbarkeit der gewonnenen Aussagen aus den Subgruppen (n = 7 bzw. 10) auf die Gesamtheit der Ultramarathonteilnehmer in Bezug auf Volumenveränderungen und lokale Veränderungen in der VBM-Analyse ausgegangen werden.
Die Entwicklung der Körpermasse während des Laufs verlief parallel für die Gruppe aus sieben bzw. zehn Läufern. Es zeigte sich eine deutliche und signifikante Abnahme von etwa 3,8 kg (5 %) vom Untersuchungszeitpunkt vor dem Lauf im Vergleich zum zweiten Messpunkt bei 2475 km. Verglich man die Daten vor dem Lauf und nach durchschnittlich 4001 km wurde ein noch deutlicherer Körpermassenverlust von im Schnitt etwa 4,5 kg (6 %) erkennbar. Dies deckte sich mit den Erfahrungen der Läufer aus vorangegangen Ultramarathonläufen. Achim Heukemes, Teilnehmer des Laufs, gab im Film zum Lauf (*„I want to run“*) an, dass er einen durchschnittlichen Gewichtsverlust von 5 kg bei einem mehrtägigen Ultramarathon verzeichne. Dies bestätigen auch Ergebnisse von Studien an Iron-Triathleten (Herbst et al. 2011, Knechtle et al. 2008c, Knechtle et al. 2010). Bei der Teilgruppe aus sieben Läufern zeigte sich eine deutliche und signifikante Körpermassenzunahme bei der Nachuntersuchung mit durchschnittlich +6 kg im Vergleich zu Zeitpunkt 3 und es fand sich kein signifikanter Unterschied mehr zur Eingangsuntersuchung. Durch den anhaltenden Verbrauch von geschätzt 10.000 – 12.000 Kilokalorien pro Tag (Hasenberg, Rose 2012) und einem nur unvollständigen Ausgleich dieses Verbrauchs, kam es also zu einer deutlichen Abnahme der Körpermasse, die nach acht Monaten reversibel war. Die Läufer wurden während des Laufs morgens nach dem Frühstück immer zur gleichen Zeit gewogen. Dies macht eine Dehydrierung als Ursache für den Verlust an Körpermasse eher unwahrscheinlich. Zudem stand auch ausreichend Wasser während des Laufs zur Verfügung. Problematisch war, wie oben erwähnt, eher die Nahrungsaufnahme, da die Zeit zum Essen und, je weiter man in den Norden reiste, auch die Menge durch Lieferprobleme begrenzt war (Schulze 2010). Bei Ausdauerläufen mit mehreren Etappen konnte gezeigt werden, dass das Körperfett während des Laufs abnimmt und bei einem Ultramarathon-Event mit über 1200 km wurde auch ein Muskelverlust beobachtet

(Knechtle et al. 2008b, Herbst et al. 2011, Knechtle et al. 2008a). Im Rahmen des Röntgenkongresses 2012 wurden von Schütz et al. Ergebnisse zur Veränderung der Körpermasse von Teilnehmern des TEFR 2009 vorgestellt (Schütz et al. 2012a). Es konnte gezeigt werden, dass es zu einem ausgeprägten Verlust an Körpervolumen, besonders des Fettvolumens mit Einbeziehung der Muskulatur, kam. Vor allem das viszerale Fett schmolz mit durchschnittlich 64,5 % Abnahme und Spitzenwerten von bis zu 88 % dahin. Ein entscheidender Faktor, ob der Läufer das Ziel erreicht oder nicht, war der Abbau allerdings nicht (Schütz et al. 2012a).
Diese Daten legen nahe, dass im Körper der Ultramarathonläufer stark katabole Prozesse ablaufen, die möglicherweise auch Auswirkungen auf das Gehirn haben.

4.5. Betrachtung der globalen Veränderungen der Gehirnvolumina im Längsschnittvergleich

Das Totalvolumen der Läufer unterschied sich bei allen vier Messzeitpunkten nicht signifikant voneinander. Dies spricht für die Verlässlichkeit der Methode insbesondere in Bezug auf die Schritte der rechnerischen Entfernung von Schädelknochen, Luft und Blutleitern, sowie für die Genauigkeit der Segmentierung. Die Verwendung dreier unterschiedlicher Scanner (Betrachtung der sieben Läufer) fiel bei der Vorverarbeitung nicht ins Gewicht, da auch bei ihnen das Totalvolumen konstant blieb.

Starken Veränderungen unterlegen war hingegen das Volumen der grauen Substanz. Es zeigte sich zum zweiten Messzeitpunkt eine deutliche und signifikante Abnahme von 26 ml (3,9 %) im Vergleich zur Voruntersuchung und eine noch stärkere, ebenfalls signifikante Abnahme von 41 ml (6,5 %) für den dritten Messzeitpunkt nach 4001 km im Vergleich zur ersten Messung. Dieser Schwund war nach acht Monaten komplett reversibel. Würde man die Abnahme auf eine jährliche Rate umrechnen, bei Annahme eines linearen Verlaufs, käme man auf 39 % pro Jahr, was im Vergleich zum normalen Verlauf sehr drastisch scheint. Bedingt durch das Altern wurden jährliche Atrophieraten von 0,11 % bis 0,18 % beschrieben (Good et al. 2001, Smith et al. 2007). Zu einer Verstärkung

der Hirnatrophie kam es bei Krankheiten wie Morbus Alzheimer (2 % pro Jahr), Multipler Sklerose (0,5 %) und Morbus Huntington (Fox, Schott 2004, O'Brien et al. 2001, Rudick et al. 1999, Tabrizi et al. 2011, Kappos et al. 2006). Ursachen für die Veränderungen des Hirnvolumens (Zivadinov et al. 2008) können nicht mit absoluter Sicherheit gefunden werden. Ursachen wie Alkohol- oder Drogenmissbrauch scheiden in der vorliegenden Situation als Auslöser aus. Denkbar wären Entzündungen, Ödeme, die Wirkung von Corticosteroiden, Dehydratation, Elektrolytverschiebungen, Proteinkatabolismus und eine veränderte Gefäßpermeabilität (Jagust, Noseworthy 2000).

Systemische Erkrankungen in deren Verlauf ein Verlust an Gehirnvolumen beschrieben wurde, sind Kwashiorkor (Atalabi et al. 2010, Gunston et al. 1992), Morbus Cushing (Bourdeau et al. 2002) und Anorexia nervosa (Castro-Fornieles et al. 2009). Die Veränderungen bei Mangelernährungszuständen wie chronischer Alkoholkonsum, Kwashiorkor und Anorexia nervosa waren nach der Therapie reversibel (Swayze et al. 2003, Geibprasert et al. 2010, Castro-Fornieles et al. 2009, Gunston et al. 1992). Zugrundeliegende Mechanismen sind bisher nicht genau geklärt (Knudsen, Drummond 2009, Van den Eynde, Treasure 2009). Dehydratation, Ernährung und Alkoholgenuss können bei der Untersuchung von Krankheiten auch Störfaktoren bei der Bestimmung von Gehirnvolumina sein (Zivadinov 2005, Zivadinov et al. 2008). Für die Anorexia nervosa, eine Erkrankung mit ausgeprägtem Katabolismus, konnte gezeigt werden, dass hohe Cortisolspiegel zu einer Reduktion der grauen Substanz um bis zu 3 % führen, diese war nach erfolgreicher Behandlung reversibel (Swayze et al. 2003, Castro-Fornieles et al. 2009). Auch Hirnatrophie und die Abnahme des Hippocampusvolumens bedingt durch Hypercortisolismus bei Morbus Cushing waren nach Normalisierung des Hormonhaushalts rückläufig bzw. reversibel (Bourdeau et al. 2002, Starkman et al. 1999). Ausdauersportarten erhöhen den Cortisolspiegel und es ist davon auszugehen, dass Cortisol ein ernstzunehmender Verursacher der beobachteten Reduktion an GM bei den Ultramarathonläufern ist (Hew-Butler et al. 2008, Kraemer et al. 2008).

Der Auslöser der Verminderung der grauen Substanz sollte den zeitlichen Verlauf der Veränderung über den Lauf hinweg und die vollständige Reversibilität nach Ende des Laufes nachzeichnen. Diese Eigenschaft bringt unter anderem die Körpermasse der Läufer mit sich, denn sie sank und stieg parallel zum Volumen der GM. Normalerweise wird das Gehirn sehr gleichmäßig mit Nährstoffen versorgt (Peters et al. 2004). Der Ausnahmezustand während des Laufs mit extremem Katabolismus (Schütz et al. 2012a) hat möglicherweise zu Proteinverlusten im Gehirn geführt. Dadurch sinkt der kolloidosmotische Druck im Gewebe und es kommt zu einer Verschiebung von Flüssigkeit in den Subarachnoidalraum (= Liquorzunahme) (Zivadinov et al. 2008). Dies könnte, ebenso wie ein erhöhter Cortisolspiegel, nur auf anderem Wege, wiederum zu einer volumetrischen Abnahme der grauen Substanz führen.

Der kurzfristige Effekt der Dehydratation korreliert zwar ebenfalls mit einer Reduktion des Hirnvolumens (-0,55 %) und ist anschließend reversibel (+0,7 %) (Duning et al. 2005), aber das Ausmaß der bisher solchermaßen beschriebenen Veränderungen bewegt sich nicht im Bereich von 6,5 %. Ein weiteres Gegenargument ist die ausreichende Flüssigkeitsversorgung und der gute Trainingszustand der beobachteten Läufer. Gelegentlich wurde bei Marathonläufern, ausgelöst durch zu hohe Trinkmengen, eine Hyponatriämie während oder nach dem Lauf entdeckt, welche zu einer vorrübergehenden hypotonen Enzephalopathie führen kann (Siegel et al. 2007, Knechtle et al. 2011). Neueste Studien zeigten, dass die Häufigkeit einer mit Ultramarahtonlaufen assoziierten Hyponatriämie eher niedrig ist (Knechtle et al. 2012). Entzündungen können, wie oben erwähnt, ebenfalls kurzfristig das Hirnvolumen verändern (Zivadinov et al. 2008). Beide Ursachen konnten jedoch mittels Diffusions- und T2-gewichteten Sequenzen ausgeschlossen werden (Freund et al. 2012a, Freund et al. 2012c).

Von den diskutierten Einflussfaktoren, die beide Kriterien (Veränderung während des Laufs, Erholung acht Monate danach) erfüllen, sind vor allem Proteinverlust und erhöhte Cortisolspiegel wahrscheinlich. Um die Bedeutung jedes einzelnen

Faktors und deren Interaktion zu kennen, werden weitere Forschungserkenntnisse benötigt.

Blut- und Urinproben der TEFR-Läufer wurden über den Beobachtungszeitraum hinweg gewonnen und könnten in der Zukunft weitere Erkenntnisse über die genaue metabolische Grundlage der Veränderungen liefern.

Das Volumen des *Liquor cerebrospinalis* zeigte eine leichte Zunahme über den Lauf hinweg, welche nach einer Korrektur für multiples Testen nicht signifikant war. Bei der Nachuntersuchung gab es keinen Unterschied zum Ausgangszustand. Es ist ein häufig beobachteter Mechanismus, dass Verluste an grauer Substanz durch eine Zunahme an Liquor ausgeglichen werden. So war es auch in unseren Hypothesen formuliert worden. Auch bei Anorexia-nervosa-Patientinnen fand eine zeitgleiche Abnahme von GM und Zunahme von CSF statt und bei Rückkehr zum Normalgewicht kam es zu einer Wiederherstellung des Ausgangszustands (Castro-Fornieles et al. 2009, Wagner et al. 2006, Swayze et al. 2003). Dies würde die These, dass den Veränderungen ein Proteinverlust oder ein erhöhter Cortisolspiegel zugrunde liegt, unterstreichen.

Das Volumen an weißer Substanz zeigte beim Vergleich des ersten und dritten Messzeitpunktes eine nicht signifikante Zunahme und nach acht Monaten war das Volumen wieder auf dem Ausgangsniveau. Möglicherweise lag eine statistische Notwendigkeit der scheinbaren Zunahme zugrunde. Bei der Segmentierung wurden auf Basis von Signalintensitäten unterschiedliche Anteile der einzelnen Substanzen an einem Voxel berücksichtigt. Kam es an der Grenzfläche zum Beispiel zwischen GM und WM zu einer Abnahme der GM-Konzentration bzw. des GM-Volumens, könnte es zu einer scheinbaren Zunahme der weißen Substanz gekommen sein. Beispielsweise wäre ein GM/WM-Verhältnis von 60/40 vor dem Lauf und 35/40 nach 4001 km denkbar, was zu einer anderen Zuordnung dieses Voxels führen würde. Eine andere Erklärungsmöglichkeit steckt im Ablauf der DARTEL-Normalisierung. Wie in 2.4.2.4. beschrieben wurden vor allem Voxel mit einer Wahrscheinlichkeit nahe 0 oder 1 für die jeweilige Substanz mit der Vorlage abgeglichen. Erneut gilt, kommt es in den Grenzbereich zu Verschiebungen der Signalintensität und damit anderen Wahrscheinlichkeiten, nimmt die weiße

Substanz scheinbar zu. Gleiches gilt natürlich auch für das Verhältnis von GM zu CSF.

4.6. Betrachtung der lokalen Veränderungen aus der VBM-Analyse im Längsschnittvergleich

Nach der statistischen VBM-Analyse von zehn Ultramarathonläufern erhielten wir vier signifikante funktionelle Regionen, die zahlreiche Brodmann-Areale beinhalten. Die Konzentration an grauer Substanz nahm bilateral in posterioren temporalen und parietookzipitalen Regionen, im anterioren *Gyrus cinguli* mit benachbartem präfrontalem Cortex und im rechten Kopf des *Nucleus caudatus* ab. Es ist nicht gewollt, nun nachträglich diese Areale mit allen bekannten Funktionen zu charakterisieren, sondern es sollen vielmehr die in der Einleitung aufgestellten Hypothesen überprüft werden.

Eine Hypothese bestand darin, dass Areale, die der Schmerzunterdrückung dienen, größer werden und jene, die der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung dienen, kleiner werden. Bei unserer Auswertung zeigte sich, dass bilateral Anteile des anterioren *Gyrus cinguli* (Brodmann-Areal 24) im Vergleich zur Voruntersuchung linear kleiner geworden sind. Ebenso kam es zu einer Abnahme in drei Arealen (Brodmann-Areale 9-11) des dorsolateralen präfrontalen Cortex. Diese Areale dienen sowohl Schmerzverarbeitung als auch der Schmerzkontrolle (Fairhurst et al. 2007, Benarroch 2008, Valet et al. 2004). Die Läufer sagten im Film über den TEFR 2009, dass der Schmerz für sie im Verlauf absolut in den Hintergrund trat und es ihnen gelungen ist, die größten Strapazen auszublenden und nur an das Ankommen zu denken (Hasenberg, Rose 2012). Anhand der gefundenen hirnstrukturellen Korrelate lässt sich zeigen, dass dies nicht nur ein mentaler Effekt, sondern auch ein plastischer Prozess ist. Die Hypothese, dass sich das periaquäduktale Grau, welches bei der Schmerzunterdrückung aktiviert wird (Peyron et al. 2000), vergrößert, bestätigte sich nicht. Wie unter 4.3. bereits erwähnt, ist diese Region mittels VBM schlecht beurteilbar. Auch andere wichtige Areale der Schmerzwahrnehmung wie die Insel oder der sekundäre somatosensorische Cortex zeigten keine Veränderungen.

Die Brodmann-Areale 9-11 sind neben dem schmerzverarbeitenden System auch Teile des DLPFC (Strotzer 2009). Dem DLPFC wird in der Literatur die Beheimatung des Willens und der Motivation zugeordnet (Price 2005, Ballard et al. 2011), deshalb war in diesen Bereichen eher von einer Vergrößerung oder zumindest einer stabilen Entwicklung ausgegangen worden. Die Läufer berichteten auch von großen Strapazen und einem unbedingtem Siegeswillen während des Laufens (Hasenberg, Rose 2012). Die Erkenntnisse aus der bisherigen Literatur bezüglich der Funktion des Willens im DLPFC lassen sich nicht in der VBM-Analyse wiederfinden, da es zu einer Konzentrationsabnahme in den betroffenen Bereichen kam. Der laterale präfrontale Cortex ist besonders für situationsgerechtes zielgerichtetes Verhalten verantwortlich (Watanabe, Sakagami 2007). Das Erkennen von sozialen Situationen und eine adäquate Reaktion war unterwegs im Alltag der Läufer nicht wichtig, was die Abnahme dieser Region erklären könnte. Andere Areale (ventrales Tegmentum und *Nucleus accumbens*), denen Funktionen der Motivation zugeschrieben werden, liegen in Hirnregionen, die, wie bei den Schmerzarealen bereits angesprochen, schlecht beurteilbar sind.

Der anteriore *Gyrus cinguli* und der präfrontale Cortex sind im Zusammenspiel wichtig für die Aufmerksamkeitssteuerung und das Filtern von äußeren Einflüsse (Horton et al. 2004). Darüber hinaus sind sie auch wichtig bei der Verarbeitung kognitiv anspruchsvoller Aufgaben (Milham, Banich 2005). Diese beiden Aufgaben treten während des Laufs in den Hintergrund und es ist denkbar, dass die genannten Regionen bei Notstand im Energiehaushalt kleiner werden, wie es in etwas anderem Kontext kürzlich auch im Tierexperiment gezeigt werden konnte (Placais, Preat 2013).

Eine weitere Hypothese war, dass durch die visuelle Monotonie vor allem optische Verarbeitungsareale schrumpfen. Dies hat sich bilateral bestätigt. Teile des sekundär (Brodmann-Areal 18) und tertiär (Brodmann-Areal 19) visuellen Cortex' sind kleiner geworden. Auch die nachfolgenden Verarbeitungsstationen, dazu gehören Brodmann-Areale 7, 20-22, 37 und 39, nahmen ab. Dass bilaterale Anteile des okzipitoparietalen Cortex zum Verarbeitungssystem von visuellen und räumlichen Eindrücken gehören, ist aus Studien bekannt (Urakawa et al. 2010,

Bowyer et al. 2009). Auch das geschrumpfte Brodmann-Areal 40 spielt eine Rolle in der visuellen Wahrnehmung, es dient der räumlichen Orientierung, darüber hinaus hilft es beim Sprachverständnis (Strotzer 2009).

Neben einem monotonen visuellen Eindruck bildete sich auch der geringe akustische Input in einer Verkleinerung der rechtsseitigen Brodmann-Areale 22 und 42 sowie dem bilateralen Brodmann-Areal 21 ab. Bei der Sprachverarbeitung werden bilateral die Brodmann-Areale 20 - 22 aktiviert (Maess et al. 2006). Diese Region ist Teil des sekundären auditiven Cortex' und in der dominanten Hemisphäre ein Teil des Wernicke-Areal (Strotzer 2009). Dem Brodmann-Areal 22 wird die Aufgabe der Verarbeitung gesprochener Worte zugeschrieben (Booth et al. 2002). In den Brodmann-Arealen 22 und 42 werden Höreindrücke wie beim Sehen mit Bekanntem verglichen und einsortiert. So erfolgt hier zum Beispiel die Unterscheidung in Sprache, Musik und störende Mischgeräusche, die als Lärm wahrgenommen werden (Hashimoto et al. 2000). Auch das Erkennen eines Reims nach einem akustischen Input wird in Brodmann-Areal 42 verarbeitet (Booth et al. 2002). Brodmann-Areal 21 ist wie oben bereits erwähnt ebenfalls am Hörverständnis beteiligt und ebenfalls kleiner geworden. Die Isolation während des Laufens mit wenig Kommunikation und damit geringer Beanspruchung der Areale, die dem Sprachverständnis dienen, könnte die stattgefundene Konzentrationsabnahme der grauen Substanz in diesen Bereichen erklären.

Als Resümee lässt sich sagen, die Vermutung, dass sich die Reduktion visueller und auditiver Einflüsse im Gehirn widerspiegelt, hat sich bestätigt. In den dafür benötigten Arealen kam es auch auf der primären Ebene, aber vor allem auf den sekundären Ebenen, die der Verknüpfung dienen, zu Volumenreduktionen.

Die letzte These bezog sich auf Veränderungen der Ruhenetzwerke. Zum DMN zählen Teile des inferioren parietalen Lobulus, des posterioren Cingulum, bilateralen lateralen Temporalcortex, präfrontalen Cortex, *Precuneus*, retrosplenialen Cortex und Bereiche um den *Hippocampus* (siehe 1.4.). Bis auf das posteriore Cingulum, ein wichtiger Teil des DMN (Fransson, Marrelec 2008), sind alle Kerngebiete des DMN über die 4001 km hinweg kleiner geworden. Der

Nucleus caudatus, der im Zuge dieses Experiments ebenfalls kleiner wurde, ist bisher nicht als Teil des DMN bekannt. Das DMN wird aktiviert, wenn man zur Ruhe kommt, reflektiert; es hilft bei der Deutung von Emotionen, Planung der eigenen Zukunft und der Bewertung von Situationen (Raichle, Snyder 2007). Während anspruchsvoller kognitiver Aufgaben wird es deaktiviert (Otti et al. 2012, Raichle et al. 2001). Es gibt Vermutungen, dass das DMN eine Bereitstellungsfunktion hat, die evtl. die Reaktionsfähigkeit auf äußere Reize verbessert (Raichle, Snyder 2007). Auf der anderen Seite ist die Ruheaktivität des Gehirns energetisch gesehen kostspielig: Große Teile des Energieumsatzes des Gehirns werden im DMN verbraucht, so dass unter hoch katabolen Umständen die energetische Rentabilität des DMN in Frage gestellt werden darf. Es wäre ebenso denkbar, dass die Läufer unter ständigem Stress nicht mehr die Kraft zur Introspektion haben und Gedanken über langfristige Entscheidungen nicht mehr aufkommen. Durch den starken Katabolismus musste der unnötige Verbrauch stark energieaufwendiger Systeme (Raichle, Mintun 2006) reduziert werden. Nach dem Prinzip der Plastizität würden dann die ungenutzten Areale kleiner. Selbiges konnte auch im Tierexperiment nachgewiesen werden (Placais, Preat 2013). Von daher gehen wir davon aus, dass sich tatsächlich eine Volumenreduktion von Anteilen des DMN und damit energieintensiver Hirnnetzwerke unter den hoch katabolen Bedingungen des TEFR09 hat zeigen lassen, vermutlich als plastische Reaktion des Hirngewebes auf das eingeschränkte Energieangebot.

4.6.1. Erholung der VBM-Areale nach acht Monaten

Beim Vergleich der Vor- und Nachuntersuchung sind keine signifikanten lokalen Volumenveränderungen aufgefallen. Es darf also von einer vollständigen Wiederherstellung des Ausgangszustandes ausgegangen werden.

Der Vergleich der Nachuntersuchung mit der letzten Untersuchung während des Laufs (bei 4001 km) ergab eine Erholung in ähnlichen Bereichen, die vorher abgenommen hatten. Darüber hinaus kam es in den acht Monaten zu einem linearen Anstieg über der Zeit in zusätzlichen Arealen: Am rechtsseitigen Temporalpol in Brodmann-Areal 38, in Brodmann-Areal 45 sowie im Bereich von

Brodmann-Areal 6. Auch die Zunahme im Bereich des *Hippocampus* umfasste deutlich mehr Regionen als die vorherige Abnahme.

Abbildung 23 zeigt die überschießende Erholung vorher geschrumpfter Areale. Die schnelle Erholung war Grund zur Annahme, dass es sich um einen temporären, reversiblen Einflussfaktor handeln muss, der die Veränderungen verursachte (Proteinverlust, erhöhter Cortisolspiegel). Vor allem Bereiche um den *Hippocampus*, wichtig für Lang- und Kurzzeitgedächtnis, nahmen stärker zu als sie vorher abgenommen hatten. Auch im Tierexperiment an Fliegen der Spezies *Drosophila* konnte gezeigt werden, dass vor allem die Aufnahme von Wissen ins Langzeitgedächtnis in Hungersituationen abnahm. Anschließende Kalorienzufuhr erleichterte die Aufnahme von Inhalten ins Langzeitgedächtnis (Placais, Preat 2013). Bei den Läufern ließe sich dies im Sinne einer vermehrten Beanspruchung des Gedächtnisses im normalen Alltag interpretieren. Auch Brodmann-Areal 38 am Temporalpol ist größer geworden, aber in seiner Funktion noch nicht genau entschlüsselt. Eventuell ist es an der Umsetzung von verarbeitenden Wahrnehmungen in viszerale Antworten beteiligt (z.B. Stress und Magenkrämpfe) (Ding et al. 2009). Das Brodmann-Areal 6, welches bei der Nachuntersuchung ebenfalls größer war, gehört mit medialen Anteilen zum supplementär-motorischen Cortex und lateralen Anteilen zum Prämotorcortex. Es dient somit der Planung von Bewegungen und motorischen Ansteuerung der Hand (Strotzer 2009). Dies könnte man im Zusammenhang mit dem automatisierten Laufprozess bringen, der keine Planung benötigt und die Hände nachrangig macht. Außerdem ist Brodmann-Areal 6 ein Teil des DLPFC (Strotzer 2009), Interpretationen dazu wurden bereits unter 4.6. dargelegt.

4.7. Einschränkungen und Limitierungen der VBM-Analyse

Die unterschiedlichen Scanner waren das schwerwiegendste Problem bei der Auswertung der VBM-Analyse, da die physikalischen Effekte die Messeinheit (die Grauintensität) veränderten. Zumindest waren die drei Scannermodelle technisch identisch und verwendeten dieselbe Sequenz. Die Berechnung der globalen Volumeneffekte blieb durch die verschiedenen Geräte größtenteils unbeeinflusst

(persönliche Mitteilung von Prof. C. Gaser nach Sichtung der Daten). Bei der VBM-Analyse der Gruppe aus zehn Läufern wurde keine Kovariate für den Scanner miteinbezogen, da lediglich einer der Läufer auf einem anderen Gerät untersucht wurde. Bei Verwendung einer Kovariate wären alle zeitlichen Effekte aus statistischen Gründen entfernt worden. Der gleichlaufende Effekt der Volumenänderung über die Zeitpunkte 1 bis 3 beinhaltet jedoch auch den Vergleich der Zeitpunkte 2 und 3, die auf demselben Gerät gemessen wurden. Auch das spricht dafür, dass nicht Scannervariablen, sondern die Laufleistung die bestimmende Ursache für die VBM-Veränderungen war.

Was zusätzlich für die Verlässlichkeit der Ergebnisse spricht ist, dass das totale intrakranielle Volumen (TICV) sehr konstant verläuft und somit zuverlässig ermittelt wurde. Des Weiteren verlaufen die Veränderungen der Teilvolumina gleichsinnig und harmonisch über die Zeitpunkte 1, 2 und 3 hinweg, obwohl nur der Übergang von Zeitpunkt 1 nach 2 für Artefakte durch einen Scannerwechsel in Frage kommt.

Ein weiterer limitierender Faktor war die kleine Stichprobengröße. Zwar war zunächst eine größere Gruppe für die Studie gewonnen worden, aber die zeitaufwändigen Untersuchungen und der enge Zeitplan während des Rennens führten zu Ausfällen.

Die Schwellenwerte und Signifikanzniveaus in der Vorverarbeitung und statistische Analyse der Bilder wurden streng gewählt, um diesen Limitierungen Rechnung zu tragen.

4.8. Schlussbetrachtung

Im Querschnittteil der Studie wurden keine globalen oder lokalen Unterschiede zwischen den Gehirnen von Ultramarathonläufern und normalsportlichen Vergleichspersonen gefunden.

Bei der Volumenanalyse im Längsschnittteil der Studie lässt sich zusammengefasst erkennen, dass VBM als Methode zur globalen Volumenmessung zuverlässig ist und trotz unterschiedlicher Scanner genaue

Ergebnisse liefert. Das Volumen der grauen Substanz und des Liquors veränderten sich gegenläufig, wobei nur die Abnahme der grauen Substanz signifikant war. Diese Veränderungen scheinen plausibel beim Vergleich mit anderen katabolen Zuständen. Das Volumen der weißen Substanz nahm nicht signfikant zu. Beim Vergleich der Vor- und Nachuntersuchung acht Monate nach dem Ende des TEFR zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die lokale VBM-Analyse ergab Konzentrationsabnahmen der grauen Substanz über den Lauf hinweg in Bereichen, die vorwiegend für Schmerzkontrolle- und verarbeitung, sekundär visuelle und auditive Verarbeitung zuständig sind sowie Teilen des „*default mode network*“.

In der neurologischen Bildgebung wird seit etwa zehn Jahren ein Vorgehen im Sinne einer „reversen Schlussfolgerung“ beschrieben (Poldrack 2000). Dabei wird nach dem Erhalt einer Aktivierung auf einer Karte des Gehirns nach dem zugrundeliegenden mentalen Prozess gesucht. Es besteht allerdings nicht die Sicherheit, ob das gefundene Areal lediglich bei diesem spezifischen Vorgang benötigt wird oder eventuell auch in andere Prozesse eingebunden ist (Poldrack 2011). Diesem Problem wird mit vielen Lösungsansätzen begegnet. Zum Beispiel haben Yarkoni et al. 2011 eine Karte errechnet, in welcher die gefundenen Gebiete von 3489 Studien nach ihrer Häufigkeit verzeichnet sind. Manche Areale waren in mehr als 20 % aller Studien aktiviert. Dazu zählten unter anderem das anteriore Cingulum, die anteriore Insel und der DLPFC (Yarkoni et al. 2011). Die unter 4.6. dargestellte Interpretation ist in Anbetracht der Vielzahl an gewonnenen Arealen sehr umfangreich ausgefallen, soll aber nicht die Tatsache vortäuschen, dass eine sichere Zuordnung und Interpretation von Areal und Funktion gelingen soll. Vielmehr sollen weitere Nachforschungen und Bestätigungen der Thesen angeregt werden.

5. Zusammenfassung

Durch die einzigartige Möglichkeit der Begleitung eines Ultramarathonlaufs mit einem mobilen Magnetresonanztomografen war es möglich, nicht nur Erkenntnisse über die Unterschiede im Gehirn der Extremsportler im Vergleich zu Normalsportlichen, sondern auch über die Veränderungen im Gehirn der Läufer vor, während und nach dem Rennen zu gewinnen. Aufgezeichnet wurden dreidimensionale Datensätze von zwölf Vergleichspersonen und 13 Laufteilnehmern. Um den Vergleich anatomisch unterschiedlicher Gehirne statistisch zu ermöglichen, wurde voxelbasierte Morphometrie (VBM) verwendet. Zusätzlich wurden biometrische Daten und Trainingsdaten der Läufer erhoben.

Im Querschnittarm der Studie wurden prädisponierende Faktoren, die das Laufen begünstigen (vor allem ein vermindertes Schmerzempfinden) und andere, eventuell trainingsbedingte Ausgangsunterschiede, die sich während des Laufs aggravieren könnten, untersucht. Im Längsschnittteil erwarteten wir zum einen globale Volumenunterschiede (Abnahme der grauen Substanz, Zunahme des *Liquor cerebrospinalis*) durch einen stark katabolen Stoffwechselzustand und zum anderen regionale, also plastische Hirnveränderungen durch Verminderung üblicher Anforderungen und Zunahme laufspezifischer Beanspruchung und Gedanken. Zur Objektivierung der katabolen Situation wurden jeden Tag Messungen der Körpermasse durchgeführt.

Es zeigten sich bei der Auswertung des Querschnittarmes keine signifikanten Volumen- oder regionalen Unterschiede, so dass man trotz des immensen Trainingsumfangs nicht von plastischen Veränderungen im Gehirn von Extremläufern im Vergleich zu Normalsportlichen ausgehen kann.
Im Längsschnitt war das mittlere Gesamtvolumen des Gehirns bei allen Untersuchungen konstant und wies daher auf eine stabile Untersuchung ohne wesentliche Artefakte hin. Die Betrachtung des Volumens der grauen Substanz über den Lauf hinweg ergab eine signifikante Abnahme von 41 ml (6,5 % Reduktion im Vergleich zur Voruntersuchung) nach 4001 km, welche durch eine nicht signifikante Zunahme an Liquor und weißer Substanz ausgeglichen wurde.

Gleichsinnig zur grauen Substanz verhielt sich die signifikante Abnahme der Körpermasse. Nach acht Monaten waren die Körpermasse und das Volumen der drei Hirnsubstanzen wieder auf dem Niveau der Eingangsuntersuchung. Bei der regionalen Auswertung hatten nach 4001 km vier funktionelle Regionen abgenommen: Bilateral in posterioren temporalen und parietookzipitalen Bereichen, im anterioren *Gyrus cinguli* mit benachbartem präfrontalem Cortex und im rechten Kopf des *Nucleus caudatus*. Nach acht Monaten erholten sich die genannten Gebiete überschießend und neue Gebiete am rechten Temporalpol um den linken *Hippocampus* und im supplementär-motorischen Cortex vergrößerten sich.

Die Art der Volumenveränderung mit einer globalen Abnahme der grauen Substanz und gleichzeitiger Zunahme des Liquors in stark katabolen Situationen mit anschließender Erholung findet sich in der Literatur auch bei Krankheiten wie Anorexia nervosa und Kwashiorkor. Mögliche Ursachen könnten Proteinverlust und Hypercortisolismus sein. Es ist nur eingeschränkt möglich, die strapaziösen äußeren Bedingungen des Laufs und die von den Sportlern beschriebenen Gedanken während des Laufens ursächlich einzelnen Arealveränderungen sicher zuzuordnen. Schmerz verarbeitende, aber auch sekundär optische und auditive Areale, sowie sprachverarbeitende Bereiche des Gehirns und Anteile des Ruhenetzwerkes DMN („*default mode network*“) nahmen während des Laufs ab und erholten sich danach wieder vollständig. Die regionalen Abnahmen der grauen Substanz könnten, im Sinne der Plastizität, Ausdruck einer verminderten funktionellen Beanspruchung der betroffenen Gebiete sein. Einschränkungen bei der Interpretation ergaben sich durch die kleine Stichprobenzahl, unterschiedliche Scanner (jedoch stets baugleiche Modelle mit derselben Sequenz) und durch die Bedingungen einer natürlichen Studie ohne standardisierte Aufgabenstellungen.

Voxelbasierte Morphometrie ist eine zuverlässige Methode zur automatischen Bestimmung von globalen und lokalen Gehirnvolumina. Beobachtungen während dieses Extremlaufs können als Anhaltspunkt für ein besseres Verständnis von Mechanismen, die an extremer Gehirnvolumenreduktion beteiligt sind, dienen. Die Erkenntnisse können auch Mechanismen aufdecken, mit denen das Gehirn auf enorm katabole Situationen wie z.B. Krebserkrankungen und -therapien oder anhaltende Stresssituationen reagiert.

6. Literaturverzeichnis

1. Abart J, Ganssen A: Safety aspects in MR imaging. Aktuelle Radiol., 5: 376-384 (1995)

2. Agawa H, Yamada N, Enomoto Y, Suzuki H, Hosono A, Arakawa K, Ghadimi R, Miyata M, Maeda K, Shibata K, Tokudome M, Goto C, Tokudome Y, Hoshino H, Imaeda N, Marumoto M, Suzuki S, Kobayashi M, Tokudome S: Changes of mental stress biomarkers in ultramarathon. Int.J.Sports Med., 29: 867-871 (2008)

3. Andrew E R: Nuclear magnetic resonance and the brain. Brain Topogr., 5: 129-133 (1992)

4. Andrews-Hanna J R, Reidler J S, Sepulcre J, Poulin R, Buckner R L: Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. Neuron, 65: 550-562 (2010)

5. Ashburner J: Computational anatomy with the SPM software. Magn.Reson.Imaging, 27: 1163-1174 (2009)

6. Ashburner J: A fast diffeomorphic image registration algorithm. Neuroimage, 38: 95-113 (2007)

7. Ashburner J, Friston K J: Unified segmentation. Neuroimage, 26: 839-851 (2005)

8. Ashburner J, Friston K J: Why voxel-based morphometry should be used. Neuroimage, 14: 1238-1243 (2001)

9. Ashburner J, Friston K J: Voxel-based morphometry - the methods. Neuroimage, 11: 805-821 (2000)

10. Atalabi O M, Lagunju I A, Tongo O O, Akinyinka O O: Cranial magnetic resonance imaging findings in kwashiorkor. Int.J.Neurosci.,120: 23-27 (2010)

11. Ballard I C, Murty V P, Carter R M, MacInnes J J, Huettel S A, Adcock R A: Dorsolateral prefrontal cortex drives mesolimbic dopaminergic regions to initiate motivated behavior. J.Neurosci., 31: 10340-10346 (2011)

12. Battaglini M, Giorgio A, Stromillo M L, Bartolozzi M L, Guidi L, Federico A, De Stefano N: Voxel-wise assessment of progression of regional brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. J.Neurol.Sci., 282: 55-60 (2009)

13. Benarroch E E: Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. Neurology, 71: 217-221 (2008)

14. Bendfeldt K, Kuster P, Traud S, Egger H, Winklhofer S, Mueller-Lenke N, Naegelin Y, Gass A, Kappos L, Matthews P M, Nichols T E, Radue E W, Borgwardt S J: Association of regional gray matter volume loss and progression of white matter lesions in multiple sclerosis - A longitudinal voxel-based morphometry study. Neuroimage, 45: 60-67 (2009)

15. Bergouignan L, Chupin M, Czechowska Y, Kinkingnehun S, Lemogne C, Le Bastard G, Lepage M, Garnero L, Colliot O, Fossati P: Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? Neuroimage, 45: 29-37 (2009)

16. Biomedical Image Analysis Group: IXI database. http://brain-development.org (10. Mai 2011)

17. Bishop G W, Fallon K E: Musculoskeletal injuries in a six-day track race: ultramarathoner's ankle. Clin.J.Sport Med., 9: 216-220 (1999)

18. Black K E, Skidmore P M L, Brown R C: Energy intakes of ultraendurance cyclists during competition, an observational study. Int.J.Sport Nutr.Exerc.Metab., 22: 19-23 (2012)

19. Bloch F, Hansen W, Packard M: Nuclear Induction. Physical Review, 69: 127 (1946)

20. Bodnar R J: Endogenous opiates and behavior: 2010. Peptides, 32: 2522-2552 (2011)

21. Bonilha L, Edwards J C, Kinsman S L, Morgan P S, Fridriksson J, Rorden C, Rumboldt Z, Roberts D R, Eckert M A, Halford J J: Extrahippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 51: 519-528 (2010)

22. Bookstein F L: "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. Neuroimage, 14: 1454-1462 (2001)

23. Booth J R, Burman D D, Meyer J R, Gitelman D R, Parrish T B, Mesulam M M: Functional anatomy of intra- and cross-modal lexical tasks. Neuroimage, 16: 7-22 (2002)

24. Bourdeau I, Bard C, Noel B, Leclerc I, Cordeau M P, Belair M, Lesage J, Lafontaine L, Lacroix A: Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. J.Clin.Endocrinol.Metab., 87: 1949-1954 (2002)

25. Bowyer S M, Hsieh L, Moran J E, Young R A, Manoharan A, Liao C C, Malladi K, Yu Y J, Chiang Y R, Tepley N: Conversation effects on neural mechanisms underlying reaction time to visual events while viewing a driving scene using MEG. Brain Res., 1251: 151-161 (2009)

26. Bramble D M, Lieberman D E: Endurance running and the evolution of Homo. Nature, 432: 345-352 (2004)

27. Brett M: The MNI brain and the Talairach atlas. http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach (01.09.2012)

28. Brix G, Kolem H, Nitz W R: Bildkontraste und Bildgebungssequenzen. In: Reiser M F, Semmler W (Hrsg) Magnetresonanztomographie, 3. Auflage, Springer, Heidelberg, S. 75 (2002)

29. Buckner R L: The serendipitous discovery of the brain's default network. Neuroimage, 62: 1137-1145 (2011)

30. Buckner R L, Andrews-Hanna J R, Schacter D L: The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. Ann.N.Y.Acad.Sci., 1124: 1-38 (2008)

31. Buckner R L, Vincent J L: Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. Neuroimage, 37: 1091-1096; discussion 1097-1099 (2007)

32. Castro-Fornieles J, Bargallo N, Lazaro L, Andres S, Falcon C, Plana M T, Junque C: A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. J.Psychiatr.Res., 43: 331-340 (2009)

33. Clarkson M J, Cardoso M J, Ridgway G R, Modat M, Leung K K, Rohrer J D, Fox N C, Ourselin S: A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods. Neuroimage, 57: 856-865 (2011)

34. Derflinger S, Sorg C, Gaser C, Myers N, Arsic M, Kurz A, Zimmer C, Wohlschlager A, Muhlau M: Grey-matter atrophy in Alzheimer's disease is asymmetric but not lateralized. J.Alzheimers Dis., 25: 347-357 (2011)

35. Diaz-de-Grenu L Z, Acosta-Cabronero J, Pereira J M, Pengas G, Williams G B, Nestor P J: MRI detection of tissue pathology beyond atrophy in Alzheimer's disease: introducing T2-VBM. Neuroimage, 56: 1946-1953 (2011)

36. Dietrich A: Transient hypofrontality as a mechanism for the psychological effects of exercise. Psychiatry Res., 145: 79-83 (2006)

37. Dietrich A: Functional neuroanatomy of altered states of consciousness: the transient hypofrontality hypothesis. Conscious.Cogn., 12: 231-256 (2003)

38. Dietrich A, McDaniel W F: Endocannabinoids and exercise. Br.J.Sports Med., 38: 536-541 (2004)

39. Dietrich A, Sparling P B: Endurance exercise selectively impairs prefrontal-dependent cognition. Brain Cogn., 55: 516-524 (2004)

40. Ding S L, Van Hoesen G W, Cassell M D, Poremba A: Parcellation of human temporal polar cortex: a combined analysis of multiple cytoarchitectonic, chemoarchitectonic, and pathological markers. J.Comp.Neurol., 514: 595-623 (2009)

41. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A: Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. Nature, 427: 311-312 (2004)

42. Driemeyer J, Boyke J, Gaser C, Buchel C, May A: Changes in gray matter induced by learning--revisited. PLoS One, 3: e2669 (2008)

43. Duning T, Kloska S, Steinstrater O, Kugel H, Heindel W, Knecht S: Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. Neurology, 64: 548-550 (2005)

44. Etgen T, Draganski B, Ilg C, Schroder M, Geisler P, Hajak G, Eisensehr I, Sander D, May A: Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome. Neuroimage, 24: 1242-1247 (2005)

45. Evans A, Collins D L, Mills S R, Brown E D, Kelly R L, Peters T M: 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (1993)

46. Evans A, Collins D L, Milner B: An MRI-based stereotactic atlas from 250 young normal subjects. Society for Neuroscience, Washington (1992)

47. Fairhurst M, Wiech K, Dunckley P, Tracey I: Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. Pain, 128: 101-110 (2007)

48. Fallon K E: Musculoskeletal injuries in the ultramarathon: the 1990 Westfield Sydney to Melbourne run. Br.J.Sports Med., 30: 319-323 (1996)

49. Fischl B: FreeSurfer. Neuroimage, 62: 774-781 (2012)

50. Fox M D, Raichle M E: Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. Nat.Rev.Neurosci., 8: 700-711 (2007)

51. Fox N C, Schott J M: Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. Lancet, 363: 392-394 (2004)

52. Fox P, Laird A R: BrainMap. www.brainmap.org (02.05.2012)

53. Fransson P, Marrelec G: The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. Neuroimage, 42: 1178-1184 (2008)

54. Fredericson M, Misra A K: Epidemiology and aetiology of marathon running injuries. Sports Med., 37: 437-439 (2007)

55. Freund W, Billich C, Wunderlich A P, Schmitz B, Schütz U H: Gibt es akute Hirnläsionen bei Ultramarathonläufern? RöFo, 17.05.2012: S.173 (2012a)

56. Freund W, Faust S, Birklein F, Gaser C, Wunderlich A P, Müller M, Billich C, Juchems M S, Schmitz B L, Grön G, Schütz U H: Substantial and reversible brain gray matter reduction but no acute brain lesions in ultramarathon runners: experience from the TransEurope-FootRace Project. BMC Medicine 10:170: doi:10.1186/1741-7015-10-170 (2012c)

57. Freund W, Klug R, Weber F, Stuber G, Schmitz B, Wunderlich A P: Perception and suppression of thermally induced pain: a fMRI study. Somatosens.Mot.Res., 26: 1-10 (2009)

58. Freund W, Stuber G, Wunderlich A P, Schmitz B: Cortical correlates of perception and suppression of electrically induced pain. Somatosens.Mot.Res., 24: 203-212 (2007)

59. Freund W, Weber F, Billich C, Birklein F, Breimhorst M, Schütz U H: Ultra-Marathon Runners Are Different: Investigations into Pain Tolerance and Personality Traits of Participants of the TransEurope FootRace 2009. Pain Pract., doi: 10.1111/papr.12039 (2013)

60. Freund W, Weber F, Billich C, Schütz U H: The foot in multistage ultra-marathon runners: experience in a cohort study of 22 participants of the Trans Europe Footrace Project with mobile MRI. BMJ Open, 2: doi: 10.1136/bmjopen-2012-001118 (2012b)

61. Garcia-Larrea L: The posterior insular-opercular region and the search of a primary cortex for pain. Neurophysiol.Clin., 42: 299-313 (2012)

62. Gaser C: Structual Brain Mapping Group. http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8/changes.txt (27.02.2012)

63. Gaser C: Morphometrie. In: Walter H (Hrsg) Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie, Bd 1, 1. Aufl, Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 90 (2005)

64. Gaser C: Morphometrie. In: Walter H (Hrsg) Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie, Bd 1, 1. Aufl, Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 89-104 (2005)

65. Gaser C: Neue Verfahren zur Analyse von Hirnstruktur mittels Deformationsbasierter Morphometrie. In: Möller H, Müller N (Hrsg) Langzeitverlauf und Langzeittherapie der Schizophrenie, Bd 1, 2. Aufl, Springer Verlag, Berlin, S. 117-126 (2004)

66. Gaser C, Schlaug G: Brain structures differ between musicians and non-musicians. J.Neurosci., 23: 9240-9245 (2003)

67. Geibprasert S, Gallucci M, Krings T: Alcohol-induced changes in the brain as assessed by MRI and CT. Eur.Radiol., 20: 1492-1501 (2010)

68. Gerken J H: Die Mikrovaskuläre Obstruktion nach akutem Myokardinfarkt – Häufigkeit, Korrelation mit klinischen Parametern und Bildgebungsmerkmale in der Kontrastmittel-MRT. Med Dissertation, Universität Hamburg (2006)

69. Giesel F L, Thomann P A, Hahn H K, Politi M, Stieltjes B, Weber M A, Pantel J, Wilkinson I D, Griffiths P D, Schroder J, Essig M: Comparison of manual direct and automated indirect measurement of hippocampus using magnetic resonance imaging. Eur.J.Radiol., 66: 268-273 (2008)

70. Good C D, Johnsrude I S, Ashburner J, Henson R N, Friston K J, Frackowiak R S: A voxel- based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. Neuroimage, 14: 21-36 (2001)

71. Goudie A M, Tunstall-Pedoe D S, Kerins M: Altered mental status after a marathon. N.Engl.J.Med., 352: 1613-1614 (2005)

72. Granert O, Peller M, Gaser C, Groppa S, Hallett M, Knutzen A, Deuschl G, Zeuner K E, Siebner H R: Manual activity shapes structure and function in contralateral human motor hand area. Neuroimage, 54: 32-41 (2011)

73. Graybiel A M: The basal ganglia: learning new tricks and loving it. Curr.Opin.Neurobiol., 15: 638-644 (2005)

74. Greve D: An Absolute Beginner's Guide to Surface- and Voxel-based Morphometric Analysis. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.,19 (2011)

75. Gunston G D, Burkimsher D, Malan H, Sive A A: Reversible cerebral shrinkage in kwashiorkor: an MRI study. Arch.Dis.Child., 67: 1030-1032 (1992)

76. Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hanicke W, Merboldt K D: FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. J.Magn.Reson., 67: 258-266 (1986)

77. Hasenberg A, Rose C: I want to run. Hasenberg-Rose GbR, Berlin (2012)

78. Hashimoto R, Homae F, Nakajima K, Miyashita Y, Sakai K L: Functional differentiation in the human auditory and language areas revealed by a dichotic listening task. Neuroimage, 12: 147-158 (2000)

79. Herbst L, Knechtle B, Lopez C L, Andonie J L, Fraire O S, Kohler G, Rust C A, Rosemann T: Pacing Strategy and Change in Body Composition during a Deca Iron Triathlon. Chin.J.Physiol., 54: 255-263 (2011)

80. Herpers M: Morphometrie cerebraler Veränderungen und psychophysische Erfassung olfaktorischer Störungen bei Morbus Parkinson. Med Dissertation, Universität Regensburg (2009)

81. Hew-Butler T, Noakes T D, Soldin S J, Verbalis J G: Acute changes in endocrine and fluid balance markers during high-intensity, steady-state, and prolonged endurance running: unexpected increases in oxytocin and brain natriuretic peptide during exercise. Eur.J.Endocrinol., 159: 729-737 (2008)

82. Hoffman M D, Lee J, Zhao H, Tsodikov A: Pain perception after running a 100-mile ultramarathon. Arch.Phys.Med.Rehabil., 88: 1042-1048 (2007)

83. Horton J E, Crawford H J, Harrington G, Downs J H,3rd: Increased anterior corpus callosum size associated positively with hypnotizability and the ability to control pain. Brain, 127: 1741-1747 (2004)

84. Hsu Y Y, Schuff N, Du A T, Mark K, Zhu X, Hardin D, Weiner M W: Comparison of automated and manual MRI volumetry of hippocampus in normal aging and dementia. J.Magn.Reson.Imaging, 16: 305-310 (2002)

85. Hünerbein R: Radiologische Verfahren. In: Kuhn F , Debus J, Reiser M (Hrsg) Duale Reihe Radiologie, Bd 1, 3. Aufl, Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 80 (2011)

86. Ivanenko Y P, Poppele R E, Lacquaniti F: Distributed neural networks for controlling human locomotion: lessons from normal and SCI subjects. Brain Res.Bull., 78: 13-21 (2009)

87. Jablonski N G: The naked truth. Sci.Am., 302: 42-49 (2010)

88. Jagust W J, Noseworthy J H: Brain atrophy as a surrogate marker in MS: faster, simpler, better? Neurology, 54: 782-783 (2000)

89. Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Strupp M, Wiesmann M, Brandt T: Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. Neuroimage, 22: 1722-1731 (2004)

90. Jancke L, Koeneke S, Hoppe A, Rominger C, Hanggi J: The architecture of the golfer's brain. PLoS One, 4: e4785 (2009)

91. Jenkinson M: Combining Structural and Functional Imaging. http://www.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/fmri-pharma-workshop/pharma-FMRI-MJ.pdf (03.03.2012)

92. Jones A K, Kulkarni B, Derbyshire S W: Functional imaging of pain perception. Curr.Rheumatol.Rep., 4: 329-333 (2002)

93. Junker T: Die Evolution des Menschen. Beck, München, S. 89 (2008)

94. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Eralinna J P, Forrestal F, Jongen P, Pollard J, Sandberg-Wollheim M, Sindic C, Stubinski B, Uitdehaag B, Li D: Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. Neurology, 67: 944-953 (2006)

95. Kassubek J, Pinkhardt E H, Dietmaier A, Ludolph A C, Landwehrmeyer G B, Huppertz H J: Fully automated atlas-based MR imaging volumetry in

Huntington disease, compared with manual volumetry. AJNR Am.J.Neuroradiol., 32: 1328-1332 (2011)

96. Kauffmann G W, Moser E, Sauer R: Geschichte der Radiologie. In: Kauffmann G W, Moser E, Sauer R (Hrsg) Radiologie, Bd 1, 3. Aufl, Urban & Fischer/Elsevier GmbH, München, S. 7 (2006)

97. Kennedy K M, Erickson K I, Rodrigue K M, Voss M W, Colcombe S J, Kramer A F, Acker J D, Raz N: Age-related differences in regional brain volumes: a comparison of optimized voxel-based morphometry to manual volumetry. Neurobiol.Aging, 30: 1657-1676 (2009)

98. Klauschen F: Gehirnvolumenberechnung aus multispektralen MRT-Bildern. Med Dissertation, Universität Lübeck (2004)

99. Knechtle B, Duff B, Schulze I, Kohler G: A multi-stage ultra-endurance run over 1,200 km leads to a continuous accumulation of total body water. Journal of Sports Science and Medicine, 7: 356-364 (2008a)

100. Knechtle B, Gnadinger M, Knechtle P, Imoberdorf R, Kohler G, Ballmer P, Rosemann T, Senn O: Prevalence of exercise-associated hyponatremia in male ultraendurance athletes. Clin.J.Sport Med., 21: 226-232 (2011)

101. Knechtle B, Knechtle P, Rosemann T, Oliver S: A Triple Iron triathlon leads to a decrease in total body mass but not to dehydration. Res.Q.Exerc.Sport, 81: 319-327 (2010)

102. Knechtle B, Knechtle P, Rust C A, Gnadinger M, Imoberdorf R, Kohler G, Rosemann T, Ballmer P: Regulation of Electrolyte and Fluid Metabolism in Multi-stage Ultra-Marathoners. Horm.Metab.Res., 44: 919-926 (2012)

103. Knechtle B, Knechtle P, Schuck R, Andonie J L, Kohler G: Effects of a Deca Iron Triathlon on body composition: a case study. Int.J.Sports Med., 29: 343-351 (2008c)

104. Knechtle B, Salas Fraire O, Andonie J L, Kohler G: Effect of a multistage ultra-endurance triathlon on body composition: World Challenge Deca Iron Triathlon 2006. Br.J.Sports Med., 42: 121-5; discussion 125 (2008b)

105. Knudsen L, Drummond P D: Cold-induced limb pain decreases sensitivity to pressure-pain sensations in the ipsilateral forehead. Eur.J.Pain, 13: 1023-1029 (2009)

106. Kobayashi S: Organization of neural systems for aversive information processing: pain, error, and punishment. Front.Neurosci., 6: 136 (2012)

107. Kraemer W J, Fragala M S, Watson G, Volek J S, Rubin M R, French D N, Maresh C M, Vingren J L, Hatfield D L, Spiering B A, Yu-Ho J, Hughes S L, Case H S, Stuempfle K J, Lehmann D R, Bailey S, Evans D S: Hormonal responses to a 160-km race across frozen Alaska. Br.J.Sports Med., 42: 116-20; discussion 120 (2008)

108. Kurth F, Luders E, Gaser C: VBM8-Toolbox Manual. http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8/VBM8-Manual.pdf, S.27 (2010a)

109. Kurth F, Luders E, Gaser C: VBM8-Toolbox Manual. http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8/VBM8-Manual.pdf, S.29 (2010b)

110. Laird A R, Robinson J L, McMillan K M, Tordesillas-Gutierrez D, Moran S T, Gonzales S M, Ray K L, Franklin C, Glahn D C, Fox P T, Lancaster J L: Comparison of the disparity between Talairach and MNI coordinates in functional neuroimaging data: validation of the Lancaster transform. Neuroimage, 51: 677-683 (2010)

111. Lancaster J L, Rainey L H, Summerlin J L, Freitas C S, Fox P T, Evans A C, Toga A W, Mazziotta J C: Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. Hum.Brain Mapp., 5: 238-242 (1997)

112. Lancaster J L, Tordesillas-Gutierrez D, Martinez M, Salinas F, Evans A, Zilles K, Mazziotta J C, Fox P T: Bias between MNI and Talairach

coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. Hum.Brain Mapp., 28: 1194-1205 (2007)

113. Lancaster J L, Woldorff M G, Parsons L M, Liotti M, Freitas C S, Rainey L, Kochunov P V, Nickerson D, Mikiten S A, Fox P T: Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. Hum.Brain Mapp., 10: 120-131 (2000)

114. Lehmann M, Huonker M, Dimeo F, Heinz N, Gastmann U, Treis N, Steinacker J M, Keul J, Kajewski R, Haussinger D: Serum amino acid concentrations in nine athletes before and after the 1993 Colmar ultra triathlon. Int.J.Sports Med., 16: 155-159 (1995)

115. Li J, Zhang Z, Shang H: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies on unilateral refractory temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res., 98: 97-103 (2012)

116. Lütkenhöner B, Krumbholz K, Lammertmann C, Seither-Preisler A, Steinstrater O, Patterson R D: Localization of primary auditory cortex in humans by magnetoencephalography. Neuroimage, 18: 58-66 (2003)

117. Maess B, Herrmann C S, Hahne A, Nakamura A, Friederici A D: Localizing the distributed language network responsible for the N400 measured by MEG during auditory sentence processing. Brain Res., 1096: 163-172 (2006)

118. Maguire E A, Spiers H J, Good C D, Hartley T, Frackowiak R S, Burgess N: Navigation expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. Hippocampus, 13: 250-259 (2003)

119. Maihofner C, Nickel F T, Seifert F: Neuropathic pain and neuroplasticity in functional imaging studies. Schmerz, 24: 137-145 (2010)

120. Manjon J V, Coupe P, Marti-Bonmati L, Collins D L, Robles M: Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. J.Magn.Reson.Imaging, 31: 192-203 (2010)

121. Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T: Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease. Am.J.Neuroradiol. doi: 10.3174/ajnr.A2935 (2012)

122. McRobbie D W, Moore E A, Graves M J, Prince M R: Spaced out: spatial encoding. In: McRobbie D W, Moore E A, Graves M J, Prince M R (Hrsg) MRI from Picture to Proton, 2. Aufl, Cambridge University Press, Cambridge, New York, Melbourne, S. 108-136 (2006)

123. Mechelli A, Crinion J T, Noppeney U, O'Doherty J, Ashburner J, Frackowiak R S, Price C J: Neurolinguistics: structural plasticity in the bilingual brain. Nature, 431: 757 (2004)

124. Mechelli A, Price C J, Friston K J, Ashburner J: Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. Current Medical Imaging Reviews, 1: 105-113 (2005)

125. Meisenzahl E M, Koutsouleris N, Bottlender R, Scheuerecker J, Jager M, Teipel S J, Holzinger S, Frodl T, Preuss U, Schmitt G, Burgermeister B, Reiser M, Born C, Moller H J: Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. Schizophr.Res., 104: 44-60 (2008)

126. Milham M P, Banich M T: Anterior cingulate cortex: an fMRI analysis of conflict specificity and functional differentiation. Hum.Brain Mapp., 25: 328-335 (2005)

127. Mueller S, Keeser D, Reiser M F, Teipel S, Meindl T: Functional and Structural MR Imaging in Neuropsychiatric Disorders, Part 1: Imaging Techniques and Their Application in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. Am.J.Neuroradiol., doi: 10.3174/ajnr.A2799 (2011a)

128. Mueller S, Keeser D, Reiser M F, Teipel S, Meindl T: Functional and Structural MR Imaging in Neuropsychiatric Disorders, Part 2: Application in Schizophrenia and Autism. Am.J.Neuroradiol., doi: 10.3174/ajnr.A2800 (2011b)

129. Mugler J P,3rd, Brookeman J R: Rapid three-dimensional T1-weighted MR imaging with the MP-RAGE sequence. J.Magn.Reson.Imaging, 1: 561-567 (1991)

130. Mugler J P,3rd, Brookeman J R: Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). Magn.Reson.Med., 15: 152-157 (1990)

131. Mummery C J, Patterson K, Price C J, Ashburner J, Frackowiak R S, Hodges J R: A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. Ann.Neurol., 47: 36-45 (2000)

132. Nabkasorn C, Miyai N, Sootmongkol A, Junprasert S, Yamamoto H, Arita M, Miyashita K: Effects of physical exercise on depression, neuroendocrine stress hormones and physiological fitness in adolescent females with depressive symptoms. Eur.J.Public Health, 16: 179-184 (2006)

133. Neumann N U, Frasch K: New aspects regarding physical exercise in psychiatry. DZS, 2: 28-33 (2008)

134. Neumann N U, Frasch K: The significance of regular physical exercise for health and well-being. Dtsch.Med.Wochenschr., 132: 2387-2391 (2007)

135. Neuroimaging Informatics Technology Initiative: http://nifti.nimh.nih.gov/ (16. Oktober, 2011)

136. Nitz W, Runge V, Stuart H, Faulkner W, Desai N: Spin-Echo-Bildgebung und Turbo-Spin-Echo - reduzierte Refokussierung. Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT Physik über klinische Bildbeispiele, Bd 1, 1. Aufl, Georg Thieme, Stuttgart, S. 38-43 (2007)

137. Noakes T D: Food and fluid intake and disturbances in gastrointestinal and mental function during an ultramarathon. Int.J.Sport Nutr.Exerc.Metab., 14: 249-52; author reply 252-4 (2004)

138. O. Khan M M: Effect of disease-modifying therapie on brain atrophy in early and mildly affectet relapsing-remitting multiple sclerosis over a long-term period: results of a five-year imaging study. (2007)

139. O'Brien J T, Paling S, Barber R, Williams E D, Ballard C, McKeith I G, Gholkar A, Crum W R, Rossor M N, Fox N C: Progressive brain atrophy on serial MRI in dementia with Lewy bodies, AD, and vascular dementia. Neurology, 56: 1386-1388 (2001)

140. Otti A, Gundel H, Wohlschlager A, Zimmer C, Sorg C, Noll-Hussong M: Default mode network of the brain. Neurobiology and clinical significance. Nervenarzt, 83: 16, 18-24 (2012)

141. Paffenbarger R S,Jr, Hyde R T, Hsieh C C, Wing A L: Physical activity, other life-style patterns, cardiovascular disease and longevity. Acta Med.Scand.Suppl., 711: 85-91 (1986)

142. Pail M, Brazdil M, Marecek R, Mikl M: An optimized voxel-based morphometric study of gray matter changes in patients with left-sided and right-sided mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis (MTLE/HS). Epilepsia, 51: 511-518 (2010)

143. Pereira J M, Nestor P J, Williams G B: Impact of inconsistent resolution on VBM studies. Neuroimage, 40: 1711-1717 (2008)

144. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns K M, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm H L: The selfish brain: competition for energy resources. Neurosci.Biobehav.Rev., 28: 143-180 (2004)

145. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L: Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). Neurophysiol.Clin., 30: 263-288 (2000)

146. Pieperhoff P, Mohlberg H, Amunts K: Grundlagen der Morphometrie und Integration anatomischer und funktioneller Bilddaten. In: Schneider F, Fink G R (Hrsg) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie, Bd 1, Springer, Heidelberg, S. 85 (2005)

147. Placais P Y, Preat T: To favor survival under food shortage, the brain disables costly memory. Science, 339: 440-442 (2013)

148. Poirrier J: Random Field Theory in fMRI - Präsentation im Centre de Recherches du Cyclotron. http://www.poirrier.be/~jean-etienne/presentations/rft/ (07.11.2011)

149. Poldrack R A: Inferring mental states from neuroimaging data: from reverse inference to large-scale decoding. Neuron, 72: 692-697 (2011)

150. Poldrack R A: Imaging brain plasticity: conceptual and methodological issues--a theoretical review. Neuroimage, 12: 1-13 (2000)

151. Price J L: Free will versus survival: brain systems that underlie intrinsic constraints on behavior. J.Comp.Neurol., 493: 132-139 (2005)

152. Purcell E M, Torrey H C, Pound R V: Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. Physical Review, 69: 37(1946)

153. Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, Powers W J, Gusnard D A, Shulman G L: A default mode of brain function. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 98: 676-682 (2001)

154. Raichle M E, Mintun M A: Brain work and brain imaging. Annu.Rev.Neurosci., 29: 449-476 (2006)

155. Raichle M E, Snyder A Z: A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. Neuroimage, 37: 1083-90; discussion 1097-1099 (2007)

156. Rajapakse J C, Giedd J N, Rapoport J L: Statistical Approach to Segmentation of Single-Channel Cerebral MR Images. IEEE Transactions on medical imaging, 2: 176-186 (1997)

157. Reimold M, Slifstein M, Heinz A, Mueller-Schauenburg W, Bares R: Effect of spatial smoothing on t-maps: arguments for going back from t-maps to masked contrast images. J.Cereb.Blood Flow Metab., 26: 751-759 (2006)

158. Riederer F, Lanzenberger R, Kaya M, Prayer D, Serles W, Baumgartner C: Network atrophy in temporal lobe epilepsy: a voxel-based morphometry study. Neurology, 71: 419-425 (2008)

159. Rizzo G, Manners D, Vetrugno R, Tonon C, Malucelli E, Plazzi G, Marconi S, Pizza F, Testa C, Provini F, Montagna P, Lodi R: Combined brain voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study in idiopathic Restless Legs Syndrome patients. Eur.J.Neurol. (2011)

160. Rorden C, Karnath H O, Bonilha L: Improving lesion-symptom mapping. J.Cogn.Neurosci., 19: 1081-1088 (2007)

161. Rudick R A, Fisher E, Lee J C, Simon J, Jacobs L: Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology, 53: 1698-1704 (1999)

162. Sanchez-Benavides G, Gomez-Anson B, Sainz A, Vives Y, Delfino M, Pena-Casanova J: Manual validation of FreeSurfer's automated hippocampal segmentation in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer Disease subjects. Psychiatry Res., 181: 219-225 (2010)

163. Santana M T, Jackowski A P, da Silva H H, Caboclo L O, Centeno R S, Bressan R A, Carrete H,Jr, Yacubian E M: Auras and clinical features in temporal lobe epilepsy: a new approach on the basis of voxel-based morphometry. Epilepsy Res., 89: 327-338 (2010)

164. Schnohr P, Kristensen T S, Prescott E, Scharling H: Stress and life dissatisfaction are inversely associated with jogging and other types of physical activity in leisure time -The Copenhagen City Heart Study. Scand.J.Med.Sci.Sports, 15: 107-112 (2005)

165. Schulze I: Transeuropa Lauf 2009 - 4487 km zu Fuß - 64 Tage von Bari zum Nordkap, 1. Auflage, Engelsdorfer, Leipzig (2010)

166. Schütz U H, Machann J, Billich C, Brambs H: Messung der Veränderungen der Körperzusammensetzungen von Ultramarathonläufern während des Transeuropalaufes über 4.500 km mittels mobilem MRT auf einem 40-Tonnen-Truck. RöFo, 17.05.2012: S.191 (2012a)

167. Schütz U H, Schmidt-Trucksass A, Knechtle B, Machann J, Wiedelbach H, Ehrhardt M, Freund W, Groninger S, Brunner H, Schulze I, Brambs H J, Billich C: The Transeurope Footrace Project: longitudinal data acquisition in a cluster randomized mobile MRI observational cohort study on 44 endurance runners at a 64-stage 4,486km transcontinental ultramarathon. BMC Med., 10: 78 (2012b)

168. Shen L, Saykin A J, Kim S, Firpi H A, West J D, Risacher S L, McDonald B C, McHugh T L, Wishart H A, Flashman L A: Comparison of manual and automated determination of hippocampal volumes in MCI and early AD. Brain Imaging Behav., 4: 86-95 (2010)

169. Siegel A J, Verbalis J G, Clement S, Mendelson J H, Mello N K, Adner M, Shirey T, Glowacki J, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski K B: Hyponatremia in marathon runners due to inappropriate arginine vasopressin secretion. Am.J.Med., 120: 461.e11-461.e17 (2007)

170. Simons S M, Kennedy R G: Gastrointestinal problems in runners. Curr.Sports Med.Rep., 3: 112-116 (2004)

171. Smith C D, Chebrolu H, Wekstein D R, Schmitt F A, Markesbery W R: Age and gender effects on human brain anatomy: a voxel-based morphometric study in healthy elderly. Neurobiol.Aging, 28: 1075-1087 (2007)

172. Grissmer S: Energieumsatz. In: Behrends J C, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E (Hrsg) Physiologie. 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, S.519 (2010)

173. Starkman M N, Giordani B, Gebarski S S, Berent S, Schork M A, Schteingart D E: Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. Biol.Psychiatry, 46: 1595-1602 (1999)

174. Stoll O, Ziemainz H: Wirkungen von Ausdauerlaufen auf körperliche Parameter. In: Stoll O, Ziemainz H (Hrsg) Laufen psychotherapeutisch nutzen: Grundlagen, Praxis, Grenzen, 1. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg, S.15-29 (2012)

175. Strotzer M: One century of brain mapping using Brodmann areas. Klin.Neuroradiol., 19: 179-186 (2009)

176. Swayze V W, 2nd, Andersen A E, Andreasen N C, Arndt S, Sato Y, Ziebell S: Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization. Int.J.Eat.Disord., 33: 33-44 (2003)

177. Tabrizi S J, Scahill R I, Durr A, Roos R A, Leavitt B R, Jones R, Landwehrmeyer G B, Fox N C, Johnson H, Hicks S L, Kennard C, Craufurd D, Frost C, Langbehn D R, Reilmann R, Stout J C, TRACK-HD Investigators: Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. Lancet Neurol., 10: 31-42 (2011)

178. Talairach J, Tournoux P: Cerebral Structures in Three-Dimensional Space. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional

Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging., Thieme, Stuttgart, S.10 (2008)

179. Tardif C L, Collins D L, Pike G B: Regional impact of field strength on voxel-based morphometry results. Hum.Brain Mapp., 31: 943-957 (2010)

180. The FIL Methods group: Statistical Parametric Mapping. http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ (21.05.2012)

181. Thomas A G, Marrett S, Saad Z S, Ruff D A, Martin A, Bandettini P A: Functional but not structural changes associated with learning: an exploration of longitudinal voxel-based morphometry (VBM). Neuroimage, 48: 117-125 (2009)

182. Thompson D W: On Growth and Form. Cambridge University Press, London, S.1026-1093 (1945)

183. Tohka J, Zijdenbos A, Evans A: Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI. Neuroimage, 23: 84-97 (2004)

184. Urakawa T, Inui K, Yamashiro K, Tanaka E, Kakigi R: Cortical dynamics of visual change detection based on sensory memory. Neuroimage, 52: 302-308 (2010)

185. Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willoch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tolle T R: Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain - an fMRI analysis. Pain, 109: 399-408 (2004)

186. Van den Eynde F, Treasure J: Neuroimaging in eating disorders and obesity: implications for research. Child Adolesc.Psychiatr.Clin.N.Am., 18: 95-115 (2009)

187. Voets N L, Hough M G, Douaud G, Matthews P M, James A, Winmill L, Webster P, Smith S: Evidence for abnormalities of cortical development in adolescent-onset schizophrenia. Neuroimage, 43: 665-675 (2008)

188. Wagner A, Greer P, Bailer U F, Frank G K, Henry S E, Putnam K, Meltzer C C, Ziolko S K, Hoge J, McConaha C, Kaye W H: Normal brain tissue volumes after long-term recovery in anorexia and bulimia nervosa. Biol.Psychiatry, 59: 291-293 (2006)

189. Watanabe M, Sakagami M: Integration of cognitive and motivational context information in the primate prefrontal cortex. Cereb.Cortex, 17 Suppl 1: i101-9 (2007)

190. Watson R, O'Brien J T, Barber R, Blamire A M: Patterns of gray matter atrophy in dementia with Lewy bodies: a voxel-based morphometry study. Int.Psychogeriatr., 1-9 (2011)

191. Winkler A M, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox P T, Duggirala R, Glahn D C: Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. Neuroimage, 53: 1135-1146 (2010)

192. Worsley K J, Taylor J E, Tomaiuolo F, Lerch J: Unified univariate and multivariate random field theory. Neuroimage, 23 Suppl 1: 189-95 (2004)

193. Wright I C, McGuire P K, Poline J B, Travere J M, Murray R M, Frith C D, Frackowiak R S, Friston K J: A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. Neuroimage, 2: 244-252 (1995)

194. Wunderlich A P, Klug R, Stuber G, Landwehrmeyer B, Weber F, Freund W: Caudate nucleus and insular activation during a pain suppression paradigm comparing thermal and electrical stimulation. Open Neuroimag J., 5: 1-8 (2011)

195. Yarkoni T, Poldrack R A, Nichols T E, Van Essen D C, Wager T D: Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. Nat.Methods, 8: 665-670 (2011)

196. Zivadinov R: Steroids and brain atrophy in multiple sclerosis. J.Neurol.Sci., 233: 73-81 (2005)

197. Zivadinov R, Reder A T, Filippi M, Minagar A, Stuve O, Lassmann H, Racke M K, Dwyer M G, Frohman E M, Khan O: Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. Neurology, 71: 136-144 (2008)

198. Zwergal A, Linn J, Xiong G, Brandt T, Strupp M, Jahn K: Aging of human supraspinal locomotor and postural control in fMRI. Neurobiol.Aging, 33: 1073-1084 (2012)

Danksagung

- Danksagung aus Gründen des Datenschutzes entfernt. -

Lebenslauf

- Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt. -