



universität  
wien

# MAGISTERARBEIT

Titel der Magisterarbeit

„Kernpunkte neurowissenschaftlicher Erkenntnisse im Zusammenhang zwischen allgemeinen Mechanismen körperlicher Bewegung und kognitiven Funktionen“

Verfasserin

Gabriele Pfarrhofer, Bakk.rer.nat.

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, im November 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 066 826

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Magisterstudium Sportwissenschaft

Betreuer:

Ao. Univ.-Prof. MMag. Dr. Konrad Kleiner



Für meinen Sohn Felix



## **Vorwort**

Die Auseinandersetzung mit dem für mich persönlich sehr neuem aber ebenso spannendem Forschungsgebiet der Neurowissenschaft eröffnete mir Erklärungsansätze für bis dahin auf subjektiven und introspektiven Beobachtungen beruhenden, nicht genauer definierbaren Phänomenen und Transferprozessen. Angesichts der Fülle von neuen, vornehmlich medizinischen Informationen spannte sich ein weites Feld von unvorstellbar kleinen, molekularbiologischen Prozessen bis zu epigenetisch auslösenden Umweltbedingungen auf. Retrospektiv bin ich dankbar, mich dieser herausfordernden Thematik zugewendet zu haben und bedanke mich herzlichst für die anregende und betreuende Unterstützung von Ao. Univ.-Prof. MMag. Dr. Konrad Kleiner und die verständnisvolle Begleitung während meines eigenen Lernprozesses aus dem Kreise meiner Familie.



## Abstract

**Zielsetzung:** Anfang der 1990er Jahre wurde weitgehend angenommen, dass positive Effekte von körperlichem Training mehr auf allgemeiner Gesundheit beruhen würden, als auf molekularen Mechanismen des Gehirns selbst. Ziel dieser Arbeit ist, thematisierte Transfereffekte körperlicher Aktivität auf kognitive Leistungen explizit an wissenschaftlichen Studien herauszustellen, Kernpunkte neurowissenschaftlicher Erkenntnisse in Assoziation zwischen allgemeinen Mechanismen körperlicher Aktivität und neuronalen Mechanismen, die kognitiven Funktionen und höheren geistigen Leistungen zugrunde liegen, repräsentativ an neuesten Forschungsergebnissen aus sportwissenschaftlicher und neurodidaktischer Perspektive zu identifizieren.

**Methode:** Basierend auf neurowissenschaftlicher und neurodidaktischer Grundlagenliteratur wurden unter Verwendung der hermeneutischen Methode spezifische Aspekte neurowissenschaftlichen Wissens im Zusammenhang von körperlicher Aktivität und kognitiven Effekten herausgearbeitet. In diesem Kontext richtete sich der Fokus der Recherche auf aktuelle biomedizinische Studien in der Meta-Datenbank PubMed.

**Ergebnisse:** Eine Mehrheit der durch Training aktivierten Gene sind überwiegend mit neuronaler Plastizität assoziiert; P-CREB verringerte sich signifikant bei allen mutanten Mäusen und erhöhte sich signifikant bei allen Wildtyp Mäusen die körperliches Training absolvierten, Wildtyp Mäusen exprimierten signifikant mehr BDNF-mRNA als mutierte CREB<sup>IR</sup> Mäuse im Kontext von körperlichem Training in allen fünf hippocampalen Regionen; einjähriges aerobes Training erhöhte selektiv hippocampales Volumen älterer Erwachsener, die veränderte Fitness ist assoziiert mit erhöhtem hippocampalen Volumen, BDNF ist assoziiert mit Änderungen des hippocampalen Volumens, hippocampales Volumen ist mit verbessertem räumlichen Gedächtnisses assoziiert; während Pro-BDNF nach MAX und IAT Protokollen bei Studenten erhöht ist, zeigte BDNF eine Trainingstyp abhängige Kinetik: MAX induziert eine Steigerung von 54 % sofort nach dem Training, gefolgt von einem signifikanten Rückgang 60 Minuten nach dem Ende der Intervention (38 % niedriger als Basisniveau), anders bei der IAT Intervention, mit einer deutlichen Erhöhung von BDNF bis zu 75 % vom Ausgangswert in der Erholungsphase; positive Korrelationen wurden zwischen  $VO_{2max}$  unmittelbar nach der Trainingsintervention und (IAE) Serum BDNF, IAE Plasma BDNF und IAE Thrombozyten BDNF erkannt.

**Conclusio:** Körperliches Training ist eine aufstrebende therapeutische Strategie. Die anwachsende Zahl an Studien zeigt, dass körperliche Aktivität die hippocampale Funktion durch die verstärkte Expression von BDNF und die Expression anderer Wachstumsfaktoren fördert und dadurch Neurogenesis, Angiogenesis und synaptische Plastizität bewirkt werden.

## Abstract

**Purpose:** In the early 1990s it was widely assumed, that some of the positive effects of exercise would be more based on general health, as on molecular mechanisms of the brain itself. The aim of this work is to highlight themed transfer effects of physical activity on cognitive performance explicit in scientific studies, to identify key points of neuroscience associated between general mechanisms of physical activity and neural mechanisms underlying cognitive functions and higher intellectual achievements, on representative latest research from scientific and neuro-didactic perspective.

**Methods:** Based on neuroscientific and neurological didactic basic literature specific aspects of neuro-scientific knowledge in the context of physical activity and cognitive effects have been worked out using the hermeneutic method. In this context, the major interest of the research is focused on current biomedical studies in the meta database PubMed.

**Results:** The majority of genes induced by exercise are mainly associated with plasticity and synaptic structure; P-CREB markedly decreased in all mutant mice, and significantly increased in wild-type mice receiving exercise intervention, wildtype mice expressed significantly more BDNF mRNA than CREB<sup>IR</sup> mutant mice resulting from exercise in all five hippocampal regions examined; one-year aerobic exercise training selectively increases hippocampal volume in older adults, changes in fitness are associated with increased hippocampal volume, BDNF is associated with changes in hippocampal volume, Hippocampal volume is related to improvements in spatial memory; while the Pro-BDNF increased after both MAX and IAT protocols (students), BDNF showed a kinetics dependent on exercise type: MAX induced a 54% protein increase immediately after exercise, followed by a significant drop 60 minutes after its conclusion (38% lower than baseline), differently, in the IAT, BDNF increased significantly up to 75% from baseline throughout the recovery phase; significantly positive correlations were detected between  $VO_{2max}$  and immediately after exercise (IAE) serum BDNF, IAE plasma BDNF and IAE platelet BDNF.

**Conclusions:** Exercise is an emerging therapeutic strategy. Accumulating research shows that physical activity reinstates hippocampal function by enhancing the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and other growth factors that promote neurogenesis, angiogenesis, and synaptic plasticity.

# Inhaltsverzeichnis

1	<b>Einleitung</b> .....	11
1.1	Hinführung zur Fragestellung .....	11
1.2	Methode der Bearbeitung .....	14
1.3	Gliederung der Arbeit – Überblick über die Kapitel .....	15
2	<b>Neurobiologische und neurodidaktische Grundlagen</b> .....	16
2.1	Neuronen .....	17
2.2	Gedächtnisspuren .....	21
2.3	Modularer Aufbau .....	24
2.4	Wahrnehmungs-Handlungs-Kreislauf .....	29
2.4.1	Somatotope Repräsentation von semantischen Inhalten .....	35
2.4.2	Semantische Repräsentationen und Sensomotorik .....	36
2.4.3	Semantik, Inhibition und Motorik .....	38
2.4.4	Mathematik und Motorik .....	40
2.4.5	Raumkognition und Zahlenstrahl .....	43
2.4.6	Lernen in Bewegung - Szenisches Lernen im Fremdsprachenunterricht .....	45
2.4.7	Lernen durch Be-Greifen: Herz, Hirn und Hand .....	52
2.5	Neuroplastizität .....	56
2.5.1	Molekulare Veränderungen beim Lernprozess (Kurzzeitgedächtnis) .....	56
2.5.2	Molekulare Veränderungen beim Lernprozess des Langzeitgedächtnisses .....	60
2.5.3	Ein Dialog zwischen Genen und Synapsen .....	62
2.6	Hippocampus .....	67
2.6.1	Neurogenesis – eine besondere Form der Plastizität .....	70
2.6.2	Markierung von corticalen Netzwerken des assoziativen Gedächtnisses .....	75
2.7	Gehirnentwicklung .....	81
2.7.1	Soziales Spielverhalten und neurobiologische Substrate .....	83

3	<b>Brain-Derived Neurotrophic Factor</b> .....	86
3.1	BDNF – ein Schlüsselmolekül für erfahrungsabhängige Plastizität.....	86
3.1.1	Körperliches Training und neurotrophe Faktoren .....	86
3.1.2	Neuronale Aktivität und Neurotransmitter.....	88
3.1.3	Regulation zentraler als auch peripherer Mechanismen.....	89
3.1.4	Eine Mehrheit der durch Training aktivierten Gene sind überwiegend mit neuronaler Plastizität assoziiert.....	90
3.1.5	Körperliches Training und Neurogenesis.....	91
3.1.6	Allgemeine Mechanismen der Plastizität .....	92
3.2	Lauftraining erhöht hippocampales BDNF und ist CREB-abhängig .....	93
3.3	Körperliche Aktivität und BDNF – aktuelle Studien am Menschen.....	103
3.3.1	Körperliches Training vergrößert das hippocampale Volumen und verbessert die Gedächtnisleistung .....	104
3.3.2	Körperliche Aktivität erhöht peripheres BDNF bei älteren Erwachsenen .....	108
3.3.3	Training wirkt altersbedingtem hippocampalen Funktionsverlust entgegen .....	110
3.3.4	Differenzielle Effekte während der Adoleszenz und im Erwachsenenalter.....	111
3.3.5	Bidirektionale Wechselwirkung zwischen ZNS und BDNF Isoformen .....	114
3.3.6	Freisetzung von BDNF während körperlichen Trainings.....	117
3.3.7	VO <sub>2max</sub> erhöht Serum, Plasma- und Thrombozyten BDNF Konzentration .....	119
4	<b>Resümee und Ausblick</b> .....	122
5	<b>Bibliographie</b> .....	130
6	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	133
7	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	136

# 1 Einleitung

## 1.1 Hinführung zur Fragestellung

Aus den zunehmenden Veränderungen der Lebensbedingungen in unserem modernen, zivilisierten Gesellschaftssystem ergeben sich Modifikationen der Handlungs- und Bewegungsräume für alle in diesen Systemen lebenden Individuen. Wissenschaftler meinen, das menschliche Gehirn sei, mit ungefähr 100 Milliarden Nervenzellen - das sind etwa die Hälfte der Fixsterne des Milchstraßensystems - die komplexeste Struktur des Universums. Die Leistungsfähigkeit dieses informationsverarbeitenden Organs erwachse nicht aus einem Geheimnis sondern aus seiner Komplexität, aus der unglaublichen Zahl, Vielfalt und Interaktion seiner Nervenzellen. Das Gehirn habe sich an der Welt, am Umgang mit und in der Welt evolutionär entwickelt. Weiterhin wäre es ein Organ, welches nicht für die Schule sondern für das Leben, für die Interaktion mit der Welt konstruiert sei. Die Aufgabe des Gehirns, ganz unabhängig von seiner Form, Größe, Komplexität bestehe grundsätzlich darin, das Überleben seines Trägers sicherzustellen, was sowohl die Folge als auch die Ursache von Bewegung ist. Höhere geistige Leistungen bauen auf basalen Repräsentationen auf, das Gehirn sei der Lehrer seiner selbst. Zu diesen Bereichen zählen sensomotorische Areale, Regionen, welche Statistiken von sensomotorischen Erfahrungen, von körperlicher Aktivität repräsentieren, bedeutsam hinzu.

Die Konsequenzen körperlicher Inaktivität infolge veränderter lebensweltlicher Umwelt spiegeln sich in Zivilisationserkrankungen wieder. Auf Basis der bedeutendsten globalen Risikofaktoren der attributablen Krankheitslast (Disability Adjusted Life Years) wurde auf Grundlage des Weltgesundheitsreportes 2002 körperliche Inaktivität an 14. Stelle gereiht, die Ergebnisse des Weltgesundheitsreports 2012 für erhobene Daten des Jahres 2010 sind noch nicht veröffentlicht. In einer Prognose der attributalen Krankheitslast für das Jahr 2030 vermuten Mathers and Loncar (zit. n. Lopez & Mathers, 2006, S. 495), dass die unipolare Depression, eine Erkrankung der Psyche, nach AIDS den zweiten Rang einnehmen wird.

Da das menschliche Gehirn ein kreatives, komplexes und anpassungsfähiges, die ganze Lebensfähigkeit eines Menschen steuerndes Organ ist, liegt das Erkenntnisinteresse aus sportwissenschaftlicher Perspektive darin, bedeutsame Aspekte und Zusammenhänge zwischen allgemeinen Mechanismen der körperlichen Aktivität und neuronalen Mechanismen, welchen kognitive Funktionen des Lernens und des Gedächtnisses und höhere geistige Leistungen zugrunde liegen, transparent zu machen und führt zu den wie folgt formulierten Fragestellungen.

Welche Kernpunkte neurowissenschaftlicher Erkenntnisse können im Zusammenhang zwischen allgemeinen Mechanismen der körperlichen Aktivität und neuronalen Mechanismen, die kognitiven Funktionen des Lernens, des Gedächtnisses und höheren geistigen Leistungen zugrunde liegen, als bedeutsam identifiziert werden?

Welche Bedeutung haben neueste neurowissenschaftliche Erkenntnisse für durch körperliche Aktivität assoziierte kognitive Effekte?

Die Bearbeitung dieser Fragestellung setzt die Herausarbeitung eines grundlegenden Verständnisses von strukturellen und funktionellen Mechanismen des Gehirns, ebenso wie die Entwicklung einer Vorstellung, wie Gedächtnis gebildet und bewahrt wird, also einer Vorstellung über Prozesse, die jedem Lernen und Verhalten zugrunde liegen, voraus. Zum einen wurden neurowissenschaftliche Erforschungen und Entdeckungen über funktionelle und strukturelle Prozesse des Gehirns teilweise chronologisch in die Ausarbeitung aufgenommen. Zum anderen ist das erste Hauptkapitel an einem Vortrag zu dem Thema „Geist und Bewegung“ des Gründers des Transferzentrums für Neurowissenschaften und Lernen, Professor Manfred Spitzer vom 17. März 2011 orientiert. Die Aufzeichnung dieses Vortrages und anderer Referate auf DVD zum Thema Gehirnforschung wurden transkribiert und werden auszugsweise schriftlich wiedergegeben.

Die vorliegende Magisterarbeit versucht aus Sicht der Sportwissenschaft über die Grundsituation sportlichen Handelns und körperlicher Aktivität eine potentielle Linie herauszuarbeiten, wie verschiedenste zentrale und periphere neuronale Mechanismen zusammenwirken, wie Lernen bewerkstelligt wird und was körperliche Leistungsfähigkeit für kognitive Leistungsfähigkeit bedeutet.

Gehirnforschung ist laut Spitzer eine reine Form der Selbsterfahrung, ein besseres Verständnis der menschlichen Natur, eine Basis für Beziehung und Gemeinschaft zu Mitmenschen, mit potentiell praktischen Auswirkungen auf den Umgang mit uns selbst und mit anderen.

Der Genetiker Markus Hengstschläger weist in seinem Vortrag (Podiumsdiskussion "Warum Durchschnitt keine Zukunft hat" vom 19. Juni 2012, 2012) auf die immense Bedeutung der jeweils nächsten Generation hin. Das Beste aus biologischer und erfahrungsmemetischer Sicht sei immer die nächste Generation.

Im Zusammenhang mit den modernen Erkenntnissen der Neurowissenschaft wäre es logisch und sinnvoll, jede Möglichkeit zu nutzen, junge Generationen zu fördern und zu unterstützen, eine optimale Ausbildung auf Grundlage der jeweiligen individuellen Anlagen und Talente zuteil werden zu lassen. Markus Hengstschläger (2012) vertritt die

Auffassung, dass biologische Leistungsvoraussetzungen ein Recht hätten, entdeckt und umgesetzt zu werden.

Ähnliche Bedeutung wie die Grundlagenforschung für die Medizin hat, sollten neurobiologische Forschungsergebnisse für die Pädagogik und Didaktik erlangen. Wie Herrmann (2009, S. 198) ausführt, wäre Selbststeuerung, Kontrollüberzeugung und Selbstwirksamkeit jenes Terrain, welches sensibel und kreativ unter Anleitung von Pädagogen zu bearbeiten wäre, um eigenverantwortliche Selbstentwicklung zu fördern.

Diesen Hinweisen folgend war explizites Ziel, die Zusammenhänge zwischen körperlicher Bewegung und verschiedenen kognitiven Repräsentationen und Faktoren auf Grundlage experimentieller Studien unter dem Aspekt der Ganzheitlichkeit zu verdeutlichen. Der Fokus vorliegender Ausarbeitung liegt in einem ersten Schritt auf Klärung und Definition grundlegender neurowissenschaftlicher Begriffe, den Voraussetzungen, Strukturen und Prozessen von Lernen und Gedächtnis, und weiterhin wechselseitige Beziehungen und die Vernetzung der unterschiedlichen, an körperlicher Bewegung beteiligten cerebralen Regionen an Forschungsergebnissen exemplarisch herzustellen. Danach die Frage zu klären, wie sich konkret Lernen und Gedächtnis auf molekularbiologischer Ebene erklärt lässt und an welchen Merkmalsausprägungen sich verbessernde Effekte kognitiver Prozesse im Kontext körperlicher Bewegung zeigen. Diese zentrale Frage lenkte den Fokus auf eine phylogenetisch ältere Region des Gehirns, den Hippocampus. Als Assoziationszentrum ist dieses Areal nicht nur für Einspeicherung und Abruf deklarativer Gedächtnisinhalte von hoher Bedeutsamkeit, es werden auch in einem speziellen Areal dieser Gehirnregion, Nervenzellen aus Vorläuferzellen neu gebildet. Ein an diesen Prozessen der Neurogenesis beteiligter gehirnabhängiger neurotropher Faktor, der „brain-derived neurotrophic factor“, stellte sich als wesentlich und bedeutsam heraus. Diese Perspektive im Hauptaugenmerk erfolgte in einem zweiten Schritt die Klärung der Frage, ob körperliche Aktivität positive Effekte auf die Neubildung von hippocampalen Nervenzellen bewirkt und ob physische Bewegung mit dem „brain-derived neurotrophic factor“ assoziiert ist.

## 1.2 Methode der Bearbeitung

In einem ersten Schritt erfolgte eine sehr breit angelegte inhaltliche Recherche nach Schlagworten und Wissensgebieten in selbständiger neurowissenschaftlicher Literatur und in einem zweiten Schritt eine spezifische Suche nach aktueller, relevanter, unselbständiger Literatur, unter spezieller Berücksichtigung des Zusammenhangs zwischen körperlichem Training und neurotrophen Faktoren. Als Autoren bzw. Herausgeber sind in diesem Kontext Eric Kandel, Manfred Spitzer und Ulrich Hermann zu nennen, deren Ausführungen die Grundlage des ersten Kapitels bilden, in welchem eine Extraktion der bedeutsam erscheinenden Aspekte neurowissenschaftlichen Wissens mit Bezug auf körperliche Aktivität aus sportwissenschaftlicher Perspektive erfolgte. Im Zuge der qualitativen Bearbeitung stellten sich zwei Linien von zentralen allgemeinen Mechanismen heraus, die das Gehirn für die Speicherung von Informationen vorbereiten und die durch freiwilliges körperliches Training geprimt werden und mit dem „brain-derived neurotrophic factor“ assoziiert sind. Die eine Linie umfasst das Forschungsfeld der Epigenetik (Bekinschtein, Oomen, Saksida & Bussey, 2011; Sui, Wang, Ju & Chen, 2012), die zweite Linie durch freiwilliges körperliches Training initiierte Mechanismen, die Informationen der Umwelt codieren. Es kam hervor, dass dem „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) eine Schlüsselrolle für synaptische Effizienz, neuronale Verbindungen und erfahrungsabhängige Plastizität zukommt. Sohin lag der Fokus auf einer systematischen Recherche in Datenbanken nach diesem neurotrophen Faktor im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität. Die Suche nach Studien unter Verwendung des Suchbegriffes „BDNF“ in der englischsprachigen Datenbank PubMed zeigt jährlich etwa 1.100 veröffentlichte, wissenschaftliche Artikel im Kontext mit diesem Faktor. Nach nochmaliger Einschränkung der Suche dieses Faktors im Kontext körperlicher Aktivität ergeben sich etwa 100 publizierte Studien pro Jahr.

Unter Verwendung einiger, die biomedizinischen Erkenntnisse der Grundlagenforschung zusammenfassenden Reviews des letzten Jahrzehnts, fügten sich anschließend und abschließen zahlreiche aktuelle, neueste Studien zu dieser Thematik an, deren Ergebnisse Hinweise geben, welchen zufolge körperliche Aktivität positive Effekte auf die Verbesserung kognitiver Funktionen bewirkt.

Im zweiten Hauptkapitel werden schließlich einige der multiplen Wirkweisen des „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) auf Basis aktueller neurowissenschaftlicher Forschungsergebnisse herausgestellt.

### **1.3 Gliederung der Arbeit – Überblick über die Kapitel**

Das erste Hauptkapitel führt unter dem Aspekt einer funktionalen Betrachtungsweise des Gehirns und seiner Fähigkeiten in Struktur und Funktion der dem Nervensystem zugrunde liegenden elementaren Signaleinheiten ein. Im Weiteren wie diese Einheiten neuronale Schaltkreise bilden und in einem modularen System Wahrnehmungsareale und Regionen höherer geistiger Leistungen repräsentieren. Die wechselseitige Interaktion von Informationen zwischen verschiedenen Wahrnehmungsbereichen und Repräsentationen höherstufiger kognitiver Verarbeitung und physischer Bewegung wird beispielhaft in unterschiedlichen experimentiellen Versuchen dargelegt. Wie semantische Inhalte nicht nur Sprachareale aktivieren sondern ebenso sensomotorische Repräsentationen, die den Vorgang meinen. Umgekehrt, wie abstrakte Zahlenbegriffe oder Inhibition die Dimension von Bewegungsausführungen beeinflussen. Weiterhin Erkenntnisse über den Einfluss von handbasierenden Repräsentationen auf symbolische Zahlenbegriffe, Erkenntnisse über die höhere geistige Fähigkeit der Raumkognition, sowie Studienergebnisse zur Verknüpfung von Sprache und Bewegung. Das Kapitel schließt mit Ergebnissen einer Forschung über Objektlernen, dem Generieren und Abrufen von Handlungswissen durch Verbindung von Wissen mit neu erlerntem Gebrauch von Objekten.

Eine Vorstellung unter dem Aspekt wie Vorgänge in Nervenzellen und Nervenbahnen vonstatten gehen, wie Veränderungen an Synapsen, Prozesse, die dem Lernen und dem Gedächtnis zugrunde liegen, bewerkstelligt werden, gibt der Abschnitt über die Plastizität des Gehirns. Das Kapitel über Neuroplastizität fasst einfürend die Erkenntnisse, die gegen Ende des vergangenen Jahrhunderts über molekulare Veränderungen beim Lernprozess des Kurzzeitgedächtnisses und des Langzeitgedächtnisses entdeckt wurden, zusammen. Weiterhin, welcher Region für die Speicherung des deklarativen Gedächtnisses besondere Bedeutsamkeit zukommt. Diese wichtige Region, in der das Gehirn einzelne Episoden verarbeitet, ist ein spezielles Areal, der Hippocampus. Dieses Gehirnteil ist nicht nur ein multimodales Assoziationszentrum und für das Lernen von neuen Fakten und Ereignissen unabdingbar, sondern auch ein Areal, in dem Nervenzellen aus Vorläuferzellen neu generiert werden. Der Abschnitt stellt einen kurzen Überblick über die ersten Entdeckungen zur Neurogenese im Hippocampus zusammen, um dann an einer Studie beispielhaft die Kinetik von Gedächtnisprozessen zwischen Hippocampus und Cortex etwas detaillierter zu erläutern. Die Relevanz der Gehirnentwicklung in der Vorschulzeit als der bedeutendsten Lernzeit des Menschen und des Spielverhaltens stellt schließlich im letzten Abschnitt des ersten Hauptkapitels einen essentiellen neurotrophen Faktor heraus, dessen vielfache Wirkweisen sich nicht nur im Spiel entfalten, sondern welcher ein Schlüsselmolekül über die gesamte Lebensspanne des Menschen ist.

Das zweite Hauptkapitel leitet ein Review von Cotman und Berchtold ein, in welchem die multiplen Eigenschaften des „brain-derived neurotrophic factor“, BDNF, und seine zentrale Funktion für die Vorteile, die durch körperliches Training rekrutiert werden, aufgezeigt werden. Dieser Faktor BDNF spielt eine Schlüsselrolle für synaptische Effizienz, neuronale Verbindung und erfahrungsabhängige Plastizität. Ob die Synthese von BDNF im Zusammenhang mit CREB geregelt wird und ob die Aktivierung von CREB ein wesentlicher Teil des hippocampalen erhöhenden Mechanismus ist, welcher durch körperliches Training aktiviert wird, erforschte die Studie von Chen und Russo-Neustadt. Die Studie stellt Beweise zur Verfügung, dass die Zunahme der Expression von BDNF und die zelluläre Signalübertragung, die aus körperlichem Training hervorgehen, auch von der Aktivierung dieses zentralen Transkriptionsfaktors CREB abhängig ist. CREB spielt nicht nur eine entscheidende Rolle bei antidepressiven Therapien, sondern ist ebenfalls ein Schlüsselmolekül der durch körperliche Aktivität aktivierten Zellmaschinerie.

Den dritten und letzten Abschnitt dieses zweiten Hauptkapitels leitet zunächst eine Zusammenschau über den Zusammenhang verschiedenster Trainingsprotokolle und BDNF aus dem Jahre 2010 ein. Weiterhin eine randomisierte kontrollierte Studie aus dem Jahre 2011, in welcher eine hippocampale Volumszunahme, welche durch körperliche Aktivität induziert wurde, nachgewiesen wird und zwei Reviews, welche die Verhaltensänderung der körperlichen Aktivität vorwiegend bei Menschen im fortgeschrittenen Lebensalter in Assoziation mit dem „brain-derived neurotrophic factor“ erheben. Da eine Mehrzahl von Studien Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und verbessernden Effekten bei neurodegenerativen Erkrankungen zum Inhalt haben, leitet ein Studienversuch an Labortieren, der die unterschiedliche Kinetik von mit BDNF assoziierten Lernprozessen bei erwachsenen versus jugendlichen Tieren untersucht, zu zwei aktuellen Studien (2012) an Menschen im frühen Erwachsenenalter über. Unter Verwendung des sportwissenschaftlichen Methodeninventars wurden in diese beiden Untersuchungen verschiedene leistungsbezogene Parameter (MAX, IAT,  $VO_{2max}$ ) identifiziert und mit Veränderungen des peripheren BDNF in Serum und/oder Plasma, mit BDNF Isoformen, mit stressinduzierten Proteinen und mit verschiedenen anderen Parametern assoziiert. Das Kapitel schließt mit einer Studie, welche die maximale Sauerstoffaufnahme in Ruhe und unter Belastung mit der Konzentration von BDNF in Serum, Plasma und Thrombozyten in Zusammenhang stellt. Es erscheint, dass die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit als zentrales Maß der Leistungsphysiologie mit dem Niveau von peripheren BDNF, einem wesentlichen Faktor für Lernen und Gedächtnis im Zusammenhang steht.

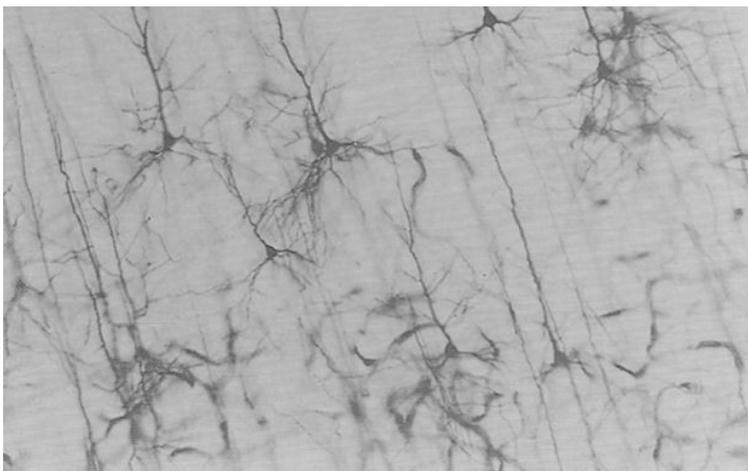
## 2 Neurobiologische und neurodidaktische Grundlagen

Dieses Kapitel führt in Struktur und Funktion der dem Nervensystem zugrunde liegenden elementaren Signaleinheiten, den Nervenzellen, ein. Im Weiteren, wie diese Einheiten neuronale Schaltkreise bilden und in einem modularen System Wahrnehmungsareale und Regionen höherer geistigen Leistungen repräsentieren.

### 2.1 Neuronen

Zellen besitzen prinzipiell die Fähigkeit auf Umwelteinflüsse, wie Hitze, Kälte, Chemikalien oder Berührung zu reagieren. Die Veränderung der Durchlässigkeit der Zellmembrane führt zu einer Veränderung des Synapsenpotenzials und zur Ausbreitung einer Potenzialveränderung über die ganze Länge der Nervenzelle. Im Zuge der Evolution spezialisierte sich ein Zelltyp, der sich durch besondere Erregbarkeit und Leitfähigkeit auszeichnet. Dieser spezialisierte Zelltyp ist das Neuron (Spitzer, 2008a, S. 19). Die hoch entwickelte Struktur der Dendritenbäume eines Neurons ist ideal geeignet, ankommende Informationen zu empfangen und tatsächlich werden hier die meisten Synapsen mit den Axonen anderer Neuronen gebildet (Bear, Connors & Paradiso, 2009, S. 55).

1873 entdeckt der italienische Histologe Camillo Golgi, als er Hirngewebe in eine Silberchromatolösung einlegte (Abb. 1), dass ein geringer Anteil, etwa ein Neuron von hundert Neuronen, vollständig dunkel gefärbt wird. Die Färbung zeigt, dass Neuronen aus mindestens zwei unterscheidbaren Teilen bestehen: einer Zentralregion, die den Zellkern enthält, und zahlreichen dünnen Schläuchen, den Neuriten, die von der Zentralregion abgehen und sich verzweigen (Bear et. al., 2009, S. 30).

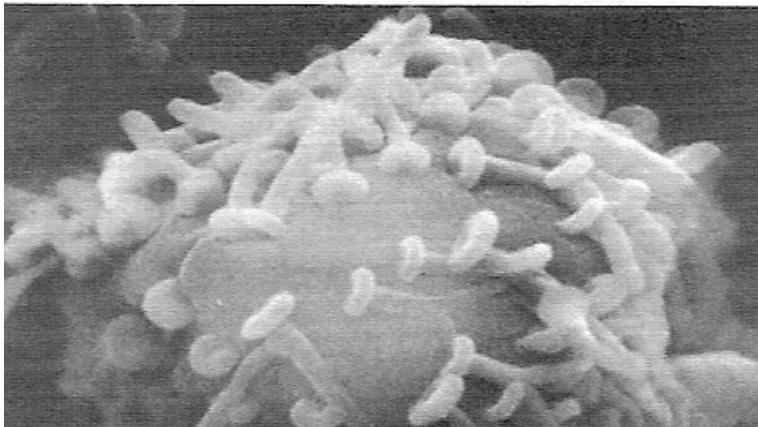


**Abb. 1: Nach Golgi gefärbte Neuronen (Hubel, 1988, S. 126; zit. n. Bear et al., 2009, S. 31).**

Golgi favorisierte die Sichtweise, dass Neuriten von verschiedenen Nervenzellen miteinander verschmolzen sind und ein kontinuierliches Netzwerk bilden. Santiago Ramón y Cajal hingegen argumentierte vehement, dass Neuriten von verschiedenen

Neuronen nicht durchgehend miteinander verbunden sind und über Kontaktstellen kommunizieren. Obwohl Golgi und Cajal erbitterte Rivalen waren, teilten sie sich 1906 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. Mit zunehmender Auflösungsstärke des Elektronenmikroskops konnte schließlich Mitte des vorigen Jahrhunderts gezeigt werden, dass die Neuriten der verschiedenen Neuronen nicht miteinander verbunden sind (Bear et. al., 2009, S. 31).

Das elektronenmikroskopische Bild (Abb. 2) eines Neurons zeigt die eingehenden Kabel. Es sind einlaufende Fasern zu erkennen, die in kleinen Auftreibungen, sogenannten „Endknöpfen“ enden und dort Synapsen mit dem Neuron bilden. An diesen einlaufenden Verbindungstellen werden die einlaufenden elektrischen Impulse chemisch übertragen. (Spitzer, 2010b, S. 51).



**Abb. 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Neurons (Spitzer, 2010b, S. 51).**

Spitzer (2006d)<sup>1</sup> führt aus, dass bei der Untersuchung von Gehirngewebe zwar Kenntnisse über seine Struktur gewonnen wird, aber über die Funktion wenig erkannt werden kann. Gehirne bestehen aus Nervenzellen, mit Fluoreszenz angeregt sieht eine Nervenzelle wie ein Blitz aus (Abb. 3). Die Aufnahme ist eigentlich ein Kunstprodukt, wichtig ist aber, dass hier viele Verzweigungen zu erkennen sind und an diesen Verzweigungen, an diesen Knubbeln, den Synapsenendknöpfchen Fasern von wo anders ankommen. Sie sind die Kontakte, an welchen mit den synaptischen Endregionen anderer Nervenzellen kommuniziert wird und Impulse übertragen werden.

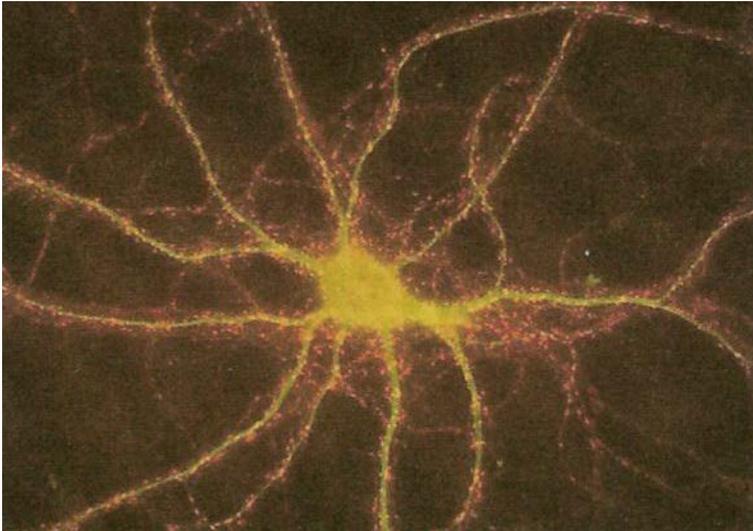
Diese Impulse, Aktionspotenziale genannt, sind alle gleich. Die einzige Eigenschaft ist, da zu sein oder nicht da zu sein. In manchen Fällen ist es zusätzlich wichtig, wann genau dies der Fall ist (Spitzer, 2010b, S. 51).

Ein Neuron zu Fluoreszenz angeregt zeigt Abbildung 3. Die Akzentuierung wird mit einer Methode bewirkt, die die Verteilung eines Mikrotubuli assoziierten Proteins anzeigt. Die

---

<sup>1</sup> Aufzeichnungen auf DVD wurden transkribiert und werden auszugsweise zitiert. Dies gilt auch für die folgenden Zitate.

Synapsenendknöpfchen fluoreszieren orangerot und zeigen die Verteilung synaptischer Vesikel an (Bear et al., 2009, S. 48).



**Abb. 3: Dendriten, die synaptische Signale von Synapsenendknöpfchen empfangen (Bear et al., 2009, S. 48).**

Die grafische Bilddarstellung (Abb. 4) skizziert eine der vielen Verbindungen, wo ein elektrischer Impuls chemisch übertragen wird. Die grün gefärbten Kügelchen stellen die Vesikel dar, sie zeigen die Biochemie an, die gelbe Färbung soll die Elektrizität illustrieren. Warum der Impuls nicht geradewegs durchgeht, ist darin begründet, dass sich Synapsen benutzungsabhängig ändern (Spitzer, 2011a). Die Anzahl der Synapsen im Kopf ist eine Million Milliarden. Die elektrischen Impulse im Gehirn sind alle gleich, aber wie viele Impulse ankommen und durchlaufen, das hängt davon ab, wieviel Impulse davor durchgelaufen sind (Spitzer, 2011c).



**Abb. 4: Modell einer schematisierten Synapsenverbindung (Spitzer, 2006d).**

Synapsenstärken ändern sich mit der Benutzung, auf neurowissenschaftlicher Ebene bezeichnet man dies als Neuroplastizität. Diese Veränderungen liegen jedem Lernvorgang, egal ob Laufen lernen oder Vokabel lernen, zugrunde (Spitzer, 2006d).

Abbildung 5 zeigt die elektronenmikroskopische Vergrößerung des synaptischen Kontakts durch Wachstum des präsynaptischen Endknopfes (oben) und der gegenüberliegenden postsynaptischen Auftreibung (unten). Diese wird dendritischer Dorn genannt. Durch Wachstum eines zusätzlichen Dorns wird die Kontaktfläche größer und der Kontakt funktionell entsprechend besser (Spitzer, 2010b, S. 53).



**Abb. 5: Durch Wachstum eines zusätzlichen Dorns wird die Kontaktfläche größer (Spitzer, 2011b).**

Neurone besitzen in der Regel einen manchmal verzweigten Fortsatz, der die Erregung von der Zelle wegführt und mit anderen erregbaren Zellen synaptische Verbindungen eingeht. Das spezialisierte Vorderende, mit dem das Axon sein Zielgebiet sucht, wird als Wachstumskegel bezeichnet. Das Neuron differenziert sich und sendet seine Fortsätze aus. Benötigt wird diese Aussprossung in der embryonalen Entwicklung des Nervensystems und bei später neugebildeten Neuronen (Bear et al., 2009, S. 790).

Die gesamte Lebensgeschichte jedes Menschen wird in Form von Synapsenverbindungen codiert. Pro Neuron rechnet man ungefähr 10.000 Synapsen. Bei einer Gesamtzahl von 100 Milliarden Nervenzellen des menschlichen Gehirns sind das eine Million Milliarden, also  $10^{15}$  Synapsen. In diesen Verbindungen ist die ganze Lebenserfahrung jedes Menschen individuell gespeichert. Das hat wesentliche Konsequenzen. Das individuelle Gehirn stellt die Identität jedes Menschen dar. Das Gehirn ändert sich, aber nicht jeder Einzelfall einer Veränderung ist bemerkbar. Es gibt Evidenz, dass das Gehirn Signale generiert, bevor das Wissen bewusst wird. Weiterhin kann auch Schmerz durch dreimaliges Training mittels Neurofeedback um bis zu 66 % abnehmen. Darüber hinaus besteht eine weitere Möglichkeit darin, Personen anzuweisen, zu versuchen, das auf einem Bildschirm visualisierte Gehirnanreal so stark anzufeuern, so intensiv wie möglich nach oben zu regulieren und über die eigenen Empfindungen dabei zu berichten. Die Versuchsperson wird so zum Mitarbeiter des Forschers und ist nicht passive Testperson. Es gibt keinen privilegierten Zugang zu allem, was im Gehirn vorgeht, aber das subjektive Erleben ist jedenfalls mit dem subjektiven Gehirn verknüpft (Spitzer, 2006d).

Von wesentlicher Bedeutung ist nun, dass an den vielen Verzweigungen über Synapsen Kontakt zu anderen ankommenden Fasern hergestellt wird.

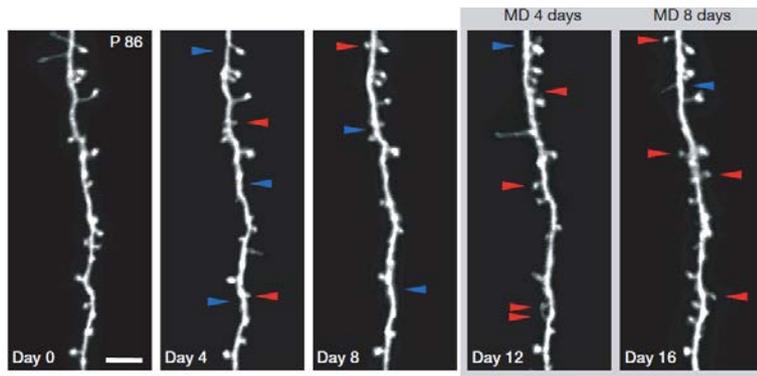
## 2.2 Gedächtnisspuren

Das Gehirn wurde im Laufe der Evolution für das Lernen optimiert. Dies ist nicht gleichbedeutend damit, dass die Evolution uns Menschen für die Schule optimiert hat. Das Gehirn ist nicht zum Auswendiglernen von Einzelheiten konstruiert. Es ist kein Kassettenrekorder, kein Videorekorder, keine Festplatte. Das Gehirn ist besser als eine Festplatte, es lernt keine Einzelheiten sondern das Allgemeine dahinter (Spitzer, 2011a).

Folgendes Beispiel kann dies verdeutlichen: Ein Kleinkind hat wenig Erfahrungen von und mit der Welt, aber ein junges Gehirn mit veränderbaren Synapsen. Das bedeutet, dass die Synapsen in den Bereichen des Gehirns, die für die Speicherung von Wissen zuständig sind, in ihrer Stärke zufällig variieren. Ein Kind sieht der Mutter beim Beeren pflücken zu und greift ebenso nach den Beeren. Die Verbindung von „Beeren sehen“ zu „zugreifen und pflücken“ wird geknüpft und mit jeder gepflückten Beere stärker. Das Kind hat etwas gelernt. Alles Mögliche wird auf diese Weise gelernt, zum Beispiel Laufen. Ein etwa zehn Monate altes Baby zieht sich beim Laufenlernen am Stuhlbein, am Tischbein oder am Sofa hoch, balanciert und plumpst immer wieder zurück, es funktioniert wochenlang nicht. Erst schwankend, und nur ein paar Schritte weit, wird das Laufen auf zwei Beinen zunehmend beherrscht. Ohne Unterricht lernt das Baby die Gravitationskonstante abschätzen und die Hebelgesetze kennen, einige Dutzend Muskeln zu programmieren und vieles andere mehr. Das Gehirn speichert nicht die Einzelfälle ab. Das Baby lernt das Laufen nicht durch Instruktion sondern von Fall zu Fall, an Hand einzelner Fälle. Es wird also nicht der Einzelfall gelernt sondern aus flüchtigen einzelnen Erlebnissen wird auf diese Weise feste allgemeine Struktur (Spitzer, 2010b, S. 51-54).

Sprechen wird im gleichen Sinne gelernt. Kinder lernen Sprache durch Immersion, sie „baden“ in Sprache. Die Mutter, der Vater, alle sprechen mit dem Kind und das Gehirn merkt sich nicht jede einzelne Äußerung sondern extrahiert die Regeln und das Allgemeine dahinter, die allgemeinen Wörter und die allgemeinen Regeln der Benutzung der Wörter. Wäre das Gehirn eine Festplatte, dann könnte nur wiedergegeben werden, was irgendwann gehört wurde. Anhand der vielen einzelnen Inputs wird automatisch extrahiert, generiert und so sprechen gelernt. Das Gehirn ist, wenn es auf die Welt kommt dafür programmiert, dies zu können (Spitzer, 2011a).

Aufschlussreiche Ergebnisse aus dem Bereiche der Grundlagenforschung wurden von einer deutschen Arbeitsgruppe erarbeitet (Hofer, Mrcic-Flogel, Bonhoeffer & Hübener, 2009). In Abbildung 6 ist eine einzelne Verzweigung eines Neurons, ein kurzes Stück einer Nervenzelle zu sehen. Die Sichtbarmachung erfolgte mit injizierter Fluoreszenz. Es ist ein Dendrit mit seinen kleinen dendritischen Dornen.



**Abb. 6: Dendrit mit kleinen dendritischen Dornen (Hofer et al., 2009, S. 314).**

Es wurde dem Tierchen eine Glasplatte dort, wo Seheindrücke verarbeitet werden, im visuellen Cortex, implantiert. Zu erkennen ist ein markierter Dendrit in einem corticalen Areal, wo visuelle Information aus beiden Augen verarbeitet werden. Man beobachtete die Nervenzelle über Tage hinweg. Lernen bedeutet, dass sich die Verbindung zwischen Nervenzellen verändert. Wenn eine Verbindung viel benutzt wird, dann verändert sie sich. Von Tag 8 bis zu Tag 12 und von Tag 12 bis zu Tag 16 kann man die Verbindungen abzählen. Je mehr gelernt wird, umso mehr Verbindungen sind vorhanden. Wenn eine Verbindung viel benutzt wird, dann ändert sie sich auch beträchtlich. Lernen heißt, Verbindungen knüpfen, sodass Impulse besser durchlaufen und dies bedeutet, sie gehen schneller von Neuron zu Neuron. Die roten Pfeile geben an, wo Struktur aufgebaut, die blauen Pfeile, wo Struktur abgebaut wurde. Dort, wo eine Verbindung dazu kam, ist ein roter Pfeil, dort wo eine Verbindung weg kam, ist ein blauer Pfeil. Man findet mehr rote Pfeile, und diese korrelieren mit der Lernleistung (Spitzer, 2011a, 2011c).

Die experimentelle Situation des Versuchs wurde durch „monocular deprivation“, durch Zukleben von einem Auge geschaffen. Der Verhaltenstest zeigte, dass das Tierchen immer besser lernte, mit nur einem Auge zu sehen, mit nur einem Auge zu Recht zu kommen. Dies bedeutet gleichzeitig, dass auch die Zelle lernt, immer besser zu sehen. Diese strukturelle Veränderung zeigen die roten Pfeile nach vier Tagen, nach zwölf Tagen und nach sechzehn Tagen an. Danach wurde die Abdeckung des verklebten Auges für die Zeitspanne von zwei Wochen entfernt. Das Tierchen zeigte in diesem Zeitraum normales Verhalten. Nach diesen beiden verstrichenen Wochen wurde das Auge erneut abgedeckt. Das Tierchen konnte sofort wieder mit nur einem Auge so gut sehen, wie zwei Wochen zuvor. Es bedeutet, dass das Tierchen, das vor zwei Wochen Gelernte schon abgespeichert hatte. Diese Studie wurde im Jänner 2009 in der Fachzeitschrift Nature publiziert (Hofer et al., 2009; zit. n. Spitzer, 2010c, 2011a, 2011c).

Erfahrung hinterlässt eine andauernde strukturelle Spur in Netzwerken der Gehirnrinde, und zwar jegliche Erfahrung. Es entstehen gebrauchtsabhängige Spuren, es laufen

Impulse über Synapsen. Seit etwa 100 Jahren bezeichnen Psychologen diesen Vorgang als das Entstehen von Gedächtnisspuren. Die indogermanische Sprachwurzel des Wortes Lernen ist „leis“, es leitet sich von Spuren legen ab. Auf jedem Bahnhof findet man ein Gleis, und die Wurzel des Wortes Gleis und Lernen ist dieselbe. Als Menschen vor ein paar tausend Jahren zu sprechen begannen – die Erkenntnisse der modernen Hirnforschung waren damals noch nicht bekannt – war den Menschen dennoch im Vorfeld klar, dass Erfahrungen in uns Spuren hinterlassen (Spitzer, 2011c).

Dadurch, dass Impulse zwischen Neuronen in einem rekursiven Prozess hin und her laufen, ergeben sich diese Spuren. Die Prozesse sind mittlerweile unglaublich detailreich erforscht. Man kann die Synapsen, die stärker werden filmen, man weiß, wie sie stärker werden, wie die Lernprozesse im Laufe der Zeit ablaufen und welche Gehirnstrukturen in welchen Zeiträumen für Lernprozesse besonders sensibel sind (Spitzer, 2011b).

Es ist nicht belanglos, in welcher Form, in welcher Art und Weise die Beschäftigung mit der Welt erfolgt, denn es schlägt sich in strukturellen Veränderungen im Gehirn nieder. Diese Prozesse laufen über die gesamte Lebensspanne ab. Der Nettoeffekt ist, dass Erfahrung eine andauernde strukturelle Spur in neuronalen Schaltkreisen der Gehirnrinde hinterlässt. Wenn sie schon vorhanden sind, können sie sofort wieder verwendet werden. Diese Prozesse laufen in allen Gehirnteilen ab, die Wahrnehmung integrieren, die für Verhaltenssteuerung verwendet werden, mit denen Emotionen verarbeitet werden, und vieles mehr. Die komplette Lebenserfahrung wird so im Gehirn codiert (Spitzer, 2010c).

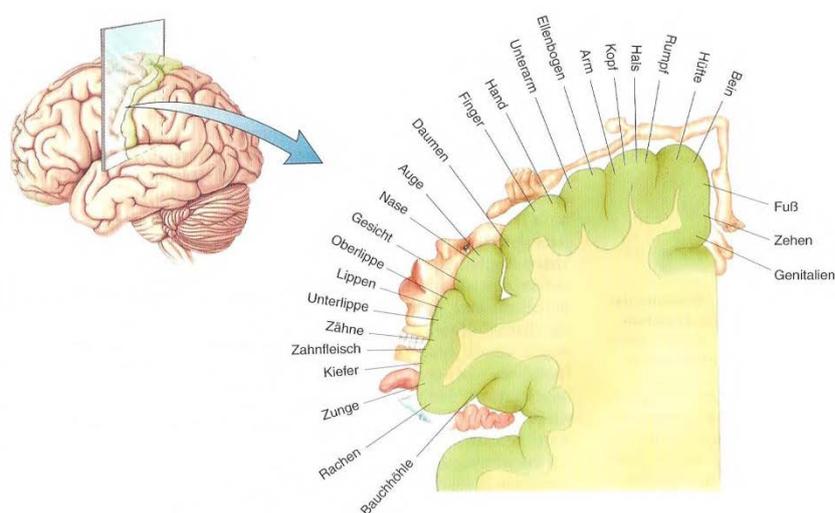
Zwischen Nervenzellen gehen Impulse hin und her, Informationen laufen über Neurone, langfristig bildet sich die Statistik der Benutzung ab, es entstehen gebrauchtsabhängige Karten von vielen Spuren. Die ersten Spuren sind wichtig, weil die ersten Spuren zum Teil ein ganzes Leben lang vorzeichnen, wie Informationen weiterhin benutzt werden. Die Spuren sorgen für ihre eigene Verfestigung, das, was das Gehirn gerade begonnen hat aufzunehmen, wird verfestigt und diese Spuren können wieder benutzt werden. Milliarden von Spuren entstehen im Gehirn durch den Umgang mit der Lebenswelt, durch Interaktion mit der Welt. Daraus folgt, dass das Gehirn jedes Individuums gar nicht anders kann, als immer dazu zu lernen. Immer dann, wenn Impulse über die Synapsen laufen, dann ändern sich die Spuren und es entstehen neue Spuren. Das Gehirn lernt langsam und aus den vielen Spuren werden allgemeine Regeln gelernt (Spitzer, 2006a).

Faktum ist sohin, dass sich das Gehirn dauernd erfahrungsabhängig ändert, es ändert sich tatsächlich die Hardware. Dadurch, dass Verbindungen zwischen Nervenzellen stärker werden, laufen die Impulse zuverlässiger einen Weg, den sie schon einmal gelaufen sind. Synapsen verändern sich gebrauchtsabhängig (Spitzer, 2011a).

## 2.3 Modularer Aufbau

Es gibt corticale Bereiche für Sensorik und Motorik. Die Körperteile sind im Cortex landkartenförmig repräsentiert und deren Größe hängt von der Benutzung ab.

Die relative Größe des für einen bestimmten Körperabschnitt zuständigen Cortexareals korreliert mit der Dichte der sensorischen Eingänge aus dem betreffenden Körperabschnitt. Die Körperteile, die am empfindlichsten auf Berührung reagieren sind durch die größten Teile des Parietallappens repräsentiert. Die Größe hängt von der Wichtigkeit der aus dieser Region erhaltenen sensorischen Signale ab. Informationen, die vom Zeigefinger kommen, sind nützlicher als etwa vom Ellenbogen empfangene Informationen. Die Größe eines zugehörigen Repräsentationsareals im Cortex spiegelt auch die Häufigkeit wider, mit der dieses Areal genutzt wird (Bear et al., 2009, S. 445-446).



**Abb. 7: Somatotopie Abbildung der Körperoberfläche auf dem primären somatosensorischen Cortex (überarbeitet nach Penfield und Rasmussen, 1952; zit. n. Bear et al. 2009, S. 445).**

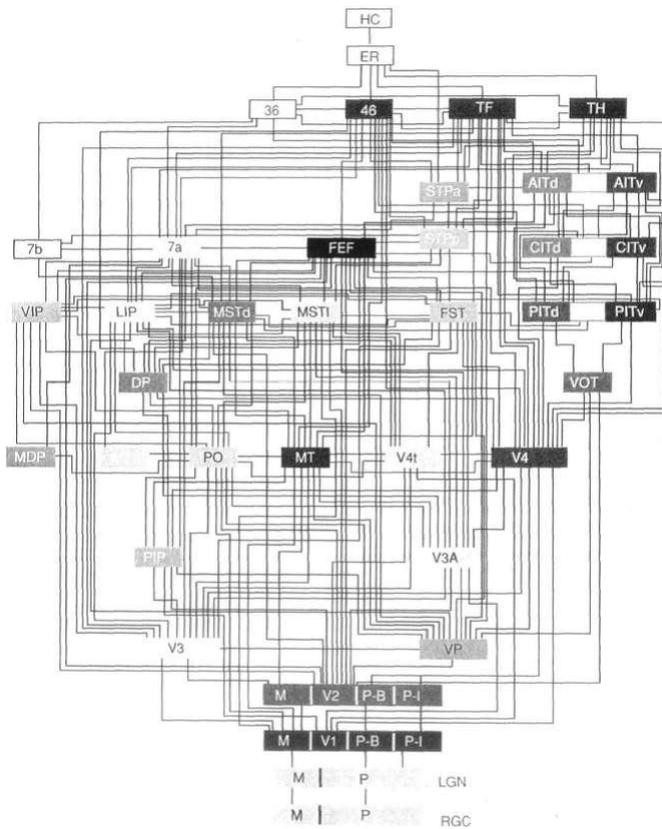
Abbildung 7 veranschaulicht Neurone der einzelnen Repräsentationen, welche jeweils auf Reizung der verschiedenen über ihnen dargestellten Körperbereiche ansprechen.

Thomas Elbert und seine Kollegen von der Universität Konstanz verglichen Hirnbilder von Geigern und Cellisten mit Hirnbildern von Nichtmusikern. Die Finger der linken Hand modulieren den Ton der Saiten, während die rechte Hand den Bogen führt. Elbert stellte fest, dass das Areal, welches für die Finger der rechten Hand verantwortlich ist, bei Streichern und Nichtmusikern keine Unterschiede aufweisen, während die Finger der linken Hand im Cortex von Streichern im Vergleich zu den Nichtmusikern sehr viel umfangreicher, manchmal fünf Mal so groß, repräsentiert waren. Musiker, die vor ihrem dreizehnten Lebensjahr zu spielen begonnen hatten, hatten darüber hinaus ausgeprägtere Repräsentationen als Musiker, die später anfangen (Elbert et al., 1995, S. 305; zit. n. Kandel, 2009, S. 240).

Bear et al. führen weiter aus, dass Violinisten und Spieler anderer Streichinstrumente kontinuierlich mit den Fingern ihrer linken Hand die Saiten des Musikinstruments berühren, während die Finger der anderen, den Bogen haltenden Hand, deutlich weniger Berührungsreize empfangen. Die funktionelle Bildgebung zeigte, dass die für die Finger der linken Hand zuständige Cortexregion bei Streichern stark vergrößert ist. Wahrscheinlich ist dieses Beispiel eine extreme Variante eines fortlaufenden adaptiven Prozesses, der im Gehirn eines jeden Menschen stattfindet, während er seine individuelle Lebenserfahrung macht (2009, S. 449).

Mountcastle entdeckte, dass sich das Tastempfinden aus mehreren unterschiedlichen Submodalitäten zusammensetzt. Der Tastsinn umfasst die Empfindung, die durch einen starken Druck auf die Haut hervorgerufen wird als auch diejenige Empfindung, die durch eine leichte Berührung ausgelöst wird. Jede einzelne Submodalität verfügt im Gehirn über eine eigene Bahn, eine Trennung, die an jeder Umschaltstation im Hirnstamm und Thalamus gewahrt bleibt. Das faszinierendste Beispiel bietet der somatosensorische Cortex, dessen Nervenzellen zu Säulen angeordnet sind und für eine Submodalität und eine Hautregion zuständig sind, so dass alle Zellen einer Säule Informationen über oberflächliche Berührungen am Ende des Zeigefingers erhalten können. Die Zellen einer anderen Säule empfangen möglicherweise Input bei starkem Druck auf den Zeigefinger. Dies zeigt, in welchem Ausmaß die sensorische Nachricht über eine Berührung dekonstruiert wird. Jede Submodalität wird getrennt analysiert, rekonstruiert und erst in späteren Stadien der Informationsverarbeitung wieder mit den anderen kombiniert. Mountcastle stellte die heute allgemein anerkannte Hypothese auf, dass Säulen die elementaren informationsverarbeitenden Module des Cortex bilden (Mountcastle, 1975, S. 109; zit. n. Kandel, 2009, S. 326).

Es gibt nicht nur einzelne Bereiche im Gehirn, die für verschiedene Sinnesmodalitäten und Submodalitäten zuständig sind, sondern sie sind hochgradig miteinander vernetzt. Abbildung 8 illustriert vernetzte Module des visuellen Systems des Affens, das dem menschlichen visuellen System sehr ähnelt (Felleman & Van Essen, 1991). Jedes Rechteck bezeichnet ein spezialisiertes Modul, jeder Strich eine bekannte neuronale Verbindung. Die Information fließt in beide Richtungen, also nicht nur von einfacheren visuellen Zentren (im unteren Bereich der Abbildung) zu höheren Zentren (im oberen Bereich der Abbildung), sondern auch zurück. Ungefähr die Hälfte der Module, die im unteren Bereich des Bildes demonstriert sind, lassen sich bei jedem Menschen individuell genau lokalisieren, in Quadratmillimetern vermessen, an den oberen Bereichen der Darstellung wird aktuell geforscht (Spitzer, 2010b, S. 61).



**Abb. 8: Hierarchie von visuellen Arealen (Felleman & Van Essen, 1991, S. 30).**

Etwa ein Drittel der Informationsverarbeitung betrifft das visuelle System, es wird sehr viel in diesen Gehirnbereichen, Farben, Formen, Kanten, Objekte, Gesichter, Tiere, usw. abgespeichert (Spitzer, 2011a).

Das Gehirn konstruiert die Welt aus wenig Input, der über die Augen kommt. Die Augen sind analog-digital Wandler, Zellen verwandeln Licht in Impulse. Man blickt vier Mal pro Sekunde hin und her und sieht eigentlich nur dann, wenn das Bild stabil ist. Blickt man wo anders hin, wird das Bild kurz abgeschaltet. Versucht man sich selbst im Spiegel beim Hin- und Herblicken von einem zum anderen Auge zu beobachten, so sieht man die eigenen Augenbewegungen nicht. Das Gehirn füllt die Lücken im Bewusstseinsstrom des Gesehenen auf. Weiter gibt es einen lichtunempfindlichen Bereich auf der Netzhaut, an dem der Sehnerv das Auge verlässt und die Blutgefäße der Netzhaut in das Auge eintreten, diese Region wird blinder Fleck genannt. Hier sind keine Rezeptoren vorhanden, welche Licht in digitale Impulse umwandeln. Mechanismen der Gehirnrinde füllen trotzdem die fehlenden Bereiche auf. Das Gesehene, das Wahrgenommene wird an dem, was an Wissen über die Welt bereits vorhanden ist, angeknüpft und von dem, wie das Weltwissen benutzt wird, überformt. Informationen kommen über die Augen, Module repräsentieren bestimmte Funktionen, Bewegung, Farben, Objekte, Landschaften, usw. Man bezeichnet dies als kognitive Landkarten in denen die Statistiken der früheren

Eindrücke abgelegt sind. Die Leistung des Sehens besteht im Zusammenspiel der vielen verschiedenen Areale, in der Integration zu einer zusammenhängenden Wahrnehmung, Information. Frühere Erfahrungen helfen, neue Erfahrungen schneller zu verarbeiten. Es werden sehr viele Erfahrungen gespeichert, weil diese helfen, kleinste Hinweise von Gefahren oder von Positivem zu erkennen und daraus entsprechend, künftiges Verhalten abzuleiten. Wegen der Größe und der Komplexität des menschlichen Gehirns verhalten sich Menschen realitätsgerechter, gewandter als alle anderen Lebewesen. Menschen haben sich nicht nur spezialisiert, sondern sie können lernen, was bedeutsam ist, und sich mit dem Gelernten auf die Zukunft einstellen, sich umweltgerecht verhalten. Menschen haben ein luxuriöses Gehirn, das viel Energie verbraucht. Es erlaubt Vergangenheit zu speichern und sich mit diesen Erfahrungen der Vergangenheit künftig besser zu verhalten. Ein gutes Beispiel dafür ist das Sehsystem. Bereits Gesehenes wird schnell wieder erkannt. Die Neukonstruktion von unbekanntem, fremden Sehinhalten hingegen geht nicht so leicht von statten. Optische Täuschung liegt oft an falscher Interpretation dessen, was schon in einem anderen Kontext gesehen wurde. Das Sehsystem konstruiert aufgrund der Lichtflecken, die auf den Augenhintergrund fallen, ein Bild der Welt. Das Gehirn vollbringt anhand von ein bisschen Input, der über die Augen hineinkommt eine unglaublich großartige Konstruktionsleistung (Spitzer, 2006a).

Versucht man in dem linken Bild (Abb. 9) ein Rind zu sehen, dann gelingt das vielleicht zunächst nicht. Hat man jedoch das rechte Bild ein einziges Mal gesehen, so erkennt man auch hinterher im linken Bild ein Rind, denn nun ist das Neuron, welches die Bedeutung „Rind“ repräsentiert, aktiviert.



**Abb. 9: Neukonstruktion von zuvor unbekanntem Sehinhalten (Spitzer, 2011a).**

Das Wissen über die Welt beeinflusst was gesehen wird. In Abbildung 10 wird zunächst vermutlich ein Fleckenmuster wahrgenommen, es wird dann zu einem gesehenen Hund, wenn ein hochstufiges Konzept zur Analyse verwendet wird. Diese Analyse des visuellen Input ist damit zu einem großen Teil eine Synthese aus bereits bekannter gespeicherter Information. Es wird weniger ein Hund gesehen, weil ein entsprechendes Bild auf der

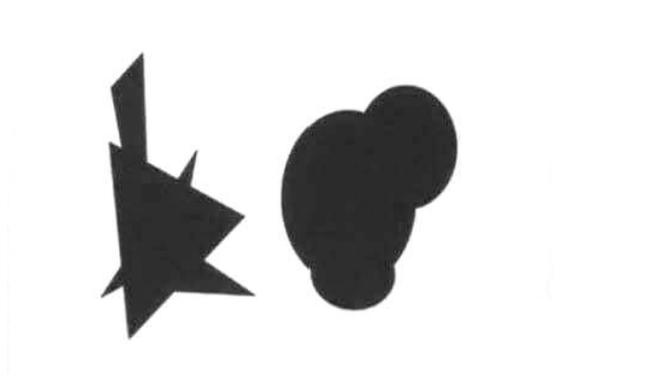
Retina vorliegt, sondern weil nach längerem Abgleich der von der Retina gemeldeten Flecken mit gespeicherten Informationen über Objekte der Welt diese Interpretation am wahrscheinlichsten ist (Spitzer, 2008a, S. 137-138).



**Abb. 10: Top-down-Prozesse beim Wahrnehmen (Spitzer, 2008a, S. 138).**

Dieses Phänomen zeigt sich auch über verschiedenen Sinnesmodalitäten hinweg. Viele Objekte, zum Beispiel Trinkgläser sind auf der ganzen Welt gleich. Man sieht ein Glas, man weiß wie es sich anfühlt, man weiß wie es sich anhört obwohl auf dem Augenhintergrund nur ein paar Pixel abgebildet werden. Die Objekte, werden nicht nur gesehen, sondern auch gefühlt und gehört, in ihrer Gesamtheit mit allen Sinnen erfahren (Spitzer, 2011a).

Abbildung 11 skizziert zwei Objekte, der Name eines Objekts sei „Kiki“ und der Name des anderen Objekts sei „Bubu“.



**Abb. 11: Die Physik der Objekte legt bestimmte Namen nahe (Spitzer, 2011a).**

Trotz der insgesamt 6500 verschiedenen Originalsprachen meinen 98 % der Weltbevölkerung, dass das Objekt links „Kiki“ und das Objekt rechts „Bubu“ heißt. Weil die Physik der Körper allerorts auf der Welt gleich ist und weil Menschen analoge Erfahrung mit Objekten haben, ein Wissen darüber, wie die Objekte klingen, würden sie zu Boden fallen, legt die Physik der Objekte diese Namen nahe (Spitzer, 2011c).

## 2.4 Wahrnehmungs-Handlungs-Kreislauf

In diesem Abschnitt erfolgt eine Erläuterung und Darlegung, wie wechselseitige Interaktion von Informationen zwischen verschiedenen Wahrnehmungsbereichen und Repräsentationen höherstufigerer kognitiver Verarbeitung verbunden sind. Zunächst am Beispiel des visuellen Systems und darauf folgend anhand einiger Experimente die mit sensomotorischen Prozessen assoziiert sind.

Das Ergebnis der visuellen Verarbeitung, des Sehens, endet nicht, ist nicht bloß reiner Selbstzweck, sondern es soll im Endeffekt in eine Aktion münden, Handlung produzieren. Man nimmt ein Glas Wasser wahr, aktiviert ganz bestimmte Muskeln, damit die Greifbewegung erfolgen kann. Das Gehirn ist nicht dazu da, Erkenntnisse zu haben, sondern man sieht ein Glas Wasser, man hat Durst und will trinken. Man zielt auf eine Handlung ab, die sinnvoll ist. Um zu dem gewünschten Ergebnis zu kommen, müssen Muskeln richtig angesteuert, kontrahiert werden. Dafür sorgt die motorische Planung, und diese ist mit den unteren Bereichen der schematischen Doppelpyramide (Abb. 12), mit dem visuellen Input, mit den Bildpunkten wechselseitig verbunden. Weil Menschen sehr viel über Gläser gelernt haben, oftmals Gläser gesehen haben, mehrfach getrunken haben, funktioniert das sehr schnell. Müssten erst Überlegungen angestellt werden, so würde das nicht funktionieren. Kein Roboter der Welt kann zwei Gläser erkennen, er kann maximal zwei Bilder mit zwei Kameras detektieren. Wollte man einen Roboter programmieren, so müsste der Computer so viel wissen, wie ein Mensch an Wissen über die Welt hat. Über solches Wissen verfügen Menschen und deshalb können Menschen so effektiv mit der Welt umgehen (Spitzer, 2011c).

Die Wahrnehmung der visuellen Verarbeitung beginnt mit hellen und dunklen Flecken auf der Netzhaut. Das Modell (Abb. 12) bildet unten den visuellen Input, die Pixel und ganz oben den Output, aktivierte Muskeln, die Muskelkontraktion ab. Dazwischen sind viele Module, die Aspekte der Außenwelt von Farben, Formen, Plänen, Werten, Begriffen bis hin zu kompliziertesten Dingen repräsentieren und die aus dem Input einen Output konstruieren. Das ganze obere Drittel stellt die Motorik dar. Diese Bereiche der Motorik sind sehr bedeutsam, denn sie werden in die unterschiedlichsten Prozesse mit eingeschliffen. Ist die Motorik integriert, wird ein Drittel kognitiver Ressourcen zusätzlich aktiviert, wie raffinierte Experimente mittlerweile gezeigt haben. Dies erfolgt in heutigen Lernsituationen mit entsprechend negativen Effekten selten. Die Module in der Mitte sind alle intensiv miteinander verbunden, deren Funktionen wurden detailliert identifiziert. Die Module des unteren Bereichs können im Scanner auf den Quadratmillimeter genau vermessen werden. Dies ist nicht nur Hypothese oder Theorie, sondern man kennt deren Lokalisation in höchstem Maße genau. Über die Verbindungen zwischen diesen Modulen

wird Information ständig ausgetauscht, die Information geht hin und zurück, sie geht durch alles durch (Spitzer, 2011a).

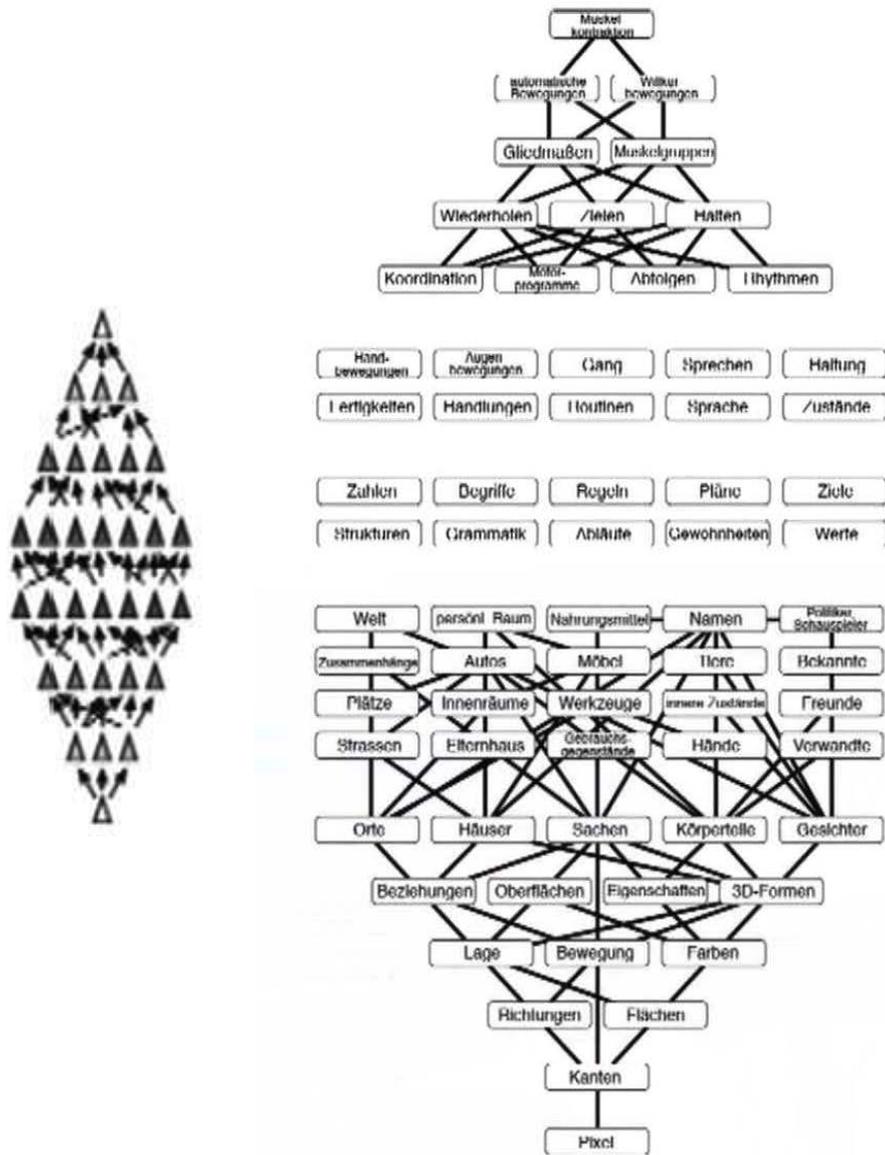
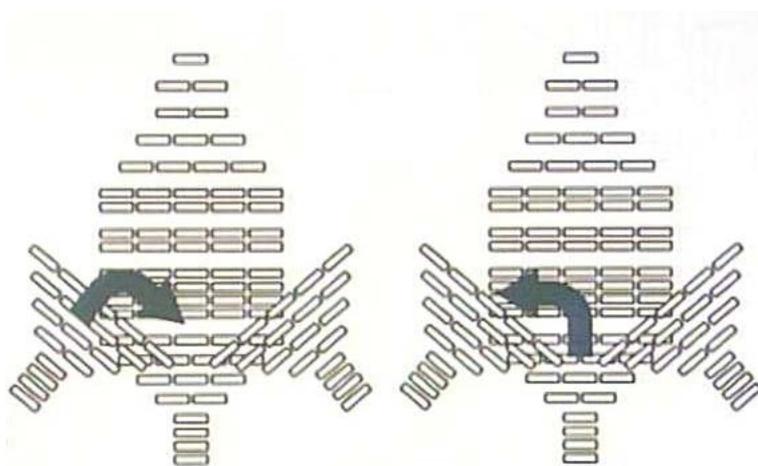


Abb. 12: schematische Darstellung von Modulen zwischen Input und Output (Spitzer, 2006c).

Von außerordentlicher Relevanz ist, dass zu der visuellen Wahrnehmung die taktile Wahrnehmung des Tastens, die auditorische Wahrnehmung des Hörens, die olfaktorische Wahrnehmung des Riechens und die gustatorische Wahrnehmung des Schmeckens hinzukommt. Es sind alle Module, einzelne Gehirnbereiche, die dies oder jenes repräsentieren, aber gleichzeitig sind sie intensiv miteinander verbunden (Spitzer, 2011c).

Zum Beispiel sind Babys sehr gut im Zusammenbringen, in der Integration von dem, was sie sehen, tasten, hören und schmecken. Abbildung 13 zeigt abermals schematisch die Doppelpyramide, die das Sehen vom Input bis zur Aktion darstellt. Es wird aber nicht nur aus dem Sehen eine Aktion, sondern auch aus dem Tasten eine Aktion, aus dem Hören

eine Aktion, aus dem Riechen eine Aktion und aus dem Schmecken eine Aktion. Das Tasten kann das Sehen informieren und das Sehen kann das Tasten informieren. Das Hören und das Sehen können einander gegenseitig unterrichten. Der eine Sinn belehrt den anderen. Damit dies bewerkstelligt werden kann, müssen die Sinne gleichzeitig informiert werden. Babys lernen immer zugleich, und deshalb weil sie zugleich lernen, lernen sie so gut. Ein antiquiertes Spielzeug, wie zum Beispiel eine Baby-Rassel tönt und bewegt sich gleichzeitig, es ist ein „Bewegungs-Geräusch-Konverter“, die Wahrnehmung erfolgt synchron und fördert in idealer Weise ganzheitliches Lernen. Wegen der Gleichzeitigkeit des Lernens mit allen Sinnen ist der sprachliche Input für Babys von außerordentlich hoher Bedeutsamkeit (Spitzer, 2006c).



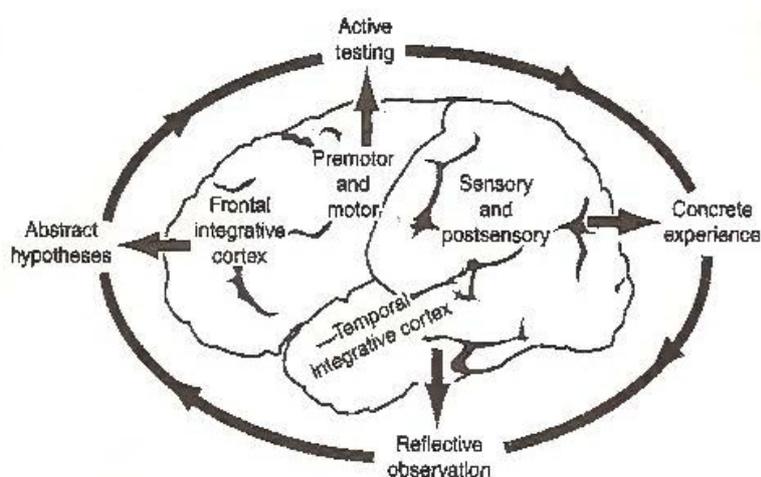
**Abb. 13: schematische Pyramiden des visuellen, taktilen und auditorischen Inputs (Spitzer, 2006c).**

Beim Erlernen der Sprache wird anhand von Einzelfällen das Allgemeine gewissermaßen induziert. Es gibt weltweit etwa 6.500 Sprachen und eine begrenzte Menge an Sprachlauten, etwa 70. Die Fähigkeit, Unterschiede zu erkennen, entsteht zwischen dem 6 und dem 12 Lebensmonat. Im Alter von einem Jahr können Babys die Laute der Muttersprache gut unterscheiden, die Laute einer anderen, ihnen unbekannten Sprache können sie praktisch gar nicht unterscheiden. In einem Experiment sorgten Wissenschaftler in einer Krabbelgruppe im Laufe von vier Wochen dafür, dass Babys unterschiedlichen chinesischen sprachlichen Input erhielten. Die Kontrollgruppe erhielt ebenfalls sprachlichen Input allerdings in englischer Sprache. Im Alter von einem Jahr wurde das Unterscheidungsvermögen der Babys getestet, die Chinesischgruppe schnitt signifikant besser ab. Um die Bedeutung des realen sozialen Kontakts für das Lernen zu untersuchen, wurde eine inhaltlich idente CD und ein ebensolches Video produziert. Die Babys sahen das Video oder hörten die CD. Im anschließenden Test zeigte sich, dass die elektronischen Medien zu keinen signifikanten Lerneffekten bei den Babys führten (Spitzer, 2010b, S. 191-193).

Dieses Beispiel zeigt, es genügt nicht nur der Input über das Sehen oder nur über das Hören. Kinder brauchen den ganzheitlichen Umgang, ganzheitliche Erfahrung, auch auf emotionaler Ebene. Sie brauchen ganze Menschen und nicht den elektronischen Ersatz eines Menschen. Den Input, den Menschen erfahren, wenn sie alle Sinne benutzen, das Sehen, das Hören, das Tasten, das Riechen und das Schmecken ist in Summe mehr, weil sich die Sinne gegenseitig informieren können. Sie passen gut zusammen und aufgrund dessen funktioniert auch die wechselseitige Information (Spitzer, 2006c).

Friedrich (2009, S. 276) führt dazu aus, dass sich das didaktische Prinzip der Handlungsorientierung neurobiologisch gut begründen lässt. Der Umwelt wird Regelmäßigkeit entnommen, um die Umgebung beachten und vorhersagen zu können. Die dazu notwendigen Wahrnehmungsleistungen unterliegen neuroplastischen Veränderungen, die maßgeblich die Beschaffenheit der internen neuronalen Struktur mitbestimmen. Veränderung von Verhalten bzw. Lernen ist somit nicht ausschließlich das Ergebnis von Inputsignalen, sondern vollzieht sich in Abhängigkeit des engen zirkulär geregelten Zusammenhangs von Wahrnehmung, neuronalem Speicher und erfolgten Handlungen. Die Handlungsausführungen sind neuronal rückgekoppelt und wirken rekursiv modifizierend bis zur Wahrnehmungsebene. Ohne Handlungsausführungen können keine verlässlichen internen Repräsentationen einer äußeren Welt aufgebaut werden.

Arnold (2009, S. 185) betont, dass Lernprozesse erst dann erfolgreich und damit langfristig gespeichert und flexibel abrufbar sind, wenn die Kategorisierung von Wahrnehmungswissen mit der Kategorisierung von Handlungswissen in einem Wahrnehmungs-Handlungs-Kreislauf (perception action cycle) wechselseitig verbunden worden sind (Abb. 14).



**Abb. 14: Verarbeitungsstadien im Gehirn und deren didaktische Konsequenzen (Arnold, 2009, S. 187).**

Man hat oftmals das menschliche Gehirn zum Zeitpunkt der Geburt als nicht vollständig entwickelt aufgefasst. Man vertrat die Ansicht, dass dieser Umstand eher ungünstig wäre.

Die, im Vergleich zu anderen Primaten stark verzögerte Gehirnreifung beim Menschen wurde als Nachteil interpretiert und der Mensch als „Mängelwesen“ charakterisiert (Gehlen, 1978; zit. n. Spitzer, 2010b, S. 104). Die Tatsache der Gehirnreifung während des Lernens ist aber nicht hinderlich sondern überaus sinnvoll, sie ist kein Mangel, sondern sie ist eine notwendige Bedingung für höhere geistige Leistungen (Spitzer, 2010b, S. 108). Man erkannte, dass genau deshalb Menschen besser lernen können, als alle anderen Lebewesen. Es gibt eine Inputschiene, wo Information hineinfließt, danach wird die Information auf die verschiedensten Module entpackt. Die Informationsverarbeitung des menschlichen Gehirns ist modular aufgebaut. Einzelne Bereiche der Gehirnrinde sind auf bestimmte Aspekte der Verarbeitung von Realität spezialisiert: Farben, Gesichter, Laute, Bewegungen, Berührungen, Gerüche, Objekte, Landschaften. Zugleich sind diese Module untereinander vernetzt. Die Informationen fließen in beide Richtungen, dieses Hin und Her der Informationen ist die Verarbeitung. Zentralnervöse Informationsverarbeitung besteht nicht darin, dass einzelne Module erst für sich arbeiten und dann ihre Ergebnisse weiter übermitteln, vielmehr gehen sie von Zustand A in Zustand B über (Spitzer, 2010a, S. 7).

Beim Erwachsenen ist alles an Repräsentationen verbunden. Bei einem Kleinkind ist das noch nicht so, es ist der Anfang da und das Ende, die komplexen Dinge sind noch nicht herausgebildet, kommen aber im Laufe der Entwicklung hinzu (Spitzer, 2006c).

Beispielsweise die Sprache wird ohne einen den Stoff systematisch anbietenden Lehrer gelernt. Im Leben wird der Lehrer durch ein reifendes Gehirn ersetzt. Das Problem beim Erlernen komplizierterer Strukturen besteht darin, dass zunächst einfache Strukturen gelernt werden, dann etwas komplexere und dann noch komplexere. Anderenfalls wird nichts gelernt, dies weiß man nicht nur aus der Schule, sondern es konnte auch durch die Simulation lernender Netzwerke nachgewiesen werden. Kleine Netzwerke können nur einfache Strukturen repräsentieren, große Netzwerke hingegen auch komplizierte Strukturen. Wird ein einfaches System mit komplexem Input konfrontiert, bemerkt es die Komplexität gar nicht, sondern behandelt den Input, als wäre er völlig zufällig. Gelernt wird unter solchen Umständen nichts. Abbildung 15 schematisiert stark vereinfacht die Entwicklung des Gehirns. Die Pfeile unten zeigen 2,5 Millionen Inputfasern von den Sinnesorganen, der Körperoberfläche und dem Körperinneren an. Dem gegenüber stehen 1,5 Millionen Fasern, die den Output an die Effektororgane, vor allem an die Muskeln und die Drüsen senden. Die Neuronen in den verschiedenen Arealen des Gehirns sind, von einfachen (hellgrau) bis komplexen (dunkelgrau) geordnet, bereits vorhanden, aber nur in den einfachen Arealen des Säuglings (Abb. 15, links) mit schnellen Fasern verbunden. Im Laufe der Entwicklung reifen Verbindungen zu höheren Arealen (Abb. 15, rechts) heran,

die ein zunehmendes Maß an Komplexität aus dem Input extrahieren und mit komplexeren Outputbereichen in Verbindung stehen (Spitzer, 2010b, S. 106-109).

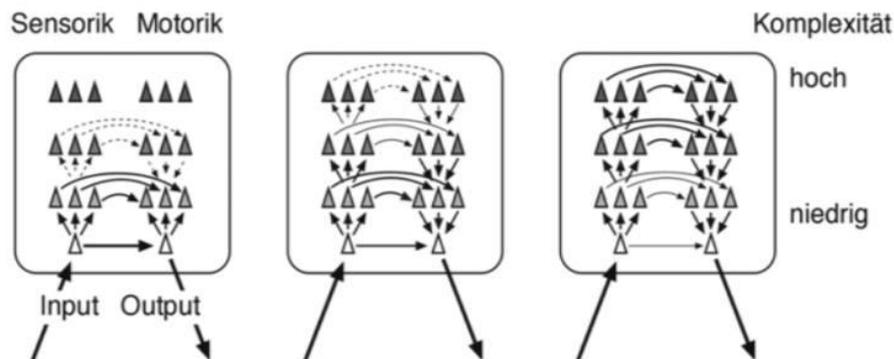


Abb. 15: Schema zur Gehirnentwicklung vom Säugling zum Erwachsenen (Spitzer, 2010b, S. 107).

Bei einem Kleinkind sind einfache Areale verbunden, beim Erwachsenen sind höhere Areale mit integriert. Erwachsene können mit den höheren, den komplexeren Arealen, zusätzliche kognitive Ressourcen mit einbeziehen, „mitdenken“, zwischen dem Input und dem Output liegen Kontrollprozesse. Ein Kind hingegen reagiert reflexartig. Der Affekt „süß“ aktiviert ohne besondere Umwege die Aktion „essen“ (Abb. 16). Weil Kinder noch wenige Erfahrungen, Vergangenheit, gespeichert haben, leben sie im Hier und Jetzt. Ohne höherstufige, übergeordnete Ideen mit einbeziehen zu können, sieht das Kind etwas Süßes und will Süßes zu sich nehmen. Anders der Erwachsene. Der Input aktiviert nicht nur reflexartig die Aktion, sondern übergeordnete Ziele und Pläne, höherstufige komplizierte Ideen wie Figur und Diät, die für den Output „nicht essen“ sorgen (Spitzer, 2010b, S. 110-112).

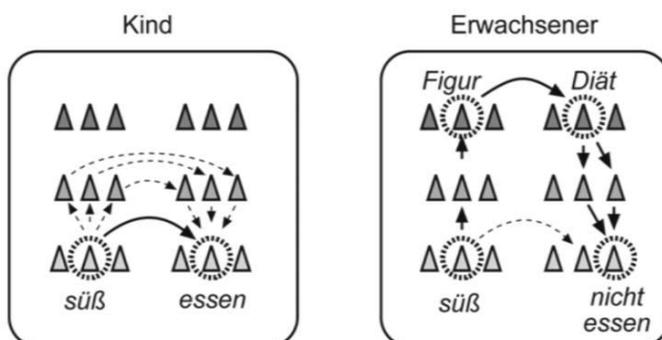


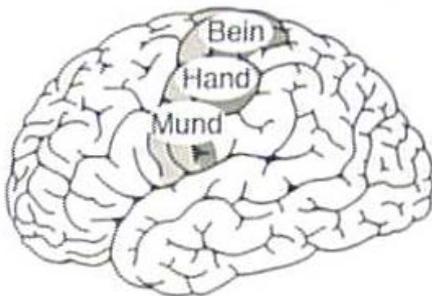
Abb. 16: Differenz der Reaktion auf Süßes zwischen Kindern - Erwachsenen (Spitzer, 2010b, S. 110).

Im Gehirn gibt es geschätzter Weise zwei, drei Dutzend Kaskaden, die mit der Außenwelt gar nicht mehr direkt etwas zu tun haben. Es sind ganz komplexe Zusammenhänge, die Menschen befähigen, sich in einer komplexen Weise zu verhalten, wie es gar nicht möglich wäre, wenn Menschen nur Tastrepräsentationen hätten (Spitzer, 2006c).

### 2.4.1 Somatotope Repräsentation von semantischen Inhalten

Die ursächlichste Funktion des Gehirns ist, Verhalten zu erzeugen, dies wird in der Outputschiene bewerkstelligt. Das Gehirn verarbeitet Information von der Wahrnehmung bis zur Aktion. Es können nicht drei Aktionen gleichzeitig ausgeführt werden, es wird immer ein Output produziert, der auch falsch sein kann. Bei einfachen Gehirnen läuft das über ein paar Neuronen. Umso komplizierter die Gehirne werden, desto mehr Schichten bilden sich dazwischen aus. Das ganze System entwickelt sich von außen nach innen, es werden immer abstraktere Schichten generiert, die Welt wird immer komplizierter abgebildet und repräsentiert. Die Schichten dazwischen erhalten ihren Input von innen und nicht von außen (Spitzer, 2006c).

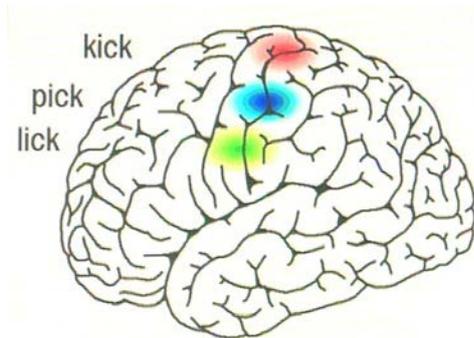
Beim Wahrnehmen und Verstehen von Wörtern werden sehr offensichtlich Sprachzentren aktiviert. Da vereinzelte Module ständig miteinander in Verbindung sind, und die ganze Informationsverarbeitung immer tätig ist, müsste die Aktivierung so weit gehen, dass von der Empfindung bis zur Aktivität alles aktiviert ist (Abb.17).



**Abb. 17: sensomotorische Repräsentationen von Bein, Hand und Mund (Spitzer, 2006c).**

Werden Wörter präsentiert, die körperliche Aktivitäten benennen, führt dies zur Aktivierung zusätzlicher Bereiche des Gehirns. Das Wort „kick“ lässt neuronale Aktivität über denjenigen Bereichen der Gehirnrinde nachweisen, die für die Beine im Hinblick auf Motorik und Sensorik zuständig sind. Wenn man „pick“ hört, liegt die Aktivität auf den sensomotorischen corticalen Karten im Bereich der Hand. Konfrontiert mit dem Wort „lick“ liegt die Aktivität im Bereich von Lippen und Zunge (Abb. 18). Es gibt eine Aktivierung sozusagen der ganzen Pyramide, der Treten-Knoten, der Greifen-Knoten und der Schlecken-Knoten ist vom Fühlen bis zur Aktion aktiviert, also in einem Bereich, der für das Hören gar nicht zuständig ist. Die Worte, aber eben nicht nur die Worte, die Sensorik, die bei dem Vorgang entsteht und die den Vorgang meint, sind im Gehirn aktiviert, die ganze Kaskade ist mit aktiviert. Es ist also nicht so, dass beim Verstehen von Sprache nur Bereiche des Gehirns aktiv sind, die für die Verarbeitung akustischer Signale, vom Hören von Frequenzen über Laute, Wörter bis zu Bedeutungen, zuständig sind. Die Aktivität

reicht bis hin zu Bereichen des Gehirns, die nicht nur für das Hören oder für das Sprachverstehen zuständig sind, sondern die Körperteile kodieren, um die es geht. Das Lesen des Wortes „Treten“ aktiviert Motorprogramme des Beines bzw. mögliche Empfindungen im Bein. Man bewegt nichts und spürt nichts, aber eine Voraktivierung besteht indes und kann durchaus Effekte auf nachfolgendes Verhalten haben (Spitzer, 2010a, S. 11-12).



**Abb. 18: Aktivierte Bereiche von bein-, arm- und mundbezogenen Wörtern (Spitzer, 2010a, S. 12).**

Mit sogenannten „Sentence Unscrambling Tasks“ können Absichten, Motivationen oder Werte von Probanden gebahnt werden. Aufgabe in einem Versuch war, aus fünf Wörtern einen Satz zu konstruieren, bei dem jeweils ein Wort irgendwie mit dem Alter, zum Beispiel „zittern“, „grau“ oder „faltig“ in Verbindung stand. Nachdem die Probanden fertig waren, wurden sie aufgefordert, die Lösungen am Ende des Gangs in eine Box zu werfen. Analysiert wurden nicht die gebildeten Sätze sondern die Zeitdauer, die die Versuchspersonen bis zum Einwerfen in die Box benötigten. Die Interventionsgruppe, die Sätze mit alternsverwandten Worten bildete, war um 15-20 % langsamer als die Kontrollgruppe. Die Module arbeiten miteinander und bestimmen Verhalten (Spitzer, 2009b).

#### 2.4.2 Semantische Repräsentationen und Sensomotorik

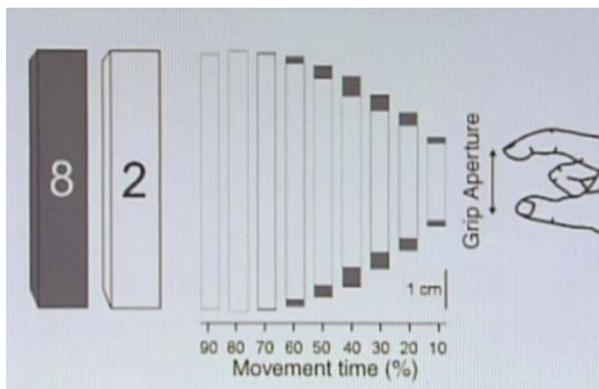
Semantische Inhalte aktivieren nicht nur zusätzlich sensomotorische Repräsentationen sondern auch das Verhalten ändert sich, wenn bestimmte semantische Kontexte aktiviert sind. Körperliche Aktivität, motorisches Handeln ist mit dem Sehen und mit hochstufigen Repräsentationen verbunden. In einem simplen Experiment, einer ganz einfachen Bewegungsaufgabe, war die Aufgabe, einen von zwei Klötzen zu ergreifen und an einen anderen Ort zu legen (Abb. 19). Die Klötze waren gleich groß, verschiedenfärbigen und auf den Klötzen befand sich jeweils eine Zahl (Spitzer, 2011a).

Die experimentelle Variation bestand darin, dass auf jedem Klotz eine andere Zahl stand, zum Beispiel eine Acht oder eine Zwei (Abb. 19). Die Greifbewegungen wurden mit einer Videokamera genauestens gefilmt und die Daten hinterher im Labor untersucht.



**Abb. 19: Experiment zum Ergreifen eines Klotzes (Spitzer, 2010a, S. 15).**

Die Analyse der Handbewegungen im Einzelnen, die Öffnung zwischen Daumen und Zeigefinger im Verlauf der Bewegung, ergab, dass die Zahl auf dem Klotz den Grad der Öffnung der greifenden Hand beeinflusst (Abb. 20). Insbesondere zu Beginn der Bewegung geht die Hand weiter auf, wenn ein Klotz gegriffen wird, auf dem eine Acht steht als wenn ein Klotz gegriffen wird, auf dem eine Zwei steht. Gegen Ende der Bewegung gab es keinen Unterschied mehr, ganz offensichtlich bestimmt die physikalische Größe des Klotzes die Programmierung der Bewegung und die Finger stellen die optimale Weite für die Ergreifung des Klotzes ein. Am Anfang der Bewegung hingegen spielt die abstrakte Größe der Zahl eine Rolle: Die Acht ist größer als die Zwei und ganz offensichtlich führt diese Information dazu, dass Daumen und Zeigefinger etwas weiter auseinandergehen, wenn auf dem Klotz die Zahl 8 geschrieben steht als wenn auf einem gleichgroßen Klotz, die Zahl 2 geschrieben steht (Spitzer, 2010a, S. 14-15).



**Abb. 20: Je nachdem, ob auf einem Klotz, den man ergreift, eine große oder kleine Zahl steht, öffnet sich die Hand beim Greifen (Andres et al., 2008, S. 315; zit. n. Spitzer, 2010a, S. 16).**

Der Proband sieht eine Acht und damit befindet sich die Acht, der Bedeutungsinhalt, im gesamten System und beeinflusst die Planung der Motorik, die Motorik der Hand, der Abstand zwischen dem Daumen und dem Zeigefinger geht bei der „großen“ Acht weiter auf, als bei der „kleinen“ Zwei. Der einzige Unterschied ist die Zahl, die auf dem Klotz steht. Erfasste Quantität schlägt auf die Bewegungsplanung und auf die Bewegungsausführung durch (Spitzer, 2009c, 2011a, 2011c).

### 2.4.3 Semantik, Inhibition und Motorik

Automatisierte Reaktionen können auch unterdrückt werden. Solche Inhibitionsprozesse sind Leistungen des Arbeitsgedächtnisses. Ein spezieller Test ermöglicht bei Erwachsenen die Untersuchung der Fähigkeit, Handlungsimpulse zu kontrollieren. Dieser Test wurde von John Stroop bereits 1935 im Rahmen seiner Dissertation veröffentlicht und findet in Kliniken für die Diagnose von Aufmerksamkeits- und Konzentrationsproblemen seine Verwendung.

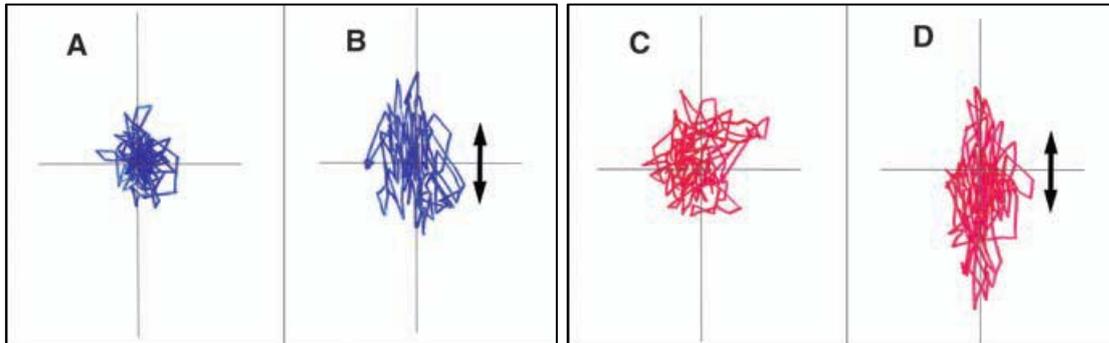
Die Fähigkeit des Lesens ist eine vollkommen automatisierte und überlernte Kompetenz. Hingegen ist die Fähigkeit, die Farbe, in der ein Wort geschrieben ist, zu benennen, eine weniger gewohnte Handlung und benötigt mehr Aufmerksamkeit (Abb. 21).



**Abb. 21: Benennung der Farben der Buchstaben (Spitzer, 2011b).**

Es handelt sich um die Hemmung der automatisierten Fähigkeit des Lesens, Wörter zu erkennen, um sodann das weniger gewohnte Verhalten, die Farbe zu benennen, zum Ausdruck zu bringen. Die Fähigkeit, die Farben zu benennen, kann ebenso trainiert werden. Es werden dann bestimmte Gehirnareale aktiv und in Folge des wiederholten Übens werden die Reaktionszeiten kürzer. Inhibition ist eine spezifisch menschliche Funktion, es ist keine reflexhafte Reaktion, wie sie jeder Organismus bewerkstelligen könnte. Oftmals soll eine bestimmte Handlung oder eine bestimmte Aussage verhindert werden, aber trotzdem ereignen sie sich. Sigmund Freud widmete diesem Thema, „der Psychopathologie des Alltagslebens“, ein ganzes Buch. Man nennt diese ungewollten Ereignisse Freud'sche Versprecher. Sie folgen aus der Organisation des Gehirns heraus. Die Aufforderung, nicht an grüne Elefanten zu denken, führt genau zu dem Effekt, der eigentlich verhindert werden sollte. Handlungsweisen, die gleichsam nicht wünschenswert sind, aber trotzdem passieren, geben sohin Auskunft über die Funktionsweise des Gehirns. Das Frontalhirn ist eine Region, die offensichtlich sehr leicht zu stören ist. Unterzucker oder Hypoglykämie bewirken eine entsprechend ungünstige Beeinflussung kognitiver Prozesse, darüber hinaus ist die enthemmende Wirkung von Alkohol weitgehend bekannt (Spitzer, 2010d, 2011b).

Ein Experiment, welches im Rahmen einer Übersichtsarbeit mit dem Titel „How to Think, Say, or Do Precisely the Worst Thing for Any Occasion“ in der Fachzeitschrift *Science* (Wegner, 2009) publiziert wurde, gibt Information über die Wechselbeziehung verschiedener corticaler Areale und der damit im Zusammenhang stehenden Handlungsweisen.



**Abb. 22: Registration von mit einem Video aufgezeichneten Pendelbewegungen (Wegner, 2009, S. 50).**

Die Versuchsanordnung gab dem Probanden vor, ein Pendel möglichst ruhig zu halten. Infolge ständiger sensomotorischer Korrekturen schwingt ein Pendel immer ein wenig hin und her. Diese Bewegung des Pendels wurde mit einer Videokamera aufgezeichnet. Im ersten Test wurde die Versuchsperson angewiesen, das Pendel möglichst ruhig zu halten. Gleichzeitig wurde die Bewegung des Pendels registriert (Abb. 22 A). Dann, in einem zweiten Test wurde die Person angewiesen, das Pendel möglichst nicht parallel zu dem eingezeichneten Pfeil schwingen zu lassen (Abb. 22 B). Im dritten Test sollte das Pendel möglichst ruhig gehalten werden und gleichzeitig war eine Rechenaufgabe zu lösen, nämlich fortlaufend von der Zahl 1000 immer die Zahl 3 abzuziehen. Die zusätzliche Aufgabenstellung sollte verbal, korrekt und schnell bewerkstelligt werden. Wie die Aufzeichnung der Pendelbewegung (Abb. 22 C) zeigt, konnte das Pendel weniger ruhig gehalten werden, da sich die Versuchsperson auf das Lösen der Rechenaufgabe konzentrierte. Im vierten Versuch schließlich, wies man die Versuchsperson an, auf gar keinen Fall die Hand und das Pendel parallel zu der Pfeilrichtung schwingen zu lassen und zusätzlich war die Rechenaufgabe wie zuvor durchzuführen. Wie die Aufzeichnung der Videoaufnahme zeigt (Abb. 22 D), war die Pendelbewegung parallel zur Pfeilrichtung ausgeprägter als zuvor ohne der Rechenaufgabe. Der Gedanke, „schwingen“ ist im Sprachsystem aktiviert, es ist ein assoziativer Prozess, er beeinflusst die Motorik und deshalb fängt die Hand und das Pendel an, parallel zur Pfeilrichtung hin und her zu schwingen. Gleichzeitig ist auch das „nein“, „nicht parallel zur Pfeilrichtung schwingen“, im Frontalhirn, im dorso-lateralen präfrontalen Cortex als Hemmfunktion aktiviert. Lässt man im vierten Versuch von der Zahl 1000 die Zahl 3 abzuziehen, so schwingt das Pendel in einer deutlichen Bewegung vorwärts und rückwärts. Wegen der Zähltaufgabe hat der Gedanken „parallel zur Pfeilrichtung schwingen“ eine größere Chance in die Bewegung einzugehen, weil die

bewusste Kontrolle in Funktion einer Inhibition, geschwächt wird. Wegen der Rechenaufgabe ist die Hemmfunktion abgeschwächt und das Pendel schwingt merklich vorwärts und rückwärts. So sehr beeinflussen semantische Inhalte motorische Aktivitäten (Wegner, 2009, S. 49-50; zit. n. Spitzer, 2011a).

#### 2.4.4 Mathematik und Motorik

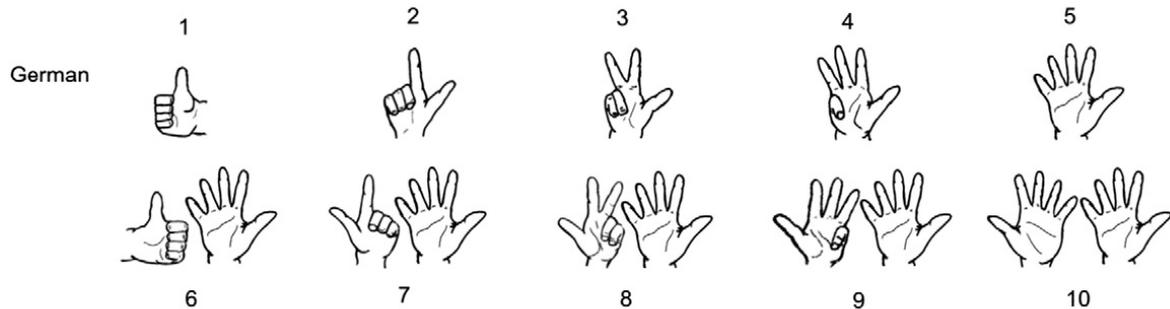
Vor hundert Jahren hatte ein österreichischer Neurologe erkannt, dass manche Menschen nach einem Schlaganfall weder rechnen konnten, noch waren sie in der Lage, die Finger zu bewegen. Rechnen und Finger müssten demnach in irgendeinem Zusammenhang stehen (Spitzer, 2011c).

Dieses aus der Neuropsychologie bekannte Defizit der „Finger-Agnosie“, der „Unkenntnis der Finger“ (bei erhaltener Sensibilität, Motorik und Sprachfähigkeit), bezeichnet die Unfähigkeit zur Benennung einzelner Finger, zum Bewegen eines bestimmten genannten Fingers bzw. zum Bewegen eines vom Untersucher berührten Fingers und wurde erstmals 1924 von Josef Gerstmann als „Störung der Orientierung am eigenen Körper“ beschrieben. Die Finger-Agnosie ist Teil des Gerstmann-Syndroms, daneben treten Rechenschwierigkeiten, Links-Rechts-Verwechslung sowie Schwierigkeiten beim Schreiben auf. Die Besonderheit der damaligen klinischen Beobachtung war, dass eine Verbindung der neuronalen Repräsentation der Finger mit der neuronalen Repräsentation des Rechnens und des Raums (links/rechts) hergestellt wurde (Spitzer, 2010e, S. 775).

In praktisch allen Kulturen lernen Kinder das Zählen mit den Fingern. Noch bevor Kinder über Zahlen nachdenken, verwenden sie ihren Körper zum Zählen. Die Anzahl der zu zählenden Objekte können mit dem Prozess des Zählens mit den Fingern in Verbindung gebracht werden. Dieses analoge Zählen ist eine sensomotorische Tätigkeit bevor das Zählen „im Kopf“ zu einer rein geistigen Tätigkeit wird. Durch den aufrechten Gang des Menschen wurden die Hände als Feinwerkzeuge frei, was ein intensives Training deren Feinmotorik in der Kindheit voraussetzt. Daher sind Fingerspiele, bei denen eine kleine Handlung vorgeführt wird, indem die Finger der Hand die Rolle von Personen, Tieren oder Dingen übernehmen, wichtig. Es werden nach Art des Theater spielens Bewegungen mit Handlungen verknüpft. Die sprachliche Begleitung erfolgt oft in Form von Kinderreimen oder Kinderliedern. Wie gut die Kindheit Gelegenheit bietet, mit den Fingern umzugehen ist bedeutsam für die Fähigkeit im Erwachsenenalter mit Zahlen zu hantieren (Spitzer, 2010e, S. 773).

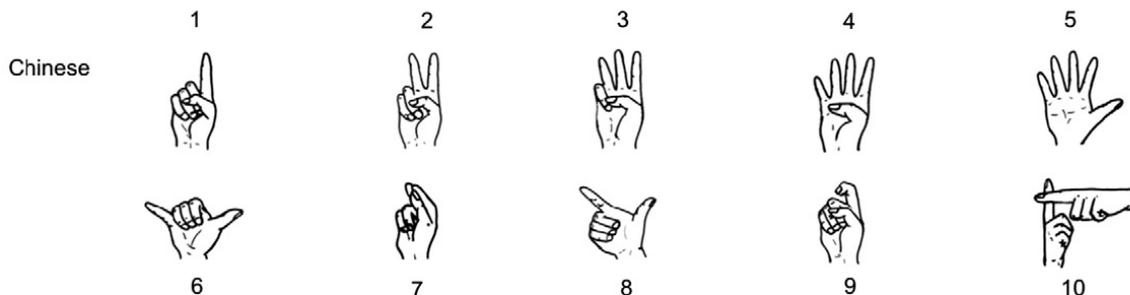
Wird in der gewohnten Weise mit den Fingern gezählt, so müssen ab der Zahl 6 beide Hände verwendet werden (Abb. 23). Zur Ansteuerung bedarf es beider Gehirnhälften, es muss also ein Transfer von Information zwischen ihnen stattfinden. Dieser Transfer

zwischen den Hemisphären braucht Zeit. Wegen der gebrauchtsabhängigen Veränderung des Gehirns, kann davon ausgegangen werden, dass die Repräsentation der Zahlen 6 bis 10 in beiden Gehirnhälften angelegt ist, wohingegen für die Zahlen 1 bis 5 eine Gehirnhälfte genügt (Spitzer, 2010e, S. 773).



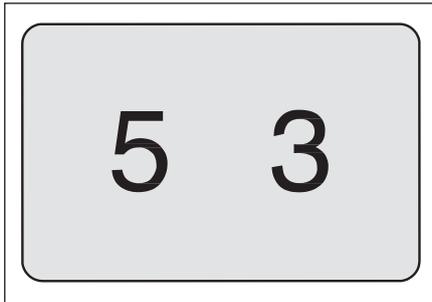
**Abb. 23: Zählen mit den Fingern. Meist wird mit der linken Hand begonnen und ab sechs wird die rechte Hand dazu genommen (Domahs et al., 2010, S. 253; zit. n. Spitzer, 2010e, S. 773).**

Fast in allen Kulturkreisen der Welt wird, bis auf wenige Ausnahmen, so gezählt. Eine dieser Ausnahmen stellte der chinesische Kulturkreis dar. Chinesen verwenden beim Zählen mit Fingern bis einschließlich 10 nur eine Hand, erst ab der 11 brauchen sie die andere Hand und infolgedessen auch den Transfer zwischen den Gehirnhälften und sohin mehr Zeit für die Verarbeitung (Abb. 24).



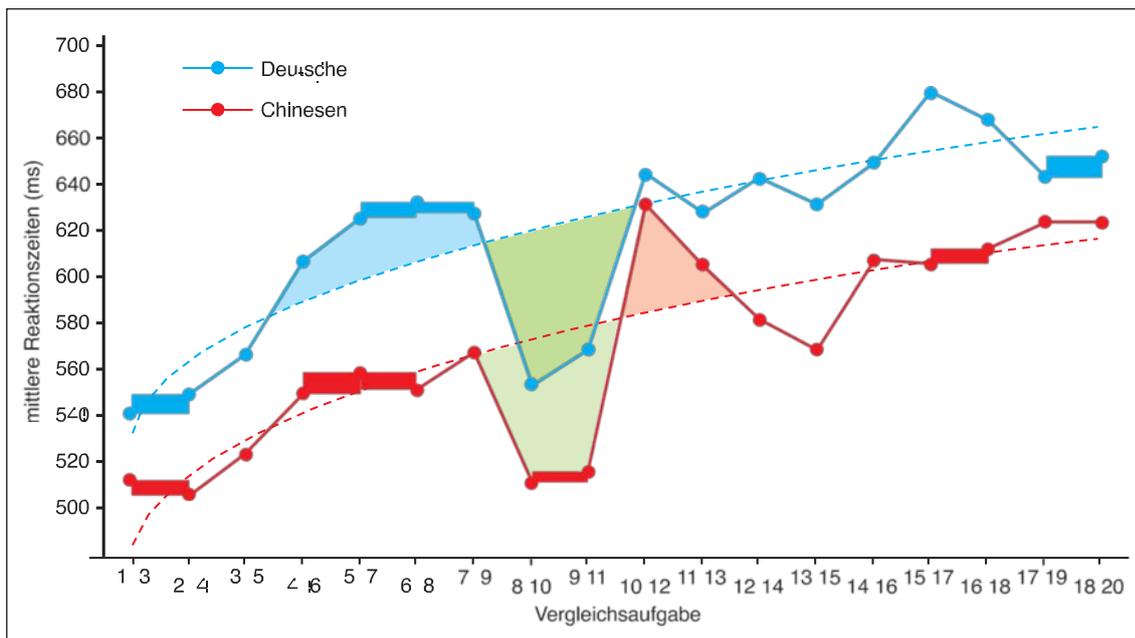
**Abb. 24: Fingerzählen auf Chinesisch (Domahs et al., 2010, S. 253).**

In einer 2010 erschienen Studie (Domahs, Moeller, Huber, Willmes & Nuerk, 2010; zit. n. Spitzer, 2010e, S. 776) an 24 deutschen und 27 chinesischen männlichen und weiblichen gesunden Versuchspersonen im Alter von etwa 20 Jahren war von den Probanden eine einfache Zahlenvergleichsaufgabe durchzuführen (Abb. 25). Es wurden nur Zahlenpaare mit einem Abstand von 2 verwendet, von 1/3 bzw. 3/1 bis 18/20 bzw. 20/18. Zum Ausbalancieren der Seiten brauchte es insgesamt 432 Durchgänge je Versuchsperson. Zahlenvergleichsaufgaben sind umso schwerer, je größer die zu vergleichenden Zahlen sind. Die Reaktionszeiten sind bei „2/4“ kürzer als bei „12/14“.



**Abb. 25: Zahlenvergleichsaufgabe: Welche Zahl ist größer? (Spitzer, 2010e, S. 776).**

Es war jeweils auf jener Seite eine Taste zu betätigen, auf der die größere Zahl stand. Die gemessenen Reaktionszeiten zeigen, dass Chinesen grundsätzlich schneller sind als Deutsche. Chinesen sind im Dekodieren von optischen Zeichen, von Symbolen übertrainiert. Durchschnittlich gebildete Chinesen kennen etwa 2000 Schriftzeichen, gut gebildete Chinesen kennen noch mehr Symbole. Die Aufgabe ist dann leichter, wenn auf der einen Seite des Vergleichs eine einstellige und auf der anderen Seite ein zweistellige Zahl steht. Man kann, ohne über die Zahl nachzudenken und sie einzuordnen, entscheiden. Wenn auf einer Seite eine zweistellige Zahl steht, man braucht nicht zu überlegen, dann ist man immer schneller (Spitzer, 2011a).



**Abb. 26: Mittlere Reaktionszeiten auf die Zahlenvergleichsaufgaben bei deutschen (blau) und chinesischen (rot) Versuchspersonen (Domahs et al., 2010; zit. n. Spitzer, 2010e, S. 777).**

Die dargestellten Ergebnisse zeigen den Effekt der Zahlengröße, die Kurven steigen an, je höher die Zahlen, die verglichen werden, desto langsamer sind die Reaktionszeiten. Die Chinesen sind etwas schneller. Beim Vergleich von einstelliger Zahlen mit zweistelligen Zahlen reagieren beide, Chinesen und Deutsche, schneller. Beide Gruppen

zeigen den Größeneffekt und den Effekt der Einfachheit des Vergleichs einer einstelligen mit einer zweistelligen Zahl (Abweichung der gemessenen Werte von der gestrichelten Kurve; grüne Flächen). Zusätzlich ist aber ein differenzieller Effekt in Abhängigkeit von der Art des Fingerzählens zu finden. Deutsche Versuchspersonen werden langsamer, sobald die Zahl 6, also eine über die Zahl 5 hinausgehende Zahl, dazu kommt und verarbeitet werden muss. Dies legt die Vermutung nahe, dass die zweite Gehirnhälfte beim Fingerzählen notwendig gebraucht wird und damit ein Teil der neuronalen Zahlenrepräsentation die Ansteuerung beider Gehirnhälften voraussetzt. In der Kindheit wurden für die Zahl zwei Hände gebraucht. Chinesische Versuchspersonen zeigen eine entsprechende Verlangsamung dagegen erst bei der Zahl 11, weil man in diesem Kulturkreis mit nur einer Hand unter Verwendung der Finger bis 10 zählen kann (Spitzer, 2010e, S. 776-778).

Die Art, wie mit den Fingern die Zahlen gelernt werden, hat auf die Art, wie Erwachsene Mathematikaufgaben lösen, unterschiedliche Auswirkungen. Die Aufgaben werden nicht mit den Fingern gelöst. Von den Zwischenmodulen hat keines eine Verbindung zur Außenwelt, die Zwischenmodule bekommen ihre Informationen von anderen Modulen des Gehirns. Das hochstufige Mathematikzahlenmodul bekommt Informationen von anderen Bereichen und schließlich auch von den Händen, das Zahlenmodul ist mit der Motorik der Hand und der Sensorik der Hand verknüpft. Dieser Befund zeigt, dass jeder Erwachsene einen Schatten des Unterrichts des Kindergartens in sich trägt. So wie das Zählen in der Kindheit erlernt wurde, entwickeln sich Repräsentationen im Gehirn. Weil die Zahlen über die Motorik der Finger gelernt werden, und, je mehr Fingerspiele geübt wurden, desto besser entwickeln sich die späteren mathematischen Fähigkeiten. Weiter ist es deshalb bei Menschen des chinesischen Kulturkreises anders als bei Menschen des deutschen Kulturkreises (Spitzer, 2011a).

#### 2.4.5 Raumkognition und Zahlenstrahl

Zahlen sind im Gehirn nicht nur in Gestalt von Fingern repräsentiert. Das Vorstellungsbild der Zahlen 1 bis 9 auf einer Linie wird auf einer horizontalen Linie, einem Zahlenstrahl mit der Zahl 1 links, gefolgt von der Zahl 2 usw. bis zur Zahl 9 auf der rechten Seite imaginiert. Da die kleineren Zahlen eher auf der linken Seite, die größeren eher auf der rechten und daher die rechte Gehirnhälfte für die linke Seite und die linke Gehirnhälfte für die rechte Seite zuständig ist, lassen sich Hinweise für einen solchen Zahlenstrahl durch entsprechende Experimente finden. In einer einfachen Aufgabe sehen die Testpersonen zunächst eine Referenzzahl und danach eine zweite Zahl, die entweder größer oder kleiner ist als die zuerst gesehene Zahl. Die Entscheidung, ob die Zahl größer oder kleiner ist, soll mit dem rechten oder mit dem linken Zeigefinger angezeigt werden. Im Durchschnitt

antworten die Versuchspersonen mit der linken Hand rascher, wenn die Zahl kleiner ist als die Referenzzahl, und mit der rechten Hand rascher, wenn die Zahl größer ist als die Referenzzahl. Dies ist unabhängig von der jeweiligen konkreten Zahl, es ist nicht so, dass alle Zahlen kleiner als eine ganz bestimmte Zahl in der rechten Hemisphäre und alle größeren in der linken Hemisphäre repräsentiert sind. Die gleiche Zahl kann links oder rechts repräsentiert sein, es hängt davon ab, welche Referenzzahl zuerst gezeigt wird, also wo genau man sich gerade mental auf dem Zahlenstrahl befindet. Die Referenzzahl kommt in der Mitte zu liegen und die größeren Zahlen auf der rechten Seite unseres visuellen Feldes und damit eher in der linken Gehirnhälfte und die kleineren Zahlen auf der linken Seite unseres visuellen Feldes und damit eher in der rechten Gehirnhälfte (Dehaene et al., 1993; zit. n. Spitzer, 2010, S. 776). Der Effekt tritt auch dann auf, wenn die Zahlen nicht als Zahlen präsentiert werden sondern als Zahlenwörter. Dass es sich nicht um eine allgemeine Auswirkung von Lateralisierung handelt, zeigt eine clevere Abwandlung des Experiments, in dem der gleiche Test, nur mit überkreuzten Händen durchgeführt wurde. Es wurde also die linke Taste mit der rechten Hand und die rechte Taste mit der linken Hand betätigt. Es zeigt sich ebenfalls ein linksseitiger Verarbeitungsvorteil (schnellere Reaktionszeiten) für kleiner Zahlen, obgleich die Versuchsteilnehmer nun die Tasten mit ihrer rechten Hand (kontrolliert von der linken Gehirnhälfte) betätigten und umgekehrt ein rechtsseitiger Verarbeitungsvorteil für vergleichsweise größere Zahlen für die rechte Seite, obgleich die rechte Taste mit der linken Hand (rechte Gehirnhälfte) gedrückt wurde (Cohen Kadosh, 2008; zit. n. Spitzer, 2010e, S. 776).

Der Zahlenstrahl hat daher eher etwas mit dem Raum zu tun als mit den Fingern. Er ist eine andere innere Repräsentation von Zahl als die zählenden Finger. Er entwickelt sich später. Dies passt zu der Erkenntnis der Entwicklungsneurologie, dass der Parietallappen, der Ort von Raumkognition und des Zahlenstrahles, sich deutlich später entwickelt, als einfache sensomotorische Areale, wie sie beim Fingerzählen oder bei Fingerspielen involviert sind (Spitzer, 2010e, S. 776).

Zwischen dem Input und dem Output liegen Gehirnareale, welche ihre Eingangssignale nicht von der Welt bekommen und ebenso nicht ihre Ausgangssignale in die Welt senden, sondern in andere Gehirnareale übermitteln. Komplexere, hochstufigere Areale erhalten Informationen über einfache Muster, sie kommen aus der Welt über einfache Areale, werden verarbeitet und münden in eine Aktion. Wer keinen Purzelbaum kann, hat auch mit Kegelschnitten Probleme, denn es muss ein Dreieck rotiert werden. Je mehr Fingerspiele im Kindergarten geübt werden, desto besser sind Mathematikleistungen in der Schule und im späteren Erwachsenenalter. Seit über hundert Jahren weiß man, dass Finger und Mathematik ganz eng beieinander liegen, in jeder mathematischen Operation

sind Finger irgendwie integriert. Höhere Repräsentationen von Zahlengrößen mussten einmal zuvor mit den Fingern mitbewerkstelligt werden, weswegen die hohe geistige Leistung in der Mathematik viel mit dem verräumlichten Körper und den Fingern zu tun hat (Spitzer, 2011a).

Das Gehirn bewerkstelligt den Umgang mit Zahlen analog als körperliche Repräsentation, visuell als Zahl von Dingen, abstrakt als Zahlenbegriff, sprachlich als Zahlenwort und das ungefähre Einschätzen der Anzahl hat sich als eigenständige geistige Leistung herauskristallisiert, die unabhängig von Sprachfähigkeit und allgemeiner Intelligenz bestimmten Entwicklungsprozessen unterliegt. Diese Fähigkeit ist jedoch nicht auf eine einzige Weise im Gehirn verankert, sondern ergibt sich aus der Entwicklung und aus dem Zusammenspiel mehrerer Module bzw. mentaler Funktionen und Repräsentationen (Spitzer, 2010e, S. 773).

#### 2.4.6 Lernen in Bewegung - Szenisches Lernen im Fremdsprachenunterricht

Die Evaluation ein Schulversuchs von Hille, Vogt, Fritz und Sambanis (2010, S. 337-350) ergab eine Überlegenheit des Szenischen Lernens im Fremdsprachenunterricht im Vergleich zu traditionellen Methoden, die die Wortschatzarbeit nicht mit körperlicher Aktion und intensivem chorischen Sprechen verbinden.

Zum allgemeinen Hintergrund des szenischen Lernens meint Hille et al. (2010, S. 338), dass die Fremdsprachendidaktik der Verknüpfung von Sprache und Bewegung in den vergangenen Jahrzehnten einige Aufmerksamkeit geschenkt hat. Palmer und Palmer (zit. n. Hille et al., 2010, S. 338) haben bereits etwa 1920 ein bewegungsorientiertes Unterrichtsverfahren vorgestellt. Asher (zit. n. Hille et al., 2010, S. 338) wird als einer der Vorreiter des sogenannten Körperlernens genannt. Ashers „Total Physical Response Technique“ basiert auf der Verbindung von zielsprachlichem Input mit non-verbale Handlungen. Diese Verknüpfung führe, so Asher (1969), zu „einer signifikant hohen Verknüpfung des Verständnisses“, wovon letztlich auch die Sprechfertigkeit profitiere. Rück (2004, zit. n. Hille et al., 2010, S. 338) meint, Bewegung kann als „räumlich-anschauliches und erfahrbares Geschehen“ definiert werden, die „Bewegung der Gesichtsmuskulatur als Mimik“, die „Bewegung der Hände als Gestik“, außerdem ließe sich noch zwischen Körperbewegung und rhythmischer Bewegung unterscheiden. Ersteres wäre als im Raum „Gehen, Sich-drehen, Aufstehen, Sichsetzen“ zu beschreiben, während sich rhythmische Bewegung im „Klatschen, Wiegen, Schreiten, Werfen, Tanzen“ manifestiert.

Das Verfahren des Szenischen Lernens wird in verschiedenen Unterrichtsfächern, Deutsch, Geschichte und Fremdsprachen eingesetzt. Die Entwickler des Szenischen Lernens sehen in ihrem Verfahren eine ganzheitliche, schüleraktivierende Unterrichts-

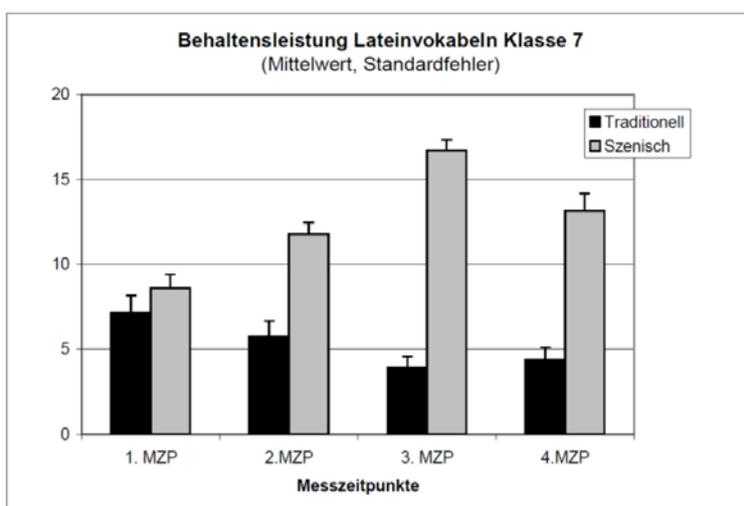
methode, die im gestaltenden Spiel mit gesprochenem Wort und/oder dem Körper nachhaltig Lerninhalte vermittelt (Hille et al., 2010, S. 339).

Das gestaltende Spiel hat im Szenischen Lernen sowohl einen literarisch-ästhetischen Sinn, wie auch einen pragmatisch gedächtnisstützenden Zweck. Für die vorliegenden Studien wurde der Fremdsprachenunterricht mit den einfachen Ansätzen des Szenischen Lernens zum Vokabellernen und Textlesen, also Teilaspekten, untersucht. Die beschriebenen Aspekte zielen auf die multisensorische Erfassung des Lerngegenstandes. Darüber hinaus verhilft das chorische Sprechen zu einem hohen Sprechanteil und zu einer beachtlichen Übungsmenge. Die Gruppe bietet Schutz, was Hemmungen und Stress abbaut (Hille et al., 2010, S. 339).

Der messbare Vorteil des Szenischen Lernens auf die Behaltensleistung im Unterrichtsfach Latein ist Gegenstand der ersten Teilstudie. Die Versuchsgruppe bildeten 65 Schüler der Jahrgangsstufen 7, 8 und 9, die mit Szenischem Lernen unterrichtet wurden. Die Kontrollgruppe bildeten 72 Schüler in Parallelklassen, sie wurden traditionell unterrichtet und als vergleichbar leistungsstark beschrieben. Der Einführung in das Wortschatzmateriale folgen ein Vorsprechen der einzelnen Vokabel oder Wendungen und eine Kopplung an die deutschen Übersetzungen durch den Lehrenden. In einem zweiten Schritt wird die Wendung oder das Vokabel szenisch umgesetzt. Für das Wort „tollere“ (aufheben, hochheben) wird zum Beispiel folgende Szene angeboten: Der Lernende blickt höchst erfreut auf den Boden, bückt sich und hebt einen imaginären Gegenstand mit den Worten „Ui toll!“ auf. Danach führt er den Gegenstand aus Hüfthöhe über den Kopf und spricht „Das ist ja toll!“. Oder, für „xystus“ (der Blumengarten) wandern die Arme langsam von unten nach oben, wobei sich die Hände wie ein Blumenkelch öffnen. Gleichzeitig wird gefühlvoll und leise das Wort „xystus“ gesprochen. Jedem Objekt wird in ähnlicher Weise eine Bewegung zugeordnet. Diese Bewegung veranschaulicht den Bedeutungsgehalt des Objekts und setzt die rhythmischen und melodischen Gegebenheiten der Aussprache dieses Objekts um. Im dritten Schritt des Übens werden die neuen Wörter und Wendungen zusammen mit ihren jeweiligen Bewegungen und charakterisierenden Rhythmen wiederholend im Chor gesprochen. Das repetierende bewegungsbegleitende Sprechen der Objekte dient dem Einschleifen der artikulatorischen Muster und dem Verankern der Übungsinhalte über die Sprechbewegungen. Das Verknüpfen von Vokabel und Bewegung lässt eine mehrspurige Encodierung des Geübten im Gedächtnis erwarten. Die Koppelung zwischen gesprochenem Wort und Körperbewegung soll die Aneignung der Lerninhalte nachhaltig stützen. Aus einem für alle Klassenstufen gleichen Text wurden für die jüngeren Schüler die schwierigen Worte entfernt und 20 unbekannte Vokabeln ausgewählt. In allen Gruppen wurde nach einem identen Lehr- und

Lernverfahren gelernt. In der Versuchsgruppe wurden die Vokabeln nach der Übersetzung des Textes szenisch umgesetzt. Nur diese zehnmünütige Übungsphase unterschied die Versuchsgruppen von den Kontrollgruppen. In den nächsten ungefähr sechs Wochen wurden die Vokabeln in allen Gruppen jeweils fünf Minuten lang wiederholt. Die Wiederholungen fanden in den Versuchsgruppen „szenisch“, in den Vergleichsgruppen traditionell statt. Weiter wurde sichergestellt, dass kein Lernen ausserhalb der festgelegten Phasen erfolgt. Die Behaltensleistung wurde mit Vokabellisten zu vier Messzeitpunkten erfasst (Hille et al., 2010, S. 339-341).

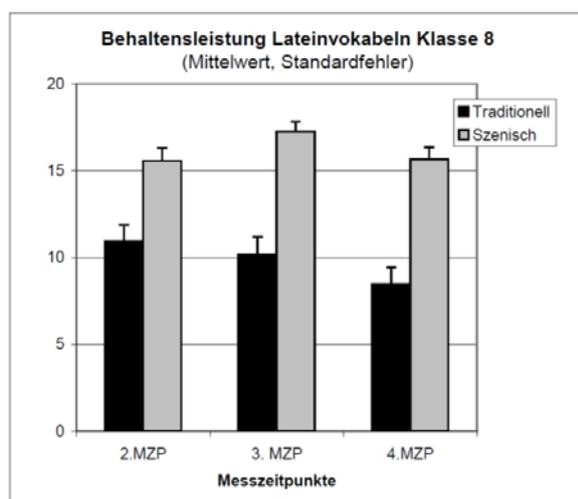
Die Varianzanalyse der Klasse 7 ergab, dass Schüler, die szenisch gelernt haben, mehr Vokabeln behielten als die Schüler der Kontrollgruppe. Über alle Messzeitpunkte haben die Schüler der „szenischen“ Gruppen mehr Vokabeln behalten ( $F_{(1,43)} = 77,8$ ;  $p < 0,001$ ). Der Unterschied der Mittelwerte der Versuchsgruppe mit 12,6 und der Kontrollgruppe mit 5,3 ist mit einer Effektstärke von 2,6 als sehr groß zu bewerten. Auch die Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Untersuchungsgruppe ist signifikant ( $F_{(3,129)} = 25,5$ ;  $p < 0,001$ ). Die Post-hoc-Tests (Scheffé) legen nahe, dass sich beide Gruppen zwar nicht zum ersten, aber zu allen späteren Messzeitpunkten ( $p < 0,001$ ) unterscheiden. Abbildung 27 illustriert die Ergebnisse (Hille et al., 2010, S. 341).



**Abb. 27: Behaltensleistung Lateinvokabeln der Experimental- und Kontrollgruppe in Klassenstufe 7 zu vier Messzeitpunkten (Hille et al., 2010, S. 342).**

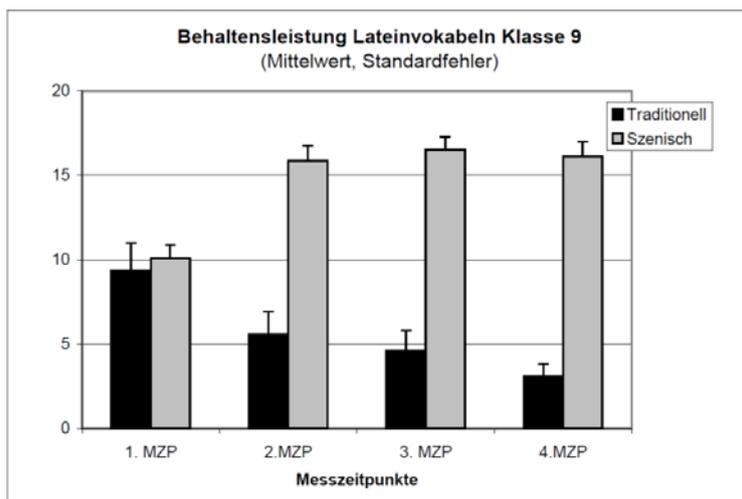
Der erste Messzeitpunkt erfolgte in der ersten Woche, der zweite Messzeitpunkt nach drei bis vier Wochen, der dritte Messzeitpunkt nach sechs bis sieben Wochen und der vierte nach 13 bis 14 Wochen. Nach etwa sechs Wochen konnten die Schüler der szenischen Lerngruppe 16 bis 17 Vokabeln erinnern, die Schüler der traditionellen Lerngruppe lediglich 3 bis 4 (Hille et al., 2010, S. 341).

Die Analyse der Kontrollgruppe der Klasse 8 (Abb. 28) ergab, dass die Schüler bei der ersten Testung voneinander abgeschrieben hatten. Die Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigt einen signifikanten Unterschied der untersuchten Gruppen ( $F_{(1,47)} = 69,3$ ;  $p < 0,001$ ). Die Versuchsgruppe konnte über alle drei Messzeitpunkte hinweg mehr Vokabel erinnern. Der Unterschied zwischen der Versuchsgruppe (Mittelwert = 16,2) und der Kontrollgruppe (Mittelwert = 9,9) ist mit einer Effektstärke von 2,5 als sehr groß zu bewerten. Die Interaktion von Untersuchungsgruppe und Messzeitpunkt ( $F_{(2,94)} = 1,45$ ;  $p = 0,24$ ) erreicht hingegen kein statistisch signifikantes Niveau (Hille et al., 2010, S. 341-342).



**Abb. 28:** Behaltensleistung Lateinvokabeln der Experimental- und Kontrollgruppe in Klassenstufe 8 zu drei Messzeitpunkten (Hille et al., 2010, S. 342).

Die Varianzanalyse für Klasse 9 zeigt einen signifikanten statistischen Unterschied ( $F_{(1,41)} = 136,7$ ;  $p < 0,001$ ) für die untersuchten Gruppen. Die Experimentalgruppe wusste in der Summe über alle Messzeitpunkte hinweg mehr Vokabeln (Mittelwert = 14,6) als die Kontrollgruppe (Mittelwert = 5,7). Die daraus resultierende Effektstärke ist mit 3.6 sehr groß. Die Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Untersuchungsgruppe ist signifikant ( $F_{(3,123)} = 14,5$ ;  $p < 0,001$ ). Die traditionell lernende Kontrollgruppe kann über die Zeit hinweg immer weniger Vokabeln erinnern, der Unterschied wird im Scheffé Post-hoc-Test zwischen dem ersten und dem vierten Messzeitpunkt signifikant ( $p = 0,018$ ). Die Erinnerungsleistung der Versuchsgruppe hingegen steigt von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 2 signifikant ( $p = 0,018$ ) an und bleibt dann stabil (Abb. 29). Am Anfang unterscheiden sich die untersuchten Gruppen laut Post-hoc-Test ( $p = 0,999$ ) bezüglich der Behaltensleistung nicht (Hille et al., 2010, S. 343).



**Abb. 29: Behaltensleistung Lateinvokabeln der Experimental- und Kontrollgruppe in Klassenstufe 9 zu vier Messzeitpunkten (Hille et al., 2010, S. 343).**

Zusammenfassend zeigt diese erste Teilstudie (Hille et al., 2010, S. 341-343) die Einheitlichkeit der Ergebnisse der Klassenstufen 7 bis 9 und bringen eine Überlegenheit des Szenische Lernens gegenüber dem traditionellen Lernen in Evidenz.

In der zweiten Teilstudie wurde die Auswirkung des Szenischen Lernens auf die Artikulationsfähigkeit und auf die Sprechfähigkeit beim Vorlesen eines Textes im Unterrichtsfach Französisch untersucht. Es nahmen insgesamt 85 Schüler aus vier Klassen der Jahrgangsstufen 6 und 7 teil, 45 Schüler bildeten die Experimentalgruppe und 37 Schüler der jeweiligen Parallelklassen die Kontrollgruppe. Zwei Schülerinnen der 6. Schulstufe waren in ihrer Muttersprache fremdsprachig, eine mit russischer Muttersprache in der Versuchsgruppe und eine mit arabischer Muttersprache in der Kontrollgruppe. In der 7. Schulstufe hatten drei Schülerinnen portugiesisch, englisch und russisch als Muttersprache und gehörten der Versuchsgruppe an und ein Schüler arabischer Herkunft war in der Kontrollgruppe. Es wurde ein dem Lernniveau der Schüler adäquater Text ausgewählt, der während eines Zeitraumes von fünf Wochen sechs Mal in Einheiten von etwa 7 Minuten gelesen und geübt wurde. Es wurden für die beiden Schulstufen unterschiedlich schwere Texte verwendet und auch außerhalb der kontrollierten Versuchsphasen wurde das Üben des Textes verhindert (Hille et al., 2010, S. 344).

Die szenisch lernende Experimentalgruppe hat in allen Lerneinheiten den Text chorisch und mit unterstützenden Bewegungen gesprochen, wobei die Bewegungen aus allgemeiner Gestik und aus unterstützender Gestik kombiniert waren. Stimmhafte Laute wurden mit einer weichen Bewegung, weichen Drehungen der Arme und Hände zum Körper hin, versehen, stimmlose Laute mit einer harten, schneidenden, vom Körper weg führenden Bewegung. Die traditionell lernende Kontrollgruppe las den Text reihum in kleinen Abschnitten (Hille et al., 2010, S. 344).

Die nach den Lerneinheiten aufgenommenen Tondokumente der Schüler wurden von vier ausgebildeten Experten mit mehrjähriger Unterrichtserfahrung, die nicht über die Gruppenzugehörigkeit der Schüler informiert waren, beurteilt. Die Bewertung der Leseleistung des französischen Textes erfolgte auf Basis eines erarbeiteten Kategoriensystems auf Grundlage des Kriteriensystems DELF (Diplome d'etudes en langue française) und dem gemeinsamen europäischen Referenzrahmen für Sprachen. Die Beurteilung erfolgte hinsichtlich phonetischer Korrektheit, Sprachfluss und Sinnverständnis durch Bewertung von neun Einzelkriterien auf einer Skala von 1 bis 5, „Kriterium nicht erfüllt“ bis „Kriterium voll erfüllt“. Weiter wurde der Gesamteindruck von 1 bis 5, von „sehr gut“ bis „mangelhaft“ benotet. Für die statistischen Untersuchungen wurden jeweils Mittelwerte aus allen vier Expertenurteilen für die einzelnen Beurteilungskategorien gebildet (Hille et al., 2010, S. 344-345).

Die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche der Klasse 6, die mit t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt wurden, zeigt Tabelle 1.

**Tab. 1: Mittelwerte, Standardabweichungen und t-Werte zur Beurteilung der statistischen Signifikanz von Differenzen zwischen Experimental- und Kontrollgruppe**

	Kategorie	szenisch M (SD)	traditionell M (SD)	t	Cohens d
Phonetische Korrektheit	Vokale	3,78 (0,49)	3,17 (0,52)	3,98 **	1,21
	Konsonanten	3,48 (0,61)	3,05 (0,48)	2,27 **	0,78
	Nasale	3,68 (0,57)	3,14 (0,50)	3,30 **	1,01
	Liaison	3,61 (0,64)	2,83 (0,69)	3,87 **	1,17
	Interferenzen	3,60 (0,66)	3,06 (0,49)	3,05 **	0,93
Sprachfluss	Prosodie	3,67 (0,71)	2,90 (0,73)	3,49 **	1,07
	Tempo	3,86 (0,73)	3,09 (0,80)	3,38 **	1,01
Sinnverständnis	Adressatenbezug	3,75 (0,86)	2,86 (0,70)	3,70 **	1,14
	Verlesungen	3,58 (0,74)	2,57 (0,70)	4,65 **	1,40
	Gesamtnote	1,27 (0,66)	2,15 (0,72)	4,23 **	1,27

\*\*  $p < 0,01$ ; Mittelwert (M); Standardabweichung (SD); Prüfwert (t); Effektstärke (Cohens d)

Quelle: Hille et al. (2010, S. 345)

Die Gruppe, die den Text szenisch eingeübt hat, wurde in allen Kategorien hinsichtlich phonetischer Korrektheit, Sprachfluss, Sinnverständnis und Verlesungen signifikant besser beurteilt als die Kontrollgruppe. Auch die Einschätzung hinsichtlich des Gesamteindrucks der Artikulations- und Sprechfähigkeit beim Lesen eines französischen Textes wird bei der szenisch lernenden Gruppe besser eingeschätzt (Hille et al., 2010, S. 345).

Die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche der Klasse 7, welche mit t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt wurden, zeigt Tabelle 2.

**Tab. 2: Mittelwerte, Standardabweichungen und t-Werte zur Beurteilung der statistischen Signifikanz von Differenzen zwischen Experimental- und Kontrollgruppe**

	Kategorie	szenisch M (SD)	traditionell M (SD)	t	Cohens d
Phonetische Korrektheit	Vokale	3,60 (0,77)	3,14 (0,56)	2,03*	0,68
	Konsonanten	3,41 (0,67)	3,05 (0,65)	1,66	0,55
	Nasale	3,71 (0,55)	3,32 (0,55)	2,16*	0,71
	Liaison	3,68 (0,45)	3,06 (0,67)	3,40**	1,09
	Interferenzen	3,55 (0,62)	3,13 (0,50)	2,22*	0,75
Sprachfluss	Prosodie	3,51 (0,98)	2,64 (0,63)	3,10**	1,06
	Tempo	3,80 (0,81)	3,18 (0,61)	2,57**	0,86
Sinnverständnis	Adressatenbezug	3,52 (0,82)	2,79 (0,58)	3,02**	1,03
	Verlesungen	3,11 (0,90)	2,87 (0,77)	0,85	0,29
	Gesamtnote	1,45 (0,94)	2,16 (0,83)	2,38*	0,80

\*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ ; Mittelwert (M); Standardabweichung (SD); Prüfwert (t); Effektstärke (Cohens d)

Quelle: Hille et al. (2010, S. 346)

In den meisten Kategorien wurde die Gruppe, die szenisch geübt hat besser beurteilt als die Kontrollgruppe. In zwei Kategorien, der Aussprache der Konsonanten und der Verlesungen, weisen die Unterschiede der Mittelwerte zwar in die erwartete Richtung, erreichen aber keine statistische Signifikanz. Die anderen Kategorien der phonetischen Korrektheit, des Sprachflusses und des Sinnverständnisses als auch der Gesamteindruck beim Lesen des französischen Textes werden bei der Gruppe, die szenisch gelernt hat, besser eingeschätzt (Hille et al., 2010, S. 346).

Insgesamt sind die Ergebnisse der Klassen 6 und 7 einheitlich und belegen die Überlegenheit des Szenischen Lernens gegenüber den traditionellen Methoden für die Artikulation- bzw. Sprechfähigkeit beim Lesen eines französischen Textes. Unabhängige Beurteiler bewerten die Artikulation- bzw. Sprechfähigkeit der szenisch lernenden Schüler besser, als wenn der Text in traditioneller Weise eingeübt wurde (Hille et al., 2010, S. 344-346).

Zusammenfassend kommen die Autoren zu der Feststellung, dass beide Studien die Überlegenheit des Szenischen Lernens im Vergleich zu traditionellen Methoden, die die Wortschatzarbeit nicht mit Körperlernen verbinden, zeigen. Besonders überraschend sind die lang anhaltende Wirkung der Intervention und die großen Effekte (Hille et al., 2010, S. 349).

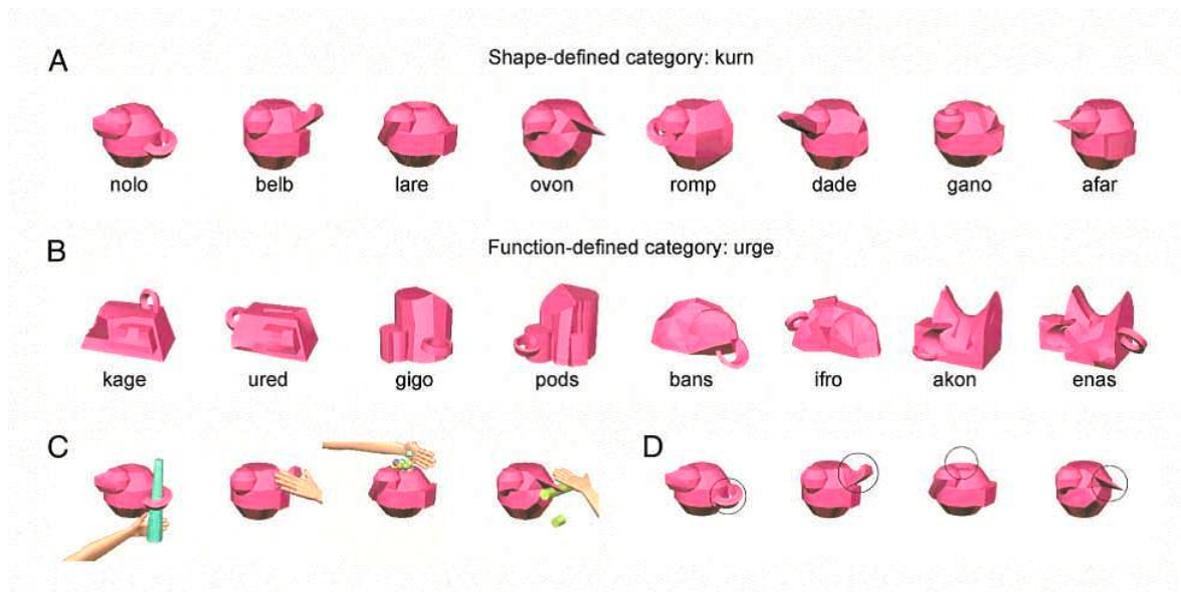
## 2.4.7 Lernen durch Be-Greifen: Herz, Hirn und Hand

Die Art des Umgangs ist entscheidend dafür, wie und wo Wissen abgebildet wird. Es gibt bestimmte Bereiche die speziell etwas repräsentieren bis zu den einzelnen Neuronen. Es gibt tatsächlich Nervenzellen, die eine ganz bestimmte Sache repräsentieren. Zum Beispiel wurde bei einem Patienten während einer Operation eine Nervenzelle gefunden, die das Sidney Opernhaus repräsentierte. Es wird demnach nicht alles überall repräsentiert und auch nicht alles in einzelnen Nervenzellen. Die Wahrheit liegt wahrscheinlich dazwischen (Spitzer, 2010c).

Die sich aus der Entwicklung und aus dem Zusammenspiel mehrerer Module bzw. mentaler Funktionen und Repräsentationen ergebenden Fähigkeiten beschränken sich nicht auf Mathematik oder Sprache. In einer Untersuchung von Kiefer, Sim, Liebich, Hauk und Tanaka (2007) wurde der Einfluss des Hantierens, des erlernten Gebrauchs von neuen, unbekanntem Objekten auf das Gehirn forschend begleitet. Der Umgang mit dem Hammer zum Beispiel, wird eher gelernt, indem man ihn in die Hand nimmt, und weniger, indem man ihn abzeichnet. Wenn jemand gehämmert hat, hat er wahrscheinlich motorische Areale trainiert. Das kann man vermuten, aber man kann das im Einzelnen schlecht differenzieren. Jeder gesunde, junge, erwachsene Proband kennt schon einen Hammer oder eine Schere, verfügt über Handlungswissen bezüglich dieser Objekte, kann also in dieser Hinsicht nichts Neues lernen. Deshalb dachte sich die Forschergruppe von Kiefer et al. insgesamt 64 neue, nicht existierende Objekte, sogenannte „Nobjects“, aus, zeichneten sie dreidimensional mittels Computergraphik und versahen sie mit jeweils neu kreierten Namen (Abb. 30). Dies ermöglichte, die Rolle des hantierenden Umgangs mit Dingen beim Lernen von neuen Objekten und sogar mit Objektbegriffen, zu untersuchen (Spitzer, 2010b, S. 124).

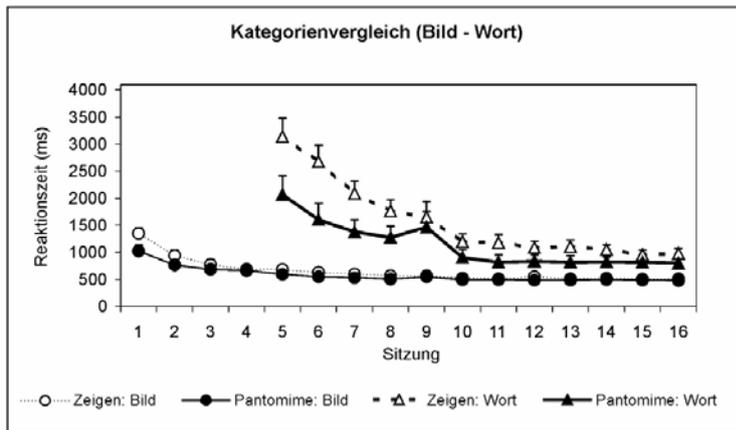
Die Probanden unterzogen sich einem aufwendigen Lernprogramm, dessen Ziel es war, semantisches Wissen, Namen, Bild, Kategorienzugehörigkeit, Umrissform und Detailmerkmale über 64 Objekte zu vermitteln. Zwei Gruppen lernten die gleichen Objekte (Abb. 30). Die eine Gruppe, die Handlungsgruppe, sollte durch sinnhafte Bewegung, durch Pantomime lernen. Nach dem Zeigen des Nobjects und dessen Namen wurde ein Aktionsbild gezeigt, das eine vom Nobject-Detail nahegelegte Handlung (stecken, greifen, schneiden, hineinlegen) darstellte. Parallel dazu führte der Lernende eine standardisierte, die Handlung abbildende Handlungspantomime aus (Abb. 30 C), wodurch eine funktionale Beziehung von Objektmerkmal und motorischer Interaktion aufgebaut werden sollte. In der zweiten Gruppe wurde nach Bild und Namen statt des Aktionsbildes nur das Nobject gezeigt (Abb. 30 D), wobei das relevante Detail durch einen Kreis hervorgehoben wurde, auf das der Proband mit dem Zeigefinger deuten sollte.

Die Zeitdauer des Lernens, es waren 16 Sitzungen zu jeweils 90 Minuten, war in beiden Versuchsgruppen gleich (Spitzer, 2010b, S. 125).



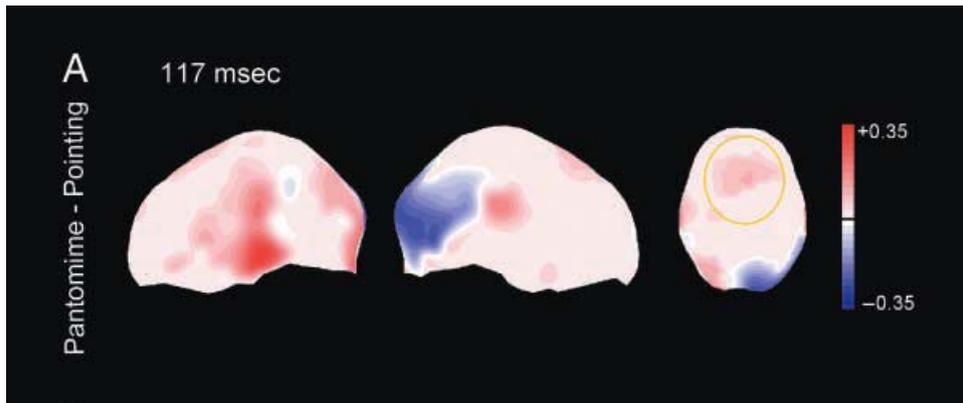
**Abb. 30: „Nobjects“, Objekte, Kategorien, Umrissformen, Detailmerkmale und die mit den Objekten durchzuführenden Handlungen wurden mit Kunstwörtern bezeichnet (Kiefer et. al., 2007, S. 527).**

Während des Lernens gab es gelegentlich zusätzliche Aufgaben, nämlich, ob zwei Objekte, deren Bild gezeigt wurde, der gleichen Kategorie zuzuordnen sind oder nicht. Schwieriger war die Aufgabe dann, wenn nur der Name der Nobjects gezeigt wurde, denn dann mussten die Probanden gedanklich vom Namen zum Objekt und zur Kategorie, dies für das zweite Objekt wiederholen und danach den Vergleich bewerkstelligen. Zur Auswertung kamen die Daten von zwölf Testpersonen je Versuchsgruppe, in beiden Gruppen wurde nach oberflächlicher Betrachtung des Ergebnisses gleich gut gelernt, die Nobjects wurden beherrscht, konnten richtig benannt werden und auch den übergeordneten Kategorien korrekt zugeordnet werden. Die genauere Analyse ergab jedoch Unterschiede bei den Aufgaben zur Kategorienzugehörigkeit. Ab der fünften Trainingssitzung wurde eine weitere Aufgabenvariante eingesetzt. Es wurden nur die Namen der Nobjects, ohne Bild, hintereinander gezeigt und die Testpersonen sollten angeben, ob die bezeichneten Nobjects zur gleichen Kategorie oder zu verschiedenen Kategorien gehörten. Wie sich aus den in Abbildung 31 dargestellten Reaktionszeiten ergibt, konnte die Pantomimegruppe die Objekte signifikant schneller kategorisieren (Spitzer, 2010b, S. 126-127).



**Abb. 31: Lernfortschritt bei der Kategorisierungsaufgabe (Soden-Fraunhofen, Sim, Liebich, Frank & Kiefer, 2008, S. 53).**

Die Reaktionszeiten auf die Bilder der Nobjects waren deutlich kürzer als auf die Wörter, das Bestimmen der Kategorienzugehörigkeit der einzelnen Nobjects anhand der Umrisse und Details, der Bilder, werden sowohl in der Zeigegruppe als auch in der Pantomimegruppe gleich gut beherrscht. Die Namen der Nobjects benötigen mehr kognitive Ressourcen für die Erledigung der Aufgabe. Bei den Wörtern musste zunächst ausgehend von den beiden gezeigten Namen die Nobjects erinnert werden, um dann die mentalen Bilder auf kategorienspezifische Merkmale hin zu inspizieren. Danach das Ganze noch einmal mit dem zweiten Nobject, um schließlich die beiden identifizierten Kategorien zu vergleichen. Wird beim Lernen der Nobjects mit ihnen handelnd umgegangen, so erfolgt auch ein schnellerer mentaler Umgang im Vergleich zu dem Lernen, wo auf das relevante Detail lediglich gezeigt wird. Handelndes Lernen bewirkte eine signifikant raschere Erledigung der Kategorisierungsaufgabe, es wirkt sich also nicht nur auf das Handeln aus, sondern auch auf andere Aspekte des geistigen Umgangs mit gelernten Inhalten. Beim Kategorisieren von Objekten, die über Wörter bekannt sind, handelt es sich um Vorgänge des allgemeinen Denkens. Wie gut das Denken mit gelernten Inhalten klappt, ist abhängig davon, wie diese Inhalte gelernt wurden. Diese Verhaltensdaten konnten auch elektrophysiologisch untermauert werden, es wurde nachgesehen, wo der Effekt stattfindet. Die Potenziale an der Kopfhaut ändern sich sofort. Während der Kategorisierungsaufgabe wurde ein 64-Kanal-EEG abgeleitet und die Daten ereigniskorreliert, die Methode ist auf die Millisekunde genau, ausgewertet (Abb. 32). Es zeigten sich nur in der Handlungspantomimegruppe frühe Aktivierungen frontaler motorischer corticaler Areale. Die größere Aktivierung zeigen die rot markierten Areale, eingekreist ist die Aktivierung frontaler Areale. Beide, die Handlungspantomimegruppe und die Zeigegruppe haben gleich gut gelernt, aber je nachdem, wie sie es gelernt haben, haben sie ihr Wissen in entsprechenden Arealen repräsentiert (Spitzer, 2010b, S. 127-128).



**Abb. 32: Ereigniskorreliertes Potential (Differenzkarte, projiziert auf die Kopfoberfläche) 117 ms nach Reizdarbietung (Kiefer et al., 2007, S. 534).**

Es ist nicht der Fall, dass erst später nachgedacht wird, wie etwas einzuordnen ist. Hier wird unmittelbares Handlungswissen genutzt, um Wissen einzuordnen oder zu kategorisieren. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Kategorisierung von Dingen eine typische Standardaufgabe des Denkens ist. Wird mit Hilfe der Motorik mitgelernt, so zeigt die Handlungspantomimegruppe im Kategorisieren um mehr als eine Sekunde schnellere Reaktionszeiten. Wird beim Lernen die Motorik mitrekrutiert, werden Objekte „begriffen“, so funktionieren Prozesse des Denkens über das Gelernte besser. Der Effekt ist groß. Ein Mausclick ist ein Akt des Zeigens und kein Akt des handelnden Umgangs mit einem Objekt. Werden Objekte am Computer gelernt, so werden diese Objekte schwächer repräsentiert als bei handelndem Umgang. Eine intensive Encodierung bewirkt, dass sich auch die Kognition verbessert. Es ist wichtig, den erlernten Gebrauch intensiv mit Wissen zu verknüpfen, so wird Handlungswissen generiert und kann auch als Handlungswissen wieder abgerufen werden (Spitzer, 2010b, S. 129; 2011a).

Kohlberg führt zu der Thematik der multisensorischen Integration aus: „Lernen mit allen Sinnen heißt nicht, dass es aufgrund eines vielfältigen Reizimpuls zu einer automatischen Verstärkung einer subsymbolischen Verbindung (Repräsentation) kommt, sondern dass unterschiedliche Anschlussmöglichkeiten geschaffen werden“ (2005, S. 185).

Die aus verschiedensten Sinneskanälen einströmenden Informationen werden miteinander verglichen, d. h. z. B. auf Ähnlichkeiten, Gemeinsamkeiten und Widersprüchen hin „durchgecheckt“. Da wir über eine ganze Anzahl von Sinnen verfügen, über die wir Informationen aus der Umwelt und das eigene Selbst „hereinholen“, gestaltet sich dieser Prozess der Feststellung von Konkordanz und Diskonkordanz ganz schön aufwendig. Praktisch gleichzeitig werden alle diese Sinnesinformationen – je einzeln, aber auch das Ergebnis des gerade genannten „Durch-Checkens“ auf Passung untereinander – mit dem gesamten Bestand an früheren Erfahrungen abgeglichen, die in den diversen Speichersystemen vorgehalten werden. Je nach Passung zu diesen früheren Erfahrungen werden die neuen Informationen abgewertet oder aufgewertet, umgruppiert, in die Zeitschiene als dringlich oder weniger dringlich eingeordnet, an frühere Erfahrungen „angedockt“ oder von diesen abgegrenzt abgespeichert. (Schusser, 2002, zit. n. Kohlberg, 2005, S. 185)

Es ist von hoher Bedeutsamkeit über die beschriebenen Funktionalitäten Klarheit zu erlangen. Vor noch etwa zehn Jahren waren die Zusammenhänge zwischen körperlicher Bewegung und höheren geistigen Leistungen kaum untersucht, Hirnforscher hätten zu dieser Thematik wenig Aussagen treffen können. Die Zusammenhänge sind sehr vielfältig und noch nicht annähernd zur Gänze erforscht. Gegenwärtig werden aber Erkenntnisse über eine Menge von Mechanismen evident, dass körperliche Bewegung und geistige Bewegung, Denken, ganz eng beieinander liegen. Deshalb ist Bewegung besonders für kleine Kinder unglaublich wichtig und deswegen haben die Unterrichtsfächer Sport, Musik, Theater spielen und Kunst enorm hohe Bedeutung (Spitzer, 2011a).

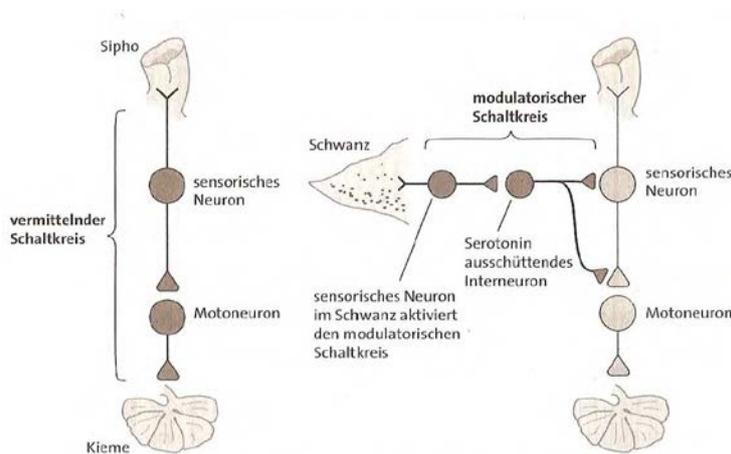
## **2.5 Neuroplastizität**

Lernen und Gedächtnis erfolgen durch Veränderungen an Synapsen. Es wurde bereits erwähnt, dass Wachstumsprozesse eines Neurons aufgrund des wissenschaftlichen Fortschritts nicht nur fotografiert (siehe Abb. 6), sondern auch, mit sehr großem Aufwand, gefilmt werden können. Erinnerungswürdige Ereignisse werden zunächst in Form von Veränderungen der elektrischen Aktivität im Gehirn repräsentiert, dann in Form von molekularen, biochemischen Veränderungen, zum Beispiel als Veränderung der Aktivität von Second-Messenger-Molekülen. Über eine ankommende Faser läuft ein Impuls. Wenn die Synapse wachsen soll, so entsteht an diesem Ort ein dendritischer Dorn (siehe Abb. 5). Diese strukturelle Veränderung bedarf molekularer Bauteile und erfolgt durch Modifikation von Synapsenmolekülen. Der Bauplan für diese Eiweißkörper ist im Zellkern, in der genetischen Information codiert. Aufgrund von welchem Mechanismus sich der Eiweißkörper an genau jenem Ort anbaut, war für lange Zeit eine zentrale unbeantwortete wissenschaftliche Fragestellung (Spitzer, 2011b; Bear et al., 2009, S. 900).

### **2.5.1 Molekulare Veränderungen beim Lernprozess (Kurzzeitgedächtnis)**

Im Jahr 2000 wurden Eric Kandel, Arvid Carlsson und Paul Greengard für ihre Entdeckungen zur Signalübertragung im Nervensystem der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin verliehen. Kandel führt dazu aus (2009, S. 244-259), dass er im Nervensystem der *Aplysia*, einer Meeresschnecke, ein einfaches System gefunden hatte, an dem er die molekulare Basis des Kurzzeitgedächtnisses erforschen konnte. Er wollte genau bestimmen, wo sich die synaptischen Veränderungen auf der neuronalen Bahn befinden, die mit dem Kurzzeitgedächtnis verknüpft sind. Während der Kurzzeithabituation, die nur einige Minuten anhält, schütten sensorische Neurone weniger Neurotransmitter aus, während der Kurzzeitsensitivierung werden mehr Neurotransmitter freigesetzt. Auch im Säugerhirn ist der wichtigste erregende Neurotransmitter Glutamat. Sensitivierung erhöht die Glutamatmenge und verstärkt dadurch das Synapsenpotenzial, das im Motoneuron

hervorgerufen wird. Ein Elektroschock am Schwanz der *Aplysia* aktiviert Interneurone, die den Neurotransmitter Serotonin ausschütten. Gleichzeitig bilden Interneurone nicht nur am Zellkörper der sensorischen Neurone, sondern auch an deren präsynaptischen Endigungen Synapsen. Sie erzeugen nicht nur ein langsames Synapsenpotenzial, sondern verstärken auch an den Kontaktstellen mit den Motoneuronen die Freisetzung von Glutamat durch das sensorische Neuron. Diese Befunde brachten die Erkenntnis, dass zwei Arten von neuronalen Schaltkreisen für Verhalten und Lernen wichtig sind, der vermittelnde und der modulatorische Schaltkreis (Abb. 33). Der vermittelnde Schaltkreis ruft Verhalten direkt hervor, er ist die durch Vererbungs- und Entwicklungsprozesse festgelegte neuronale Komponente des Verhaltens. Der modulatorische Schaltkreis ist nicht direkt an der Hervorbringung eines Verhaltens beteiligt sondern besorgt die Feinabstimmung unter dem Einfluss des Lernens, indem er die synaptische Stärke zwischen sensorischen Neuron und Motoneuron moduliert.



**Abb. 33: Vermittelnde Schaltkreise rufen bestimmte Verhaltensweisen hervor. Modulatorische Schaltkreise wirken auf einen vermittelnden Schaltkreis ein, indem sie die Stärke ihrer synaptischen Verbindungen regulieren (Kandel, 2009, S. 247).**

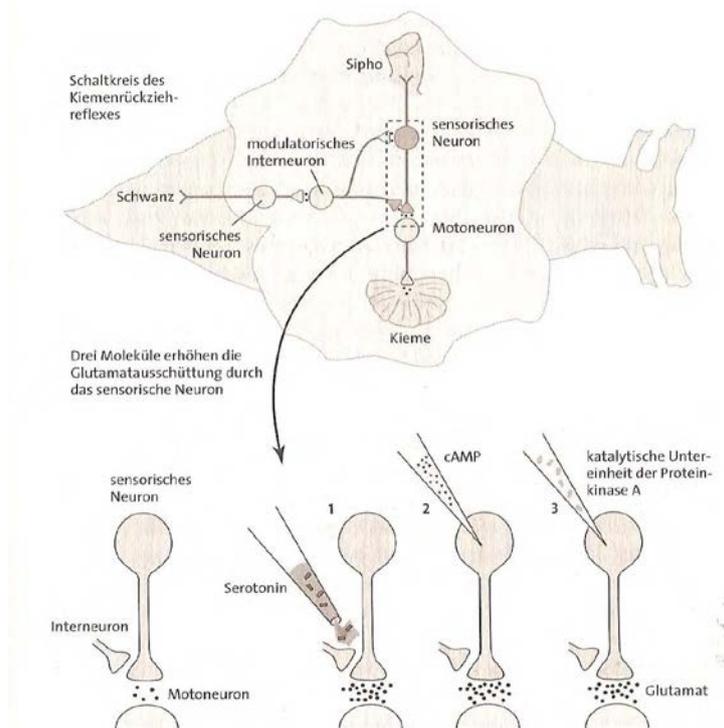
Earl Sutherland (zit. n. Kandel, 2009, S. 249-250) entdeckte, dass das Hormon Epinephrin eine kurzfristige biochemische Veränderung an der Membranoberfläche von Fett- und Muskelzellen hervorruft, die eine dauerhafte Veränderung im Inneren der Zellen auslöst. Diese wird durch eine Zunahme von cAMP (Cyclisches Adenosinmonophosphat) in den Zellen bewirkt. Diese seinerzeitigen revolutionären Ergebnisse bezeichnete man als die Signaltheorie der sekundären Botenstoffe. Sutherland entdeckte eine neue Klasse von Rezeptoren. Die so genannten metabotropen Rezeptoren bestehen aus einer Region, die von der Zellmembran nach außen ragt und Signale erkennt, während eine andere Region ins Zellinnere ragt und auf ein Enzym einwirkt. Die Rezeptoren erkennen an der Zellaußenseite einen chemischen Botenstoff, binden ihn und aktivieren im Zellinneren ein Enzym, die Adenylcyclase, die das cAMP herstellt. Dieser Prozess wirkt enorm ver-

stärkend, da die Adenylcyclase die Herstellung von cAMP minutenlang fortsetzt. Die metabotrope Wirkung ist in der Regel intensiver, weitreichender und dauerhafter als ionotrope Wirkungen, die meist nur Millisekunden anhalten.

Ed Krebs (zit. n. Kandel, 2009, S. 251) lieferte erste Erkenntnisse darüber, wie cAMP seine weitreichende Wirkung erzielt. Es bindet an ein Enzym, die cAMP-abhängige Proteinkinase oder Proteinkinase A und aktiviert es. Kinasen modifizieren Proteine, indem sie an Proteine Phosphatmoleküle anfügen, ein Prozess, den man Phosphorylierung nennt. Die Proteinkinase A besteht aus vier Untereinheiten, zwei regulatorischen und zwei katalytischen. Nimmt die AMP-Konzentration in einer Zelle zu, binden die regulatorischen Untereinheiten der Proteinkinase A die überschüssigen AMP-Moleküle, die Form der Proteinkinase A wird verändert, die katalytischen Einheiten fallen ab und phosphorylieren die Zielproteine.

Diesen Hinweisen folgend entdeckten Kandel und Schwartz (zit. n. Kandel, 2009, S. 253), dass die Signalübertragung auch während der Sensitivierung durch Serotonin eingeschaltet wird. Die Zunahme von cAMP dauert ungefähr so lange, wie das langsame Synapsenpotenzial, der Anstieg der synaptischen Stärke zwischen dem sensorischen und dem motorischen Neuron und die gesteigerte Verhaltensreaktion des Tieres auf den Schwanzschock anhalten. In einem Experiment (Abb. 34) wurde cAMP direkt in ein sensorisches Neuron der *Aplysia* injiziert und ein spektakulärer Anstieg der Glutamatausschüttung und damit auch der synaptischen Stärke zwischen der sensorischen Zelle und den Motoneuronen beobachtet. Dieses Experiment stellte nicht nur eine Assoziation zwischen cAMP und Kurzzeitgedächtnis her, sondern lieferte auch erste Erkenntnisse über die molekularen Mechanismen des Lernens. In einem weiteren Experiment im Jahr 1978 wurde nur die katalytische Einheit der Proteinkinase A injiziert. Sie bewirkt, was auch cAMP bewerkstelligt, nämlich eine synaptische Verstärkung durch eine erhöhte Glutamatausschüttung (Abb. 34). Durch die Entdeckung, dass cAMP und Proteinkinase A beide notwendig sind, um die Verbindung zwischen sensorischen und motorischen Neuronen zu stärken, konnten die ersten Glieder in der Kette von biochemischen Ereignissen identifiziert werden, die zur Kurzzeitspeicherung führen. Das langsame Synapsenpotenzial war damit jedoch noch nicht geklärt. Steve Siegelbaum (zit. n. Kandel, 2009, S. 254-256), auf die Untersuchung der Beschaffenheit von Ionenkanälen spezialisiert, fand einen Kaliumionenkanal in sensorischen Neuronen, der auf Serotonin reagiert. Der Kanal ist an der präsynaptischen Endigung vorhanden, ist in Ruhe offen und trägt durch Ausstrom von Kaliumionen zum Ruhemembranpotenzial bei. Siegelbaum fand heraus, dass der Kanal sich schließen lässt, indem man entweder Serotonin (den primären Botenstoff) an der Außenseite der Zellmembran oder cAMP (den sekundären Botenstoff) beziehungsweise

Proteinkinase A an der Innenseite appliziert. Wird er durch Serotonin geschlossen, bewegen sich die Ionen langsamer aus der Zelle heraus und verlängern durch die Verlangsamung des Abstrichs die Dauer des Aktionspotenzials. Gleichzeitig strömen mehr Calciumionen in die präsynaptischen Endigungen ein, was von entscheidender Bedeutung für die Glutamatausschüttung ist. Außerdem wirken cAMP und Proteinkinase A direkt auf die Maschinerie ein, welche die synaptischen Vesikel freisetzt und damit einen zusätzlichen Beitrag zu Glutamatausschüttung leisten.



**Abb. 34: Moleküle, die am Kurzzeitgedächtnis beteiligt sind. Serotonininjektion an der Endigung eines sensorischen Neurons (1), die Injektion von cAMP (2) oder des katalytischen Teils der Proteinkinase A (3) führen jeweils zu einer verstärkten Ausschüttung des Neurotransmitters (Kandel, 2009, S. 255).**

Eine Ergänzung dieser hochinteressanten Daten über cAMP wurde durch genetische Lernstudien an Fruchtfliegen erbracht. Bereits 1907 begann Thomas Hunt Morgan die Fruchtfliege wegen ihrer geringen Größe und ihres kurzen Reproduktionszyklus von zwölf Tagen für genetische Studien zu verwenden. Die *Drosophila* besitzt nur vier Chromosomenpaare und ist damit als Organismus genetisch relativ leicht zu untersuchen. Seymour Benzer begann 1967 eine Reihe von hervorragenden Experimenten, in denen er die Fliegen mit chemischen Substanzen behandelte, um so Zufallsmutationen in einzelnen Genen hervorzurufen. Zur Erforschung des Gedächtnisses bei der Fruchtfliege verwendeten Benzers Studenten Chip Quinn und Yadin Dudai klassische Konditionierungsverfahren. In kleinen Kammern wurden den Fliegen zwei Gerüche dargeboten. In Verbindung mit einem Geruch wurde ein Elektroschock verabreicht,

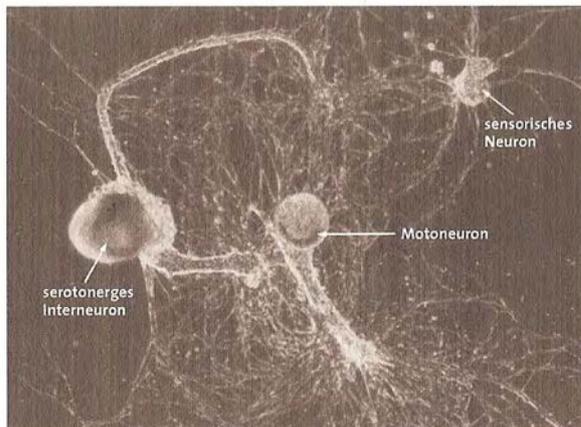
welcher lehrte, diesen Geruch zu meiden. Schließlich kamen die Fliegen in eine Kammer, welche an entgegengesetzten Enden die zwei verschiedenen Geruchsquellen aufwies. Die konditionierten Fliegen vermieden den ersten Geruch und sammelten sich an dem Ende mit dem zweiten Geruch. Nach Überprüfung von tausenden von Fliegen gelang es 1974 den ersten Mutanten mit einem Defekt im Kurzzeitgedächtnis zu isolieren. Duncan Byers begann 1981 in Anlehnung an die Aplysia-Studien den cAMP-Signalweg zu untersuchen und fand die Mutation eines Gens, das für den Abbau von cAMP verantwortlich ist und die Fliege an einer optimalen Arbeitsweise hindert (Kandel, 2009, S. 256-257).

Die sich gegenseitig bestätigenden Ergebnisse aus den Aplysia-Experimenten und Drosophila-Experimenten, zwei sehr verschiedenen Versuchstieren, die mit unterschiedlichen Methoden im Hinblick auf verschiedene Lernarten untersucht wurden, zeigten, dass die zellulären Mechanismen, die einfachen Formen des impliziten Gedächtnisses zugrunde liegen, wahrscheinlich bei vielen Tierarten und vielen Lernformen identisch sind. Sie unterstreichen ein wichtiges biologisches Prinzip. Um Anpassungsmechanismen zu entwickeln, braucht die Evolution keine neuen, spezialisierten Moleküle. Der cAMP-Signalweg beschränkt sich nicht auf Neurone des Nervensystems, sondern Darm, Niere, Leber machen sich denselben Signalweg zunutze, um Stoffwechselveränderungen hervorzubringen. Vermutlich ist von allen sekundären Botenstoffen das cAMP-System das primitivste. Die biochemischen Prozesse haben sich nicht eigens für das Gedächtnis entwickelt, sondern vielmehr haben die Neurone auf ein gut funktionierendes Signalsystem zurückgegriffen. Lebende Organismen werden von der Evolution mit neuen Fähigkeiten ausgestattet, indem sie vorhandene Moleküle leicht verändert und ihre Interaktion mit anderen vorhandenen Molekülen entsprechend anpasst (Kandel, 2009, S. 257-259).

## 2.5.2 Molekulare Veränderungen beim Lernprozess des Langzeitgedächtnisses

Weiter führt Kandel (2009, S. 269-270) aus, dass es Herbert Boyer von der University of California in San Francisco 1980 gelang, das menschliche Gen in ein Bakterium einzuschleusen, ein Kunststück, das schließlich zur Produktion eines unbegrenzten Vorrats an menschlichem Insulin und zum Entstehen der biotechnologischen Industrie führte. Die molekularbiologischen Erkenntnisse, mit deren Hilfe man Gene und Proteinfunktionen in Bakterien, Hefeorganismen und nichtneuronalen Zellen analysiert hatte, wurden von Neurowissenschaftlern aufgegriffen und zur Erforschung des Gehirns eingesetzt. Kandel (2009, S. 271-274) gewann die Überzeugung, dass es möglich sei, Molekularbiologie, Neurobiologie und Psychologie zu einer neuen molekularen Verhaltenswissenschaft zu verschmelzen. Es ging vor allem um den Dialog von Genen eines Neurons und seinen

Synapsen im Kontext der Entstehung von Langzeitgedächtnis. Kandel's Forschungsstrategie (2009, S. 277-279) bestand bislang darin, eine einfache Gedächtnisform in kleinstmöglichen Neuronenpopulation aufzuspüren und die Aktivität der beteiligten Zellen mit mehreren Mikroelektroden zu registrieren. Für die Untersuchung des Kurzzeitgedächtnisses war das Aufzeichnen der Signale von einzelnen sensorischen und motorischen Zellen über mehrere Stunden ausreichend, doch das Studium des Langzeitgedächtnisses hätte mehrere Tage benötigt. Ein neuer Ansatz war notwendig. Kandel wandte sich Gewebekulturen motorischer und sensorischer Zellen zu. Adulte Zellen eines ausgewachsenen Tieres können in Kulturen kaum überleben, stattdessen müssen Zellen aus dem Nervensystem sehr junger Tiere entnommen und ihnen eine Umgebung geboten werden, in der sie sich entwickeln können. Während des Wachstums der Meereschnecke *Aplysia* wandelt sie sich von einer durchsichtigen, frei schwimmenden Larve, die sich von einzelligen Algen ernährt in eine kriechende, tangfressende Jungschnecke. Es gelang, Nervenzellen von Jungtieren, sensorische Neurone, Motoneurone und Interneurone zu züchten. Damit waren die Elemente eines Lernschaltkreises in einer Gewebekultur verfügbar (Abb. 35). Dieser einfache Lernschaltkreis, der erste, der in einer Gewebekultur verfügbar war, ermöglichte es, die Molekularbiologie des Langzeitgedächtnisses zu untersuchen.

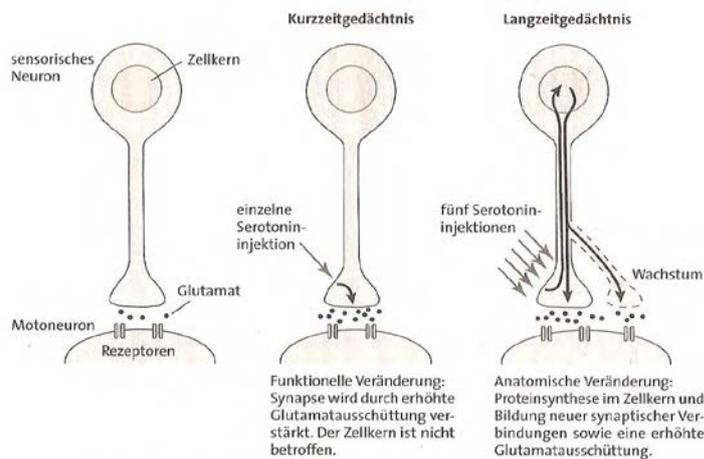


**Abb. 35: Erforschung des Langzeitgedächtnisses mit Hilfe einzelner, im Labor gezüchteter Nervenzellen (Kandel, 2009, S. 279).**

Einzelne sensorische Neurone, Motoneurone und Serotonin ausschüttende, modulatorische Interneurone, die in einer Kultur gezüchtet wurden, bilden Synapsen, welche die einfachste Form eines Schaltkreises reproduzieren, die den Kiemenrückziehreflex der *Aplysia* vermitteln und modulieren (Kandel, 2009, S. 279).

Eine kurze Serotonininjektion verstärkt die synaptische Verbindung zwischen dem sensorischen und dem motorischen Neuron für einige Minuten, indem die Glutamat ausschüttung durch die sensorische Zelle erhöht wird (Abb. 36). Wie beim intakten Tier ist

die Kurzzeitverstärkung der synaptischen Stärke eine funktionelle Veränderung. Fünf einzelne Serotonininjektionen stärken die synaptische Verbindung tagelang, sie führten zur Ausbildung neuer synaptischer Verbindungen, einer anatomischen Veränderung, die auf der Synthese von Proteinen beruhte (Kandel, 2009, S. 280).



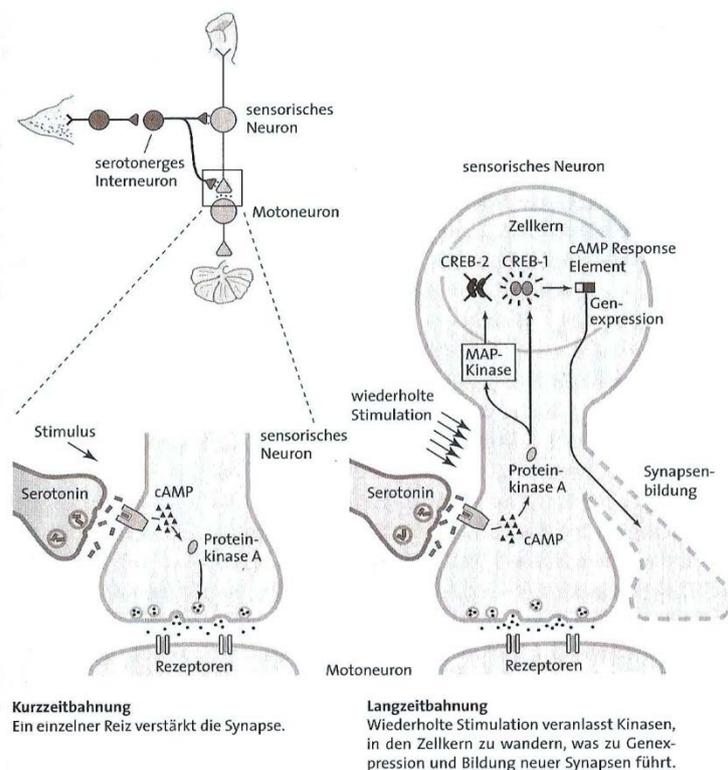
**Abb. 36: Veränderungen, die dem Kurz- und dem Langzeitgedächtnis in je einem sensorischen und einem motorischen Neuron zugrunde liegen (Kandel, 2009, S. 280).**

Eine Überschneidung der neurobiologischen Forschungstätigkeit mit der Erklärung der molekularen Maschinerie für die Genregulation, der codierten Erbinformation, die das Wesen jeder Lebensform ausmacht, führte schließlich 1986 zu der Hypothese, dass zur Umwandlung einer Kurzzeiterinnerung an einer Synapse in eine Langzeiterinnerung eine Genexpression erforderlich ist. Die Synapse, die durch Lernen stimuliert wird, müsse irgendwie ein Signal an den Zellkern senden, welches ihn veranlasst, bestimmte Regulatorgene anzuschalten (Kandel, 2009, S. 280-286).

### 2.5.3 Ein Dialog zwischen Genen und Synapsen

Eine einzelne Serotonininjektion erhöht die Konzentration von cAMP und Proteinkinase A vor allem an der Synapse. Wiederholte Serotonininjektionen hingegen erzeugen eine noch höhere cAMP-Konzentration und veranlassen die Proteinkinase A in den Zellkern zu wandern (Abb. 37). Spätere Studien zeigten, dass eine weitere Kinase, die so genannte MAP-Kinase ebenfalls zum Kern wandert. Aus parallel veröffentlichten Studien über nicht neuronale Zellen war weiter evident, dass Proteinkinase A ein Regulatorgen namens CREB (cAMP Response Element-binding Protein) aktivieren kann, das an einen Promotor (cAMP Response Element) bindet. 1990 wurde entdeckt, dass die Unterbindung des Regulatorgens CREB den gesamten Prozess langfristiger synaptischer Veränderung blockiert, und dass in den Kern sensorischer Neurone injiziertes CREB, welches phosphoryliert worden war, bewirkt, Gene anzuschalten, welche die Langzeitbahnung

hervorrufen. Diese Arbeit zeigte, dass die Gene des Gehirns nicht Verhalten bestimmen, sondern auch als Diener der Umwelt fungieren. Sie werden von Ereignissen in der Aussenwelt angeleitet. Ein Umweltreiz aktiviert modulatorische Interneurone, die Serotonin freisetzen. Das Serotonin veranlasst das sensorische Neuron, die cAMP-Konzentration zu erhöhen, darauf hin wandern Proteinkinase A und MAP-Kinase in den Zellkern und CREB wird aktiviert. Dies führt zur Expression von Genen, die eine funktionelle und strukturelle Veränderung der Zelle bewirken. 1995 fand man heraus, dass es zwei Formen des CREB-Proteins gibt, eines das die Genexpression aktiviert (CREB-1) und eines, das die Genexpression unterdrückt (CREB-2). Proteinkinase A aktiviert CREB-1 und MAP-Kinase inaktiviert CREB-2, Langzeitbahnung beruht demnach nicht nur darauf, dass einige Gene angeschaltet, sondern auch darauf, dass andere abgeschaltet werden (Kandel, 2009, S. 286-289).

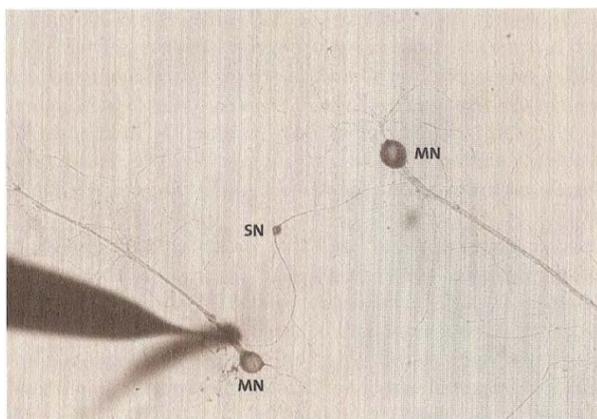


**Abb. 37: Die molekularen Mechanismen der Kurz- und Langzeitbahnung (Kandel, 2009, S. 289).**

Diese Ergebnisse zeigten Parallelen zur erregenden und hemmenden Wirkung von synaptischen Signalen auf zellulärer Ebene nun auch auf molekularer Ebene. Ein CREB-Protein bahnt die Genexpression, das andere hemmt sie, zusammen integrieren die beiden CREB-Regulatoren gegensätzliche Wirkungen. Sie bedeuten tatsächlich eine Schwelle für die Gedächtnisspeicherung, vermutlich dafür, dass nur lebensdienliche Erfahrungen gelernt werden. Wiederholung ist für das Langzeitgedächtnis notwendig, aber auch ein hochemotionaler Zustand kann im Prinzip die normalen Schranken des

Langzeitgedächtnisses überwinden. Es werden viele MAP-Kinase-Moleküle so rasch in den Zellkern geschickt, dass sie alle CREB-2-Moleküle inaktivieren und dadurch die Aktivierung von CREB-1 durch Proteinkinase A erleichtern und so das Erlebnis direkt ins Langzeitgedächtnis einspeichern. Wie bei der *Aplysia* spielen auch bei der *Drosophila* CREB-Aktivatoren und CREB-Repressoren eine bedeutsame Rolle. Der CREB-Repressor blockiert die Umwandlung von Kurz- in Langzeiterinnerungen. Umgekehrt, mutante Fliegen, die mehr Kopien des CREB-Aktivators anfertigten, hatten so etwas Ähnliches wie Flashbacks. Wenige Trainingseinheiten, bei denen ein spezifischer Geruch mit einem Schock gepaart wurde, genügte, um zu einer Langzeiterinnerung an Furcht zu führen. Weiter stellte sich im Laufe der Zeit heraus, dass auch bei einer Vielzahl von anderen Arten, von Bienen über Mäuse bis zu Menschen, der gleiche CREB-Schalter für viele Formen des impliziten Gedächtnisses verantwortlich ist (Kandel, 2009, S. 286-291).

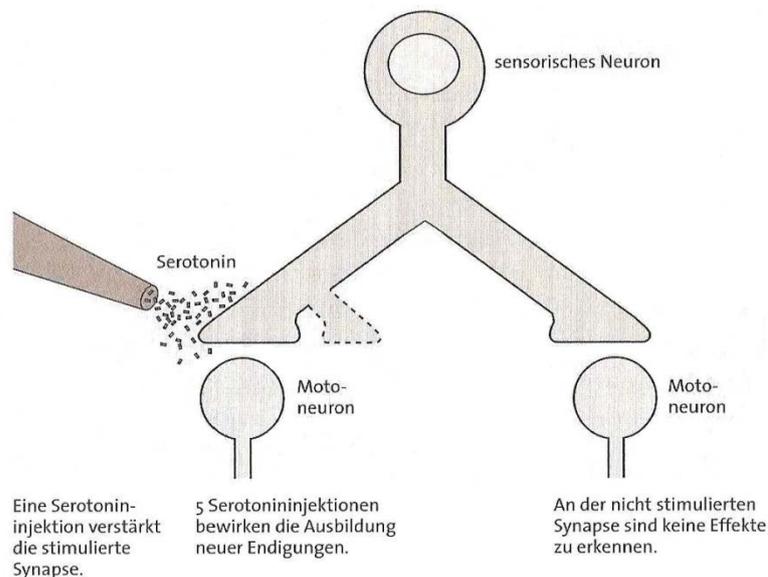
Jedes Neuron hat bis zu 10.000 synaptische Endigungen (Spitzer, 2011a). Im einfacheren Nervensystem der *Aplysia*, so Kandel (2009, S. 291-292) hat ein einzelnes Neuron 1.200 Kontakte zu etwa 25 Zielzellen. Kurzzeitveränderung wurde durch vereinzelte Schocks oder durch vereinzelte Serotonin- oder cAMP-Injektionen lokal an einer bestimmten Synapsengruppe bewirkt. Eine lang andauernde Veränderung der Synapsen beruht hingegen auf einer Gentranskription, die im Zellkern stattfindet und die Herstellung neuer Proteine modifiziert (Abb. 37). Würde kein spezieller Mechanismus die Veränderungen auf bestimmte Synapsen einschränken, wären alle Synapsen eines Neurons von einer Langzeitveränderung betroffen. Zur Untersuchung, wie sich eine stimulierte Synapse, die eine langfristige Strukturveränderung durchmacht, von einer nicht stimulierten Synapse unterscheidet, war die Entwicklung eines neuen Zellkultursystems notwendig (Abb. 38).



**Abb. 38: Versuchsanordnung, um die Rolle des Serotonins bei synaptischer Veränderung zu untersuchen (Kandel, 2009, S. 292).**

Ein sensorisches Neuron (Abb. 39) mit einem verzweigten Axon bildet Synapsen mit zwei Motoneuronen. Das mittels Serotonininjektionen simulierte Verhaltenstraining wurde

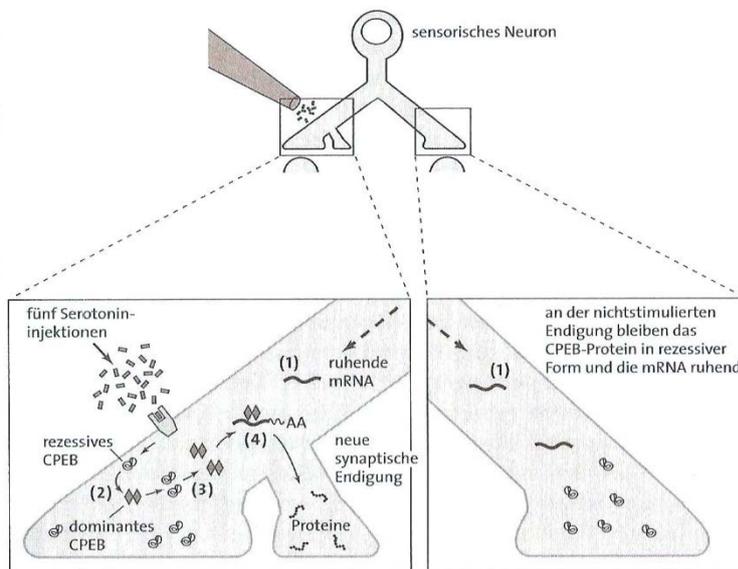
selektiv nur an einer der beiden Gruppen von synaptischen Verbindungen appliziert, sodass nur diese Synapsenregion kurz- und langfristige Veränderungen durchläuft. Weil langfristige Bahnung und Synapsenbildung Genaktivierung durch CREB voraussetzt, ein Prozess der im Zellkern stattfindet, müsste sich dieser Prozess aufgrund theoretischer Überlegungen auf alle Synapsen der Zelle auswirken. Wie sich zeigte, kann ein Neuron zwar tausend oder mehr Verbindungen zu verschiedenen Zielzellen eingehen, die einzelnen Verbindungen lassen sich aber dennoch unabhängig voneinander modifizieren. Diese Unabhängigkeit der Synapsen verleiht dem Neuron eine außerordentliche Flexibilität (Kandel, 2009, S. 292-294).



**Abb. 39: Eine Serotonininjektion verstärkt die stimulierte Synapse, fünf Serotonininjektionen bewirken die Ausbildung neuer Endigungen (Kandel, 2009, S. 292).**

Anfang der achtziger Jahre wurde entdeckt, dass sich ein Teil der Proteinsynthese, wenn auch zum weitaus größten Teil im Zellkörper des Neurons, sich dennoch lokal, an der Synapse selbst ereignet. Es zeigte sich zunächst, dass die Proteine, die im Zellkörper hergestellt und zu den Endigungen geschafft wurden, ausreichten, um den Ausbau von Synapsen auszulösen, aber das neue Wachstum konnte nicht konserviert werden und bildete sich nach einem Tag wieder zurück. Evident war, dass m-RNA-Moleküle im Kern produziert und an bestimmten Synapsen in Proteine übersetzt werden, aber nicht, ob die Moleküle in aktivem Zustand zu den Endigungen geschickt werden oder in ruhendem Zustand, um schließlich von molekularen Mechanismen aktiviert zu werden. Schließlich wurde eine neue Form von CPEB (Cytoplasmic Polyadenylation Element-binding Protein) entdeckt, ein Molekül, das nur im Nervensystem vorhanden ist. Es wird durch Serotonin aktiviert und an den aktivierten Synapsen benötigt, um die Proteinsynthese und die Bildung neuer synaptischer Endigungen aufrechtzuerhalten. Ein Ende des Proteins CPEB

wies alle Eigenschaften eines Prions auf. Prionen unterscheiden sich von Proteinen dadurch, dass sie zwei unterschiedliche Konformationen annehmen können, eine dominante und eine rezessive. Die dominante erhält sich selbst und kann die rezessive Konformation veranlassen, ihre Gestalt zu verändern und ebenfalls dominant und selbstperpetuierend zu werden (Kandel, 2009, S. 295-298).



**Abb. 40: Langzeitgedächtnis und das prionartige CPEB-Protein (Kandel, 2009, S. 299).**

Bald wurde herausgefunden, dass in den sensorischen Neuronen des Kiemenrückziehreflexes die Umwandlung von CPEB aus der inaktiven, nichtreproduktiven in die aktive, reproduktive Form durch Serotonin gesteuert wird, jenem Neurotransmitter, der für die Umwandlung des Kurz- in das Langzeitgedächtnis erforderlich ist. Die Selbstperpetuierung eines Proteins, das für die lokale Proteinsynthese entscheidend ist, ermöglicht die selektive und dauerhafte Informationsspeicherung an einer Synapse und nicht an vielen Synapsen, die ein Neuron mit seinen Zielzellen unterhält (Abb. 40). Unter dem Einfluss eines Reizes hat der Zellkern des sensorischen Neurons ruhende mRNA an alle Axonendigungen geschickt (1). Fünf Serotonininjektionen an einer Endigung wandeln ein prionartiges Protein, CPEB, das an allen Endigungen vorhanden ist, von seiner rezessiven in seine dominante, selbstperpetuierende Form um (2). Dominantes CPEB kann nun rezessive CPEBs in die dominante Form umwandeln (3). Dominantes CPEB aktiviert ruhende mRNA (4), und diese aktivierte m-RNA reguliert die Proteinsynthese an der neuen synaptischen Endigung, stabilisiert die Synapse und verleiht dem Gedächtnis Dauer. Mit dieser Entdeckung wurden zwei biologische Eigenschaften von Prionen nachgewiesen. Erstens, ein normales physiologisches Signal, nämlich Serotonin, ist von entscheidender Bedeutung für die Umwandlung von CPEB aus einer Form in eine andere,

und zweitens, CPEB ist die erste sich selbst reproduzierende Form eines Prions, die nachgewiesenermaßen eine physiologische Funktion erfüllt (Kandel, 2009, S. 298-300).

Diese Forschungsarbeiten über die Langzeitsensitivierung und die Entdeckung des prionartigen Mechanismus, so Kandel (2009, S. 300-301), rückte drei neue Prinzipien in den Blick, die nicht nur für das Nervensystem der Meeresschnecke *Aplysia* gültig ist, sondern auch für die Gedächtnisspeicherung in allen Tieren, auch dem Menschen. Erstens ist für die Aktivierung des Langzeitgedächtnisses die Ein- und Abschaltung von Genen notwendig. Zweitens gibt es biologische Beschränkungen bezüglich der Erfahrungen, die im Gedächtnis gespeichert werden. Gene für das Langzeitgedächtnis müssen von CREB-1-Proteinen aktiviert und von CREB-2-Proteinen inaktiviert werden. Nicht alles, was gelernt wurde, wird auch erinnert, weil die Schwelle für die Umwandlung von Kurzzeiterinnerungen in Langzeiterinnerungen hoch ist und auf lange Sicht nur bestimmte Ereignisse und Erfahrungen erinnert werden. Die von CREB-1 aktivierten Gene sind für die Bildung neuer Synapsen erforderlich. Dies zeigt deutlich, dass, um eine Langzeiterinnerung anzulegen ein Gen angeschaltet werden muss. Gene sind nicht nur Verhaltensdeterminanten sondern reagieren auch auf Umweltreize wie Lernen. Drittens sorgt die Ausbildung und Bewahrung neuer synaptischer Endigungen für die Dauer des Gedächtnisses. Diese Fähigkeit scheint von der Evolution konserviert worden zu sein. Ein Beispiel ist der Umstand, dass die corticalen Karten der Körperoberfläche ständigen Modifikationen durch den wechselnden Input sensorischer Bahnen unterworfen sind.

## 2.6 Hippocampus

Das Gehirn speichert grundsätzlich nicht jede Einzelheit sondern Allgemeines oder die allgemeine Regel ab (Spitzer, 2006a). Den Raum gibt es nicht als Allgemeines, es gibt nur diesen Ort oder jenen Ort. Orte sind prinzipiell einzeln. Für Einzelnes stehen ganz bestimmte Speicher zur Verfügung. Die wichtigste Region, in der das Gehirn einzelne Episoden verarbeitet, ist ein spezielles Areal, der Hippocampus (Abb. 41).

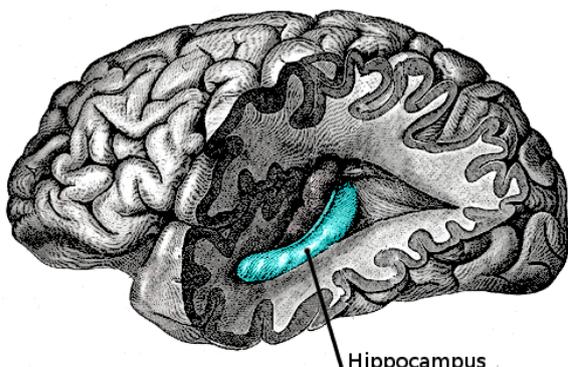
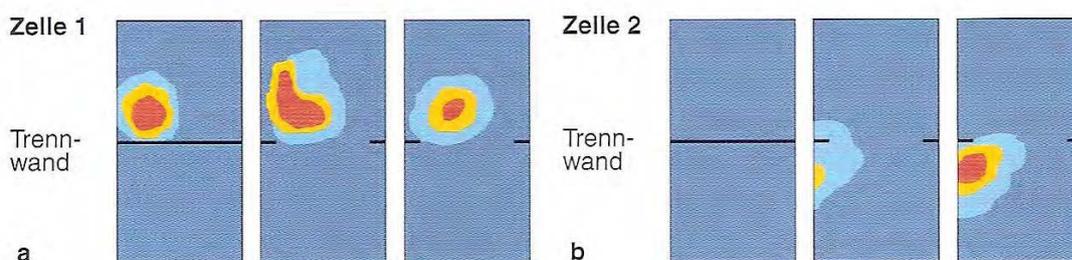


Abb. 41: laterale Ansicht des Hippocampus (Wikipedia, Zugriff am 27. August 2012 unter <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Gray739-emphasizing-hippocampus.png>).

Wird Einzelnes gemerkt, ganz gleich ob es ein Ort oder ein Vokabel ist, dann wird dies zunächst im Hippocampus gespeichert. Fehlt der Hippocampus in beiden Gehirnhemisphären, so wäre für die betroffene Person jeden Tag dieselbe Tageszeitung interessant, da sie jegliche neue Information gleich wieder vergessen würde. Werden Ereignisse erstmals gespeichert (ein Ort ist ein Spezialfall von einem Ereignis), so erfolgt die Codierung in dieser tief im Kopf lokalisierten Struktur. Die Leistungen des deklarativen Gedächtnisses beruhen auf dem Hippocampus (Spitzer, 2006a, 2012).

Um den Hippocampus genauer zu untersuchen, um erklären zu können, wie die Spuren angelegt werden, wurden viele Experimente durchgeführt, so zu Beispiel an Nagetieren. Man hat über hundert winzige Elektroden, mit denen die Aktivität einzelner Zellen registriert werden konnte, im Hippocampus implantiert und abgeleitete Impulse im Zusammenhang mit dem Ort, an welchem sich die Ratte befand, aufgezeichnet. Bestimmte Nervenzellen feuern immer dann, wenn sich das Tierchen an einem spezifischen Ort aufhält (Spitzer, 2006a).

Bewegt sich die Ratte zum Beispiel auf die nordwestliche Ecke der Kiste (Abb. 42) zu, beginnt die Zelle zu feuern. Läuft sie wieder von der Ecke weg, hört die Nervenzelle auf zu feuern. Die Zelle reagiert nur, wenn sich die Ratte in diesem einen Bereich der Kiste aufhält. Dieser Bereich der stärksten Reaktion wurde als Ortsfeld (place field) des Neurons benannt. Aus naheliegenden Gründen wurden diese Zellen als Ortszellen (place cells) bezeichnet (Bear et al., 2009, S. 847-848).

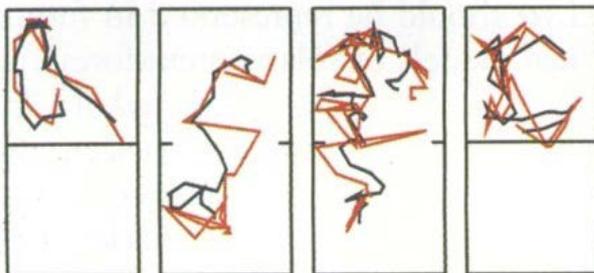


**Abb. 42: Ortszellen im Hippocampus (Wilson & McNaughton, 1993; zit. n. Bear et al., 2009, S. 849).**

Eine Ratte erkundet zunächst zehn Minuten eine kleine Kiste (linkes Schaubild). Danach wird eine Trennwand entfernt, sodass das Tierchen eine größere Fläche erkunden kann (mittleres und rechtes Schaubild). Die Farbcodierung zeigt, in welchem Areal der Kiste eine Ortszelle im Hippocampus reagiert (rot = starke Reaktion; gelb = mäßige Reaktion; blau = keine Reaktion). Zelle 1 (a) hat ein Ortsfeld im kleineren oberen Bereich der Kiste, nach dem Entfernen der Trennwand bleibt das Tier an der gleichen Stelle. Im Fall der Zelle 2 (b) wird eine Zelle im Hippocampus abgeleitet, die zuerst nicht reagiert, wenn sich die Ratte in dem kleineren oberen Bereich der Kiste aufhält (links). Danach erkundet das

Tierchen das vergrößerte Areal. In den ersten zehn Minuten nach Entfernen der Trennwand reagiert die Zelle immer noch nicht (mittleres Schaubild). Nach weiteren zehn Minuten entwickelt sich aber in der nun größeren Kiste ein Ortsfeld (Bear et al., 2009, S. 849).

Ortszellen brauchen etwa 10 Minuten, um einen neuen Ort zu lernen, und immer wenn das Tier diesen Ort aufsucht, beginnt diese Nervenzelle zu feuern. Eine einzelne Zelle sagt dem Tier weniger scharf, wo es sich befindet, durch das Zusammenspiel von mehreren Neuronen aber wird der Ort sehr, sehr genau. Es ist besser, wenn einzelne Zellen für bestimmte Bereiche weniger scharf zuständig sind. Wenn eine der Zellen ausfällt, so funktioniert das System dennoch. Weiterhin konnten die Forscher nach dem Experiment aufgrund der Aktivität bestimmter Neuronen im Gehirn berechnen, wo sich das Tier tatsächlich befindet (Abb. 43). Das Tierchen wurde einerseits von oben gefilmt, das ist die rote Kurve, und andererseits wurde über die Aktivität der Nervenzellen der Aufenthaltsort abgeleitet, das ist die dunkle Kurve (Spitzer, 2006a). Die rote Linie zeigt die Wegstrecke, die die Ratte während der verschiedenen Phasen des Experiments zurückgelegt hat, die dunkle Linie den aus der Aktivität der ortskodierenden Neuronen berechneten Weg (Spitzer, 2008a, S. 90).



**Abb. 43: Wegstrecke, die die Ratte während der verschiedenen Phasen zurückgelegt hat (Wilson & McNaughton, 1993, S. 1057).**

Der Hippocampus lernt sehr rasch, er ist für Einzelnes da, nicht für Allgemeines und speichert dieses Einzelne sehr schnell ab. Er ist sehr klein, deshalb können längerfristig nicht alle Vokabel, sämtliche Städte im Hippocampus gespeichert sein, aber zunächst wird alles im Hippocampus gespeichert. Für das Codieren von vielen Einzelepisoden, Orte gehören eben auch dazu, ist der Hippocampus von extremer Bedeutung (Spitzer, 2006a).

Eine Untersuchung mit Hilfe der strukturellen Magnetresonanztomographie (Maguire et al., 2000, S. 4398) ergab, dass der Hippocampus von Londoner Taxifahrern mit umfassender Navigationserfahrung in der anterioren Region signifikant größer war als bei jenen

der Kontrollgruppe ohne Orientierungserfahrung. Weiters bestand ein Zusammenhang zwischen der Zeitdauer des Taxifahrens und dem hippocampalen Volumen.

Viele Jahre gingen die Neurowissenschaftler davon aus, dass die Bildung neuer Neurone aus Vorläuferzellen auf die frühe Gehirnentwicklung beschränkt sei. Es gehört zu den besonderen Erkenntnissen der modernen Gehirnforschung, dass das Gehirn kurz nach der Geburt nicht völlig entwickelt ist. Noch vor etwa 15 Jahren dachte man, dass Menschen mit vielen Milliarden Nervenzellen geboren werden, die dann nach und nach absterben. Man postulierte, 10.000 Nervenzellen würden pro Tag absterben, und danach würden nur noch wenige Nervenzellen für Denken und Handeln zur Verfügung stehen. Man meinte, dass das Gehirn nach der Geburt eigentlich nur noch altern würde. Diese Grundannahme ist nicht zutreffend. Im Gehirn werden kontinuierlich neue Neuronen gebildet, vor allem im Hippocampus (Herschkowitz & Spitzer, 2011b).

### 2.6.1 Neurogenesis – eine besondere Form der Plastizität

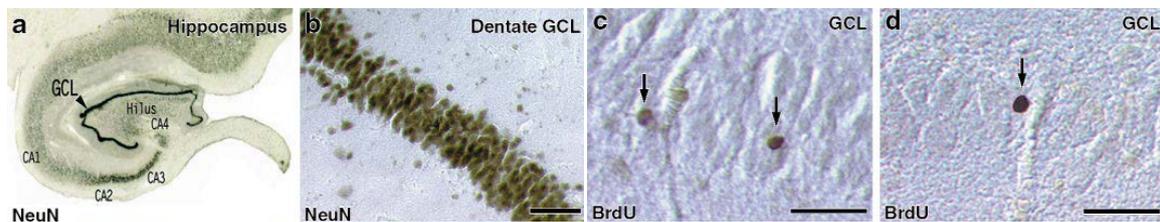
Im Jahre 1997 ist die erste bedeutsame Arbeit zur Neurogenesis erschienen. Man fand heraus, dass bei erwachsenen Nagetieren im Hippocampus neue Nervenzellen nachwachsen. Es wurde gezeigt, dass signifikant mehr Neurone im Gyrus dentatus von Mäusen entstehen, die in einer reizreichen Umgebung untergebracht waren, im Vergleich zu jenen Mäusen des gleichen Wurfes, die aber in normalen Käfigen einquartiert waren (Abb. 44). Der Gyrus dentatus dieser Tiere enthielt um 15 % mehr Körnerzellen als jener von Versuchstieren, die unter Standardlaborbedingungen lebten (Kempermann, Kuhn & Gage, 1997, S. 493).



**Abb. 44: spezieller Käfig für die reizreiche Umgebung (a) von 12 Mäusen im Vergleich zu einem Standardkäfig (b) für 4 Mäuse (Kempermann et al., 1997, S. 493).**

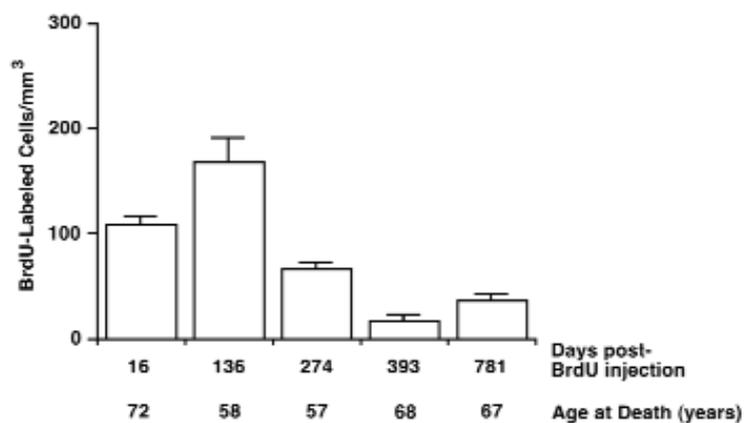
Das war so bahnbrechend, dass man auch bei Menschen nachforschte (Spitzer, 2006a). Ein Jahr später, 1998, wurden diese neuen Erkenntnisse auch für das menschliche Gehirn bestätigt. Der Artikel „Neurogenesis in the adult human hippocampus“ (Eriksson et al., 1998) lieferte erstmals Evidenz über die Neubildung von Neuronen aus Vorläufer-

zellen im erwachsenen menschlichen Gehirn, dem Gyrus dentatus, einem hippocampalen Areal (Abb. 45).



**Abb. 45: Neubildung von Neuronen im menschlichen Gehirn (Eriksson et al., 1998, S. 1313).**

Erwachsenen Patienten wurde Bromdesoxyuridin (BrdU) injiziert, ein chemisches Analogon, welches in neu synthetisierte DNA eingebaut wird und labortechnisch diagnostiziert werden kann. Mit dieser Methode konnten neu generierte Zellen im erwachsenen menschlichen Gehirn von Patienten nachgewiesen werden. Abbildung 45 (a) zeigt das hippocampale Areal des erwachsenen menschlichen Gehirns, welches mit dem neuronalen Marker NeuN (Immunoperoxidase) kenntlich gemacht wurde, Abbildung 45 (b) die hippocampale Schicht von Körnerzellen im Gyrus dentatus (GCL). Die kontrastierte Mikrofotografie von Abbildung 45 (c) stellt BrdU etikettierte Kerne in der Körnerzellschicht des Gyrus dentatus (GCL) dar. In Abbildung 45 (d) ist ein BrdU markierter Kern in der Körnerzellschicht des Gyrus dentatus, der rundlich erscheint und eine ähnlich chromatine Struktur wie reife Körnerzellen aufweist, zu sehen (Eriksson et al., 1998, S. 1313).

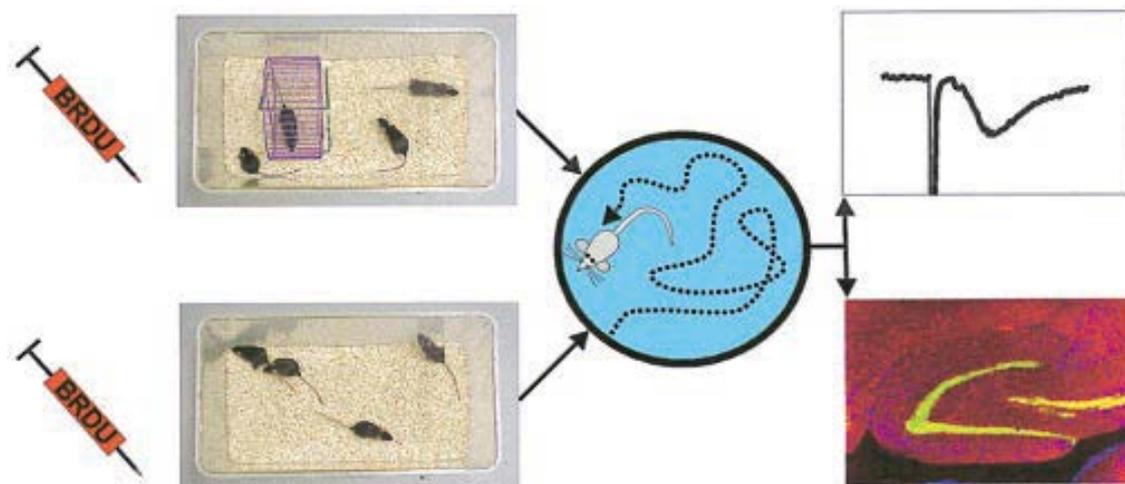


**Abb. 46: BrdU etikettierte Zellen im Gyrus dentatus GCL (Eriksson et al., 1998, S. 1314).**

Die Quantifizierung neu generierter Zellen (Mittelwert pro  $\text{mm}^3$ ) im erwachsenen menschlichen Hippocampus, der Körnerzellschicht des Gyrus dentatus, demonstriert Abbildung 46, ebenso das Alter der entsprechenden Patienten zum Zeitpunkt des Todes und der Zeitraum, welcher der Verabreichung der BrdU Infusion vorangegangen war (Eriksson et al., 1998, S. 1314).

Die Ergebnisse demonstrieren eine Teilung von Vorläuferzellen im Gyrus dentatus von adulten Menschen und, dass der menschlichen Hippocampus seine Fähigkeit Neurone zu generieren über die ganze Lebensspanne bewahrt (Eriksson et al., 1998, S. 1313).

Den Zusammenhang zwischen körperlichem Training und Neurogenesis legte die Forschergruppe von Henriette van Praag et al. (van Praag, Christie, Sejnowski & Gage, 1999, S. 13427-13428) dar. Sie testete an Mäusen Veränderungen des räumlichen Lernvermögens und der Langzeitpotenzierung in zwei Versuchsgruppen, mit und ohne Laufrad im Käfig. Der Käfig der Experimentalgruppe war größer und die Mäuse hatten freien Zugang zu einem Laufrad. Um die sich teilenden Zellen im Hippocampus zu etikettieren, wurden Bromdesoxyuridin (BrdU) injiziert. Zum Training der räumlichen Orientierung verwendete man das Morris-Wasserlabyrinth, eine experimentelle Anordnung die herbeiführt, dass die Ratte zu einer versteckten Plattform schwimmt. Die zurückgelegte Wegstrecke, die die Ratte geschwommen ist, ist ein direktes Maß, wie gut der Hippocampus funktioniert. Das Ausmaß der Langzeitpotenzierung wurde im Gyrus dentatus und dem Gebiet CA1 von diesen Mäusen untersucht. Das experimentelle Design mit schlussendlicher elektrophysiologischer und histologischer Untersuchung veranschaulicht Abbildung 47.



**Abb. 47: experimenteller Ablauf der Untersuchung (van Praag et al., 1999, S. 13428).**

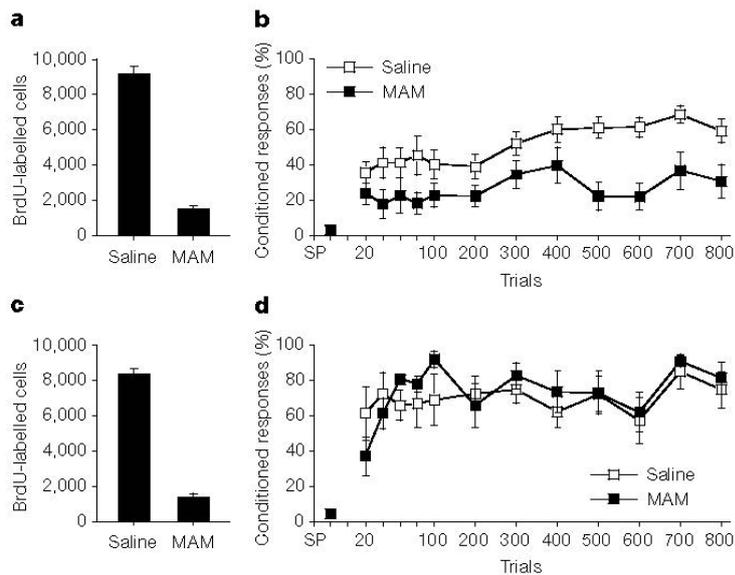
Das Lauftraining führte zu einer signifikant verbesserten Leistung des räumlichen Orientierungsvermögens im Wasserlabyrinth und einer gesteigerten Anzahl von Bromdesoxyuridin positiv markierten Nervenzellen. Diese Ergebnisse zeigten, dass körperliches Training hippocampale Neurogenesis, synaptische Plastizität und Lernen reguliert (van Praag et al., 1999, S. 13427).

Zunächst war unklar, ob nachwachsende Nervenzellen auch bestimmte Funktionen übernehmen. Im Jahr 2000 konnte man in einem Experiment mit Singvögel nachweisen, dass nachgewachsene Nervenzellen tatsächlich eine Funktion wieder herstellen können.

Singvögel benötigen entsprechende Erfahrungen, um Singen zu lernen. In einem Areal, dem HVC (high vocal center), welches die Singfunktion und auch die Lernfunktion bei männlichen Zebrafinken repräsentiert, wurde experimentiell der Zelltod von spezifischen HVC Neuronen induziert. Nach erfolgter Laserbestrahlung und dem Initiieren neuronaler Degeneration war das Singverhalten der Vögel äußerst gestört. Überraschender Weise wurde nach 9 Wochen die Wiederherstellung der Singfunktion, welche in allen Eigenschaften mit der Singfunktion vor dem veranlassten neuronalen Tod identisch war, beobachtet. Die Singvögel konnten die Melodien wieder lernen (Scharff, Kirn, Grossman, Macklis & Nottebohm, 2000, S. 486).

In einer Studie, die 2001 publiziert wurde (Shors et al.) überprüfte man die Funktion des Hippocampus gründlich. Tiere, bei denen der Hippocampus entfernt wurde oder Tiere mit einem sehr simplen Nervensystem, sind dennoch in der Lage, bedingte Reflexe zu erlernen. Der bedingte Reflex ist so einfach, dass ihn auch Tiere lernen können, die keinen Hippocampus haben. Konditionierte Reflexe, wie der berühmte Hunde-Reflex von Pawlow, sind reflexartige Reaktionsweisen, die nicht angeboren sind, sondern erlernt werden. Der Blinzelreflex ist ein ähnliches, wichtiges Lernmodell und diente in diesem Experiment der Kontrolle. Man führte dieses Experiment mit Ratten durch. Ein Ton über Lautsprecher wurde mit einer Berührung an den Wimpern gekoppelt. Schließlich lernte das Tier zu blinzeln, wenn der Ton alleine kam. Für diesen bedingten Reflex wird kein Hippocampus benötigt. Wenn das Experiment mit dem Blinzelreflex so verändert wird, dass der Ton eine halbe Sekunde später kommt, so wird nur gelernt, wenn der Hippocampus mit einbezogen ist. Es kommen nicht zwei Reize gleichzeitig, sondern es kommen ein Reiz und die Erinnerung an einen anderen Reiz. Will man die Erinnerung zwischen dem einen und dem anderen Reiz koppeln, wenn also eine halbe Sekunde dazwischen liegt, geht es nur mit der hippocampalen Region. Das Experiment beinhaltete demnach zwei Lernaufgaben, die fast gleich sind, einmal benötigt man den Hippocampus und einmal benötigt man ihn nicht. Eine weitere Bedingung wurde durch eine Placebo-Bedingung und die Medikation von MAM geschaffen, einem Medikament, das dafür sorgt, dass sich Zellen nicht mehr teilen. Wichtige Zellteilungen finden unter anderem im Magen-Darmtrakt statt, aber auch in einer speziellen Region des Hippocampus, dem Gyrus dentatus. Neuronen können sich nicht teilen, aber es gibt Vorläuferzellen, die sich teilen können. In dem Experiment erhielt eine Versuchsgruppe das Medikament, das die Zellteilung verhindert und für die andere Gruppe wurde eine Placebobedingung geschaffen. Zusätzlich hatte man die beiden Lernexperimente, einmal unter Einbezug des Hippocampus und einmal ohne den Hippocampus zu integrieren (Spitzer, 2006a).

Abbildung 44 (a) zeigt die Gesamtzahl von BrdU-markierten Zellen im Gyrus dentatus vor der verzögerten Lernbedingung unter Einbeziehung des Hippocampus, Abbildung 44 (c) die Gesamtzahl von BrdU-ettiketierte Zellen im Gyrus dentatus vor der konditionierten Lernbedingung (Gleichzeitigkeit der Stimuli). Abbildung 44 (b, d) geben den Prozentsatz der spontanen Blinzelrate über 800 Versuche unter hippocampal-abhängigen (b) versus der hippocampal-unabhängigen (d) Bedingungen an (Shors et al., 2001, S. 372).



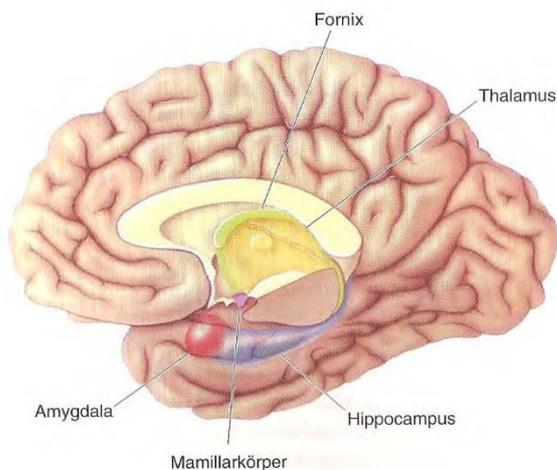
**Abb. 48: Beteiligung von neu gebildeten Nervenzellen im Gyrus dentatus unter verschiedenen Lernbedingungen - konditionierter Verzögerungsbedingung versus Lernreflex (Shors et al., 2001, S. 372).**

In der oberen Reihe (Abb. 44 b) lernen die Tiere, unter Einfluss des Zellgiftes nicht so gut wie die, wo sich die Nervenzellen teilen, also wo die Tiere das Placebomedikament bekamen. Die untere Reihe (Abb. 44 d) zeigt, dass auch mit dem Medikament gut gelernt wird. Das Ergebnis des Experiments war, dass sich Nervenzellen im Hippocampus andauernd teilen. Wenn dieses Teilen verhindert wird, funktionieren Lernprozessen nicht mehr so gut, bei denen es sich nicht um einfache Reflexe handelt, sondern der Verbindung einer Erinnerung mit etwas Neuem. Mit dieser Untersuchung ist erstens nachgewiesen worden, dass Nervenzellen sich dauernd teilen, und zweitens, wenn das Teilen verhindert wird, dass komplexe Lernprozesse nicht mehr so gut erfolgen. Für komplizierte Lernprozesse werden nachgewachsene Nervenzellen dauernd benötigt, sie werden benutzt, verschaltet und vernetzt. Es gibt einen Nervenzellenumsatz, ein Gleichgewicht. Nervenzellen wachsen täglich nach, und diese Nervenzellen werden zum Lernen benutzt. Dies wurde durch diese Studie (Shors et al., 2001) nachgewiesen. Bei zu viel Stress gehen mehr Neurone kaputt, als nachgebildet werden. Mehr Kontrolle über das eigene Leben, mehr Selbstbestimmung ist eine wichtige Voraussetzung dafür, dass sich Nervenzellen teilen (Spitzer, 2006a).

## 2.6.2 Markierung von corticalen Netzwerken des assoziativen Gedächtnisses

Obwohl man dachte, dass für die Bildung und Stabilisierung von assoziativen Langzeiterinnerungen zeitabhängig koordinierte hippocampal-corticale Wechselwirkungen notwendig sind, blieben die zu Grunde liegenden Mechanismen unklar. In einer Studie, die im Februar 2011 in der Fachzeitschrift *Science* (Lesburguères et al., S. 924-928) publiziert wurde, fanden Forscher heraus, dass die frühe Markierung von corticalen Netzwerken für die Bildung des assoziativen Gedächtnisses erforderlich ist (S. 924).

An der Synapse, wo zunächst der elektrische Impuls ankommt, wird diese gekennzeichnet, etikettiert und mit einer Markierung versehen, sie erhält ein „tag“. Es handelt sich um ein Molekül, das über Kanäle in die Zelle kommt, das überall in der Zelle ist oder genau dort entsteht. Dieses Molekül verwendet verschiedene Bausteine und baut Struktur auf. Der Mechanismus ist dem Verbrauch des Sauerstoffs ähnlich. Der Sauerstoff wird über den Blutkreislauf überall hin verteilt und wird genau dort weggenommen, wo er gebraucht wird. Es handelt sich um ein Molekül, das eine Nehmerfunktion hat. Extrahiert, entfernt man den Hippocampus (Abb. 49) nach dem Lernen von etwas Neuem, so ist das Erinnerungsvermögen an das neu Erlernete nicht mehr vorhanden. Wird hingegen eine Woche zugewartet und der Hippocampus nach dieser vergangenen Woche entfernt, so ist die Erinnerung verfügbar, sie ist in der Großhirnrinde abgespeichert (Spitzer, 2011b).



**Abb. 49: Am Gedächtnis beteiligt Bestandteile des Zwischenhirns (Bear et al., 2009, S. 843).**

Dieses Prinzip testete man an Ratten, an denen man Lerntests durchführte (Lesburguères et al., 2011; zit. n. Spitzer, 2011b). Die erste Ratte bekam Kümmel zu essen. Die zweite Ratte kam durch soziale Interaktion mit jener Ratte, die zuvor das nach Kümmel riechende Futter zu sich nahm, also mit dem Kümmelgeruch in Kontakt. Im Test sollte sich die zweite Ratte für eine von insgesamt zwei dargebotenen Tiernahrungen entscheiden (Abb. 50).

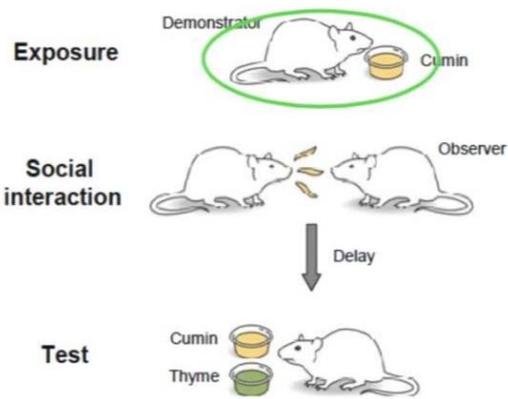


Abb. 50: Lerntests an Ratten (Spitzer, 2011b).

Es zeigte sich eine klare Esspräferenz für das, was die erste Ratte zuvor gegessen hatte. Der Riechensinn ist im präfrontalen Cortex, im Riechhirn, repräsentiert. Er ist ein Nahsinn, ein Sinn zur Bewertung von gut oder schlecht, für die Beurteilung von Überlebenssituationen. Bewertungen und das olfaktorische Gedächtnis sind in derselben Region lokalisiert. Die Entscheidung, welche Nahrung bekömmlich ist, ist eine extrem wichtige Funktion. Zu Beginn des Lernprozesses ist die Bewertung noch nicht repräsentiert, die Gehirnrinde braucht eine Zeitlang zum Lernen. Wenn die Ratte gelernt hat, Kümmel zu mögen, dann wird das entsprechende neuronale Muster aktiviert.

Abbildung 51 veranschaulicht eine vereinfachte schematische Darstellung des relativ kleinen Hippocampus und der großen Gehirnrinde, des Cortex. Der Hippocampus hat eine Netzwerkstruktur, die dafür sorgt, wenn die eine Struktur und die andere Struktur aktiv ist, dass dann das ganze Muster aktiviert wird. Man spricht von einem Autoassoziator. Der Cortex steht mit diesem Netzwerk in Verbindung. Wenn das Muster im Hippocampus aktiviert ist, dann werden genau die Neurone aktiviert, die für den Geruch, den Riechsinn im Gehirn auch zuständig sind. Wenn das wiederholt passiert, weil im Cortex Neurone gleichzeitig aktiviert sind, dann beginnen diese Neurone ihre Verknüpfungen aufzubauen.

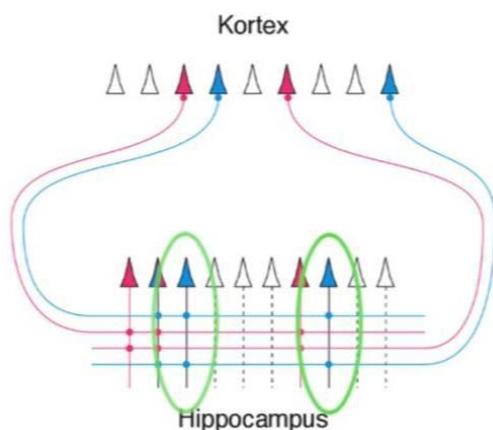
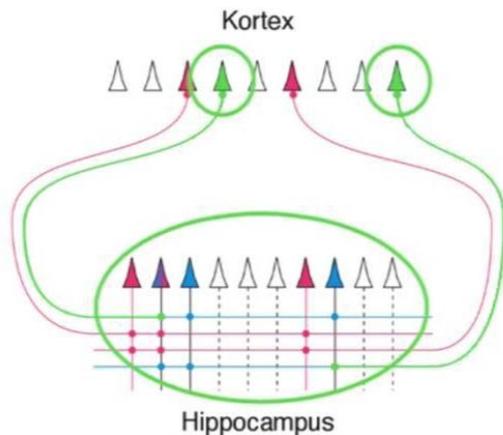


Abb. 51: vereinfachte schematische Darstellung Autoassoziator (Spitzer, 2011b).

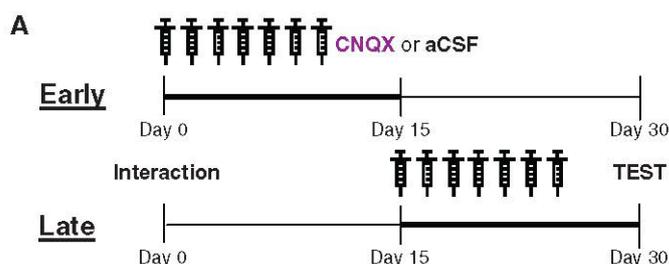
Ein frisches, neues Erlebnis wird zunächst im Hippocampus gespeichert. Wenn oft genug eine Aktivierung erfolgt, so „finden sich“ Neurone in der Gehirnrinde (Abb. 52) und nach einem Monat braucht das Ereignis im Hippocampus nicht mehr codiert zu sein, denn die Erinnerung an das ganze Ereignis ist im Cortex abgelagert (Spitzer, 2011b).



**Abb. 52: vereinfachte schematische Darstellung der Gedächtniskonsolidierung (Spitzer, 2011b).**

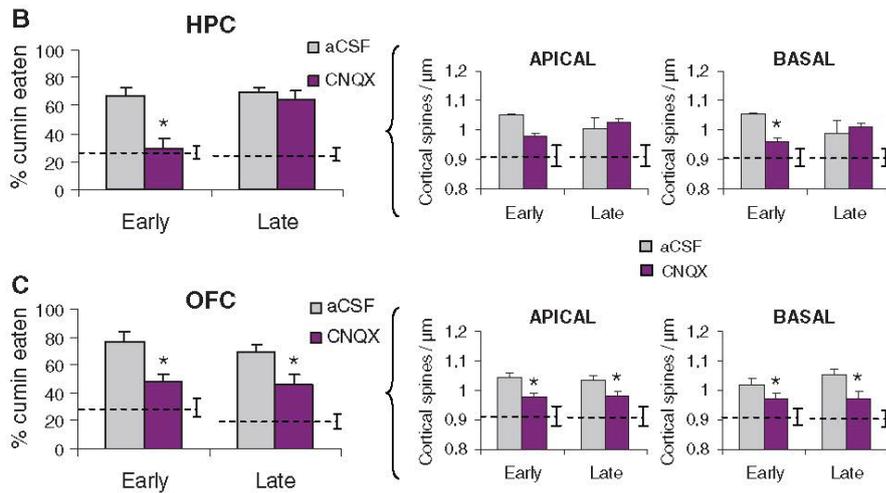
Blockiert man den Hippocampus früh, so kann die Erinnerung nicht eingespeichert werden. Wenn man später blockiert, nach zwei bis drei Wochen, so ist die Erinnerung bereits im Cortex gespeichert (Abb. 53 und 54). Dies ergibt sich aus der Anzahl der Synapsen, die optisch meßbar sind. Bei Lernprozessen findet man eine erhöhte Menge von synaptischen Verbindungen (Spitzer, 2011b).

Die Messergebnisse der Studie von Lesburguères et al. (2011, S. 925) zeigen, dass eine funktionell verbundene Teilnahme von HPC (Hippocampus) und OFC (orbitofrontaler Cortex) in der frühen, jedoch nicht in der späten Konsolidierungsperiode für das corticale, assoziative olfaktorische Gedächtnisses erforderlich ist. Das Schema (Abb. 53) veranschaulicht das experimentelle Design, welches die regionspezifische pharmakologische Inaktivierung des Hippocampus (HPC) oder des orbitofrontalen Cortex (OFC) mit CNQX (AMPA receptor antagonist 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione) entweder während der frühen oder während der späten Konsolidierungsphase nach der sozialen Interaktion skizziert. Die Kontrollgruppe erhielt künstliche cerebrospinale Flüssigkeit (aCSF) als Placebo injiziert.



**Abb. 53: Konzeption der Inaktivierung von HPC und OFC (Lesburguères et al., 2011, S. 925).**

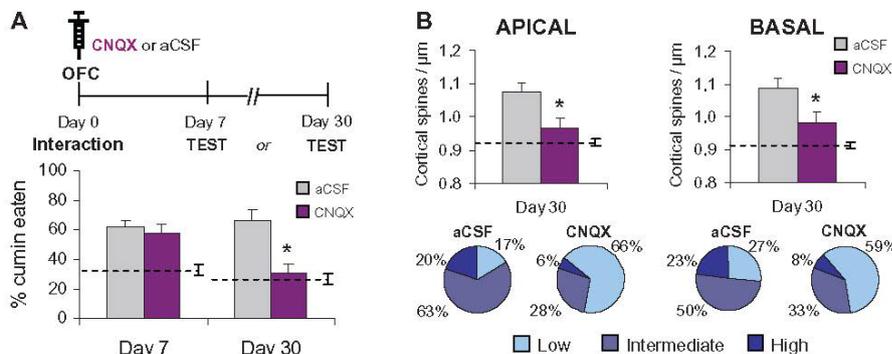
Eine frühe, nicht aber eine späte, hippocampale Inaktivierung (Abb. 54 B) verschlechterte den Gedächtnisabruf nach 30 Tagen (links,  $F_{1,31} = 4.74$ ;  $p < 0.05$ ) und verhindert die assoziierte Zunahme der synaptischen Dichte entlang der basalen Dendriten der Nervenzellen des OFC, die bei aCSF Ratten der Kontrollgruppe beobachtet wurde (rechts,  $F_{1,15} = 5.56$ ;  $p < 0.04$ ). Dieser Zusammenhang erreichte beinahe Signifikanz für die spitzwärts gelegenen dendritischen Fortsätze ( $F_{1,15} = 3.65$ ;  $p < 0.07$ ).



**Abb. 54: gemeinsame funktionelle Teilnahme des HPC und OFC (Lesburguères et al., 2011, S. 925).**

Beide, die frühe und späte Inaktivierung (Abb. 54 C) verschlechterte im OFC die Wiedererkennungsleistung (links,  $F_{1,36} = 15.26$ ,  $p < 0.001$ ) und verhinderte strukturelle Plastizität im OFC im Vergleich zu aCSF Ratten (rechts, spitzwärts,  $F_{1,16} = 17.82$ ,  $p < 0.01$ ; basal,  $F_{1,16} = 11.25$ ,  $p < 0.01$ ). Ein Blockieren der olfaktorischen Repräsentation im orbitofrontalen Cortex bewirkt eine Inhibition von Funktionen für Gedächtnisprozesse in dieser Region (Lesburguères et al., 2011, S. 925).

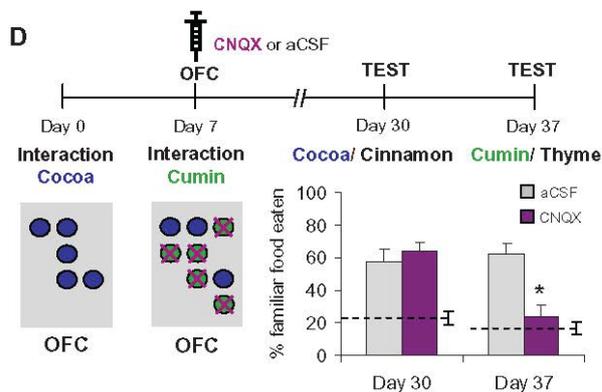
Eine Infusion von CNQX im orbitofrontalen Cortex am Tag vor der sozialen Interaktion (Abb. 55 A) verschlechterte die Erinnerungsleistung am 30. Tag danach, während sie aber am 7. Tag noch weitgehend vorhanden war ( $F_{1,31} = 5.67$ ;  $p < 0.05$ ).



**Abb. 55: Infusion vor der sozialen Interaktion (A) und nach dem Lernen (B) (Lesburguères et al., 2011, S. 926).**

Das bedeutet, wird vor dem Lernen blockiert, ist die Erinnerung nach 7 Tagen vorhanden, aber nach 30 Tagen nicht mehr. Es ist vermutlich eine Markierung von Synapsen die durch das Erleben ein „tag“ erhalten und lernfähig gemacht wurden (Spitzer, 2011b).

Inaktiviert man den OFC nach dem Lernen, nach der Codierung (Abb. 55 B), so wird die Entwicklung der strukturellen Plastizität im Vergleich zur Kontrollgruppe (aCSF) verhindert. Die Inaktivierung reduziert die dendritische corticale Synapsendichte sowohl spitzwärts (links,  $t_9 = 2.66$ ;  $p < 0.05$ ) als auch basal (rechts,  $t_9 = 2.31$ ;  $p < 0.05$ ) und resultiert in einem niedrigeren Verhältnis von Neuronen mit hoher und intermedialer synaptischer Dichte (Lesburguères et al., 2011, S. 926).

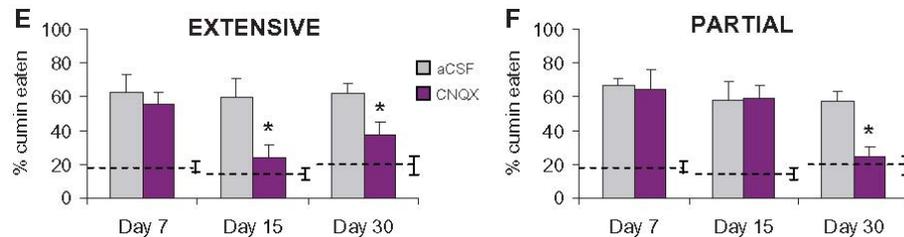


**Abb. 56: schematische Darstellung von markierten OFC Neuronen (Lesburguères et al., 2011, S. 926).**

In einer weiteren Versuchsanordnung (Abb. 56) wurde zunächst ein erster Geruch (Kakao) und nach sieben Tagen ein zweiter Geruch (Kreuzkümmel) gelernt. Eine Infusion von CNQX (Abb. 53 D) in Areale des OFC zum Zeitpunkt der zweiten sozialen Interaktion nach sieben Tagen (Kreuzkümmel), verschlechterte die selektive Erinnerungsleistung für diesen zweiten Geschmack. Die Erinnerungsleistung für den ersten Geschmack hingegen (Kakao) blieb erhalten ( $F_{1,11} = 13.62$ ;  $p < 0.01$ ). Die schematische Darstellung (Abb. 53 D, unten links) von OFC Neuronen, welche vermutlich nach der Verschlüsselung der zwei assoziativen Geruchsinformationen markiert werden, zeigt die blau markierten Neurone während der Kakao-Interaktion und die grün durchgekennzeichnete Neurone, deren „Tagging“ durch CNQX während der Kreuzkümmel-Interaktion verhindert wurde (Lesburguères et al., 2011, S. 926).

Es wurde also ein erster Geruch gelernt und danach ein zweiter Geruch. Nach 30 Tagen testete man die Erinnerung an den ersten Geruch und nach 37 Tagen an den zweiten Geruch. Vor dem Lernen des zweiten Geruchs wurde der OFC inaktiviert, und man fand, dass der zweite Geruch nicht mehr erinnert wird. Es werden bestimmte Synapsen markiert oder nicht markiert, und nicht die ganze Struktur. Der Befund zeigt, dass einzelne Geruchsmuster aktiviert oder nicht aktiviert werden (Spitzer, 2011b).

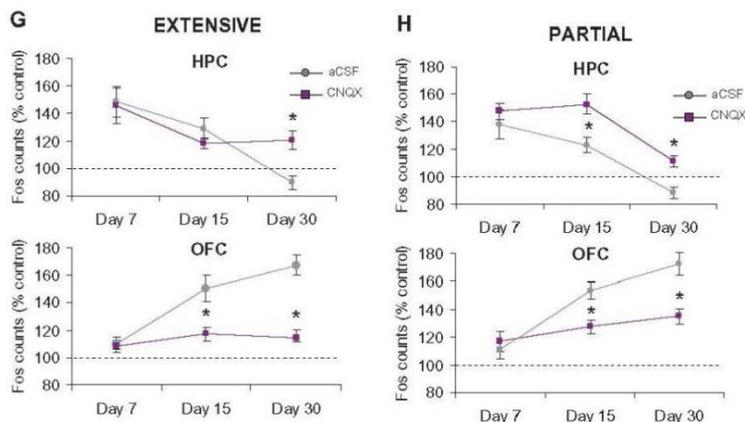
Obwohl eine extensive, umfassend OFC Inaktivierung (Abb. 57 E) die Erinnerungsleistung, sowohl am 15. Tag als auch am 30. Tag verschlechterte ( $F_{2,37} = 12.0$ ;  $p < 0.01$ ), wurde dies bei einer teilweise Inaktivierung (Abb. 57 F) nur bei der Testung nach 30 Tagen ( $F_{2,38} = 3.42$ ;  $p < 0.05$ ) erhoben.



**Abb. 57: extensive und teilweise Inaktivierung des OFC (Lesburguères et al., 2011, S. 926).**

Je nach Ausmaß, ob der OFC nach der Codierung gänzlich oder nur teilweise inaktiviert wurde (Abb. 57) zeigten sich während der Konsolidierungsphasen verschiedene kinetische Muster der hippocampalen und corticalen Aktivierung. Die Bewertung erfolgte durch Erfassen der Mittelwerte des Eiweißkörpers Fos (Immediate early gene) mit relativem Bezug zur Kontrollgruppe (Lesburguères et al., 2011, S. 926).

Nach teilweiser OFC Inaktivierung (Abb. 58 H) wurde die Fortsetzung der hippocampalen Tätigkeit am 15. Tag beobachtet ( $F_{1,24} = 13.32$ ;  $p < 0.01$ ), nicht jedoch nach extensiver Inaktivierung (Abb. 58 G) zum selben Messzeitpunkt ( $F_{1,22} = 0.87$ ;  $p > 0.30$ , nicht signifikant).



**Abb. 58: Kinetik der hippocampalen und corticalen Aktivierung nach extensiver und partieller OFC Inaktivierung (Lesburguères, et al., 2011, S. 926).**

Beide Formen der OFC Inaktivierung, extensiv und partiell, verhinderten den funktionellen Einbezug jenes Gehirnareals, welcher in der Kontrollgruppe (aCSF) beobachtet wurde. (extensiv,  $F_{1,22} = 30.65$ ,  $p < 0.0001$ ; partial,  $F_{1,24} = 12.79$ ,  $p < 0.01$ ).

Weiterhin demonstriert die optische Dichte des Eiweißkörpers Fos (Abb. 58 G) in der Kontrollgruppe, dass zunächst, am ersten Tag, der Hippocampus aktiv ist, später, nach 30 Tagen nicht mehr. Umgekehrt ist die optische Dichte, die Aktivität im orbitofrontalen Cortex nach 30 Tagen höher als zu Beginn, am ersten Tag. Die Codierung erfolgt zuerst im Hippocampus, danach im orbitofrontalen Cortex, ein Gehirnareal lernt von dem anderen (Spitzer, 2011b).

Diese Studie von Lesburguères et al. (2011, S. 924) liefert Evidenz, dass corticale Neurone von Nagetieren einem "markierenden Prozess" unterliegen, der die Gedächtnisspeicherung der hippocampal-gesteuerten Verschlüsselung, also die neue Vernetzung von corticalen Netzen unterstützt. Dieser Prozess war AMPA- und NMDA- Rezeptor abhängig, informationsspezifisch, modulierte Langzeiterinnerung und nutzte die zeitliche Dynamik von hippocampal-corticalen Wechselwirkungen. Das wiederholte Lernen als eine verstärkende Wirkung des markierenden Prozesses von zeitlich beschränkten epigenetischen Modifizierungen lief auf eine verbesserte Erinnerung des Langzeitgedächtnisses hinaus. Weiter ist das frühe Markieren für die Bildung von corticalen Netzen des Langzeitgedächtnisses ein entscheidender, neurobiologischer Prozess. Seine funktionellen Eigenschaften erfordern die Notwendigkeit einer durch einen ausgedehnten zeitlichen Rahmen auferlegten Gedächtniskonsolidierung auf mehreren Systemebenen (Systemkonsolidierung).

## 2.7 Gehirnentwicklung

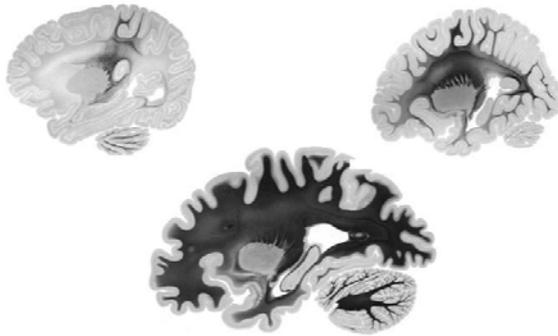
Das menschliche Gehirn ist bei der Geburt, verglichen mit dem Gehirn von Tieren noch sehr unreif, was auch bedeutet, dass es besonders lange nach der Geburt „nachreift“, sich entwickelt, erst nach der Geburt so richtig entfaltet (Spitzer, 2008b, S. 458).

Früh, vor der Geburt wird ein Großteil der Nervenzellen gebildet. Es wandern diese Nervenzellen an ihre Stellen, die sie im Gehirn einnehmen werden. Man bezeichnet diesen Prozess als Wanderung der Nervenzellen. In dieser Zeit werden auch schon Nerven mittels Synapsen verbunden. Es bildet sich ein engmaschiges Netzwerk aus. In den ersten drei bis vier Jahren spricht man vom Blühen, von einer Zunahme der Synapsen. Nach ungefähr drei Jahren, im Zusammenhang mit zunehmendem Lernen des Kindes, werden diese Verbindungen gestärkt. Die Verbindungen, die nicht gebraucht wurden, werden eher abgebaut, man spricht von Stutzen. Das dauert etwa bis in das Alter von elf bis zwölf Jahren. Es wird auch schon das Myelin in den kurzen Verbindungsstrecken gebildet. Aber, etwa ab dem Lebensalter von 20 Jahren, beginnt die wirklich entscheidende Phase der Verkabelung des Gehirns, der Verbindung der wirklich weit auseinander liegenden Regionen des Gehirns (Herschkowitz & Spitzer, 2011a).

Die beim Menschen im Gegensatz zu anderen Arten auffällige weitere Reifung nach der Geburt betrifft insbesondere den frontalen Cortex, an dessen Bedeutung für zielgerichtetes Denken, Arbeitsgedächtnis und insbesondere auch für die Repräsentation des unmittelbar relevanten sprachlichen Kontextes kein Zweifel besteht (Spitzer, 2008a, S. 205).

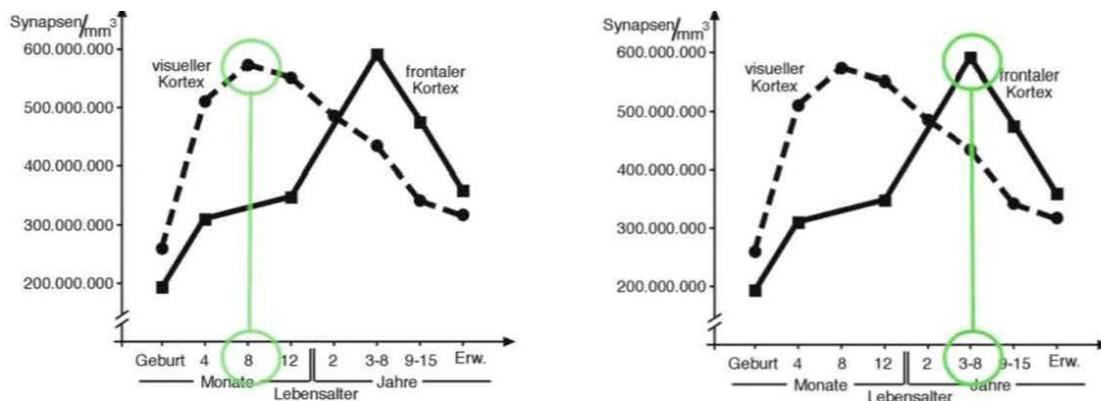
Exekutive Funktionen wie zum Beispiel soziale Urteile oder Bewertungen sind im frontalen Cortex repräsentiert. Die Erforschung der individuellen, ontogenetischen Entwicklung ist mit den Leistungen von Paul Flechsig, er war Neuroanatom, verbunden. Vor ungefähr hundert Jahren seziierte man im Rahmen der anatomischen Forschung tote Baby- und Erwachsenengehirne. Das Gehirn eines Neugeborenen hat etwa 350 cm<sup>3</sup>, das eines Erwachsenen etwa 1300 cm<sup>3</sup>. Das Gehirn besteht zu 60 % aus Fett, es ummantelt die Nervenfasern. Es ändern sich nicht die Anzahl der Zellen, die sind bei der Geburt praktisch alle da, es ändern sich die Nervenfasern, sie werden von Fett ummantelt. Diese Isolierschicht nennt man Myelin. Wenn eine Nervenfaser nicht ummantelt ist, dann leitet sie den Impuls langsam, mit 3 m/sec, wenn sie ummantelt ist, läuft der Impuls mit 100 m/sec, das ist ein Drittel der Schallgeschwindigkeit. Die Impulsgeschwindigkeit ist wichtig, weil Gehirnbereiche dauernd miteinander kommunizieren. Diese Kommunikationsleistung der Zellen ist gleichzeitig die Rechenleistung. Durch die Myelinisierung der Nervenzellen wird die Nervenleitgeschwindigkeit schneller. Der Säugling ist zunächst gut mit Reflexen ausgestattet. Er braucht die Empfindung für die Sensorik, die Verarbeitung von Sinnesignalen einerseits und die Motorik, die Bewegung der Muskeln andererseits, und verhält sich deshalb reflexhaft, kann noch nicht planen, nicht vorausdenken. Die Informationen werden noch nicht sehr tief verarbeitet. Bei guter Entwicklung des Säuglings verlieren sich die Reflexe. Die Zellen und die Faserverbindungen sind vorhanden, sie sind aber noch langsam. Die Änderung erfolgt systematisch, nach einer ganz bestimmten Abfolge. Es gibt im Gehirn einfache Bereiche, die sind für den Kontakt mit der Außenwelt zuständig. Es gibt aber auch Bereiche, die sind nicht direkt mit außen verbunden, sie liegen inmitten, sie werden im Laufe der Entwicklung mit den schnellen Fasern verbunden. Laufen über Synapsen Impulsen, so ändern sich zunächst die einfachen Areale (Spitzer, 2006c).

Abbildung 59 zeigt einen Schnitt durch das Gehirn eines Neugeborenen, rechts oben den Gehirnschnitt von einem Kind im Kindergartenalter, unten den Schnitt durch das Gehirn eines Erwachsenen. Man sieht deutlich, wie beim Säugling nur wenige Areale mit schnell leitenden Fasern verbunden sind. Flechsig meinte, die Gehirnentwicklung sei vor der Pubertät abgeschlossen. Fuster (1995, zit. n. Spitzer, 2010, S. 104) meint, Teile des Frontallappens des Menschen sind aufgrund dieser Entwicklung erst zur Zeit der Pubertät funktionell in vollem Umfang mit dem Rest des Gehirns verbunden. Allgemein ist anerkannt, dass die Gehirnentwicklung mit etwa 20 bis 25 Jahren abgeschlossen ist.



**Abb. 59: Myelinisierung von Nerven corticaler Areale (Flechsig, 1920; zit. n. Spitzer, 2010b, S. 105).**

Die folgende Grafik (Abb. 60 links) veranschaulicht die Anzahl der maximalen Synapsen in visuellen Bereichen (Occipitallappen) bei acht Monate alten Säuglingen.



**Abb. 60: Maximum der synaptischen Verbindungen im forntalen Cortex (Spitzer, 2011b).**

Im frontalen Cortex (Abb. 60 rechts) hingegen ist die Anzahl der Synapsen im Alter von acht Jahren maximal, also deutlich später. Diese Synapsen sind erforderlich, damit Spuren entstehen können. Wenn Gedächtnisspuren entstanden sind, dann können jene Synapsen, die nicht gebraucht werden, wieder abgebaut werden. Die Synapsen nehmen ab, aber nicht die Funktionen (Spitzer, 2011b).

### 2.7.1 Soziales Spielverhalten und neurobiologische Substrate

Betrachtet man das Lernen unter dem Blickwinkel, dass es in diesem Alter nicht um die Vermittlung von Einzelheiten, Fakten oder um spezifische Kenntnisse geht, wird sehr deutlich, dass die Vorschulzeit eine ganz wichtige Lernphase und der Kindergarten ein ganz wichtiger Lernort ist, deshalb, weil das Kindergartenalter die bedeutendste Lernzeit des Menschen überhaupt ist. Die PISA Daten 2000 haben gezeigt, dass jedes Jahr Kindergarten die Leistungen der Jugendlichen im Alter von 15 Jahren in der Schule verbesserte. Die Gehirnforschung zeigt, dass Spielen und Lernen für kleine Kinder identisch sind und das Spiel allgemein die Basis für künftiges Lernen bildet. Herumtoben, in England bezeichnet man dies als „rough-and-tumble play“, hat eine besondere Bedeut-

ung, wie tierexperimentielle Befunde zeigen konnten. Jungtiere wie Menschenkinder verfallen nicht selten in spontane soziale Aktivitäten, sie jagen sich gegenseitig und raufen miteinander. Überlegungen dazu reichten von der Erlangung körperlicher Stärke bis hin zu einem notwendigen Bestandteil des Spiels für die psychosoziale, kognitive und auch affektive Entwicklung von Mensch und Tier (Spitzer, 2009a, S. 43; 2011b).

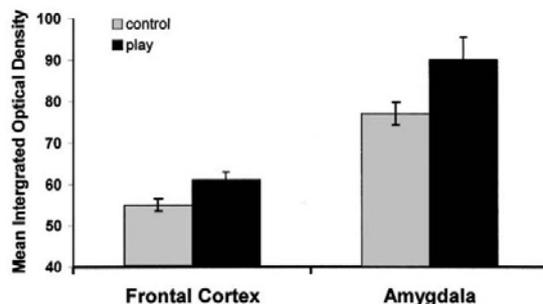
In ihrem Review legen Sivy und Panksepp (2011, S. 1821) das Spiel als soziale Interaktion und als einen grundsätzlichen, intrinsischen, neuronalen, verhaltensbezogenen Prozess dar. Ein beispielhaftes System, welches ein grobes Spiel ohne Regeln beschreibt („rough and tumble play“) findet in der Forschung für die Untersuchung des Spielverhaltens von Säugetieren Verwendung. Dieses Mustersystem, welches im speziellen bei jugendlichen Ratten Einsatz findet, eröffnet die Möglichkeit, Verhalten und die damit im Zusammenhang stehenden neuronalen biologische Substrate zu studieren. Ein primärer Kreislaufprozess, der den intralaminaren Nucleus des Thalamus, den frontalen Cortex und das Striatum einschließt, ist für Spielverhalten evident. Andere neuronale Areale, die vermutlich mit diesem zirkulären Prozess interagieren schließen die Amygdala, den ventralen Hypothalamus, das periaquäduktale Grau (PAG) und das tiefe Tectum sowie dopaminvermittelnde Systeme, die an vielen Formen von Neugierverhalten teilhaben, mit ein. Auf neurochemischer Ebene gibt es nicht nur erhebliche Evidenz für spezifisches acetylcholinvermittelnde und dopaminvermittelnde Steuerungsprozesse, sondern auch für endogene Opiode und Cannabinoide, die einen positiven, modulierenden Einfluss auf soziales Spielverhalten haben, wie auch alle Neuropeptide, die für ihre aversiven Effekte in Bezug auf reduziertes Spielverhalten bekannt sind. Da Monoamine, wie Norepinephrin und Serotonin alle psychischen verhaltensbezogenen Systeme beeinflussen, sohin auch soziales Spielverhalten, handelt es sich daher vermutlich um nicht spezifische Effekte.

Eines der neuroanatomischen Substrate des Spielens, welches vermehrt beim Spielen exprimiert wird und die Ausbildung und Bewahrung von Neuronen und neuronalen Verbindungen bewirkt, ist der „brain-derived neurotropic factor“ (BDNF).

Bereits 2000 fand eine Forschergruppe (Ickes et al., 2000; zit. n. Spitzer, 2008b, S. 462) eine erhöhte BDNF-Konzentration im Cortex von Ratten, die in einer interessanten Umgebung (enriched environment) gehalten wurden. Dieses Umfeld bestand aus fünf weiteren Tieren und zusätzlichem Spielzeug in den Käfigen der Tiere. Aus der Studie konnte nicht differenziert werden, ob die Erhöhung von BDNF durch das Spielzeug oder durch soziale Interaktion hervorgerufen wurde. Eine Beteiligung der sozialen Interaktion, also des Spiels, ist aber wahrscheinlich, denn auch das Halten der Tiere in 6er-Gruppen erhöhte die BDNF-Konzentration im Cortex und umgekehrt wurde in einer anderen Studie

gezeigt, dass der Effekt des Spielens nicht nur durch die interessante Umgebung bewirkt wird (Spitzer, 2008b, S. 461).

Um die Auswirkungen des Spielens zu untersuchen, bestimmten Gordon et al. (2003; zit. n. Spitzer, 2009a, S. 43) diesen gehirneigenen Wachstumsfaktor für Nervenzellen. Es wurde die Expression der mRNA von BDNF gemessen. Die jungen Ratten waren in sozialem Spielverhalten engagiert, hatten für eine halbe Stunde herumgetobt. Die Kontrollgruppe hielt sich in der gleichen Umgebung auf, die Ratten waren jedoch allein und spielten nicht. Es zeigte sich ein Anstieg der BDNF-mRNA, eine signifikant höhere optische Dichte im frontalen Cortex und in der Amygdala (Abb. 62) bei Tieren der Spielgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, was einem vermehrten Vorhandensein des gehirneigenen Wachstumsfaktor BDNF entspricht (Spitzer, 2009a, S. 43-44).



**Abb. 61: Mittlere integrierte optische Dichte als Maß für die mRNA-Aktivität von BDNF (Gordon, Burke, Akil, Watson & Panksepp, 2003, S. 19).**

Es handelt sich bei diesen Gehirnregionen um solche, die für kognitive Planungsprozesse als auch für soziale und affektive Verarbeitungsprozesse eine große Rolle spielen. Der Wachstumsfaktor bewirkt die Bildung und Erhaltung von Neuronen und neuronaler Verbindungen, von Strukturen und Prozessen die jedem Verhalten und Handeln zugrunde liegen. Weiter sorgen die Verbindungen zwischen Mandelkern und frontalem Cortex für die Regulation und Kontrolle von Emotionen. Wenn Kinder nicht spielen können, dann passiert dies nicht. Spielen ist demnach ein Erfahrungen erwartender und ermöglichender Prozess, der Lernen nicht nur bewirkt sondern für Lernen die neuronale Basis bereitet (Spitzer, 2009a, S. 44).

Der in der Studie von Gordon et al. (2003) erhobene gehirneigene Wachstumsfaktor für Nervenzellen, BDNF, ist nicht nur ein einflussreiches neuroanatomisches Substrat des Spielens, sondern ein Schlüsselmolekül über die gesamte Lebensspanne des Menschen, welches Überleben, Wachstum und Wiederherstellung von Nervenzellen bewerkstelligt und eine zentrale Rolle bei kognitiven Prozessen und Lernprozessen spielt.

Wie körperliches Training mit diesem neurotrophen Faktor, assoziiert ist, steht im Fokus des zweiten Hauptkapitels.

### **3 Brain-Derived Neurotrophic Factor**

#### **3.1 BDNF – ein Schlüsselmolekül für erfahrungsabhängige Plastizität**

Eine der wichtigsten Eigenschaften des menschlichen Verhaltens ist die Fähigkeit, bedeutungsvolle Veränderungen von Handlungsweisen zu vollziehen, dies erkannte William James bereits 1890. Er definierte diese Fähigkeit als die Plastizität des Handelns, einer Verhaltensveränderung infolge der Weiterentwicklung durch Erfahrungen. Seitdem ist dieses Konzept der Plastizität weiter entfaltet worden, Strukturänderungen im Gehirn auf zellulären, molekularen, und systemischen Ebenen mit Konvergenz zu komplexen Mechanismen einzuschließen, die schließlich die behaviorale Plastizität unterstützen (Cotman & Berchtold, 2002, S. 295).

In ihrem Review (2002, S. 295) über körperliches Training als eine Verhaltensintervention, die geistige Gesundheit und Plastizität stärkt, führen Cotman und Berchtold aus, dass das Aufrechterhalten der kognitiven Fähigkeiten und der neuronalen Plastizität über die gesamte Lebenszeit des Menschen ein wichtiges Gesundheitsziel ist, und zunehmend klarer wird, dass Verhaltensstimulation und körperliche Aktivität helfen können, es zu erreichen. Ebendiese Interventionen sind für Menschen mittleren Alters besonders entscheidend, da das Gehirn einer Reihe von Herausforderungen gegenübersteht, die die Pathogenese von neurodegenerativen Krankheiten einschließen können. Mehrere Studien mit Menschen haben die Vorteile des körperlichen Trainings auf die Gesundheit des Gehirns und die Gehirnfunktion besonders bei älteren Bevölkerungsgruppen aufgezeigt. Körperliches Training hat sich konsequent als zentrales Element zur Verbesserung von kognitiven Funktionen herausgestellt, so Cotman und Berchold (2002).

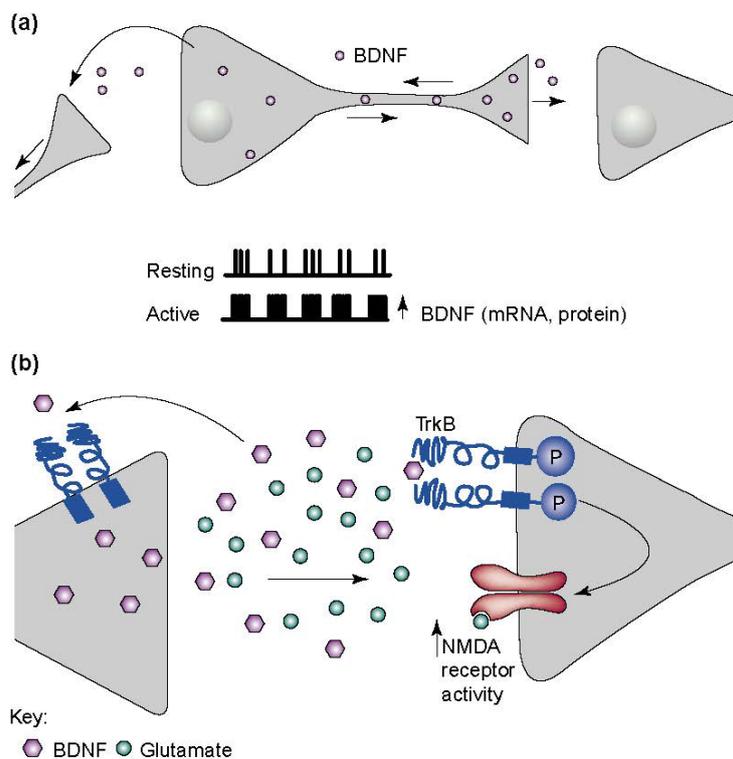
##### **3.1.1 Körperliches Training und neurotrophe Faktoren**

Anfang der 1990iger Jahre wurde weitgehend angenommen, dass einige der positiven Effekte von körperlichem Training mehr auf allgemeiner Gesundheit beruhen würden, als auf molekularen Mechanismen des Gehirns selbst.

Um ihre Hypothese zu prüfen, dass körperliches Training positive Effekte auf neuronale Plastizität bewirkt, suchten Cotman und Berchtold nach Studien (2002, S. 295), in denen körperliches Training als zentrale Variable isoliert untersucht wurde. Mehrere molekulare Systeme, so Cotman und Berchtold, könnten potenziell an den Vorteilen, die durch körperliches Training verursacht werden, teilhaben. Das größte Potenzial und eine Vielzahl von Eigenschaften, die solchen vorteilhaften Effekten zugrunde liegen, haben neurotrophe Faktoren. Da der „brain-derived neurotropic factor“, BDNF das Wachstum und das Überleben von vielen neuronalen Subtypen, einschließlich glutamaterger

Neurone unterstützt, konzentrierten sich Cotman und Berchtold in ihrem Review (2002) auf diesen Faktor.

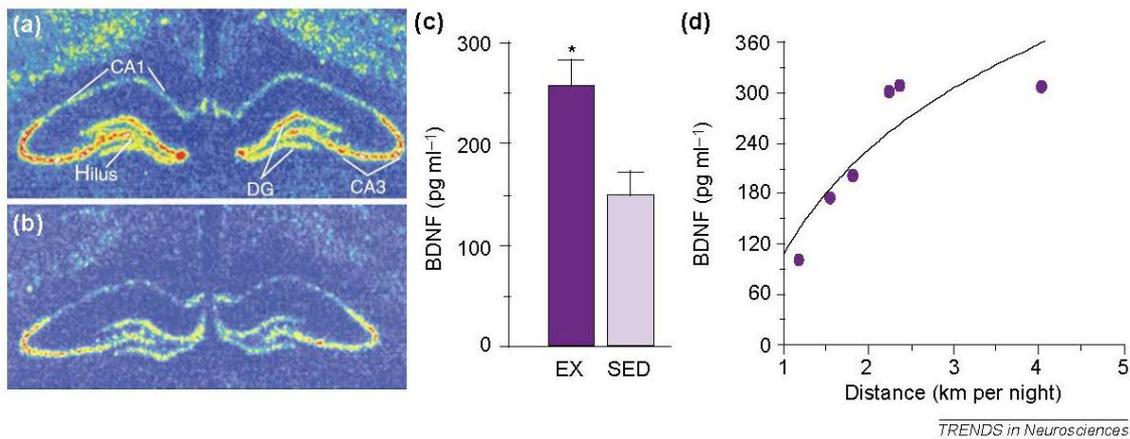
Der Wachstumsfaktor BDNF wird retrograd und anterograd zu Synapsen transportiert, wo er synaptische Übertragung verstärkt, an genetischen Transkription teilnimmt, synaptische Struktur modifiziert und neuronale Belastbarkeit erhöht (Abb. 62 a). Die BDNF m-RNA und Eiweißkörper nehmen aktivitätsabhängig zu. Freies BDNF bindet an den prä-synaptischen Rezeptor (TrkB) und bewirkt die Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat (Abb. 62 b). Weiter modifiziert BDNF postsynaptisch die Sensitivität, zum Beispiel durch Interaktion mit dem NMDA Rezeptor (Cotman & Berchtold, 2002, S. 296).



*TRENDS in Neurosciences*

**Abb. 62: BDNF als Schlüsselfunktion für synaptische Wirksamkeit (Cotman & Berchtold, 2002, S. 296).**

Zunächst vermutete man, dass sich neurotrophe Effekte der körperlichen Aktivität vorwiegend auf sensomotorische Areale, wie die Basalganglien, primäre corticale Bereiche oder das Cerebellum auswirken würden. Untersuchungen an Ratten in Käfigen mit Lauf-rädern (voluntary wheel running) ergaben aber überraschender Weise, dass mehrere Tage der körperliche Aktivität eine Erhöhung der BDNF m-RNA im Hippocampus, der Gehirnstruktur die man eher mit höheren geistigen, assoziativen Leistungen als mit motorischer Aktivität in Zusammenhang bringt, bewirkt (Neeper et al., 1995; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 295). Die Erhöhung fand man in einer speziellen Region des Hippocampus, dem Gyrus dentatus (Abb. 63) sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Ratten (Berchtold et al., 2001; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 295).



**Abb. 63: Effekte des körperlichen Trainings auf hippocampale BDNF mRNA und Proteinniveaus (Cotman & Berchtold, 2002, S. 297).**

Die In-situ-Hybridisierung, eine molekularbiologische Methode, um Nukleinsäuren in Geweben nachzuweisen (der Nachweis erfolgt direkt in der jeweiligen Struktur und nicht im Reagenzglas) zeigt, dass der Ausdruck von BDNF mRNA im Gyrus dentatus, dem Hilus, den CA1-CA3 Regionen und dem Cortex von Ratten nach sieben Tagen der körperlichen Aktivität, des freiwilligen Laufens im Laufrad (Abb. 63 a), größer ist als bei den Tieren der Kontrollgruppe ohne körperlichem Training (Abb. 63 b).

Abbildung 63 (c) zeigt die Quantifizierung der hippocampalen BDNF Proteinniveaus im Hippocampus von inaktiven (SED) und aktiven (EX) Tieren nach fünf Tagen körperlichen Trainings im Laufrad ( $p = 0.05$ ). Weiterhin verdeutlicht Abbildung 61 (d), dass Ratten und Mäuse sich schnell daran gewöhnen, im Laufrad zu laufen und ihr tägliches Ausmaß des Laufens progressiv steigern, in einigen Fällen bis zu überraschenden 20 Kilometer pro Nacht. Die BDNF Proteinniveaus entsprechen der durchschnittlich gelaufenen Distanz im Zeitraum von 14 Tagen ( $r^2 = 0.771$ ).

Außerdem wurde eine Erhöhung von NGF (nerve growth factor) und von FGF-2 (fibroblast growth factor) durch Training induziert, die Erhöhung war aber weniger resilient und weniger nachhaltig als von BDNF (Neeper et al., 1996; Gomez-Pinilla et al, 1997; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 295).

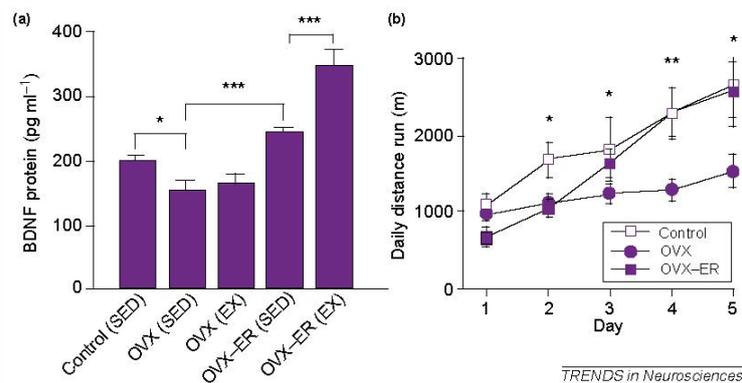
### 3.1.2 Neuronale Aktivität und Neurotransmitter

Neuronale Aktivität und interagierende neurotransmittervermittelnde Signalwege kontrollieren Muster der Expression von BDNF im Hippocampus mit wahrscheinlich zentraler Konvergenz zu Signalwegen, die durch Glutamat vermittelt werden. Mehrere modulatorische Neurotransmitter die zu glutamatergen Neuronen konvergieren, einschließlich Acetylcholin, GABA und Monoamine, könnten die Expression von BDNF bewirken, so Cotman und Berchtold (2002, S. 296).

### 3.1.3 Regulation zentraler als auch peripherer Mechanismen

Obwohl ZNS-aktivitätsabhängige Mechanismen rund um trainingsbedingte Veränderungen der BDNF mRNA-Niveaus im Gehirn im Mittelpunkt stehen, stellte sich heraus, dass periphere Mechanismen auch bedeutsam sind. Komponenten, die zu dieser peripheren Kontrolle beitragen, schließen Östrogen, Corticosterone und den IGF-1, den „insulin-like growth factor“ ein (Cotman & Berchtold, 2002, S. 297).

Die östrogenabhängige Regulation der Genexpression von BDNF veranschaulicht Abbildung 64. Körperliches Training und Östrogen vergrößern die hippocampale BDNF Proteinkonzentration, jedoch ist die Wirkung des Trainings von der Anwesenheit des Östrogens abhängig. Die Höhe der BDNF Konzentration war nach acht Wochen Östrogenentzug und Eierstockentfernung (OVX) bei inaktiven (SED) Tieren niedriger, als in der Kontrollgruppe. Eine vierwöchige Östrogensatztherapie (ER) hat das Niveau des BDNF Proteins bei OVX-ER (SED) Tieren erhöht. Körperliche Aktivität (fünf Tage freiwilliges Radfahren, EX) hat das BDNF Niveau in OVX Tieren ohne Östrogensatztherapie nicht wesentlich vergrößert, aber zu einer signifikanten Zunahme bei OVX-ER Tieren mit Östrogensatz geführt (Cotman & Berchtold, 2002, S. 297).



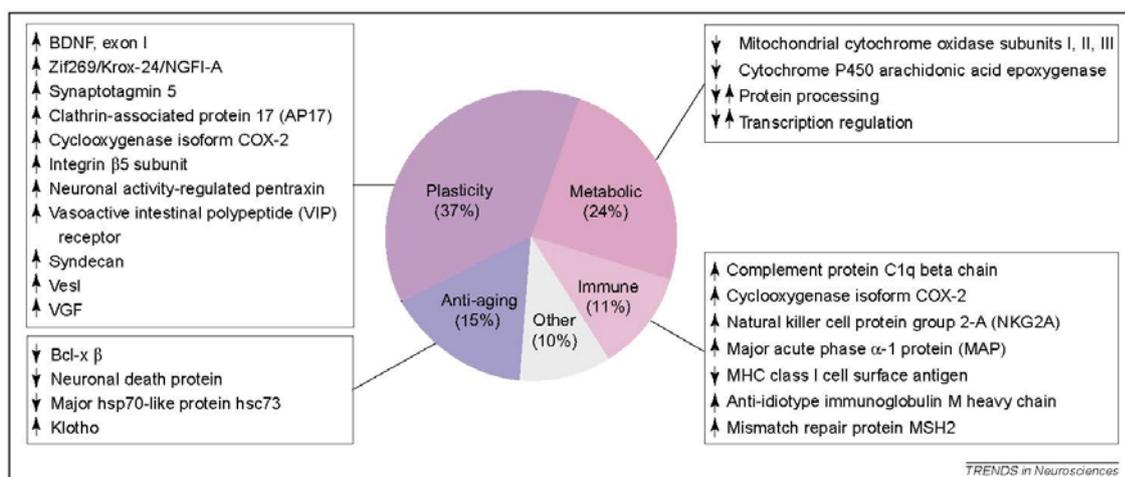
**Abb. 64: Effekte der Östrogenentzug auf trainingsabhängige Zunahme von BDNF Protein und die Laufendistanz (Cotman & Berchtold, 2002, S. 297).**

Außerdem wirkt Östrogen auf freiwillige körperliche Aktivität (Abb. 64 b) stimulierend. Eine dreiwöchige Östrogenentzug (OVX), bewirkte eine verminderte körperliche Aktivität. Eine Östrogensatztherapie mit gleichzeitiger Möglichkeit des freiwilligen Laufens hat über den Zeitraum von fünf Tagen wieder normale Konzentrationen hergestellt (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.0001$ ). Körperliches Training und Östrogen könnten sohin einen Teil einer positiven Feed-Back-Schleife widerspiegeln, die gemeinsame Vorteile verfügbar machen und eine gesunde Funktion von Gehirn und Körper gewähren (Berchtold et al., 2001; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 297).

Andauernde Stressbedingungen und die damit im Zusammenhang stehenden höheren Stresshormone (Corticosteroide) als antagonistische Regulatoren der BDNF-Levels schädigen hingegen neuronale Gesundheit, besonders den Hippocampus (Sapolsky, 1996; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 298). Akuter und chronischer Stress verursacht eine Abnahme der dendritischen Synapsen, was mit einer Abnahme der neuronalen Plastizität einherschreitet.

### 3.1.4 Eine Mehrheit der durch Training aktivierten Gene sind überwiegend mit neuronaler Plastizität assoziiert

Zusätzlich zur Expression von BDNF werden potentiell mehrere andere molekulare Systeme, die kognitive Prozesse modulieren, durch körperliches Training geregelt. Um andere molekulare Prozesse zu identifizieren, wurde die Expression von 5000 Genen im Hippocampus der Ratte mit modernen molekularbiologischen Untersuchungssystemen - hochverdichteten Oligonukleotid Microarrays - untersucht (Tong, 2001; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 298). Drei Wochen körperliche Aktivität haben zu Änderungen, sowohl zu Zunahmen als auch zu Abnahmen, im Ausdruck mehrerer Gene geführt. Viele dieser Gene sind unter anderem zum Beispiel an neuronalem und synaptischem Wachstum und der Wiederherstellung von Vesikeln beteiligt (Abb. 65). Der vermehrte Ausdruck von Genen, die mehrere synaptische Marker (z. B. Synaptotagmin, Vesl und AP17) verschlüsseln, zeigt eine direkte Wirkung des körperlichen Trainings auf synaptische Funktionen an. Es ist bemerkenswert, dass körperliches Training die Expression von so vielen Genen im Hippocampus reguliert, und dieser Befund unterstreicht die Idee und Vorstellung, dass körperliches Training starke Effekte auf die Gehirnphysiologie hat (Cotman & Berchtold, 2002, S. 298).



**Abb. 65: Effekte von körperlichem Training auf die Expression von Genen (Cotman & Berchtold, 2002, S. 298).**

Abbildung 65 demonstriert, dass die Mehrheit der durch körperliches Training exprimierten Gene (BDNF, brain-derived neurotrophic factor; VGF, nerve-growth-factor-inducible protein) mit synaptischer Struktur und Plastizität im Zusammenhang steht. Andere durch körperliches Training regulierte Gene schließen diejenigen ein, die hauptsächlich mit Metabolismus, Immunsystem und Anti-Aging zusammenhängen (Cotman & Berchtold, 2002, S. 298).

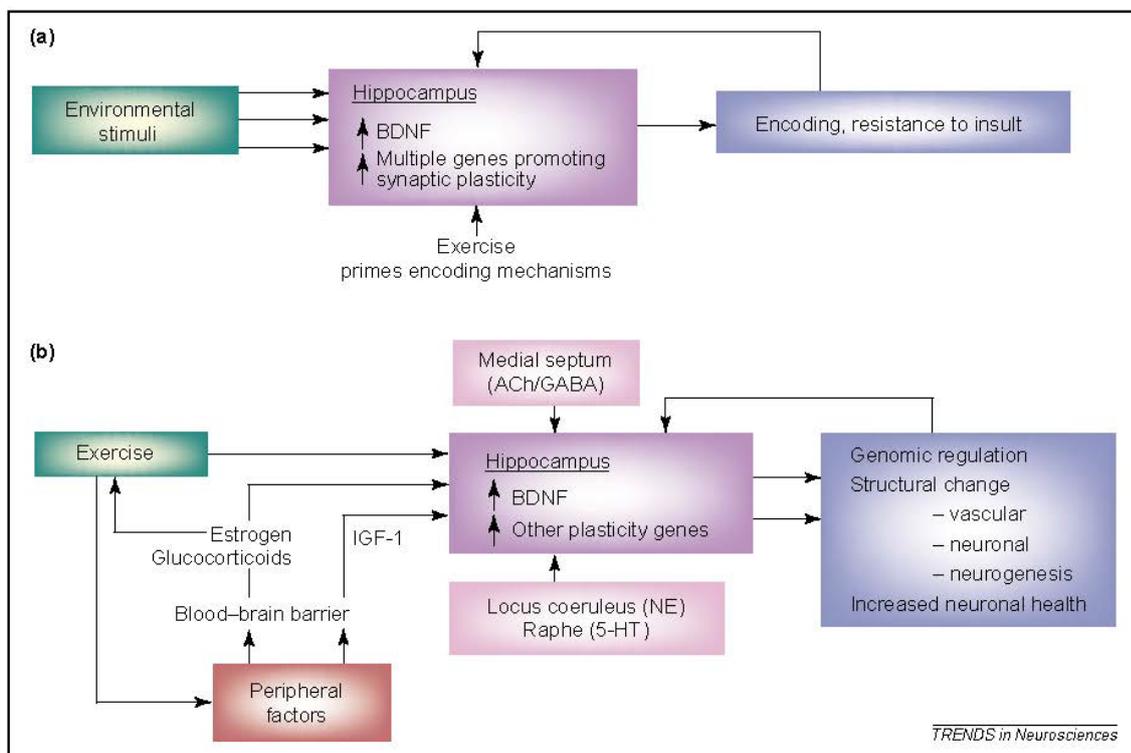
### 3.1.5 Körperliches Training und Neurogenesis

Die Wirkung körperlichen Trainings auf Gene, die neurotrophe und andere Proteinen codieren, schließt ein, dass körperliches Training Neurogenesis regulieren kann. Die Studie von Henriette van Praag et al. (1999) demonstrierte, dass körperliches Training die Zahl von neu gebildeten Neuronen im Gyrus dentatus von erwachsenen Tieren steigert. Faktoren, wie BDNF, IGF-1 und FGF-2, könnten diese Wirkung modulieren. Körperliches Training bewirkt eine Zunahme von BDNF im Gyrus dentatus, dem hippocampalen Areal, wo Vorläuferzellen gebildet werden und fördert das Überleben von neuen ausdifferenzierten Neuronen (Arsenijevic, 1998; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 299). Die Idee, dass BDNF eine Schlüsselvariable ist, kommt aus der Beobachtung, dass Östrogen (Tanapat, 1999; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 299), Corticosteroide (Gould, 1992; Cameron, 1994; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 299) und neuronale Aktivität (Cameron, 1995; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 299) sowohl BDNF Expression als auch Neurogenesis regeln. Körperliches Training vergrößert die Aufnahme von zirkulierendem IGF-1 im Gehirn, ein Faktor der neuronalen Differenzierung von Vorläuferzellen (Arsenijevic, 1998; Aberg, 2000; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 299) fördert und die Expression von BDNF im Hippocampus (Carro, 2000; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 299) vergrößert. Außerdem wird das Niveau von FGF-2, einem Molekül, das Proliferation und Differenzierung von hippocampalen Vorläuferzellen (Palmer, 1999; Yoshimura, 2001; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 299) stimuliert, in hippocampalen Astrocyten nach körperlichem Training erhöht. Schließlich bringt die Mikroarray-Analyse den vergrößerten Ausdruck von zusätzlichen die Neurogenesis verwandten Genen, zum Beispiel diejenigen, die Krox-24 und VGF verschlüsseln, zum Vorschein (Tong, 2001; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 299), die wahrscheinlich gemeinsam mit IGF-1, BDNF und FGF-2 interagieren und Neurogenesis modulieren.

Diese Analyse zeigt, dass körperliches Training mehrere Faktoren, die Neurogenesis bewirken, aktiviert.

### 3.1.6 Allgemeine Mechanismen der Plastizität

Wissenschaftliche Literatur dokumentiere, so Cotman und Berchtold (2002, S. 299), dass Erfahrung und Verhalten Gehirnplastizität aktivieren und Schaltsysteme im Gehirn umbauen. Körperliche Verhaltensparadigmen, wie Umweltbereicherung (van Praag et al., 2000; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 299), medizinische Trainingstherapie (Biernaskie & Corbett, 2001; Tillerson et al., 2001; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 299) und Lernen (Rampon & Tsien, 2000; Geinisman, 2000; zit. n. Cotman & Berchtold, 2002, S. 299) betreffen allgemeine Auswirkungen auf das Gehirn einschließlich der Regulierung von Wachstumsfaktoren, Neurogenesis und Strukturveränderungen. Die Ähnlichkeiten zwischen den Effekten des körperlichen Trainings und diese gut bekannten, erprobten Paradigmen unterstützten die Hypothese von Cotmann und Berchtold (2002, S. 299), dass allgemeine Mechanismen, körperliches Training und Verhaltensstimulation, die Plastizität des Gehirns regeln (Abb. 66).



**Abb. 66: Durch freiwilliges körperliches Training initiierte Mechanismen, die Information der Umwelt codieren (Cotman & Berchtold, 2002, S. 299).**

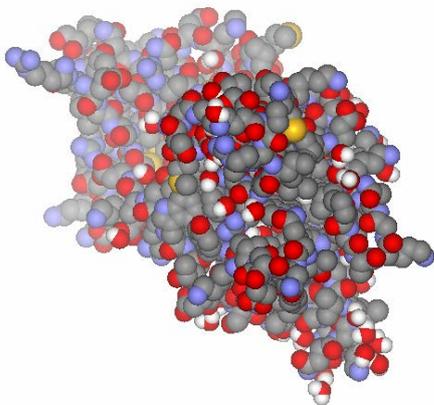
Abbildung 66 bildet schematisch Mechanismen ab, die das Gehirn vorbereiten, wichtige Informationen der Umwelt zu codieren. Körperliches Training könnte ein Tor für die Stimulation von Umwelteinflüsse öffnen (Abb. 66 a), welches den Hippocampus vorbereitet (Priming), auf Umweltreize zu reagieren und gleichzeitig könnten Neuronen präventiv gegen Schlaganfälle geschützt werden. Diese Reizantworten wirken in einer

gebrauchsabhängigen Weise stärkend auf das Gehirn. Die trainingsinduzierte Erhöhung codierter Information (Abb. 66 b) und neuronaler Abwehrkraft könnten ein archetypisches Molekül wie BDNF, einschließen (Cotman & Berchtold, 2002, S. 299).

Multiple Faktoren sind an der Kontrolle der Expression von BDNF im Hippocampus beteiligt. BDNF ist in glutamatergen Neuronen exprimiert, die Höhe wird durch Nerventätigkeit und Neurotransmitter-Input aus dem medialen Septum, Raphe und dem Locus caeruleus moduliert. Trainingsinduzierte BDNF Genänderungen werden durch gemeinsame Acetylcholin- und GABA-Inputs, Noradrenalin und periphere Faktoren moduliert. Die Expression von BDNF ist auch vom Status der Steroide-Hormone (Corticosterone und Östrogen) und der peripheren Wirkung von IGF-1 (insulin-like growth factor 1) im Gehirn abhängig, welcher selbst durch körperliches Training moduliert wird (Cotman & Berchtold, 2002, S. 299).

### 3.2 Lauftraining erhöht hippocampales BDNF und ist CREB-abhängig

Das von Cotman und Berchtold in ihrem Review (2002) herausgearbeitete Phänomen des BDNF hat weit verbreiteten Anklang gewonnen und es wurde in den folgenden Jahren weiterhin mehr und mehr Evidenz erbracht, dass körperliches Training und antidepressive Medikamente die erhöhte Expression des hippocampalen gehirnabhängigen neurotrophischen Faktor (BDNF) bewirken. Der „brain-derived neurotrophic factor“ ist eines der ersten Makromoleküle (Abb. 67), das eine zentrale Rolle nicht nur in der Behandlung von psychischen Stimmungsstörungen, sondern auch im neuronalen Fortbestehen, in der Entwicklung und in plastizitätsabhängigen Signalkaskaden spielt, so Chen und Russo-Neustadt in ihrer Studie „Running Exercise-Induced Up-Regulation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Is CREB-Dependent“ (2009).



**Abb. 67: Image BDNF unter Verwendung von Accelrys Software (Wikipedia, Zugriff am 27. August 2012 unter <http://en.wikipedia.org/wiki/File:1BND.png>).**

Bereits in Kapitel 2.5.3 über molekulare Veränderung beim Lernprozess des Langzeitgedächtnisses und die Aktivierung von CREB wurde die Funktion des Regulatorgens CREB-1 und CREB-2 erläutert. Chen und Russo-Neustadt (2009) wollten ergründen, wie die Synthese von BDNF im Zusammenhang mit CREB geregelt wird.

In ihrer Einleitung fassen Chen und Russo-Neustadt (2009, S. 962-963) evidente Ergebnisse der bis dato relevanten Studien über die BDNF Signalübertragung zusammen.

It is well established that physical exercise has antidepressant-like effects on mood (Labbé et al., 1988; Hill et al., 1993), and boosts overall mental health (Hill et al., 1993; Booth et al., 2002). Even in healthy animals (including humans), exercise has been shown to enhance learning (Fordyce and Wehner, 1993; van Praag et al., 2005; Winter et al., 2007) and cognition (Davey, 1973; Ishmail and El-Naggar, 1981; Irvine and Abraham, 2005; Vaynman et al., 2007). At the cellular level, running exercise has been shown to boost neurogenesis (van Praag et al., 1999) and cytoarchitectural features of existing neurons (Stranahan et al., 2007). At the cellular level, such findings have been associated with a surge in the synthesis and release of monoamine neurotransmitters into the general circulation (Winter et al., 2007) and the CNS (Chaouloff, 1989; Meeusen and De Meirleir, 1995; Pagliari and Peyrin, 1995a,b; Dishman, 1997; Dishman et al., 2000). Such surges have lent support to the Monoamine Hypothesis of Depression, which suggests that a central deficiency of serotonin (5-HT) and/or norepinephrine is involved in depression (Schildkraut, 1965; Wong and Licinio, 2004). More recently, our understanding of antidepressant treatment mechanisms has been advanced by the Neurotrophin hypothesis, which invokes increased expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), resulting from increased neural activity elicited by antidepressant medications, electroconvulsive shock, or physical exercise (Duman et al., 1999; Berchtold et al., 2005; Castren, 2005; Malberg and Blendy, 2005; Russo-Neustadt and Chen, 2005; Duman and Monteggia, 2006; Ernst et al., 2006; Li et al., 2007; Ploughman et al., 2007; Tang et al., 2008). Recently, increased serum BDNF and catecholamine levels were found after intense physical exercise (Winter et al., 2007). BDNF is now well known to play central roles in neuronal growth (Duman and Monteggia, 2006), development (Garoflos et al., 2005), plasticity (McAllister et al., 1999; Vaynman et al., 2003; Ding et al., 2006; Luikart et al., 2008), survival (Tong et al., 2001; Johnson-Farley et al., 2007), neuroprotection (Cechetti et al., 2008; White and Castellano, 2008), and repair (Duman and Monteggia, 2006). BDNF carries out these processes through a complex array of intracellular signaling pathways (Segal, 2003; Tardito et al., 2006), such as the phosphatidylinositol 3'-kinase (PI-3K)-Akt pathway (Brunet et al., 1999, 2001; Chan et al., 1999; Luikart et al., 2008) and the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway (Einat et al., 2003; Vaynman et al., 2003; Hayley et al., 2005; Malberg and Blendy, 2005). Both of these pathways, as well as several others that promote neuronal survival, converge on a transcriptional regulator, cyclic-AMP responsive-element binding protein (CREB) (Shaywitz and Greenberg, 1999; Malberg and Blendy, 2005; Tardito et al., 2006; Gass and Riva, 2007). (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 962)

Es sei anerkannt, dass körperliches Training antidepressive Effekte bewirkt und psychische Gesundheit insgesamt stärkt. Bei gesunden Tieren, einschließlich der Menschen, bewirkt körperliches Training verbessernde Effekte auf Lernen und Kognition. Auf zellulärer Ebene konnte gezeigt werden, dass Lauftraining Neurogenese bewirkt und die Eigenschaften der Zellarchitektur von vorhandenen Neuronen stärkt. Diese Erkenntnisse sind mit der Synthese und Freisetzung von Monoaminen im allgemeinen Körperkreislauf und dem Zentralnervensystem assoziiert worden und haben die Hypothese gestützt, dass

zentrale Defizite an Serotonin und/oder Noradrenalin bei depressiven Leiden eine Rolle spielen. Das Verständnis von antidepressiven Mechanismen, so Chen und Russo-Neustadt (2009, S. 962), ist dadurch erweitert worden, dass die vermehrte Expression von BDNF als Resultat vermehrter Nerventätigkeit zu sehen ist, welche durch antidepressive Medikamente, Elektrokrampftherapie oder durch körperliches Training hervorgerufen wird. Weiter wurden eine erhöhte Serumkonzentration von BDNF und ein Anstieg der Katecholaminspiegel nach intensivem körperlichem Training nachgewiesen. BDNF ist weiterhin bekannt, eine Hauptrolle im neuronalen Wachstum, der Gehirnentwicklung, der Plastizität, dem Überleben, dem Schutz und der Wiederherstellung von Nervenzellen zu spielen. BDNF führt diese Prozesse durch eine komplexe Reihe von intrazellulären Signalwegen aus, wie dem MAPK-Signalweg oder der PI3-Kinasen Signaltransduktion. Beide Signalwege, sowie verschiedene andere, die neuronales Überleben fördern, spielen mit dem Regulatorgen, CREB (cyclic-AMP responsive-element binding protein) zusammen.

In support of the preceding, it has been shown that BDNF transcription is dependent on CREB phosphorylation (Conti et al., 2002; Segal, 2003). These two survival-promoting molecules been shown to be up-regulated in response to antidepressant (Duman et al., 1997, 1999; Chen et al., 2001a; Saarelainen et al., 2003; Nair and Vaidya, 2006) and/or exercise (Shen et al., 2001; Tong et al., 2001; Molteni et al., 2002; Griesbach et al., 2007; Nair et al., 2007; Vaynman et al., 2007; Muller et al., 2008), but are down-regulated following stress (Hayley et al., 2005; Duman and Monteggia, 2006; Dwivedi et al., 2006; Nair and Vaidya, 2006; Xu et al., 2006; Zheng et al., 2006). In addition, direct application of BDNF itself (Shirayama et al., 2002) or over-expression of CREB (Chen et al., 2001b) in the hippocampus has produced antidepressant-like behavioral effects. (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 962-963)

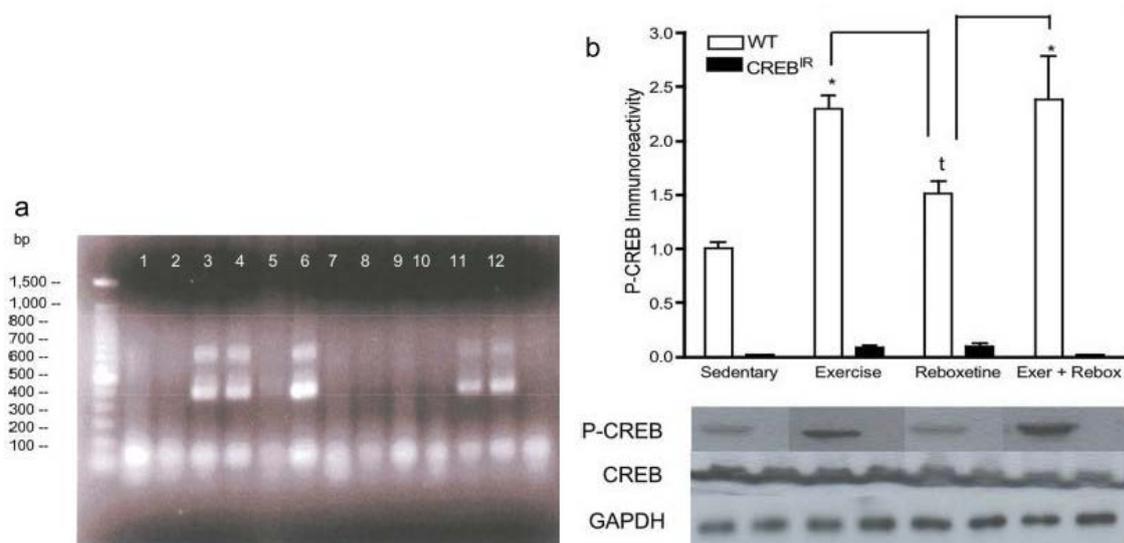
Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Transkription von BDNF von der Phosphorylierung von CREB abhängig ist. Diese zwei, das neuronale Überleben fördernden Moleküle werden durch die Gabe von antidepressiven Medikamenten und/oder durch körperliches Training nach oben geregelt, Stressbedingungen hingegen regulieren diese beiden Moleküle nach unten. Außerdem bewirken die direkte Applikation von BDNF oder die erhöhte Expression von CREB im Hippocampus ähnliche Verhaltenseffekte wie antidepressive Medikamente (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 962-963).

Weiters wurden Beweise gesammelt, dass körperliches Training und antidepressive Therapien allgemeine intrazelluläre Signalmechanismen teilen, und dass beide Interventionen auf der Aktivierung von CREB beruhen (Chen & Russo-Neustadt, 2005; zit. n. Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 963).

Die gegenständliche Studie wurde von Chen und Russo-Neustadt (2009, S. 963) entworfen, um die Hypothese zu prüfen, ob, ähnlich wie bei antidepressiven Therapien, die Aktivierung von CREB ein wesentlicher Teil des intrazellulären Mechanismus ist, der

durch körperliches Training initiiert wird und, sowohl für die erhöhte Transkription von hippocampalen BDNF als auch für die Aktivierung von Signalmolekülen verantwortlich ist, die notwendig sind, um neuronales Überleben aufrechtzuerhalten. Verwendung fand ein transgenetisches Modell mit Mäusen, das durch einen indizierbaren CREB Repressor, dem Anti-Östrogen Tamoxifen aktiviert wird (Kida et al., 2002; zit. n. Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 963). Die maximale Wirkung dieses Repressors entfaltet sich innerhalb von 6 Stunden, weshalb die Beteiligung der CREB Aktivierung in schnellen intrazellulären Mechanismen bewertet wurde, die durch körperliches Training und/oder einem Antidepressivum stimuliert werden. Es wurde die Konzentration von BDNF mRNA, BDNF Protein, P-CREB, und Phospho-Akt (P-Akt, Proteinkinase B) im Hippocampus nach 6 Stunden Laufen im Laufrad oder 6 Stunden nach Verabreichung einer Dosis Reboxetin, einem Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, gemessen (Sacchetti et al., 1999; Frazer, 2000; Schatzberg, 2000; zit. n. Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 963).

Abbildung 68 legt die Untersuchungsergebnisse dar. Bei  $CREB^{IR}$  Mäusen wird die Expression von P-CREB durch einen indizierbaren CREB Repressor, dem Anti-Östrogen Tamoxifen, unterdrückt.



**Abb. 68:** Bei  $CREB^{IR}$  Mäusen wird die Expression von P-CREB unterdrückt (Chen et al., 2009, S. 964).

Abbildung 68 (a) zeigt die repräsentative Darstellung der Ergebnisse (doppelte Spuren) von sechs Mäusen (jeweils immer mit einem Duplikat) der 1.5 % Agarose-Gel Polymerase-Kettenreaktion (PCR): Spur 1 und 2, Maus (Wildtyp); Spur 3 und 4, Maus ( $CREB^{IR}$ ); Spur 5 und 6, Maus ( $CREB^{IR}$ ) wo die Tasche, die eines der Duplikate (Spur 5) enthält, während der Polymerase-Kettenreaktion zum größten Teil verdampft ist; Spur 7 und 8, Maus (Wildtyp); Spur 9 und 10, Maus (Wildtyp); Spur 11 und 12, Maus ( $CREB^{IR}$ ). Die

Anwesenheit des Repressors bei den drei CREB<sup>IR</sup> Mäusen in Spur 3, 4, 5, 6 und 11, 12 ist bei ungefähr 400 bp zu erkennen (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 964).

Die nicht mutanten Mäuse (Wildtyp) jeder Untersuchungsgruppe exprimierten signifikant mehr P-CREB als CREB<sup>IR</sup> Mäuse (Abb. 68 b). Die aktivierte Mutation verhinderte die Zunahme von P-CREB hinsichtlich jeder Interventionen. Unter den Mäusen des wilden Typus, exprimierten diejenigen, die ( $p < 0.0001$ ,  $n = 29$ ) körperliches Training absolvierten und diejenigen, die Reboxetin ( $p = 0.067$ ,  $n = 9$ ) erhielten, und diejenigen die die Kombination der beiden Interventionen erhielten ( $p < 0.0001$ ,  $n = 7$ ) signifikant mehr P-CREB als jene ( $n = 12$ ), die nicht trainierten (Sedentary). Weiterhin exprimierten diejenigen, die Reboxetin ( $n = 9$ ) erhielten signifikant weniger P-CREB als Mäuse, die trainierten ( $p = 0.001$ ,  $n = 29$ ) oder Mäuse, bei denen beide Interventionen kombiniert wurden ( $p = 0.007$ ,  $n = 7$ ). Unter den CREB<sup>IR</sup> Mäusen gab es keine bedeutenden Unterschiede bezüglich der verschiedenen Interventionen und der P-CREB Immunreaktion. Bemerkenswert ist die dramatische Abnahme der P-CREB Immunreaktion von CREB<sup>IR</sup> Mäusen (schwarze Säulen), im Vergleich zu den WT-Mäusen (weiße Säulen). Anti-P-CREB war sehr unempfindlich und es wurden 60  $\mu\text{g}$  Protein für die Analyse benötigt. Wenn weniger als 60  $\mu\text{g}$  Protein für die Gele verwendet wurde, war P-CREB in allen vier Behandlungsgruppen der beiden Genotypen nicht feststellbar. Diese große Proteinmenge ist jedoch auf die überlasteten Spuren für das viel empfindlichere anti-CREB zurückzuführen. Wegen der sehr kleinen Probevolumen wurden die Proben jeder Maus einem spezifischen Western Blot (Gel) per Zufallsauswahl zugeteilt, um die Film-zu-Film-Variabilität zu kontrollieren. Deshalb ist die Reihe von P-CREB Bändern und ihrem jeweiligen CREB und GAPDH Band eine Zusammensetzung aus mehreren verschiedenen Western Blotting-Filmen. Jedoch repräsentieren jedes P-CREB Band und das jeweilige CREB und GAPDH Band alle dieselbe hippocampale Probe jeder Maus, derselben Gel-Spur (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 964).

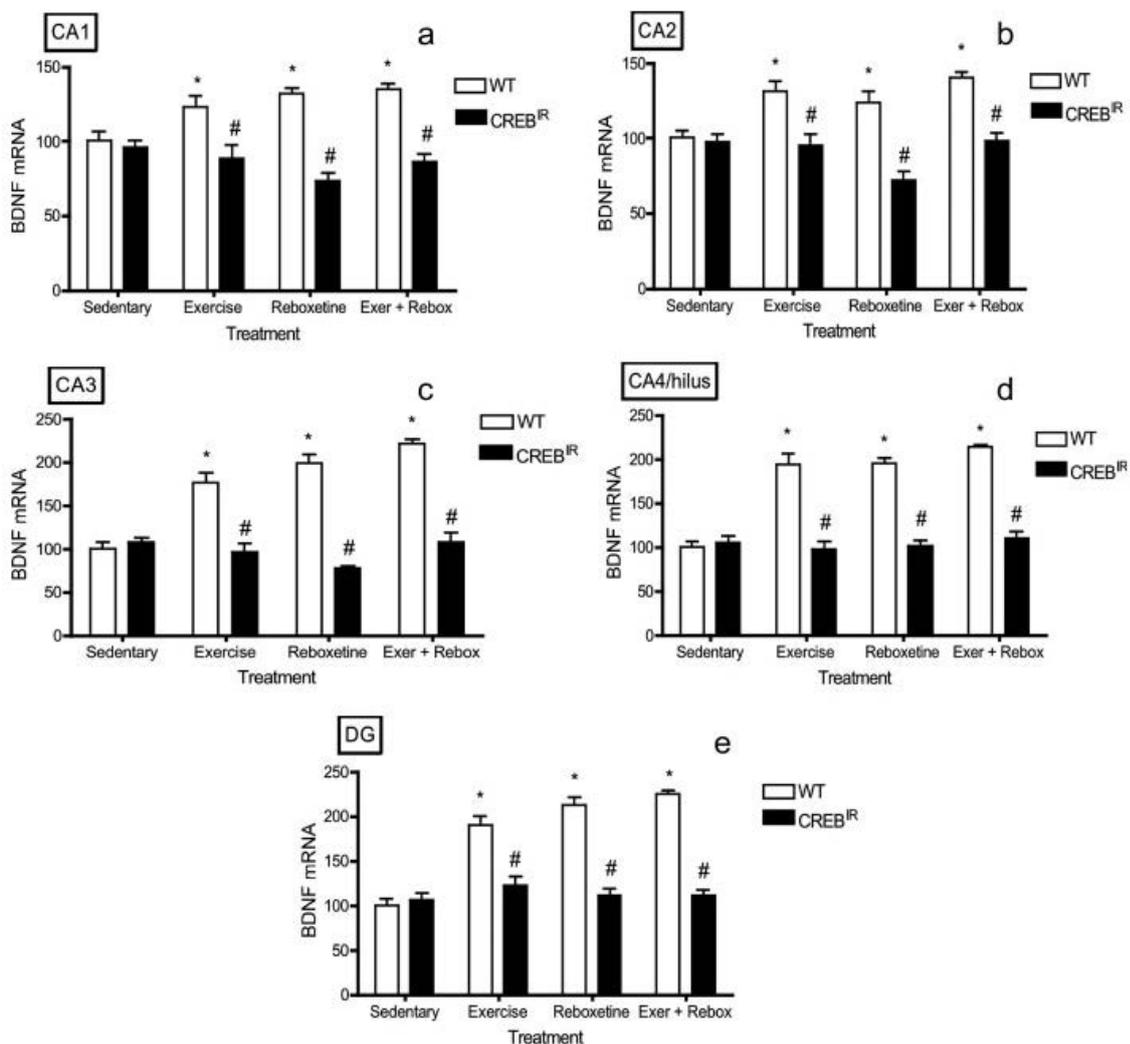
Abbildung 69 zeigt repräsentative Aufnahmen der Autoradiogramme der durch In-situ-Hybridisierung nachgewiesenen BDNF mRNA.



**Abb. 69: Nachweis der hippocampale BDNF mRNA (repräsentatives Autoradiogramm) durch In-situ-Hybridisierung (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 965).**

Die Radiographie veranschaulicht sichtbar gemachte BDNF mRNA bei nicht trainierten Mäusen (Wildtyp, Abb. 69 a), bei trainierten Mäusen (Wildtyp, Abb. 69 b) und bei trainierten mutanten Mäusen (CREB<sup>IR</sup>, Abb. 69 c).

Der durch Tamoxifen aktivierte CREB Repressor hat die zunehmenden Effekte der BDNF mRNA, die entweder erstens durch körperliches Training, oder zweitens durch Reboxetin, oder drittens durch die Kombination der beiden Interventionen, körperlichem Training und der Gabe von Reboxetin hervorgerufen wurde, in allen untersuchten Gebieten des Hippocampus (CA1, CA2, CA3, CA4/Hilus, DG) verhindert (Abb. 70).

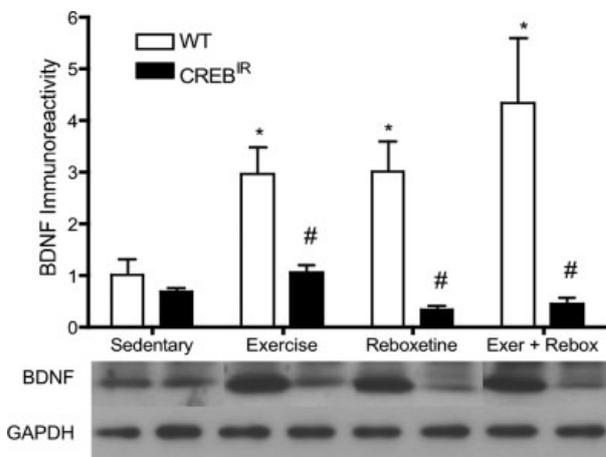


**Abb. 70: signifikante Haupteffekte der beiden Genotypen in allen fünf Regionen des Hippocampus (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 967).**

Für die Region des Gyrus dentatus (Abb. 70 e) zeigen die Ergebnisse, dass diejenigen Wildtyp Mäuse, die trainiert haben ( $p < 0.0001$ ,  $n = 19$ ), Reboxetin erhalten haben ( $p < 0.0001$ ,  $n = 8$ ), und die Kombination der beiden Interventionen erhalten haben ( $p < 0.0001$ ,  $n = 7$ ) signifikant mehr BDNF mRNA exprimierten als jene, die körperlich

nicht trainierten ( $n = 12$ ). Jede Intervention bewirkte bei Wildtyp Mäusen eine signifikant höhere BDNF mRNA Expression als bei  $CREB^{IR}$  Mäusen, außer in jener Gruppe, die nicht trainierte. In den Gruppen der  $CREB^{IR}$  Mäuse gab es keine bedeutenden Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen Interventionen ( $F_{3,36} = 0.516$ ,  $p = 0.674$ ,  $n = 40$ ). Die Ergebnisse der Regionen CA1, CA2, CA3 und CA4 (Abb. a, b, c, d) demonstrieren ähnliche Resultate (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 967).

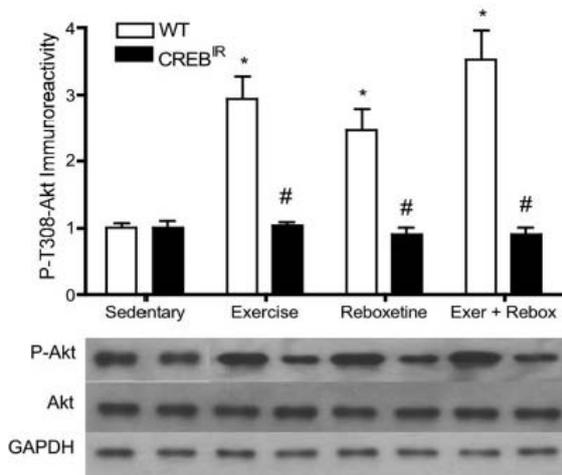
Abbildung 71 zeigt, dass körperliches Training und die antidepressive Intervention die hippocampale BDNF Immunoreaktivität bei erwachsenen Mäusen (Wildtyp) erhöht (Chen & Russo, 2009, S. 968).



**Abb. 71: Körperliches Training und antidepressive Medikation vergrößern die hippocampale BDNF Immunoreaktivität bei Mäusen des wilden Typs (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 968).**

Die Ergebnisse der BDNF Immunreaktivität (Abb. 71) zeigen weiterhin, dass unter denjenigen Wildtyp Mäusen, die das körperliche Training absolviert haben ( $p = 0.019$ ,  $n = 27$ ) und jenen, die die Kombination der beiden Interventionen erhalten haben ( $p = 0.004$ ,  $n = 7$ ), eine signifikant höhere BDNF Immunreaktivität zeigen (Elektrophorese, ~ 17-kDa Band) als diejenigen, die kein körperliches Training absolvierten ( $n = 12$ ,  $F_{3,49} = 3.395$ ,  $p = 0.025$ ). Mit Ausnahme der Mäuse beider Genotypen, die kein körperliches Training absolvierten, zeigten die Mäuse des Wildtypus über alle Interventionen hinweg signifikant mehr BDNF Immunreaktivität als  $CREB^{IR}$  Mäuse. In der Gruppe der  $CREB^{IR}$  Mäuse, haben jene Mäuse ( $n = 23$ ), die ein körperliches Training absolvierten signifikant mehr BDNF Immunreaktivität exprimiert ( $p = 0.006$ ,  $n = 5$ ), als jene, die Reboxetin und die Kombination der beiden Interventionen ( $p = 0.007$ ,  $n = 7$ ) erhalten haben.

Abbildung 72 veranschaulicht, dass bei Wildtyp Mäusen alle Interventionen das Signalmolekül Akt, signifikant aktiviert haben, hingegen zeigte sich keine Änderung hinsichtlich des Basisniveaus bei  $CREB^{IR}$  Mäusen.



**Abb. 72:** Alle Interventionen führten zu einer signifikanten Erhöhung des Signamoleküls Akt (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 968).

Diejenigen Wildtyp Mäuse, die trainiert haben ( $p < 0.0001$ ,  $n = 27$ ), die Reboxetin erhalten haben ( $p = 0.027$ ,  $n = 7$ ), und die Kombination der beiden Interventionen ( $p < 0.0001$ ,  $n = 7$ ) erhalten haben, exprimierten signifikant mehr P-Akt als diejenigen, die keiner Intervention unterzogen wurden ( $p < 0.0001$ ,  $n = 12$ ). In allen Interventionsgruppen haben Wildtyp Mäuse signifikant mehr P-Akt Immunreaktivität exprimiert als CREB<sup>IR</sup> Mäuse, mit Ausnahme der Kontrollgruppe beider Genotypen, die keiner Intervention unterzogen wurden, also kein körperliches Training absolvierten. In den Gruppen der CREB<sup>IR</sup> Mäusen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der P-Akt Immunreaktivität hinsichtlich aller Interventionen (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 968).

Wegen der großen Anzahl der zu untersuchenden Gruppen (männlich/weiblich, zwei Genotypen, vier Interventionen) und der kleinen Menge der verfügbaren Proben wurden die Proben des Hippocampus jeder Maus einem einzelnen Gel und einem einzelnen Film per Zufallsauswahl zugeteilt, um dadurch die Variabilität zwischen den Filmen zu kontrollieren. Deshalb sind die Spuren der BDNF-Bänder (Abb. 71) und P-Akt Bänder (Abb. 72) und ihren jeweiligen GAPDH Bänder eine Zusammensetzung aus mehreren verschiedenen Western-Filmen. Jedoch vertritt jedes BDNF Band und sein jeweiliges GAPDH Band alle dieselbe hippocampale Probe einer Maus, dieselbe Spur (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 968).

Die gegenständliche Studie prüfte die Hypothese, ob die Erhöhung der Expression von BDNF und die Aktivierung von überlebensunterstützenden Signalmolekülen, welche aus intensivem Lauftraining resultieren, von der Aktivierung von CREB abhängig sind. Unter Verwendung eines Maus-Modells, das gentechnisch so verändert wurde, einen Repressor zu exprimieren, der durch 4-OH-Tamoxifen aktiviert wird, wurde beobachtet, dass die Zelländerungen tatsächlich verhindert werden, wenn die Phosphorylierung von CREB

unterdrückt wird. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die erhöhte Expression von BDNF, die sich aus antidepressiver Kurzzeitbehandlung ergibt, eine Aktivierung von CREB mit einschließt (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 966-968).

Mit Ausnahme von P-CREB wurden die Basiswerte aller Moleküle (Kontrollgruppe), nicht verändert, wenn der CREB Repressor aktiviert war. Diese Genmutation hat eine dramatische Zunahme der BDNF mRNA Expression in allen Gebieten des Hippocampus bei jenen Mäusen verhindert, die das Lauftraining absolvierten oder eine antidepressive Behandlung erhielten. Diese Ergebnisse stimmen mit jenen von Conti et al. (2002; zit. n. Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 968) überein, der gezeigt hat, dass bei CREB defizitären Mäusen die Expression von BDNF als Antwort auf die antidepressive Behandlung nicht erfolgte, was darauf hinwies, dass CREB vor BDNF als Antwort auf eine antidepressive Therapie agiert. Die Ergebnisse von Chen und Russo-Neustadt (2009, S. 968) unterstreichen die Möglichkeit, dass die intrazellulären Änderungen, nicht nur mit antidepressiver Medikation sondern auch mit körperlichem Training assoziiert sind und CREB als zentrales Element mit einschließen.

Für das klinische Interesse ist der zeitliche Rahmen von besonderer Bedeutung. Sechs Stunden ist der Zeitrahmen für eine optimale Aktivierung des CREB Repressors nach der Gabe von Tamoxifen. In dieser Studie wurde die strikte Hemmung der CREB Aktivierung durch die Westernanalyse gewährleistet (Abb. 68 b). Beide Interventionen, körperliches Training und die Verabreichung von Reboxetin haben zu bemerkenswerten Erhöhungen der hippocampalen BDNF mRNA, des BDNF Proteins und der Akt-Phosphorylierung bei Mäusen (Wildtyp) während dieser kurzen Zeitspanne geführt. Die anfängliche Zelländerungen, die mit beiden Interventionen einhergehen, sind ziemlich schnell. Soya et al. (2007; zit. n. Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 969) empfehlen eine Zeitrahmen von weniger als 200 Minuten. Dies steht ganz im Gegensatz zu anfänglichen Berichten über antidepressive Effekte, die eine Behandlung von 2-3 Wochen (einem Zeitrahmen, der für klinische Effekte bei Menschen ähnlich ist) voraussetzen. Im Weiteren ist zu betonen, dass den Mäusen für zwei aufeinander folgende Tage, etwa eine Woche vor der sechs Stunden dauernden Intervention das Laufen ermöglicht wurde. Es ist möglich, dass dieses vorherige Training die molekulare Maschinerie für die BDNF Expression vor der tatsächlichen Intervention geprimt hat (Berchtold et al., 2005; zit. n. Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 969). Es erscheint plausibel, dass eine Erhöhung des BDNF-Signalweges ein erster Schritt von einer Reihe von Schritten hin zu einer verbesserten neuronalen Funktion ist, ähnlich wie der vergrößerte Ausdruck von mit dem Wachstumskegel assoziierten Proteinen, die für erneuerte dendritische Verzweigungen und

synaptische Genesis notwendig sind und mehrere Wochen benötigen kann (Duman & Monteggia, 2006; zit. n. Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 969).

Eine mögliche Einschränkung dieser Studie stellt infolge der äußersten Knappheit an hippocampalem Lysat (Ergebnis des Zellverfalls), der Mangel an P-MAPK Daten dar. Insgesamt war das mittlere Gewicht des linken Hippocampus 25 mg. Obwohl der Prozess der Homogenisierung in einem sehr kleinen Behältnis vorgenommen wurde (0.65 ml Kapazität), wurde eine bedeutende Menge infolge der Homogenisierungsprozesse verloren.

In diesem Maus-Modell mit einem gentechnisch induzierten CREB Repressor, stellt die gegenständliche Studie (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 962) Beweise zur Verfügung, dass die Zunahme der Expression von BDNF und die zelluläre Signalübertragung, die aus körperlichem Training hervorgehen, auch von der Aktivierung dieses zentralen Transkriptionsfaktors CREB abhängig sind. Die Transkription und Expression des hippocampalen BDNF, sowie die Aktivierung von Akt (Proteinkinase B), eines zentralen überlebensnotwendigen Signalmoleküls, wurden im Anschluss an intensives Training, und auch im Anschluss an eine Kurzzeitbehandlung mit dem selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin gemessen. Beide Interventionen führten zu einer signifikanten Zunahme der hippocampalen BDNF mRNA, des BDNF Proteins, und der Akt-Phosphorylierung (sowie CREB-Phosphorylierung) bei Mäusen, deren Genom in einem natürlichen (evolutionären) Zustand, wie er durch die Evolution entstand (Wildtyp), war. Die Aktivierung des CREB Repressors bei mutanten Mäusen verminderte die Phosphorylierung von CREB. Bei mutanten Mäusen, die körperliche Aktivität ausübten und jene, die Reboxetin erhielten verblieben die Resultate aller Interventionen ungefähr auf Ausgangsniveau. Auch bei jener Intervention, die körperliches Training mit der Gabe von Antidepressiva kombinierte, wurde die Erhöhung von BDNF und Phospho-Akt bei mutanten Mäusen verhindert.

Zusammenfassend ergab diese Studie insgesamt, dass die Aktivierung von CREB als wesentlicher Teil des hippocampalen, erhöhenden Mechanismus nicht nur ein Schlüssel-molekül von antidepressiven Therapien, sondern auch ein Schlüssel-molekül der durch Körpertraining aktivierten Zellmaschinerie ist. Außerdem wurde gezeigt, dass einer der zentralen wachstumsunterstützenden Signalwege von BDNF, der PI-3K-Akt Signalweg, ebenso CREB abhängig ist (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 969).

Die durch Körpertraining assoziierten intrazellulären Änderungen, die CREB und BDNF als zentrale Elemente einschließen, erscheinen ebenso wirksam zu sein wie die Gabe von antidepressiven Medikamenten.

### 3.3 Körperliche Aktivität und BDNF – aktuelle Studien am Menschen

In einem Übersichtsartikel von Knaepen et al. (Neuroplasticity - Exercise-Induced Response of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor, 2010, S. 765) resümieren die Autoren, dass körperliche Aktivität bekanntermaßen eine Kaskade von molekularen und zellulären Prozessen induziert, die neuronale Plastizität unterstützen. BDNF ist ein wesentlicher neurotropher Faktor, der auch mit zentralen und peripheren molekularen Prozessen des Metabolismus und der Homöostase eng verbunden sei, und eine entscheidende Rolle in diesen induzierten Mechanismen spielen könnte.

Die Rezension von Knaepen et al. (Knaepen, Goekint, Heyman & Meeusen, 2010, S. 765) stellt eine Übersicht über die bis Juli 2010, aufgrund einer systematisch und kritisch durchgeführten Literatursuche aktuellen Befunde über Effekte der intensiven körperlichen Aktivität und/oder des Trainings auf den neurotrophen Faktor BDNF bei gesunden Menschen und bei Personen mit einer chronischen Krankheit oder Beeinträchtigung zur Verfügung. In die Rezension eingeschlossen wurden Artikel, die Studien am Menschen waren, die peripheres BDNF (Serum und/oder Plasma) und eine akute Trainingsintervention bewertet haben. Es wurden insgesamt 24 Studien, neun randomisierte kontrollierte Studien, eine randomisierte Studie, fünf nicht randomisierte kontrollierte Studien, fünf nicht randomisierte nicht kontrollierte Studien, und vier retrospektive Beobachtungsstudien, analysiert. Neunundsechzig Prozent der Studien an gesunden Personen und 86 % der Studien an Personen mit einer chronischen Krankheit oder Beeinträchtigung, zeigten eine größtenteils vorübergehende Zunahme der Konzentration von Serum BDNF oder Plasma BDNF im Anschluss an aerobes Training. Zwei Studien bezüglich einer einzelnen intensiven Krafttrainingsintervention konnten keinen bedeutenden Einfluss auf die basale BDNF Konzentration zeigen. Bei Studien, die die Effekte der Kraft oder des aeroben Trainings auf BDNF betrachteten, sollte ein Unterschied zwischen Effekten auf die basale BDNF Konzentration und trainingsveranlassten Effekten und Effekten der BDNF-Reaktion im Anschluss an ein intensives Training gemacht werden. Nur drei von zehn Studien mit aeroben Training oder Krafttraining (33 %) haben eine trainingsveranlasste Zunahme in der basalen BDNF Konzentration gefunden. Zwei von sechs Studien (30 %) haben eine signifikant höhere BDNF Antwort unmittelbar auf intensives Training im Zusammenhang mit einem aeroben Trainingsprogramm oder Krafttrainingsprogramm zum Vorschein gebracht. Einige rückblickende Beobachtungsstudien geringer Qualität zeigen, dass untrainierte oder moderat trainierte gesunde Menschen höhere grundlegende BDNF Konzentrationen hatten als hoch trainierte Sportler (Knaepen et al., 2010, S. 765).

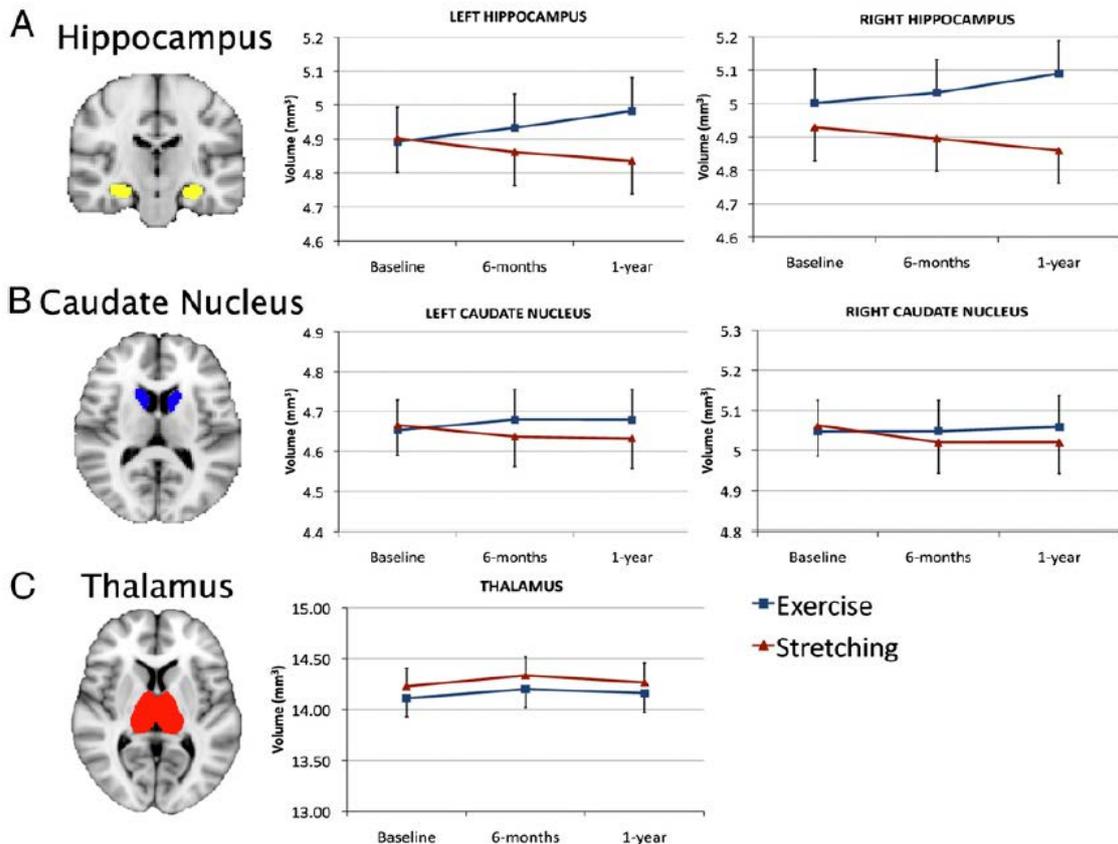
Die verfügbaren Ergebnisse weisen darauf hin, dass intensives aerobes Training, Krafttraining ausgenommen, die grundlegende periphere BDNF Konzentration vergrößert, und, dass diese Wirkung vorübergehend ist. Einigen Studien zeigen, dass das zirkulierende BDNF sowohl in zentralen als auch in peripheren Quellen entsteht. Es kann nur spekuliert werden, aus welchen Hauptgebieten und peripheren Quellen im besonderen zirkulierendes BDNF entsteht, wohin es transportiert wird, und zu welchem Zweck es verwendet und/oder an seinem endgültigen Bestimmungsort eingelagert wird. Keine Studie an gesunden Menschen oder an Personen mit einer chronischen Krankheit oder Beeinträchtigung konnte eine andauernde BDNF Reaktion auf intensives Training oder körperliche Aktivität zeigen und dauerhaft die basale peripherische BDNF Konzentration erhöhen. Scheinbar reguliert körperliche Aktivität und/oder Training temporär die basale BDNF Konzentration und fördert vielleicht auch zelluläre Prozesse von BDNF (Synthese, Abgabe, Absorption und Abbau). Aus dieser Perspektive würden körperliche Aktivität und/oder Training auf eine höhere BDNF Synthese im Anschluss an ein akutes Training im Vergleich zu untrainierten Personen hinauslaufen. Es könnte mehr BDNF in den Blutkreislauf gelangen, um dort effizienter von zentralen und/oder peripheren Gewebe absorbiert zu werden und um eine Kaskade von neurotrophen und neuroprotektiven Effekten zu induzieren (Knaepen et al., 2010, S. 765-766).

### 3.3.1 Körperliches Training vergrößert das hippocampale Volumen und verbessert die Gedächtnisleistung

Rasmussen et al. fanden in einer Studie (2009, S. 1062) heraus, dass sowohl in Ruhe, als auch während körperlicher Aktivität 70 - 80 % des zirkulierenden BDNF aus dem Gehirn stammen.

Die Volumina des hippocampalen und mittleren Temporallappens sind bei fitten Erwachsenen größer und im Weiteren erhöht körperliches Training die hippocampale Hirndurchblutung. Im späten Erwachsenenalter wird der Hippocampus altersbedingt kleiner, dies führt zu verschlechtertem Gedächtnis und erhöhtem Risiko an Demenz zu erkranken (Erickson et al., 2011, S. 3017).

Um das Ausmaß der Modifikation des hippocampalen Volumens, des Serum BDNF und des Raumgedächtnisses durch aerobes Training im späten Erwachsenenalter zu untersuchen, führte Erickson et al. (2011, S. 3017) mit seiner Forschergruppe eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 120 älteren Erwachsenen durch. Die Ergebnisse zeigten, dass aerobes Training das Volumen des vorderen Hippocampus vergrößert, und zur Verbesserungen des Raumgedächtnisses führt (Abb. 73 und Abb. 74).

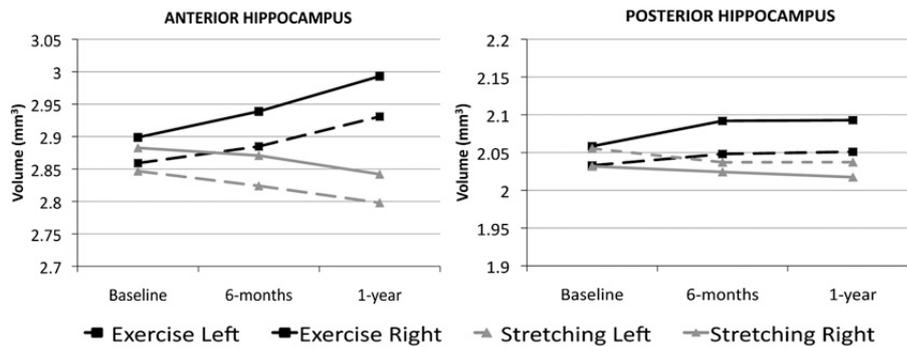


**Abb. 73: Veränderung der Gehirnvolumina durch aerobes Training versus Stretching (Erickson et al., 2011, S. 3019).**

Abbildung 73 (A) zeigt beispielhaft ein hippocampales Segment und die entsprechende grafische Darstellung, die eine Zunahme des hippocampalen Volumens der aeroben Trainingsgruppe, und eine Abnahme des Volumens für die Kontrollgruppe (Stretching) demonstriert. Die Wechselwirkung zwischen Zeitdauer und Gruppe war ( $p < 0.001$ ) sowohl für die rechte als auch für die linke Region signifikant.

Die Volumina des Nucleus caudatus und des Thalamus waren nicht betroffen. Die beispielhafte Abbildung des Nucleus caudatus und die dazugehörigen Diagramme (Abb. 73 B) zeigen die Veränderungen des Volumens für beide Gruppen. Obwohl in der Übungsgruppe die altersbedingte Abnahme vermindert wurde, war sie nicht signifikant (beide  $p > 0.10$ ). Auch das exemplarische Segment des Thalamus und das Diagramm (Abb. 73 C) bilden die nicht signifikanten Volumensveränderungen für beide Gruppen ab. Dies legt dar, dass körperliches Training nicht alle Gehirngebiete gleichermaßen beeinflusst (Erickson et al., 2011, S. 3019).

Auch die Veränderungen der Gehirnvolumina im anterioren und posterioren Hippocampus sind unterschiedlich.



**Abb. 74:** Veränderung der Gehirnvolumina im anterioren und posterioren Hippocampus (Erickson et al., 2011, S. 3019).

Die Trainingsgruppe zeigte eine selektive Zunahme im anterioren Hippocampus während im posterioren Hippocampus keine signifikanten Unterschiede erkennbar sind (Abb. 74). Neurone des vorderen Hippocampus werden teilweise mit dem Erwerb des räumlichen Gedächtnisses assoziiert. Die detaillierten Ergebnisse, Mittelwerte und Standardabweichungen zeigt Tabelle 3.

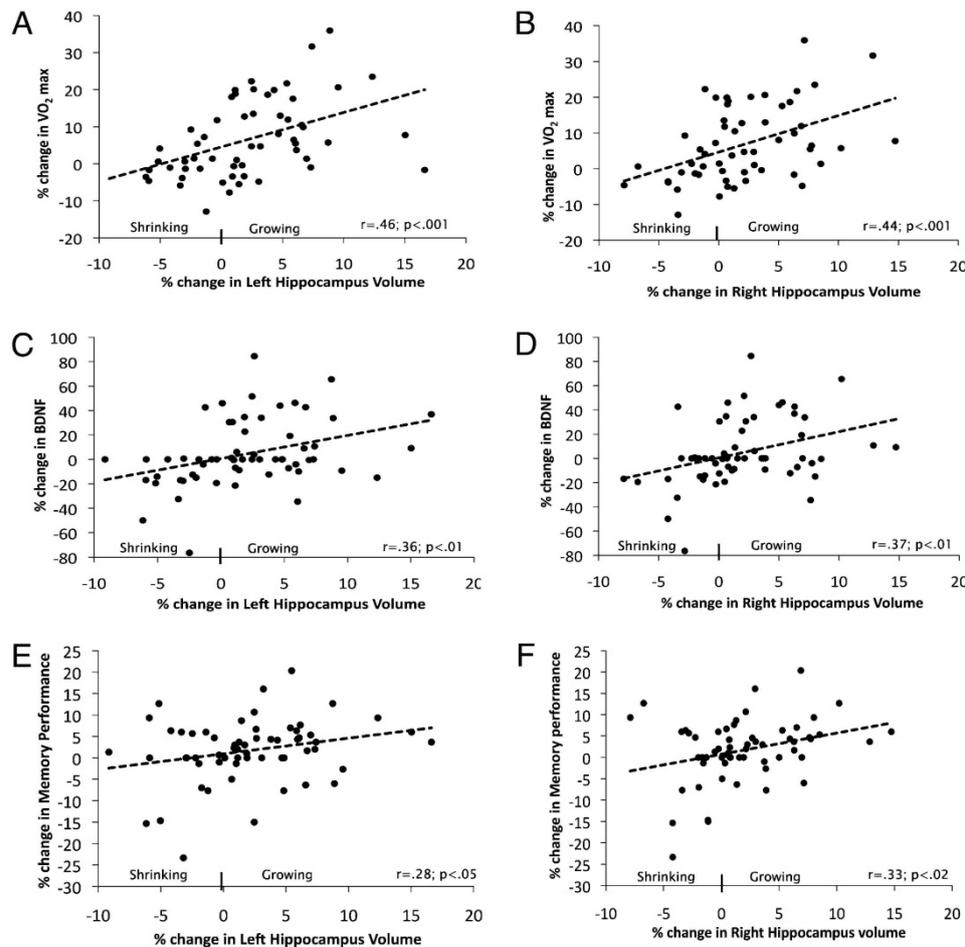
**Tab. 3:** Mittelwerte und Standardabweichung beider Gruppen zu den drei Meßzeitpunkten

Variable	Aerobic exercise group			Stretching control group		
	Baseline	6 mo	After intervention	Baseline	6 mo	After intervention
VO <sub>2</sub> max	21.36 (4.71)	22.25 (4.66)	22.61 (4.84)	21.75 (4.87)	21.87 (5.07)	21.87 (4.93)
L hippocampus	4.89 (0.74)	4.93 (0.71)	4.98 (0.69)	4.90 (0.80)	4.86 (0.80)	4.83 (0.80)
R hippocampus	5.00 (0.67)	5.03 (0.63)	5.09 (0.63)	4.92 (0.80)	4.89 (0.83)	4.86 (0.82)
L anterior hippocampus	2.86 (0.42)	2.88 (0.41)	2.93 (0.40)	2.84 (0.48)	2.82 (0.48)	2.78 (0.46)
R anterior hippocampus	2.90 (0.40)	2.93 (0.38)	2.99 (0.38)	2.88 (0.48)	2.87 (0.48)	2.84 (0.49)
L posterior hippocampus	2.03 (0.34)	2.04 (0.31)	2.05 (0.30)	2.05 (0.33)	2.03 (0.34)	2.03 (0.37)
R posterior hippocampus	2.05 (0.30)	2.09 (0.27)	2.09 (0.27)	2.03 (0.35)	2.02 (0.37)	2.01 (0.34)
L caudate nucleus	4.65 (0.57)	4.68 (0.57)	4.67 (0.57)	4.66 (0.57)	4.63 (0.51)	4.63 (0.51)
R caudate nucleus	5.04 (0.54)	5.04 (0.52)	5.05 (0.56)	5.06 (0.56)	5.02 (0.57)	5.02 (0.56)
Thalamus	14.11 (1.28)	14.20 (1.32)	14.16 (1.36)	14.22 (1.41)	14.33 (1.36)	14.26 (1.41)
BDNF	21.32 (9.32)	—	23.77 (8.04)	23.41 (9.67)	—	24.04 (10.83)
Accuracy (%)	85.9 (8.2)	84.1 (17.1)	88.2 (7.1)	82.3 (9.9)	82.5 (15.8)	86.0 (8.2)

VO<sub>2</sub> max was measured as ml/kg per min. Brain volumes were measured as cm<sup>3</sup>. BDNF was measured as pg/mL. L, left; R, right.

Quelle: (Erickson et al., 2011, S. 3018)

Körperliches Training vergrößerte das hippocampale Volumen um 2 % und kehrte effektiv die altersbedingte Abnahme des Volumens um 1 bis 2 Jahre um (Erickson et al., 2011, S. 3017). Weiterhin demonstriert Abbildung 75, dass das vergrößerte hippocampale Volumen mit der prozentuellen Veränderung der VO<sub>2max</sub>, Serum BDNF und der Gedächtnisleistung assoziiert ist. Weil die aerobe Trainingsgruppe die Gruppe war, bei der sich eine Zunahme des Volumens im Zusammenhang mit der Intervention zeigte, betreffen alle Streudiagramme nur die aerobe Trainingsgruppe.



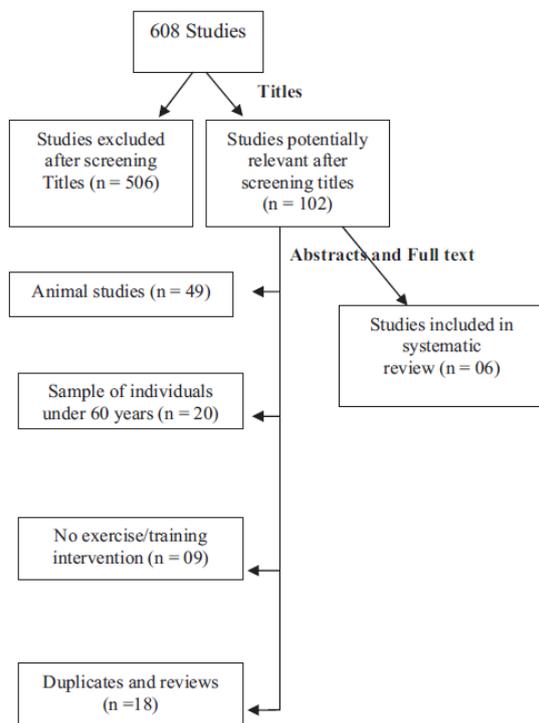
**Abb. 75: Korrelation zwischen prozentueller Zunahme des hippocampalen Volumens und prozentueller Zunahme von  $VO_{2max}$ , Serum BDNF und Gedächtnisleistung (Erickson et al., 2011, S. 3020).**

Die Diagramme von Abbildung 75 (A und B) zeigen die Zusammenhänge zwischen der prozentuellen Änderung jeweils des linken und rechten hippocampalen Volumens und der prozentuellen Änderung des aeroben Fitnesslevels ( $VO_{2max}$ ) nach der Intervention (basierend auf Grundniveau). Abbildung 75 (C und D) die Zusammenhänge zwischen den prozentuellen Änderungen des linken und rechten hippocampalen Volumens und den prozentuellen Änderungen der BDNF Niveaus. Die Änderung des hippocampalen Volumens ist mit einer Änderung der Serum BDNF Konzentration assoziiert. Schließlich zeigen Abbildung 75 (E und F) die Scatterplots der prozentuellen Änderungen des linken und rechten hippocampalen Volumens und der prozentuellen Änderung der Gedächtnisleistung (Erickson et al., 2011, S. 3020).

Das hippocampale Volumen nahm in der Kontrollgruppe ab. Diese theoretisch wichtigen Ergebnisse zeigen an, dass aerobes Training den hippocampalen Verlust des Volumens im späten Erwachsenenalter wirksam umkehren kann, und dies von einer verbesserten Speicherfunktion des Gedächtnisses begleitet wird (Erickson et al., 2011, S. 3017).

### 3.3.2 Körperliche Aktivität erhöht periphers BDNF bei älteren Erwachsenen

Das Ziel einer aktuellen systematische Rezension (2. Juni 2012) von Coelho et al. (2012, S. 1) war, Befunde, die die Wirkung der körperlichen Aktivität auf das periphere BDNF Niveau bei älteren Erwachsenen zum Inhalt hatten, auszuwerten. Die Autoren analysierten 608 Studien im Zeitraum von 1990 bis 2011 in verschiedenen Datenbanken unter Verwendung von bestimmten Schlüsselbegriffen. Ausgewählt wurden jene Artikel, die den Zusammenhang von körperlicher Aktivität an Erwachsenen im fortgeschrittenen Lebensalter mit peripherem Serum BDNF und/oder Plasma BDNF untersucht und bewertet haben (Abb. 76).



**Abb. 76: Auswahlverfahren der systematischen Rezension (Coelho et al., 2012, S. 2).**

In die Zusammenschau eingeschlossen wurden insgesamt sechs Studien, fünf randomisierte, kontrollierte Studien und ein randomisierte, nicht kontrollierte Studie. Die Ergebnisse von fünf der insgesamt sechs Studien zeigten eine signifikant höhere BDNF Antwort auf intensives aerobes Training und auf aerobes Training oder Krafttraining bei gesunden älteren Erwachsenen oder bei älteren Erwachsenen mit verschiedenen Pathologien (Tab. 4). Die Autoren konnten keine Feststellung hinsichtlich eines bestimmten Trainingsprotokolls und einer zu empfehlenden Trainingsintensität erlangen, welche erforderlich ist, um eine Zunahme des BDNF Niveaus zu bewirken. Es erscheint jedoch körperliches Training moderater Intensität bei Erwachsenen im fortgeschrittenen Alter bezüglich einer Erhöhung des BDNF Niveaus wirksamer zu sein.

Tab. 4: Charakteristiken der Studien, die Effekte des körperlichen Trainings bei älteren Menschen auf periphere BDNF Pegel untersucht haben

Study (year)	Study design	Sample characterization	Evaluation			Physical exercise (acute or chronic)	Results
			BDNF: sample/ analysis kit	Neuropsychological	Motor		
Coelho et al. (2011)	RT	n=20 older women (10 no-frail and 10 pre-frail); 71.0 years	Plasma/ELISA	M.MSE and GDS	Isokinetic dynamometer (used to assess the muscle strength of the quadriceps and hamstring groups); TUG	Resistance-training: program of knee extensors and flexors; 10 week, 3 times per week, 60 min; 3 sets of 8 repetitions (75% of the 1RM)	Increased of BDNF (pre: 353.3 ± 300.4 pg/ml; post: 583.5 ± 351.7 pg/ml); (increase in functional mobility – TUG)
Erickson et al. (2011)	RCT	n=120 elderly subjects; 66.0 years	Serum/ELISA	Spatial memory paradigm	VO <sub>2 max</sub>	(1) Aerobic exercise (treadmill): 50–60% of HR reserve (1–7 weeks) 60–75% FHR reserve (remainder of the program) (intervention group – IG) (2) Stretching exercise (control group – CG) 1year, 7 times per week, 40min	Increased of BDNF (pre: 21.3 ± 9.3 ng/ml; post: 23.8 ± 8.0 ng/ml); improved cognitive functions and VO <sub>2 max</sub> – IG Maintenance of BDNF – CG
Ruscheweyh et al. (2011)	RCT	n=62 elderly subjects; 60.2 years	Serum/ELISA	Episodic memory performance (auditory verbal learning test)	Lactate step test	(1) Aerobic exercise (nordic walking): 50–60% of maximal exertion (2) Gymnastics 30–40% of maximal exertion 6 months, 3 sessions per week, 50 min	Increased (trend) of BDNF and improve of memory performance in interventions groups. Control group: maintenance of BDNF
Baker, Frank, et al. (2010)	RCT	n=29 patients with MCI; 70.0 years	Plasma/ELISA	Symbol-digit modalities, verbal fluency, stroop, trails B, task switching, story recall, and list learning	Fitness cardiorespiratory (VO <sub>2</sub> peak, treadmill grade, treadmill time to exhaustion)	(1) Aerobic exercise (treadmill, stationary bicycle, or elliptical trainer): 75–85% of HR reserve (intervention group – IG); (2) Stretching exercise (control group – CG): below 50% of HR reserve 6 months, 4 times per week, 45–60 min	Increased of BDNF in men patients and decreased of BDNF in women – IG; Improved cognitive functions and fitness cardiorespiratory – IG.
Baker, Cross, et al. (2010)	RCT	n=28 elderly subjects with glucose tolerance criteria for pre-diabetes or newly diagnosed; 70.0 years	Plasma/ELISA		Fitness cardiorespiratory (VO <sub>2</sub> peak, treadmill grade, treadmill time to exhaustion)	(1) Aerobic exercise (treadmill, stationary bicycle, or elliptical trainer 75–85% of HR reserve (intervention group); (2) Stretching exercise (control group): below 50% of HR reserve 6 months, 4 times per week, 45–60 min	Intervention group: maintenance of BDNF and improved cognitive functions and fitness cardiorespiratory Control group: maintenance of BDNF
Laske et al. (2010)	RCT	n=55 elderly subjects (35 patients with MD and 20 healthy controls) 60.0 years	Serum/ELISA	HAMD, MEEM and Dem Tect	Level of physical activity was assessed by the HPA (habitual physical activity) W <sub>max</sub> /kg VO <sub>2 max</sub>	Acute aerobic exercise (treadmill): incremental exercise test	Increased of BDNF (pre: 24.4 ± 6.1 ng/ml; post: 28.5 ± 7.3 ng/ml) in patients with MD; maintenance of the BDNF in healthy controls

RT, randomized non-controlled trial; RCT, randomized controlled trial; M.MSE, mini-mental status examination; HAMD, Hamilton Rating Scale for Depression; TUG, time up and go; HR, heart rate; MD, major depression.

Quelle: Coelho et al. (2012, S. 4)

### 3.3.3 Training wirkt altersbedingtem hippocampalen Funktionsverlust entgegen

In einer ebenfalls sehr aktuellen, umfassenden Rezension (22. Juni 2012) von Intlekofer und Cotman (2012, S. 1-9) fassen die Autoren relevante wissenschaftliche Erkenntnisse im Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität unter verschiedenen Aspekten, wie: „körperliches Training fördert im zunehmenden Alter die Gehirngesundheit“, „körperliches Training verbessert Lernen und Gedächtnis bei mutanten AD-Mäusen“, „Tau-Protein und A $\beta$  Pathologie“, „trainingsveranlasste Neurotrophine und Wachstumsfaktoren“, „oxidative Kapazität und Energiemetabolismus“, „Modulation des Immunsystems“ und „Apolipoprotein  $\epsilon$ 4“, sehr ausführlich zusammen.

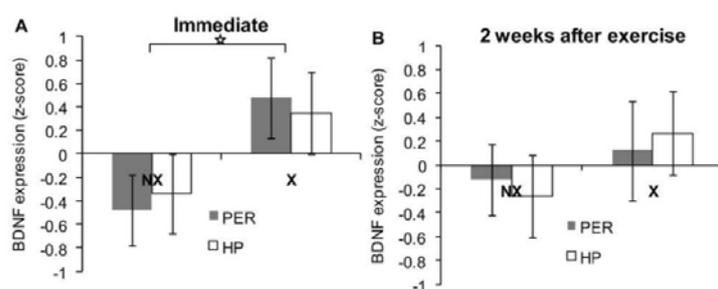
Wesentliche Befunde zeigen, so Intlekofer und Cotman (2012, S. 1), dass körperliche Aktivität Lernen und Gedächtnis bei Menschen jeden Alters einschließlich jener Personen, die unter kognitiven Defiziten leiden, verbessert. Die Mechanismen, die diesem Vorteil unterliegen, sind an Tiermodellen, einschließlich transgenerischer Mausmodelle (Alzheimer-Krankheit), erforscht worden. Die anwachsende Zahl an Studien zeigt, dass körperliche Aktivität die hippocampale Funktion durch die verstärkte Expression von BDNF und die Expression anderer Wachstumsfaktoren fördert und dadurch Neurogenese, Angiogenese und synaptischen Plastizität bewirkt werden. Zusätzlich wurde in mehreren Studien erforscht, dass körperliche Aktivität den mit Alter assoziierten und mit Alzheimerkrankheit assoziierten Einbußen in Mitochondrien assoziierten Systemen und Immunsystemen funktionell entgegenwirkt. Eine anwachsende Zahl an Evidenz weist weiter darauf hin, dass Trainingsinterventionen potenziell pathologische Eigenschaften im Zusammenhang mit Alzheimer-Krankheit reduzieren können. Studien an Tieren und Menschen lassen erkennen, dass körperliche Aktivität einen starken Stimulus zur Verfügung stellt, der die molekularen Veränderungen, die dem progressiven Verlust der hippocampalen Funktion im fortgeschrittenen Erwachsenenalter und der Alzheimerkrankheit unterliegen, ausgleichen kann.

Körperliches Training ist, wie Intlekofer und Cotman (2012, S. 6) ausführen, eine aufstrebende therapeutische Strategie, die die Funktion von Mitochondrien und Immunsystem verbessert und die neuronale Degeneration, die zunehmendem Alter und der Alzheimer-Krankheit innewohnt, lindern kann. Durch das Induzieren von neurotrophen Faktoren und von Wachstumsfaktoren, die Neuroplastizität erhöhen, kann körperliche Aktivität die hippocampale Funktion bis zu einem gewissen Grad sogar bei fortschreitendem Alter und Krankheit signifikant verbessern. Durch die Verbesserung multipler Wirkungsbereiche der Gehirngesundheit ist körperliche Aktivität eine wirksame therapeutische Strategie, die vielfache Vorteile für kognitive Funktionen hervorbringt.

### 3.3.4 Differenzielle Effekte während der Adoleszenz und im Erwachsenenalter

Die beiden zuvor zitierten umfassenden Rezensionen von Coelho et al. (2012), und Intlekofer und Cotman (2012), stellen ausführlich evidente Erkenntnisse der multiplen Wirkweisen von körperlichem Training bei Menschen im fortgeschrittenen Erwachsenenalter bereit. Einen Hinweis, ob Prozesse in früheren Entwicklungsstadien möglicherweise einer anderen Kinetik unterliegen, gibt die Studie von Hopkins, Nitecki und Bucci (2011).

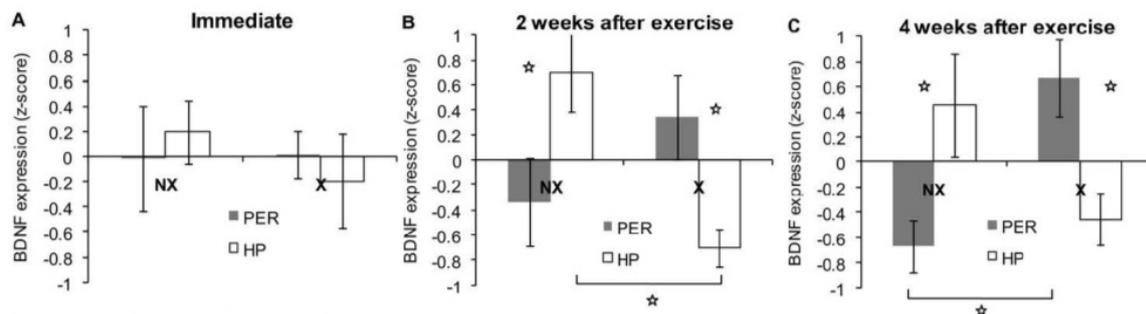
Es sei bestens bekannt, dass physisches Training hippocampal abhängige Formen des Lernens und Gedächtnisses bei Labortieren verstärken kann, und, dass die Zunahmen mit der hippocampalen Plastizität (BDNF mRNA, BDNF Protein, Neurogenesis, Langzeit-Potenzierung) im Einklang stehen, so Hopkins et al. (2011, S. 84). Jedoch seien wenige Befunde der Effekte des körperlichen Trainings auf Lern- und Gedächtnisinhalte evident, die nicht mit dem räumlichen Gedächtnis in Zusammenhang stehen. Außerdem gäbe es wenige Studien über die Dauer der Effekte von körperlichem Training auf das Verhalten oder die Plastizität. Weiter hätten nur einige Studien die Effekte des körperlichen Trainings im Erwachsenenalter mit jenen der Adoleszenz verglichen. Während der Adoleszenz ist ein Maximum der neuronalen Plastizität zu beobachten, körperliches Training könnte sohin nutzbringend auf verschiedene Muster von neurobiologischen Effekten und Verhaltenseffekten hinauslaufen. Um diese Lücke zu schließen verglichen Hopkins et al. (2011, S. 84) die Effekte eines 4-wöchigen freiwilligen körperliche Trainings (Laufrad) während des Erwachsenenalters und der Adoleszenz auf die Wiedererkennungsleistung von neuen Objekten und auf die BDNF Levels des perirhinalen, im Bereich des medialen Temporal-lappens liegenden, Cortex und des Hippocampus (PER und HP). Das Trainieren während des Erwachsenenalters hatte sofort nach dem 4-wöchigen Training das Gedächtnis für die Rekognition von Gegenständen verbessert. Dies war von vergrößerten BDNF Levels im perirhinalen Cortex und im Hippocampus begleitet. Eine nochmalige Testung zwei Wochen nach Beendigung des Trainings zeigte, dass die Effekte des Trainings auf die Wiedererkennungsleistung von Objekten und die BDNF Levels nicht bestehen blieben (Hopkins et al., S. 84).



**Abb. 77: BDNF Protein-Niveaus im perirhinal Cortex (PER) und Hippocampus (HP) im Experiment mit Ratten im Erwachsenenalter (Hopkins, Nitecki & Bucci, 2011, S. 88).**

Abbildung 77 zeigt, dass die BDNF Levels im perirhinalen Cortex (PER) und im Hippocampus (HP) sofort nach dem 4-wöchigen Training der erwachsenen Tiere (X) im Vergleich zur nicht trainierten Kontrollgruppe (NX) relativ höher waren (Abb. 77 A), aber, dass diese Effekte zwei Wochen nachdem das Training geendet hatte (Abb. 77 B) wieder verloren gingen (Hopkins et al., 2011, S. 88).

Das Trainieren während der Adoleszenz zeigte ein sehr divergierendes Muster von Effekten. Erstens konnten sowohl die trainierten als auch die nicht trainierten Ratten sofort, nachdem das Trainingsprogramm geendet hatte, zwischen neuartigen und vertrauten Gegenständen unterscheiden, und außerdem zeigten sich keine Gruppenunterschiede in den BDNF Levels. Zweitens konnten die jugendlichen Ratten der Interventionsgruppe sowohl zwei Wochen, als auch vier Wochen später, zwischen neuartigen und vertrauten Gegenständen unterscheiden, während die Kontrollgruppe das nicht konnte. Außerdem zeigte sich bei der Interventionsgruppe ein höheres Niveau von BDNF im perirhinalen Cortex im Vergleich zum Hippocampus, während das Gegenteil bei den nicht trainierten Ratten der Fall war (Hopkins et al., 2011, S. 84).



**Abb. 78: BDNF Protein im perirhinalen Cortex (PER) und Hippocampus (HP) bei jugendlichen Ratten (Hopkins et al., 2011, S. 90).**

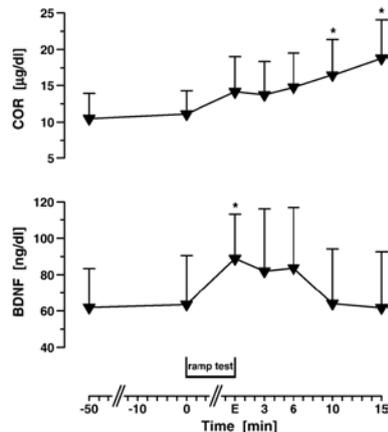
Abbildung 78 demonstriert, dass sofort nach der 4-wöchigen Trainingsperiode (Abb. 78 A) sich kein Unterschied bei den BDNF Levels zwischen den nicht trainierten jugendlichen Ratten (NX) und den trainierten jugendlichen Ratten (X), ergab. Zwei und vier Wochen, nachdem das Training endete (Abb. 78 B und C), hatten die Ratten, die trainierten, höhere BDNF Levels im perirhinalen Cortex (PER) im Vergleich zum Hippocampus (HP). Im Gegensatz dazu waren in der Kontrollgruppe der nicht trainierten Ratten die BDNF Levels im Hippocampus im Vergleich zum perirhinalen Cortex höher (Hopkins et al., 2011, S. 90).

Diese Ergebnisse offenbaren eine neue Wechselwirkung zwischen körperlichem Training, Gehirnentwicklung und den mittleren Schläfenlappen-Speichersystemen (Hopkins et al., 2011, S. 84).

Gestützt auf vorhandene Daten, die sich auf das Verständnis konzentrieren, wie trainingsveranlasste Veränderungen der Neurobiologie zu kognitiven Verbesserungen führen, wurde von Hopkins et al. ein Modell entwickelt, bei dem körperliches Training keine speziellen corticalen Prozesse und Signalwege der neuronalen Plastizität vorbereitet (primt). Dies würde in Gehirngebieten, die während einer gegebenen Erfahrung aktiviert sind, effektiv die saliente Lernschwelle senken. Während die kognitive Verbesserung im Erwachsenenalter nach dem stattgefundenen Training ziemlich vergänglich zu sein scheint, weisen die Daten dieser Studie darauf hin, dass während der Adoleszenz die Effekte der Neuroplastizität anhaltende funktionelle Folgen haben können. Außerdem stellen sie Beweise zur Verfügung, die die Idee unterstützen, dass während der Adoleszenz vom perirhinalen Cortex abhängige kognitive Prozesse eine größere Rolle für zukünftiges Verhalten spielen könnten, mit einer allmählichen Verschiebung zu einer hippocampal gesteuerten Speicher- und Gedächtnisbildung im Erwachsenenalter (Hopkins et al., 2011, S. 92).

Wie bereits einleitend erwähnt zeigen die zitierten Rezensionen von Coelho et al. (2012) und Intlekofer und Cotman (2012), dass körperliches Training positive Effekte auf die Expression von BDNF hauptsächlich bei Menschen im fortgeschrittenen Lebensalter hat. Nur wenige Studien untersuchten Effekte bei Personen im frühen Erwachsenenalter. Die Zusammenschau von Knaepen et al. (2010, S. 774) zog verschiedene Populationen, allgemeine Bevölkerungsschichten, Studenten, Athleten, Athleten mit Rückenmarksverletzungen, Menschen mit Depressionen, kognitiven Beeinträchtigungen und Multipler Sklerose mit ein. Das durchschnittliche Alter erstreckte sich von etwa 21 Jahren bis zu 70 Jahren, keine einzige Studie betraf Kinder oder Jugendliche. Eine dieser, in der Übersichtsarbeit von Knaepen et al. rezierten Studien, führte die Forschergruppe von Rojas Vega et al. (2006) an acht gesunden Athleten im Alter von 24,6 Jahren ( $\pm 1,3$ ) durch. Es wurde die Wirkung einer kurzen aeroben Belastung, gefolgt von einem rampenförmigen Ausbelastungstest (25 Watt, 30 Sekunden) am Ergometer auf die Konzentration von BDNF, Cortisol und auf einige andere Parameter untersucht. Die Blutproben wurden in Ruhe, nach 10 Minuten Aufwärmen, sofort nach der Ausbelastung, und 3, 6, 10 und 15 Minuten nach dem Beenden des Belastungstests genommen. Laktat und einige andere physiologische Kenngrößen wurden analysiert. Die Pegel von Laktat, Serum BDNF und Cortisol veränderten sich während der Aufwärmphase nicht. Die Laktatkonzentration erhöhte sich signifikant am Ende des Ausbelastungstests und während der Wiederherstellungsphase. Die Serum BDNF Konzentration vergrößerte sich signifikant zum Zeitpunkt der maximalen Erschöpfung ( $p < 0.05$ ), während keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Ruhewerten und denjenigen während der Wiederherstellungsperiode

gefunden wurden. Die Cortisolkonzentrationen erhöhten sich signifikant ( $p < 0.05$ ) zehn und fünfzehn Minuten nach der Ausbelastung (Abb. 79).



**Abb. 79: Rampenförmiger Ausbelastungstest und Serum BDNF und Cortisol (Rojas Vega et al., 2007, S. 175).**

Die Grafik von Abbildung 79 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung von Serum Cortisol (COR) und BDNF in Ruhe (-50), nach einer Aufwärmphase (0), zum Zeitpunkt der Erschöpfung nach einem rampenförmigen Ausbelastungstest (Zeitpunkt E) sowie während der Regenerationsphase (Minute 3, 6, 10, 15). Die signifikanten Unterschiede ( $p < 0.05$ ) im Vergleich zum Zeitpunkt -50 sind mit einem Sternchen gekennzeichnet (Rojas Vega et al., 2007, S. 175).

Diese Studie von Rojas Vega et al. (2006, S. 59) war die erste am Menschen die demonstriert, dass im Gegensatz zu einer kurzen aeroben Belastung sofort nach einer kurzen intensiven Ausbelastung bis zur Erschöpfung, eine vorübergehende Steigerung der Serum BDNF Konzentration erfolgt. Die kurzfristigen Reaktionen von Serum BDNF und Cortisol sind unterschiedlich, die Konzentration von BDNF kehrt früher zum Ausgangswert zurück als Cortisol.

### 3.3.5 Bidirektionale Wechselwirkung zwischen ZNS und BDNF Isoformen

Ebenfalls an gesunden männlichen Studenten im Alter von ungefähr 22 Jahren ( $\pm 0,6$ ) wurde die Studie von Brunelli et al. (Acute Exercise Modulates BDNF and pro-BDNF Protein Content in Immune Cells, 2012) durchgeführt.

Brunelli et al. (2012, S. 5) stellten die Hypothese auf, dass in einem Verhalten das von trainingsveranlasstem, physiologischem Stress abhängig ist, die Produktion von PBMCs (peripheral blood mononuclear cells), die Sekretion von BDNF Isoformen mit autokrinen und/oder parakrinen Effekten, die Ausprägung von stressinduzierten Proteinen, sowie vermutlich die Produktion von BDNF Teil einer systemischen Antwort im Anschluss an intensives Training sein könnte, die wahrscheinlich nicht nur das zentrale Nervensystem

einschließt, sondern auch verschiedene andere Systeme wie zum Beispiel das Immunsystem.

Der Zweck der Studie war, physiologischen Stress, der durch zwei standardisierte Interventionen des intensiven Trainings induziert wurde, zu untersuchen. Erstens durch eine Ausbelastungsergometrie bis zur Erschöpfung (MAX) und zweitens durch eine Intervention moderater Intensität an der individuellen anaeroben Schwelle (IAT). Um solche trainingsveranlassten modulatorischen Effekte zu kontrollieren, haben Brunelli et al. (2012, S. 3), den Ausdruck von BDNF Isoformen (pro-BDNF und mature BDNF) in PBMCs, den wenig affinen Rezeptor  $p75^{\text{NTR}}$ , stressveranlasste Proteine (Alpha-B-crystallin, Hsp27, Hsp70, Hsp90, und Bcl-xL), Plasma- und/oder Serumkonzentration proinflammatorischer und antiinflammatorischer Cytokine, BDNF, Cortisol, Wachstumsfaktoren und mobilisierte Leukozyten bewertet.

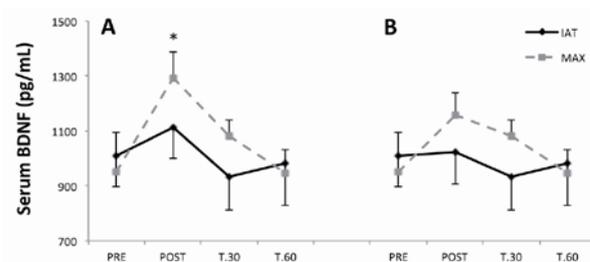


Abb. 80: Serum BDNF Pegel als Reaktion auf MAX und IAT Interventionen (Brunelli et al., 2012, S. 30).

Abbildung 80 demonstriert die Analyse des Serum-BDNF Niveaus als Reaktion auf die MAX und IAT Interventionsprotokolle vor (A) und nach (B) Korrektur durch Verschiebung des Plasmavolumens. Die Werte repräsentieren die Mittelwerte  $\pm$  SE ( $n = 10$ ). Das Sternchen (\*) kennzeichnet die Signifikanz ( $p < 0.05$ ) im Vergleich zu PRE für diese Interventionsgruppe.

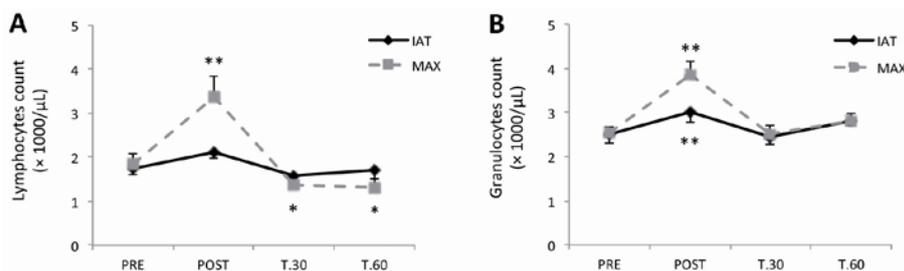
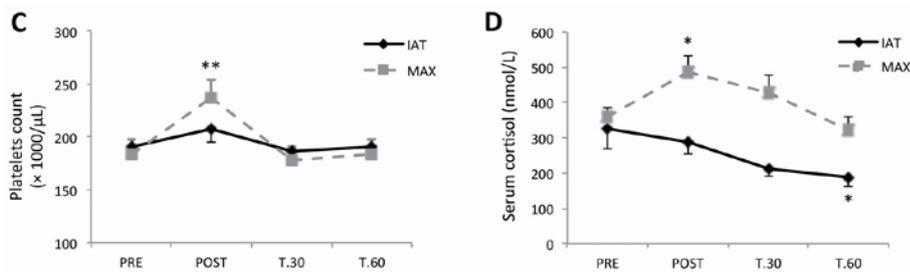


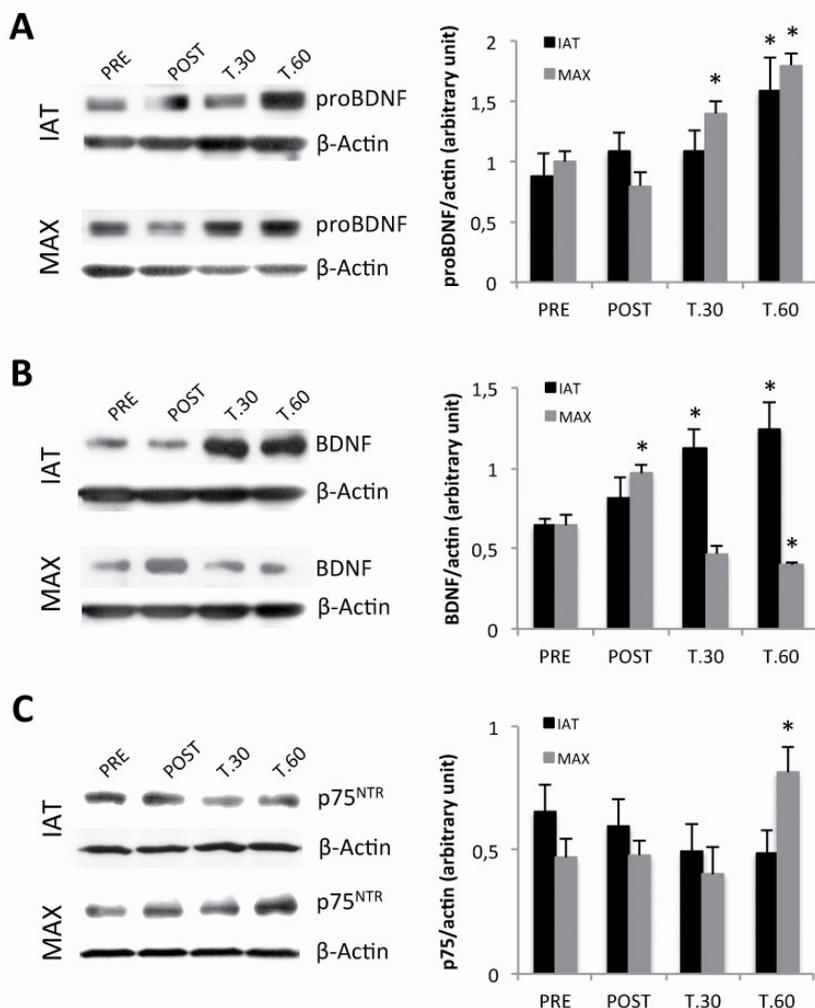
Abb. 81: Modulation von zirkulierenden Lymphozyten und Granulozyten (Brunelli et al., 2012, S. 29).

Abbildung 81 und 82 zeigen Änderungen der Pegel von zirkulierenden Lymphozyten (A), Granulozyten (B), Thrombozyten (C), und Serum Cortisol (D) als Antwort auf MAX und IAT Interventionsprotokolle versus PRE. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte  $\pm$  SE der Werte von zehn Probanden. Ein Sternchen (\*) kennzeichnet Signifikanz ( $p < 0.05$ ) versus PRE, zwei Sternchen (\*\*) kennzeichnen hohe Signifikanz ( $p < 0.01$ ) versus PRE.



**Abb. 82: Modulation von zirkulierenden Thrombozyten und Serum Cortisol (Brunelli et al., 2012, S. 29).**

Abbildung 83 legt die Veränderungen von pro-BDNF (A), BDNF (B) und p75<sup>NTR</sup> (C) Proteinen in PBMCs durch MAX und IAT-Interventionen dar. Die Expression wurde als Verhältnis zwischen der optischen Dichte des Markerproteins und von  $\beta$ -Actin gemessen. Die Abbildungen jeweils links zeigen die Ergebnisse des Westernblots von demselben repräsentativen Probanden, während die Histogramme die Mittelwerte  $\pm$  SE (n = 10) darstellen.



**Abb. 83: Modifikationen von pro-BDNF, BDNF und p75<sup>NTR</sup> in PBMCs (Brunelli et al., 2012, S. 32).**

Es zeigten sich signifikante Unterschiede innerhalb derselben Interventionsgruppe im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten. Signifikante Werte (versus PRE, p < 0.05) sind mit einem Sternchen (\*) gekennzeichnet (Brunelli et al., 2012, S. 28).

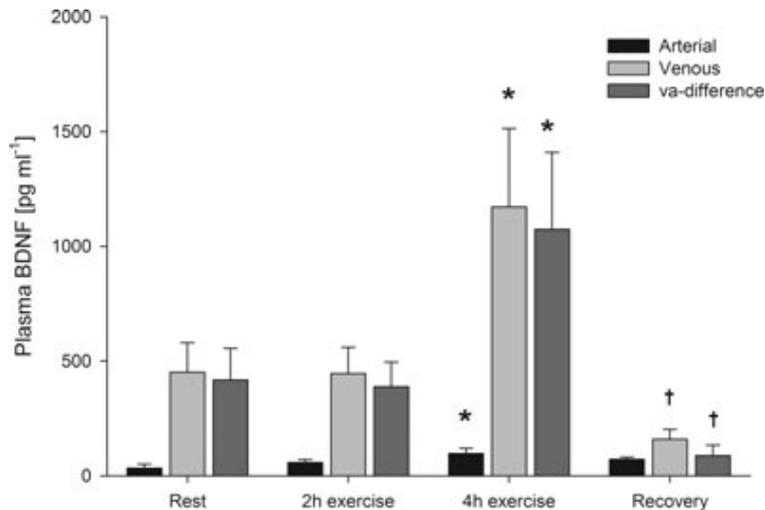
Ein wichtiger Befund ist demnach, dass beide Interventionen des intensiven Trainings den Anteil von BDNF Isoformen innerhalb von PBMCs geregelt haben, was gewissermaßen mit dem aufgebotenen physiologischen Stress verbunden war. Während pro-BDNF sowohl nach MAX Protokollen als auch IAT Protokollen zugenommen hat, zeigte sich die Kinetik bei BDNF von der Trainingsintervention abhängig: MAX hat eine 54 % Proteinzunahme sofort nach der körperlichen Ausbelastung veranlasst, die in einer signifikanten Reduktion 60 Minuten nach dem Ende der Intervention mündete und um 38 % tiefer im Vergleich zum Ausgangsniveau lag. Anders bei dem IAT Protokoll. Hier erhöhte sich das BDNF Niveau auf 75 % basierend auf Ausgangsniveau auch während der Regenerationsphase. Alle physiologischen Meßgrößen, wie der p75<sup>NTR</sup> Rezeptor und die durch Stress indizierbaren Proteine wurden in den zwei Interventionsbedingungen unterschiedlich geregelt (Brunelli, et al., 2012, S. 3).

Diese Daten haben die Hypothese unterstützt, dass PBMCs BDNF Isoforme produzieren, sowie die Proteine p75<sup>NTR</sup>, Bcl-xL, Hsp90, Hsp27 und Alpha-B-crystallin modulieren, und zwar als Teil einer physiologischen Stressantwort, die durch intensives körperliches Training induziert wurde und sohin ein neues Beispiel der bidirektionalen Wechselwirkung zwischen Nervensystem und Immunsystem offerieren (Brunelli et al., 2012, S. 3).

### 3.3.6 Freisetzung von BDNF während körperlichen Trainings

Schon im Vorfeld untersuchte eine Studie aus dem Jahre 2009 an gesunden Probanden im Alter von 22 bis 40 Jahren, den Anteil der Expression von BDNF Plasma des menschlichen Gehirns in Ruhe und während eines anhaltenden Ganzkörpertrainings (Rudern) durch das Messen der arteriellen BDNF Plasma Werte (Arteria radialis), der venösen BDNF Plasma Werte (Vena jugularis interna) und der arteriellen-venösen BDNF Plasma Differenzwerte. Die Forscher prüften die Hypothese, ob der Anteil des BDNF des menschlichen Gehirns während eines körperlichen Trainings progressiv zunimmt (Rasmussen et al., 2009, S. 1063).

Abbildung 84 stellt die arterielle, venöse und venös-arterielle Differenz des Gehirns für BDNF vor, während und eine Stunde nach körperlichem Training (insgesamt 4 Stunden Rudern) dar. Es sind die Mittelwerte von insgesamt 8 Probanden (das Sternchen kennzeichnet die Signifikanz  $p < 0.05$  im Vergleich zu den Ruhewerten; das Kreuzchen die Signifikanz  $p < 0.05$  der Ruhewerte im Vergleich zu den Werten während des Trainings). Die Werte infolge des Trainings wurden auf das zwei- bis dreifache erhöht, gefolgt von einer signifikanten Reduktion in der Erholungsphase danach. Sowohl in Ruhe, als auch während der körperlichen Aktivität stammen 70 - 80 % des zirkulierenden BDNF aus dem Gehirn (Rasmussen et al., 2009, S. 1062).



**Abb. 84: Arterielle, venöse und venös-arterielle Differenz des Gehirns von Plasma-BDNF (Rasmussen et al., 2009, S. 1065).**

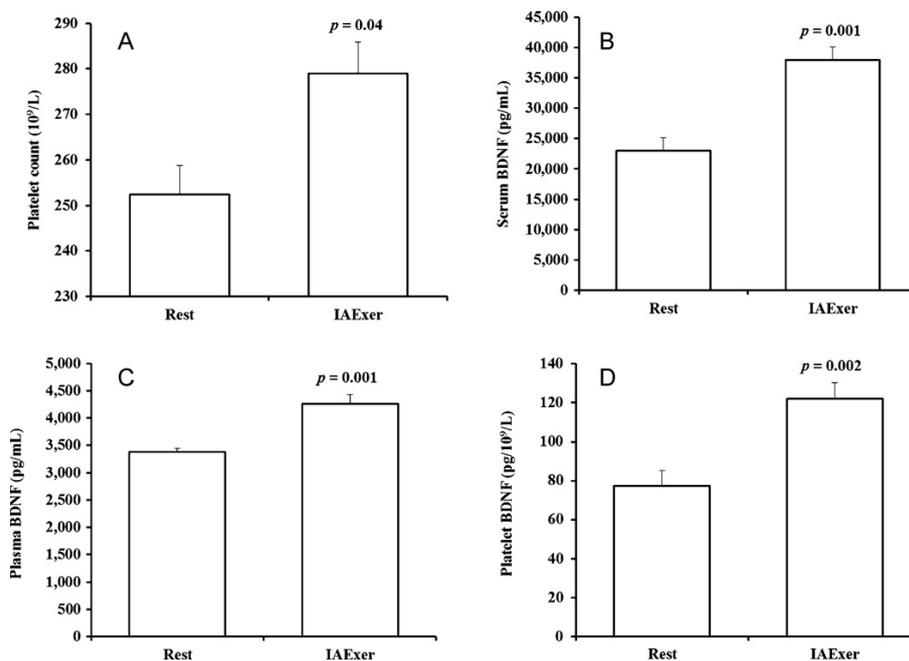
Diese Resultate weisen darauf hin, dass das Gehirn einen Großteil des zirkulierenden BDNF Anteils bewirkt und außerdem, dass die Wichtigkeit von Cortex und Hippocampus als Quellen für Plasma BDNF immer mehr an Bedeutung in Reaktion auf körperliches Training gewinnen (Rasmussen et al., 2009, S. 1062).

Vermutlich dient die BDNF Genregulierung während der Regeneration nach dem Training als Basis für kumulative Effekte auf wiederholtes Training und führt letzten Endes zu feststellbaren Zunahmen des BDNF Proteingehalts und sohin parallel zu einer Erhöhung des Potenzials BDNF freizugeben und den Schutz des Nervengewebes in spezifischen Gehirnteilen zu vergrößern (Rasmussen et al., 2009, S. 1067). Diese Vermutung wird durch Studien an Nagetieren gestützt, die zeigen, dass BDNF Protein Pegel progressiv mit regelmäßigen körperlichen Training (mindestens zwei Monaten) zunehmen, und diese erhöhten Pegel von BDNF nach einer inaktiven Periode von bis zu zwei Wochen wieder aktiviert werden können (Berchtold et al., 2005, zit. n. Intlekofer & Cotman, 2012, S. 3). Diese fortdauernde Antwort offenbart ein molekulares Gedächtnis für BDNF bei trainierten Tieren (exercise-primed) und zeigt an, dass eine reduzierte Frequenz des Trainings hinreichend für den Zuwachs von BDNF sein kann, welche am meisten innerhalb von hippocampalen Regionen, die reich an hoch affinen BDNF Rezeptoren (TrkB) sind, erfolgt (Intlekofer & Cotman, 2012, S. 3).

Diese Erkenntnisse zeigen, dass BDNF die Blut-Hirn-Schranke in beiden Richtungen zu durchqueren in der Lage ist, und, dass das BDNF Niveau im zentralen Nervensystem mit dem BDNF Niveau im zirkulierenden Blutsystem, besonders in Serum und Plasma, zusammenhängt und auch BDNF über Serum und Plasma in Umlauf setzt und dies sohin ein guter Marker für die BDNF Konzentration im Gehirn ist (Rasmussen, 2009; zit. n. Cho et al., 2012, S. 79).

### 3.3.7 $VO_{2max}$ erhöht Serum, Plasma- und Thrombozyten BDNF Konzentration

Ob jedoch das zirkulierende BDNF (Serum und Plasma) mit der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit ( $VO_{2max}$ ) positiv oder invers assoziiert ist und ob die Effekte des körperlichen Trainings auf die Konzentration von BDNF in zirkulierenden Thrombozyten, in welchen ein großer Anteil von zirkulierendem BDNF gespeichert ist, einen Einfluss hat, war unklar. Der Zweck der Studie war, an Studenten die Beziehung zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ) und allen zirkulierenden BDNF Levels (Serum, Plasma und Thrombozyten) zu bestimmen. Über eine DXA-Messung (Doppelröntgenabsorptiometrie) wurde die Körperkomposition der Studenten bestimmt ( $n = 18$ ; Alter:  $19 \pm 1$  Jahre, Körpergröße:  $173.22 \pm 7.65$  cm, Gewicht:  $78.25 \pm 14.25$  kg, Körperfettanteil:  $13.82 \pm 5.68$  %). Bei allen Teilnehmern wurde in nüchternem Zustand, nach nächtlichem Fasten, ein  $VO_{2max}$  -Ausbelastungstest (Bruce-Protokoll) durchgeführt, die Blutproben wurden in Ruhe, und sofort nach der Ausbelastung genommen. Die resultierenden Daten (Abb. 85) zeigten eine signifikante Zunahmen der Thrombozyten-Anzahl ( $p < 0,04$ ) und der BDNF Serum, Plasma und Thrombozyt Konzentration ( $p < 0.01$ ) sofort nach der körperlichen Ausbelastung (Cho et al., 2012, S. 78).

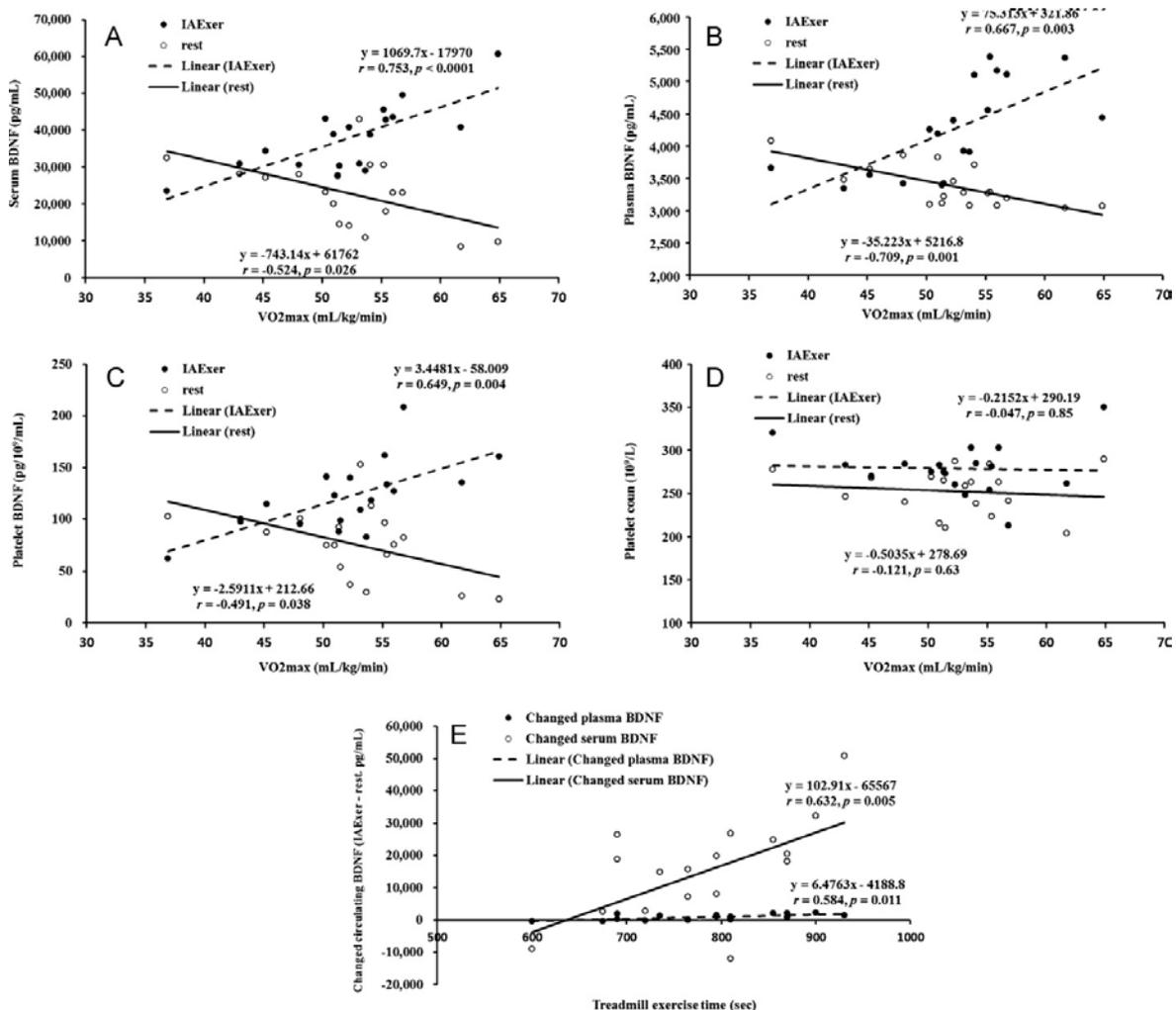


**Abb. 85:** Änderungen der Thrombozytenzahl und der BDNF Pegel in Ruhe und unmittelbar nach dem  $VO_{2max}$ -Ausbelastungstest (Cho et al., 2012, S. 82).

Abbildung 85 (A) demonstriert die Thrombozytenanzahl in Ruhe und unmittelbar nach dem Ausbelastungstest ( $VO_{2max}$ ), Abbildung 85 (B) das Serum BDNF Niveau in Ruhe und unmittelbar nach dem Ausbelastungstest ( $VO_{2max}$ ), Abbildung (C) das BDNF Plasma Niveau in Ruhe und unmittelbar nach dem Ausbelastungstest ( $VO_{2max}$ ), und schließlich Abbildung (D) das Thrombozyten BDNF Niveau in Ruhe und unmittelbar nach dem

Ausbelastungstest ( $VO_{2max}$ ). Diese Ergebnisse sind sehr bedeutsam, da sie zeigen, dass körperliches Training zirkulierende BDNF Pegel erhöhen (Cho et al., 2012, S. 80).

Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation (Abbildung 86) zwischen der  $VO_{2max}$  und dem Serum BDNF, Plasma BDNF und Thrombozyt BDNF in Ruhe ( $p < 0.05$ ), und umgekehrt ein bedeutend positiver Zusammenhang zwischen  $VO_{2max}$  und Serum BDNF, Plasma BDNF und Thrombozyt BDNF unmittelbar nach dem Training ( $p < 0.01$ ). Jedoch zeigten die Daten der Hämatologie keine Korrelation zwischen  $VO_{2max}$  und der Thrombozytenanzahl, sowohl in Ruhe als auch nach der Ausbelastung (Cho et al., 2012, S. 78).



**Abb. 86:** Korrelationen der maximalen Sauerstoffaufnahme mit Pegeln von BDNF (in Serum, Plasma, Thrombozyten) und Thrombozytenanzahl in Ruhe und unmittelbar nach dem  $VO_{2max}$  Ausbelastungstest (Cho et al., 2012, S. 81).

Abbildung 86 (A) demonstriert die Korrelation zwischen Serum BDNF und maximaler Sauerstoffaufnahme in Ruhe und sofort nach der körperlichen Ausbelastung. Abbildung 86 (B) die Korrelation zwischen Plasma-BDNF und maximaler Sauerstoffaufnahme in Ruhe und sofort nach der körperlichen Ausbelastung, Abbildung 86 (C) die Korrelation zwischen Thrombozyten BDNF und maximaler Sauerstoffaufnahme in Ruhe und sofort



## 4 Resümee und Ausblick

Pestalozzi sagte, dass Kinder mit Herz, Hirn und Hand lernen und den Umgang mit der Welt und nicht nur mit Bildern von der Welt benötigen. Man könnte meinen, Erwachsene haben schon sehr viel Erfahrung durch den hantierenden Umgang mit Objekten und könnten dann nur noch aus Büchern lernen, das könnte doch auch funktionieren. Die Studie über das Lernen von neuen, unbekannten Objekten, den „Nobjects“ verdeutlichte, dass, wer Objekte durch Zeigebewegung gelernt hat, für Denkaufgaben der Kategorisierung etwa eine Sekunde länger benötigt als jene, die die Objekte durch pantomimische Bewegung lernten. Es ist nicht belanglos, wie die Welt angeeignet wird. Wird dies durch Zeigebewegungen getan, kann neu Erlerntes schlechter im Geiste hin und her gewendet werden, im Geiste hantiert werden. Das Nachdenken über die Welt fällt zunehmend schwerer, denn sie wurde nicht, im wörtlichen Sinne „begriffen“. Es erscheint wesentlich, neu Gelerntes gut zu internalisieren und zu verstehen, um vorteilhafte kognitive Funktionen zu gewährleisten, um Verbindungen im Gehirn auszubilden und zu bewahren, auf welchen automatisch Impulse entlanglaufen, die aus Wahrnehmungen Handlungen generieren. Diese Impulse führen über komplizierte Wege, verschiedenste Module im Gehirn und jedes dieser Module hat Erfahrungen, Erkenntnisse, allgemeine Bedeutungen abgespeichert. Es muss einmal erfahren worden sein, damit es auf Handlungen Auswirkungen haben kann (Herschkowitz & Spitzer, 2010).

Die dargestellten neurobiologischen Untersuchungen verdeutlichen, dass körperliche Bewegung und Aktivität bedeutsam mit höheren geistigen Leistungen im Zusammenhang stehen. Ein Drittel des Gehirns dient dem Sehen, ein Drittel des Gehirns dem Bewegen, und der Rest verbleibt für alle anderen kognitive Funktionen und Mechanismen. Menschen sind Augen- und Bewegungstiere, die menschlichen Hände Feinwerkzeuge, geschickt und genau, wie sie keinem Tier zur Verfügung stehen. Man könnte meinen, Tiere wären sehr sportlich, aber, im Prinzip sind Menschen exzellente Sportallrounder. Kein Tier könnte im Zehnkampf gegen Menschen konkurrieren. Aber auch in manchen Einzeldisziplinen, zum Beispiel im Marathonlauf ist der Mensch im Vergleich zu allen anderen Tieren besser (Spitzer, 2012). Bewegung hat sehr viel mit Denken zu tun, es ist immer auch körperlich. Eine These der neueren Kognitionswissenschaft nennt dies Embodiment, und postuliert, dass Intelligenz einen Körper benötigt und physikalische Interaktion voraussetzt. Nach Storch et al. (2006, zit. n. Meier & Storch, 2010, S. 55) kann unter Embodiment etwas vereinfacht alles Körpergeschehen verstanden werden, welches aus kognitiven und emotionalen Zuständen heraus stattfindet, wobei die Wechselwirkung von Kognitionen und Emotionen mit diesem Körpergeschehen zirkulär-kausal ist.

Genauso, wie Menschen mit den früher rudimentär vorhandenen Sprachzentren die Fähigkeit entwickeln können, ganz komplizierte Sprachen zu sprechen, sind sie in der Lage diffizile, hochrangige Bewegungsfertigkeiten zu planen, zu steuern und auszuführen (Spitzer, 2008c). Wahrscheinlich sind Milliarden von Nervenzellen an einer Bewegung beteiligt. Bei der Planung und Steuerung einer Bewegung erfolgt eine Aktivierung im frontalen Cortex in den Neuronen, die für Planung zuständig sind, im Parietalhirn in den Nervenzellen, die für die Muskelzellen zuständig sind, und im Kleinhirn, wo Bewegungen koordiniert werden. Durch das Zusammenspiel der verschiedenen an Planung und Ausführung beteiligten Areale kommt es zu einer Bewegung (Spitzer, 2006b). Aus der Gehirnorganisation im Cortex ergibt sich, welche corticale Region wofür zuständig ist. Die Lokalisation, zum Beispiel für Sensorik oder Motorik, ist klar definiert. Es geht vor allem um Output, damit ein bestimmter Muskel oder eine Muskelgruppe kontrahiert wird. Es werden aber nicht nur motorische Module aktiviert, wie die dargelegten Untersuchungen zeigen, weil auch das Motormodul auf andere Module, auf Sprache, Denken, höhere geistige Leistungen rückwirkt und mit diesen wechselseitig verbunden ist (Spitzer, 2009c). Die Lernfähigkeit wird nicht nur durch das Gehirn an sich bestimmt, sondern durch die körperlichen Funktionen, die für die Funktionen des Gehirns notwendig sind (Herschkowitz & Spitzer, 2011b).

Die Neuroplastizität des Gehirns bewirkt unter dem Einfluss des Lernens ständig ablaufende strukturelle und funktionelle Veränderungsprozesse, es geht nicht in seine Urform zurück. Eine neue Erfahrung verursacht, dass sich das Gehirn hinterher etwas verändert. Nicht nur werden durch die Plastizität Nervenzellen moduliert, auch das Netzwerk als Ganzes wird verbessert, der Kontakt von Nervenzellen mit den Blutbahnen, die Stoffe und Sauerstoff transportieren, wird verbessert, es ist eine umfassende Veränderung des Gehirns, die ständig vollzogen wird (Herschkowitz & Spitzer, 2011b).

Bis vor etwa 15 Jahren vertrat man die Auffassung, dass Nervenzellen nach der Geburt nur noch absterben würden. Seit 1997 wurde mehr und mehr evident, dass Nervenzellen aus Vorläuferzellen vor allem im Hippocampus nachgebildet werden. Der Harvard Psychiater John Ratey meint, im Sportunterricht werden die Nervenzellen vorbereitet, und hinterher in den verschiedenen Fachbereichen werden sie mit Information codiert. Die neu entstehende Hardware werde mit Software gefüllt. Die Jugendlichen werden nicht nur körperlich fitter, sie werden auch schlauer. Zumeist geht es im Unterrichtsfach Bewegung und Sport um Leistung. Man vertrat oftmals die Ansicht, ein körperlich hartes Training wäre richtig gut. Es war falsch. Eigentlich signalisiert der Körper über die Wahrnehmung von Schmerzen, dass gerade etwas nicht passend ist. Das Gegenteil sollte der Fall sein, es sollte Spass machen, davon profitiert nicht nur das Herzkreislaufsystem und andere

systemische Ebenen, sondern es wachsen tatsächlich auch neue Nervenzellen nach. Anstrengung auf richtigem Niveau hat einen guten Effekt (Spitzer, 2010c; Herschkowitz & Spitzer, 2011b).

Die meisten Untersuchungen betreffen Laufstudien, weil sie sich gut standardisieren und am einfachsten wissenschaftlich untersuchen lassen. Bedeutsam ist, eine individuell passende und Freude bereitende Sportart zu finden (Spitzer, 2010c). Nervenzellen des Areals A10 schütten Dopamin aus und bewirken eine bessere Frontalhirnfunktion. Gleichzeitig wirkt Dopamin auch im Nucleus accumbens, welcher endogene Opiode, sogenannte Endorphine, exprimiert. Es ist ein System für positive Ereignisse. Glück und Lernen ist nicht zufällig verbunden. Deshalb kann man sagen, dass mit positiven Emotionen besser gelernt wird. Gelernt wird langfristig jenes, was für Menschen gut ist. Diese Mechanik ist schon längere Zeit bekannt. Es wirken ständig Signale auf das Gehirn ein, das Gehirn beurteilt die Bedeutsamkeit. Es handelt sich immer um das Resultat eines Vergleichsprozesses, der diesen Mechanismus in Gang setzt. Wird ein Ereignis als wichtig eingeschätzt, werden Stoffe ausgeschüttet, die Lernprozesse verbessern und zusätzlich körpereigene Opiode, die positive Emotionen bewirken. Das Glückssystem ist eine Art Lernturbo. Glück ist der Mechanismus über den das gelernt wird, was für Menschen gut ist. Es gibt einen Hinweis darauf, was glücklich macht, letztlich ist es das Lernen, das uns glücklich macht. Für die institutionelle Bedingung des Schulunterrichts würde dies bedeuten, ein möglichst breites sportliches Angebot verfügbar zu machen, um verschiedenste individuelle Bedürfnisse zufrieden stellen zu können (Spitzer, 2006c, 2011d).

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, nicht nach bestimmten Normen zu bewerten, sondern nach subjektiver Leistung zu beurteilen, Sporttraining durch Bewegungstraining zu ersetzen. Zur Beurteilung gelangt die Anstrengungsbereitschaft, das Aufrechterhalten einer individuellen Pulsfrequenz über eine bestimmte Zeitspanne. Jeder könnte auf Basis seiner Anstrengungsbereitschaft eine gute Note bekommen und zudem würden sich vielfältige positive Effekte, auch im Sinne von Selbstwirksamkeit, ergeben. Anstrengung und Weiterentwicklung an individuellen Grenzen könnten nicht nur eine Verbesserung der sportlichen Leistungsfähigkeit nach sich ziehen, sondern, über die Wirksamkeit ein Ziel erreicht zu haben, auch positive Effekte in anderen Bereichen bewirken, Transfereffekte hervorbringen (Spitzer, 2010c).

Betrachtet man die Veränderungen des Gehirns unter dem Aspekt der Gehirnentwicklung des Menschen, ist eine bedeutsame Dimension, die älteste und ursprünglichste Form des kindlichen Lernens, das spezifisch menschliche Spiel. Es ist mehr als nur Raufen und Toben, es ist eine Vorbereitung des Gehirns für Lernen im späteren Leben. Bei dem seit Jahrhunderttausenden in Gruppen von bis zu 150 Mitgliedern lebenden Menschen sind

die beträchtlichen sozialen und sprachlichen Bereiche hinzu zu zählen. Hier werden Beziehungen und Worte im denkenden Kopf durcheinander geworfen, wofür es Übung braucht, eben des Spiels mit den Gedanken. Wenn das Toben von Körpern zu neuronalem Wachstum führt und damit die Basis für zukünftiges Lernen bereitet, dann besteht die Möglichkeit, dass dies beim Menschen auch für das Toben von Gedanken gilt (Spitzer, 2008b, S. 462).

Spielen ist nach Spitzer (2009a, S. 44) ein Erfahrungen erwartender und ermöglichender Prozess, der nicht nur Lernen bewirkt sondern für Lernen die neuronale Basis bereitet.

Eines der neuroanatomischen Substrate des Spielens, welches vermehrt beim Spielen exprimiert wird und die Ausbildung und Bewahrung von Neuronen und neuronalen Verbindungen bewirkt ist der „brain-derived neurotropic factor“ (BDNF).

Ickes et al. (2000) konnten im Tierversuch erhöhte BDNF Pegel im cerebralen Cortex, Hippocampus und dem basalen Vorderhirn bei jenen Tieren nachweisen, die über den Zeitraum von 12 Monaten in einer reichhaltig strukturierten Umwelt lebten. Gordon et al. zeigten (2003), dass eine halbe Stunde soziales Spielverhalten, Herumtoben („rough and tumble play“), die Expression von BDNF mRNA im frontalen Cortex und in der Amygdala signifikant erhöht.

Cotman und Berchtold resümierten im Jahre 2002 (S. 300), dass körperliches Training ein einfaches und weit verbreitetes Verhalten ist, welches molekulare und zelluläre Kaskaden aktiviert, die Plastizität unterstützen und aufrechterhalten. Es veranlasst die Expression von Genen, wie die Encodierung von BDNF. Körperliches Training fördert außerdem Vaskularisierung, Neurogenesis, funktionelle Änderungen der neuronalen Struktur und den neuronalen Schutz gegen Schädigung. Bedeutsam ereignen sich diese Effekte im Hippocampus, einem Gehirngbiet, dem eine zentrale Funktion für Lernen und Gedächtnis zukommt. Die Verfügbarkeit von BDNF könne für diese Mechanismen entscheidend sein. Trainingsinduzierte Zunahmen der Konzentration von hippocampalem BDNF werden von der neuronalen Tätigkeit, Neurotransmittern und der Interaktion mit peripheren Faktoren kontrolliert, die Östrogen, Corticosterone und vielleicht IGF-1 einschließen. Der periphere Einfluss illustriert, wie körperliches Training mit dem gesamten Körperstatus und der Gehirnfunktion zusammenhängt. Körperliches Training rekrutiert gebrauchtsabhängige Plastizitätsmechanismen, die das Gehirn vorbereiten, wichtige Informationen der Umgebung zu verschlüsseln, und gleichzeitig Mechanismen zu aktivieren, die das Gehirn vor Beeinträchtigung schützen. Durch das Hervorbringen von BDNF und anderen Molekülen stärkt körperliches Training die neuronale Struktur und erleichtert die synaptische Übermittlung insofern, als Priming Zellen für das Encodieren aktiviert. Seit Jahren habe die

klinische Literatur erkennt, dass körperliches Training Effekte auf allgemeine gesundheitliche Funktionen und auf die Funktionen des Gehirns hat. Wissenschaftliche Studien stärken diese Prämisse, dass körperliches Training Vorteile für die Funktion des Gehirns bewirken kann.

Aufbauend auf den dargelegten Forschungsergebnissen von Eric Kandel, für welche er zusammen mit dem Schweden Arvid Carlsson und dem Amerikaner Paul Greengard im Jahr 2000 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für ihre Entdeckungen betreffend der Signalübertragung im Nervensystem bekam, stellt die Studie von Chen und Russo-Neustadt (2009) Evidenz über die Relevanz der beiden Moleküle CREB und BDNF im Zusammenhang mit körperlichem Training und der Verabreichung eines antidepressiven Medikaments zur Verfügung. Zusammenfassend zeigte dieser Tierversuch, dass im Zusammenhang mit Lauftraining der Aktivierung von CREB als wesentlichen Teil des hippocampalen, erhöhenden Mechanismus nicht nur eine Schlüsselfunktion in antidepressiven Therapien zukommt, sondern, dass CREB auch ein Schlüsselmolekül der durch Körpertraining aktivierten Zellmaschinerie ist. Außerdem wurde gezeigt, dass einer der zentralen wachstumsunterstützenden Signalwege von BDNF, der PI-3K-Akt Signalweg, ebenso CREB abhängig ist. Bemerkenswert ist weiter, dass sogar in der Gruppe der mutanten CREB<sup>IR</sup> Mäuse, also bei jenen Mäusen, wo die Expression jenes Gens, welches CREB codiert, unterdrückt wurde, diejenige Gruppe von Mäusen mit der Trainingsintervention signifikant mehr BDNF Protein exprimierten als jene Gruppe von mutanten Mäusen, die das Antidepressivum Reboxetin erhalten haben.

In die Rezension von Knaepen et al. (2010) wurden von 860 potenziell relevanten Studien insgesamt 24 in die systematische Zusammenschau aufgenommen. Das resümierende Ergebnis war, dass körperliche Aktivität und/oder Training temporär die basale BDNF Konzentration reguliert und auch zelluläre Prozesse, wie die Synthese, Freisetzung, Absorption und den Abbau von BDNF fördert. Über den Blutkreislauf könnte BDNF effizient von zentralen und/oder peripheren Gewebe absorbiert werden und eine Kaskade von neurotrophen und neuroprotektiven Effekten induzieren.

Die randomisierte, kontrollierte Studie von Erickson et al. (2011) liefert Evidenz, dass ein einjähriges Lauftraining den hippocampalen Verlust an Volumen im späten Erwachsenenalter wirksam umkehren kann, und dies von erhöhtem Serum BDNF und einer verbesserten Speicherfunktion des Gedächtnisses begleitet wird.

Fünf von insgesamt sechs in die systematische Rezension von Coelho et al. (2012) eingeschlossenen Studien zeigen eine signifikant höhere BDNF Antwort auf intensives

aerobes Training und auf aerobes Training oder Krafttraining bei gesunden älteren Erwachsenen oder bei älteren Erwachsenen mit verschiedenen Pathologien.

Bedeutende Befunde, so Intlekofer und Cotman (2012) in ihrem Review, zeigen eine Verbesserung von Lernen und Gedächtnis durch körperliche Aktivität bei Menschen jeden Alters einschließlich jener Personen, die unter kognitiven Defiziten leiden. Die anwachsende Zahl an Studien erbringen zunehmend Beweise, dass körperliche Aktivität die hippocampale Funktion durch die verstärkte Expression von BDNF und die Expression anderer Wachstumsfaktoren fördert und dadurch Neurogenesis, Angiogenesis und synaptische Plastizität bewirkt werden.

Einen Hinweis auf eine unterschiedliche Kinetik trainingsinduzierter Prozesse während der Adoleszenz und des Erwachsenenalters stellen die Experimente an Labortieren von Hopkins et al. (2011) zur Verfügung. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass während der Adoleszenz vom perirhinalen Cortex abhängige kognitive Prozesse anhaltende funktionelle Folgen haben und sohin eine größere Rolle für zukünftiges Verhalten spielen können. Anders im späteren Erwachsenenalter, wo die Resultate eine hippocampal gesteuerte, vorübergehende Gedächtnisbildung offerierten.

Wenige Studien betreffen Kinder oder Jugendliche. Das Forscherteam von Rojas Vega führte (2006) an gesunden Menschen im frühen Erwachsenenalter kurze intensive Ausbelastungstest bis zur Erschöpfung durch, und stellte unmittelbar danach eine vorübergehende Steigerung der Serum BDNF Konzentration fest. Rasmussen et al. (2009) erhob die arteriell-venöse BDNF Differenz des Gehirns vor, während und eine Stunde nach einer körperlicher Ausdauerbelastung von insgesamt vier Stunden Rudern und stellte eine zwei- bis dreifache Erhöhung der Ausgangswerte fest. Sowohl in Ruhe, als auch während der körperlichen Aktivität stammen 70 - 80 % des zirkulierenden BDNF aus dem Gehirn.

Mechanismen des Immunsystems gelangten in einer aktuellen Erforschung an Studenten von Brunelli et al. (2012) zur Untersuchung. Es wurde physiologischer Stress, der durch zwei standardisierte Interventionen des intensiven Trainings (MAX und IAT) induziert wurde, im Zusammenhang mit BDNF Isoformen untersucht. Beide Untersuchungsprotokolle haben den Anteil von BDNF Isoformen geregelt. Während pro-BDNF sowohl nach MAX Protokollen als auch nach IAT Protokollen zugenommen hat, zeigte sich die Kinetik bei BDNF von der Trainingsintervention abhängig. Die maximale körperliche Ausbelastung hat eine Zunahme um 54 Prozent unmittelbar nach dem Test veranlasst und mündete in einer signifikanten Reduktion 60 Minuten nach Beendigung der Intervention. Anders bei der Testung an der individuellen anaeroben Schwelle. Hier erhöhte sich das BDNF Niveau auf 75 Prozent, auch während der Regenerationsphase basierend

auf Ausgangsniveau. Insgesamt offerieren diese Ergebnisse neue Aspekte der bidirektionalen Wechselwirkung zwischen Nervensystem und Immunsystem und zusätzliche Informationen bezüglich unterschiedlicher Trainingsprotokolle.

Weitere aktuelle Untersuchungsergebnisse brachte die Forschergruppe von Cho et al. (2012) ebenfalls an Studenten hervor. Sie stellten einen Zusammenhang zwischen dem kardiorespiratorischen Fitnessniveau (maximale Sauerstoffaufnahme) mit den Zunahmen von Thrombozyt BDNF, Serum BDNF und Plasma BDNF her. Es zeigte sich eine negative Korrelation aller zirkulierenden BDNF Pegel unter Ruhebedingungen und eine positive Korrelation sofort nach körperlichem Training.

Intlekofer und Cotman (2012, S. 5) weisen in ihrem Unterkapitel über oxidative Kapazität und Energiemetabolismus darauf hin, dass die Abstimmung der mitochondrialen Funktion, ein zentraler Mechanismus sein kann, durch welchen körperliches Training gegen altersbedingte kognitive Defizite schützt. Erickson et al. (2011) fand eine Korrelation zwischen der prozentuellen Erhöhung des hippocampalen Volumens und der prozentuellen Zunahme der  $VO_{2max}$  nach einer etwa einjährigen Trainingsintervention. Die Untersuchungsergebnisse von Cho et al. (2012) zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen der  $VO_{2max}$  unmittelbar nach einem Ausbelastungstest und der Erhöhung von Serum, Plasma und Thrombozyten BDNF.

Es erscheint demnach aus meiner persönlichen Perspektive heraus denkbar zu sein, dass das Kriterium der Ausdauerleistungsfähigkeit ( $VO_{2max}$ , relative maximale Sauerstoffaufnahme) und die damit assoziierte mitochondriale Funktion ein Indikator für BDNF und weiter ein Hinweis für zentrale und periphere, neurotrophe und neuroprotektive Mechanismen sein könnte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das Gehirn als ein komplexes Systemnetzwerk betrachtet werden kann. Daraus ergibt sich eine gegenseitige Beeinflussung der verschiedensten Module. Die zitierten Studien geben Hinweise, dass eine Verbesserung der körperlichen Intelligenz über vielfältige Systemebenen auf alle anderen Module, auch auf jene für höhere geistige Leistungen wirkt und umgekehrt.

Ein weiterer bedeutsamer Aspekt und Hinweis ist, dass eine Mehrheit der durch körperliche Aktivität exprimierten Gene mit neurotrophen Faktoren und Proteinen assoziiert sind. Einer der wesentlichsten Faktoren ist BDNF, ein Schlüsselmolekül für synaptische Effizienz, neuronale Verbindung und erfahrungsabhängige Plastizität. Die Zusammenhänge zwischen diesem Schlüsselmolekül und zentralen und peripheren Mechanismen sind äußerst vielfältig und höchst komplex, die hohe Anzahl an jährlich veröffentlichten Studien zeigt, wie intensiv bezüglich diesem Faktor BDNF geforscht wird.

Neurobiologische Erkenntnisse können Rahmenbedingungen aufzeigen, in welchen sportpädagogisches Handeln gelingen kann. Die Neurowissenschaft ist eine wichtige Bezugswissenschaft der Pädagogik. Um Lernen, Denken und Fühlen zu verstehen, ist nach Siebert (2012, S. 9) neurobiologisches Wissen erforderlich. Nach Schirp (2009, S. 259) treten nachhaltige Verhaltensveränderungen nur dann ein, wenn die Beteiligten selbst den Sinn und die positiven Wirkungen solcher Ansätze für die eigene Arbeit erfahren und verstehen.

Zu der Frage, ob auf die dem Gehirn eigentümlichen Strukturen und Prozesse, bei dem Versuch, lernen anzuregen, im schulisch-unterrichtlichen Kontext angemessen Rücksicht genommen wird, meint Herrmann (2009, S. 164-165), dass dies bei organisierter Instruktion unter den institutionellen Bedingungen der Schule meist nicht der Fall ist. Und weiter, dass abgeleitete Prinzipien aus den Erkenntnissen der Neurowissenschaft keine Handlungsanweisungen für Instruktionen formulieren, sondern Voraussetzungen und Bedingungen, die zu beachten sind, wenn Lernprozesse mit Aussicht auf Erfolg in Gang gesetzt werden sollen.

Ein leistungsfähiges Bildungssystem ist eine der grundlegendsten Voraussetzungen für ein Leben in Toleranz, Freiheit, Gerechtigkeit, Gleichheit und Wohlstand (Spitzer, 2009b). Die Erkenntnisse der Gehirnforschung werden für unsere Gesellschaft im Allgemeinen und für die Bildung im Besonderen eine wichtige Rolle spielen. Jährlich werden 40.000 neue Arbeiten publiziert, das Hauptaufgabengebiet dieser Forschung hat einen einzigen Namen: Lernen (Spitzer, 2006d). Der Grundgedanke der interdisziplinären Forschung ist, Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung auf ihre praktische Anwendbarkeit zu prüfen, und dem Wohl der Gemeinschaft dienlich zu machen (Spitzer, 2010b, S. 227). Die Medizin wandelte sich von einer therapeutischen Kunst in eine therapeutische Wissenschaft, von einem reduktionistischen Ansatz ausgehend, den sie zunächst von der Biochemie und dann von der Molekularbiologie übernahm (Kandel, 2009, S. 391). Analoge Bedeutung kommt der Gehirnforschung für die Pädagogik zu, nämlich, das Wissen aus der Neurowissenschaft zu nutzen, um Lernprozesse zu verbessern. Gehirnforschung ist letztlich Selbsterkenntnis, wie wir lernen, wie wir besser heilen, wie wir besser zusammenleben (Spitzer, 2010c). Diese Erkenntnisse sollten in unser Selbstbild besser eingehen. Durch die Lernerfahrungen werden Menschen das, was sie sind.

Diesem Sinne entsprechend war es mir ein Anliegen *eine* nachvollziehbare gedankliche Spur hinsichtlich einer Vorstellung, wie körperliche Bewegung mit kognitiven Prozessen wechselseitig verbunden ist, herauszustellen.

## 5 Bibliographie

- Arnold, M. (2009). Brain-Based Learning and Teaching - Prinzipien und Elemente. In U. Herrmann (Hrsg.), *Neurodidaktik. Grundlagen und Vorschläge für gehirngerechtes Lehren und Lernen* (S. 182-195). Weinheim und Basel: Beltz Verlag.
- Bear, M. F., Connors, B. W. & Paradiso, M. A. (2009). *Neurowissenschaften. Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Bekinschtein, P., Oomen, C. A., Saksida, L. M. & Bussey, T. J. (7. Juli 2011). Effects of environmental enrichment and voluntary exercise on neurogenesis, learning and memory, and pattern separation: BDNF as a critical variable? *Seminars in Cell & Developmental Biology* 22, 536-542.
- Brunelli, A., Dimauro, I., Sgrò, P., Emerenziani, G. P., Magi, F., Baldari, C., Guidetti, L., Luigi, L. D., Parisi, P. & Caporossi, D. (Oktober 2012). Acute Exercise Modulates BDNF and pro-BDNF Protein Content in Immune Cells. *Medicine Science Sports Exercise*, 44 (10), 1871-1880.
- Chen, M. J. & Russo-Neustadt, A. A. (Oktober 2009). Running Exercise-Induced Up-Regulation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Is CREB-Dependent. *Hippocampus*, 19 (10), 962-972.
- Cho, H. C., Kim, J., Kim, S., Son, Y. H., Lee, N. & Jung, S. H. (14. Mai 2012). The concentrations of serum, plasma and platelet BDNF are all increased by treadmill VO<sub>2max</sub> performance in healthy college men. *Neuroscience Letters*, 519 (1), 78-83.
- Coelho, F. G., Gobbi, S., Andreatto, C. A., Corazza, D. I., Pedroso, R. V. & Santos-Galduróz, R. F. (29. Juni 2012). Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental studies in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, ahead of print.
- Cohen Kadosh, R. (17. März 2008). The laterality effect: Myth or truth? *Consciousness and cognition* 17 (1), 350-354.
- Cotman, C. W. & Berchtold, N. C. (Juni 2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25 (6), 295-301.
- Dehaene, S., Bossini, S. & Giraux, P. (1993). The Mental Representation of Parity and Number Magnitude. *Journal of Experimental Psychology*, 122 (3), 371-396.
- Domahs, F., Moeller, K., Huber, S., Willmes, K. & Nuerk, H. C. (31. Mai 2010). Embodied numerosity: Implicit hand-based representations influence symbolic number processing across cultures. *Cognition* 116 (2), 251-266.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E. & Kramer, A. F. (15. Februar 2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 (7), 3017-3022.
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A. & Gage, F. H. (November 1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4(11), 1313-1317.
- Felleman, D. J. & Van Essen, D. C. (Jänner-Feber 1991). Distributed Hierarchical Processing in the Primate Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*, 1 (1), 1-47.
- Foster, P. P., Rosenblatt, K. P. & Kuljis, R. O. (6. Mai 2011). Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Neurology* 2 (28), 1-15.
- Friedrich, G. (2009). "Neurodidaktik" - eine neue Didaktik? In U. Herrmann (Hrsg.), *Neurodidaktik. Grundlagen und Vorschläge für gehirngerechtes Lehren und Lernen* (S. 272-285). Weinheim und Basel: Beltz Verlag.
- Gordon, N. S., Burke, S., Akil, H., Watson, S. J. & Panksepp, J. (24. April 2003). Socially-induced brain 'fertilization': play promotes brain derived neurotrophic factor transcription in the amygdala and dorsolateral frontal cortex in juvenile rats. *Neuroscience Letters* 341 (1), 17-20.
- Hengstschläger, M. (2012). Podiumsdiskussion "Warum Durchschnitt keine Zukunft hat" vom 19. Juni 2012. Wien, Österreich.

- Herrmann, U. (2009). Gehirnforschung und die neurodidaktische Revision schulisch organisierten Lehrens und Lernens. In U. Herrmann (Hrsg.), *Neurodidaktik. Grundlagen und Vorschläge für gehirngerechtes Lehren und Lernen* (S. 148-181). Weinheim und Basel: Beltz Verlag.
- Herrmann, U. (2009). *Neurodidaktik*. Weinheim und Basel: Beltz Verlag.
- Herschowitz, N. & Spitzer, M. (2010). Wie Erwachsenen denken. Auf dem Weg zum Erfolg. DVD. Etsdorf am Kamp, Österreich.
- Herschowitz, N. & Spitzer, M. (2011a). Wie Erwachsene denken II. Jahre der Erfahrung: 40 - 60 Jahre. DVD. Etsdorf am Kamp, Österreich.
- Herschowitz, N. & Spitzer, M. (2011b). Wie Erwachsene denken III. Lebenslanges lernen: 60+ Jahre. DVD. Etsdorf am Kamp, Österreich.
- Hille, K., Vogt, K., Fritz, M. & Sambanis, M. (2010). Szenisches Lernen im Fremdsprachenunterricht - die Evaluation eines Schulversuchs. *Diskurs Kindheits- und Jugendforschung*, 5 (3), 337-350.
- Hofer, S. B., Mrcic-Flogel, T. D., Bonhoeffer, T. & Hübener, M. (15. Jänner 2009). Experience leaves a lasting structural trace in cortical circuits. *Nature*, 457, 313-317.
- Hopkins, M. E., Nitecki, R. & Bucci, D. J. (27. Oktober 2011). Physical exercise during adolescence versus adulthood: differential effect on object recognition memory and brain-derived neurotrophic factor levels. *Neuroscience* 194, 84-94.
- Ickes, B. R., Pham, T. M., Sanders, L. A., Albeck, D. S., Mohammed, A. H. & Granholm, A. C. (Juli 2000). Long-Term Environmental Enrichment Leads to Regional Increases in Neurotrophin Levels in Rat Brain. *Experimental Neurology*, 164 (1), 45-52.
- Intlekofer, K. A., & Cotman, C. W. (30. Juni 2012). Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, ahead of print.
- Kandel, E. (2009). *Auf der Suche nach dem Gedächtnis. Die Entstehung einer neuen Wissenschaft des Geistes*. München: Wilhelm Goldmann Verlag.
- Kempermann, G., Kuhn, G. H. & Gage, F. H. (3. April 1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 386, 493-495.
- Kiefer, M., Sim, E. J., Liebich, S., Hauk, O. & Tanaka, J. (19. März 2007). Experience-dependent Plasticity of Conceptual Representations in Human Sensory-Motor Areas. *Journal of Cognitive Neuroscience* 19 (3), 525-542.
- Knaepen, K., Goekint, M., Heyman, E. M. & Meeusen, R. (1. September 2010). Neuroplasticity - Exercise-Induced Response of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Sports Medicine*, 40 (9), 765-801.
- Kohlberg, W. D. (2005). Die Modernität der Erlebnispädagogik - konstruktivistisch-neurophysiologisch begründet. In B. Scheu (Hrsg.), *Soziale Arbeit im 21. Jahrhundert - Perspektiven und Handlungsmöglichkeiten. Beiträge des Studiengangs Soziale Arbeit* (S. 175-194). Klagenfurt: Fachhochschule Technikum Kärnten.
- Lesburguères, E., Gobbo, O. L., Alaux-Cantin, S., Hambucken, A., Trifilieff, P. & Bontempi, B. (18. Februar 2011). Early Tagging of Cortical Networks Is Required for the Formation of Enduring Associative Memory. *Science*, 331, 924-928.
- Lopez, A. D. & Mathers, C. D. (2006). Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002-2030. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology* 100 (5-6), 481-499.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. & Frith, C. D. (11. April 2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97 (8), 4398-4403.
- Meier, R. & Storch, M. (2010). Körper und Bewegung als Ressource nutzen (ZRM & Embodiment). In W. Körzer & M. Schley (Hrsg.), *Neurowissenschaft bewegt. Sportwissenschaft und Sportpraxis*, 156 (S. 53-57). Hamburg: Feldhaus Verlag GmbH & Co. KG.
- Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M. V., Leick, L., Hart, E., Secher, N. H., Pedersen, B. K. & Pilegaard, H. (7. August 2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental Physiology*, 94 (10), S. 1062-1069.
- Rojas Vega, S., Strüder, H. K., Wahrmann, B. V., Schmidt, A., Bloch, W. & Hollmann, W. (22. November 2006). Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain Research*, 1121 (1), 59-65.

- Rojas Vega, S., Strüder, H. K., Wahrmann, B. V., Schmidt, A., Bloch, W. & Hollmann, W. (2. Juli 2007). Corrigendum to "Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans". *Brain Research* 1156, S. 174-175.
- Scharff, C., Kirn, J. R., Grossman, M., Macklis, J. D. & Nottebohm, F. (Februar 2000). Targeted Neuronal Death Affects Neuronal Replacement and Vocal Behavior in Adult Songbirds. *Neuron*, 25 (2), 481-492.
- Schirp, H. (2009). Wie "lernt" unser Gehirn Werte und Orientierungen? In U. Herrmann (Hrsg.), *Neurodidaktik. Grundlagen und Vorschläge für gehirngerechtes Lehren und Lernen* (S. 246-260). Weinheim und Basel: Beltz Verlag.
- Shors, T. J., Miesegaes, G., Beylin, A., Zhao, M., Rydel, T. & Gould, E. (15. März 2001). Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*, 410, 372-376.
- Siebert, H. (2012). *Das Anregungspotenzial der Neurowissenschaften. Deutsches Institut für Erwachsenenbildung Leibniz-Zentrum für Lebenslanges Lernen*. Zugriff am 25. September 2012 unter <http://www.die-bonn.de/doks/siebert0309.pdf>
- Siviy, S. M. & Panksepp, J. (Oktober 2011). In search of the neurobiological substrates for social playfulness in mammalian brains. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35 (9), 1821-1830.
- Soden-Fraunhofen, R., Sim, E. J., Liebich, S., Frank, K. & Kiefer, M. (2008). Die Rolle der motorischen Interaktion beim Erwerb begrifflichen Wissens. Eine Trainingsstudie mit künstlichen Objekten. *Zeitschrift für Pädagogische Psychologie*, 22 (1), 47-58.
- Spitzer, M. (2006a). Geist & Gehirn Volume 1, DVD. Müllheim, Deutschland.
- Spitzer, M. (2006b). Geist & Gehirn Volume 2, DVD. Müllheim, Deutschland.
- Spitzer, M. (2006c). Geist & Gehirn Volume 3, DVD. Müllheim, Deutschland.
- Spitzer, M. (2006d). Geist & Gehirn Volume 4, DVD. Müllheim, Deutschland.
- Spitzer, M. (2008a). *Geist im Netz*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Spitzer, M. (Mai 2008b). Spielen und Lernen. Friedrich Schiller und der Wachstumsfaktor BDNF. *Nervenheilkunde*, 27, 458-462.
- Spitzer, M. (2008c). Geist & Gehirn Volume 5, DVD. Müllheim, Deutschland.
- Spitzer, M. (2009a). *Das Wahre Schöne Gute*. Stuttgart: Schattauer GmbH.
- Spitzer, M. (2009b). Aufklärung 2.0 - Gehirnforschung für unsere gesellschaftliche Zukunft. Vortrag vom 18. Juni 2009. Ulm, Deutschland.
- Spitzer, M. (2009c). Geist & Gehirn Volume 6, DVD. Müllheim, Deutschland.
- Spitzer, M. (2010a). Geist und Bewegung. In W. Knörzer, & M. Schley (Hrsg.), *Neurowissenschaft bewegt* (S. 11-18). Hamburg: Feldhaus Verlag GmbH & Co. KG.
- Spitzer, M. (2010b). *Medizin für die Bildung. Ein Weg aus der Krise*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Spitzer, M. (2010c). Geist & Gehirn Volume 7, DVD. Müllheim, Deutschland.
- Spitzer, M. (2010d). Geist & Gehirn Volume 8, DVD. Müllheim, Deutschland.
- Spitzer, M. (November 2010e). Finger, Raum, Zahl. Gehirn und Mathematik. *Nervenheilkunde*, 29, 773-778.
- Spitzer, M. (2011a). Geist in Bewegung. Gehirnforschung zur ganzheitlichen Entwicklung von Körper und Geist. Vortrag vom 17. März 2011. Osnabrück, Deutschland.
- Spitzer, M. (2011b). Selbstkontrolle: Warum tun wir oft nicht, was wir wollen? Vortrag vom 8. April 2011. Freiburg, Deutschland.
- Spitzer, M. (2011c). Wie das Unbewusste wirklich funktioniert! Vortrag vom 26. Mai 2011. Bensheim, Deutschland.
- Spitzer, M. (2011d). Citysciencetalk. Die Wissenschaft und der liebe Gott. Vortrag vom 19. Dezember 2011. Wien, Österreich.
- Spitzer, M. (2012). Gedanken, Gefühle, Bilder, Handlungen. Referat vom 30. Juni 2012. Wien, Österreich.

- Sui, L., Wang, Y., Ju, L. H. & Chen, M. (15. März 2012). Epigenetic regulation of reelin and brain-derived neurotrophic factor genes in long-term potentiation in rat medial prefrontal cortex. *Neurobiology of Learning and Memory*, 97 (4), 425-440.
- van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J. & Gage, F. H. (9. November 1999). Running enhances neurogenesis, learning and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96 (23), 13427-13431.
- Wegner, D. M. (3. Juli 2009). How to Think, Say, or Do Precisely the Worst Thing for Any Occasion. *Science* 325, 48-50.
- Wilson, M. A. & McNaughton, B. L. (20. August 1993). Dynamics of the Hippocampal Ensemble Code for Space. *Science* 261, 1055-1058.

## 6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Nach Golgi gefärbte Neuronen (Hubel, 1988, S. 126; zit. n. Bear et al., 2009, S. 31).....	17
Abb. 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Neurons (Spitzer, 2010b, S. 51).....	18
Abb. 3: Dendriten, die synaptische Signale von Synapsenendknöpfchen empfangen (Bear et al., 2009, S. 48).....	19
Abb. 4: Modell einer schematisierten Synapsenverbindung (Spitzer, 2006d).....	19
Abb. 5: Durch Wachstum eines zusätzlichen Dorns wird die Kontaktfläche größer (Spitzer, 2011b).....	20
Abb. 6: Dendrit mit kleinen dendritischen Dornen (Hofer et al., 2009, S. 314).....	22
Abb. 7: Somatotope Abbildung der Körperoberfläche auf dem primären somatosensorischen Cortex (überarbeitet nach Penfield und Rasmussen, 1952; zit. n. Bear et al. 2009, S. 445).....	24
Abb. 8: Hierarchie von visuellen Arealen (Felleman & Van Essen, 1991, S. 30).....	26
Abb. 9: Neukonstruktion von zuvor unbekanntem Sehverhalten (Spitzer, 2011a).....	27
Abb. 10: Top-down-Prozesse beim Wahrnehmen (Spitzer, 2008a, S. 138).....	28
Abb. 11: Die Physik der Objekte legt bestimmte Namen nahe (Spitzer, 2011a).....	28
Abb. 12: schematische Darstellung von Modulen zwischen Input und Output (Spitzer, 2006c).....	30
Abb. 13: schematische Pyramiden des visuellen, taktilen und auditorischen Inputs (Spitzer, 2006c).....	31
Abb. 14: Verarbeitungsstadien im Gehirn und deren didaktische Konsequenzen (Arnold, 2009, S. 187).....	32
Abb. 15: Schema zur Gehirnentwicklung vom Säugling zum Erwachsenen (Spitzer, 2010b, S. 107).....	34
Abb. 16: Differenz der Reaktion auf Süßes zwischen Kindern - Erwachsenen (Spitzer, 2010b, S. 110).....	34
Abb. 17: sensomotorische Repräsentationen von Bein, Hand und Mund (Spitzer, 2006c).....	35
Abb. 18: Aktivierte Bereiche von bein-, arm- und mundbezogenen Wörtern (Spitzer, 2010a, S. 12).....	36
Abb. 19: Experiment zum Ergreifen eines Klotzes (Spitzer, 2010a, S. 15).....	37
Abb. 20: Je nachdem, ob auf einem Klotz, den man ergreift, eine große oder kleine Zahl steht, öffnet sich die Hand beim Greifen (Andres et al., 2008, S. 315; zit. n. Spitzer, 2010a, S. 16).....	37
Abb. 21: Benennung der Farben der Buchstaben (Spitzer, 2011b).....	38
Abb. 22: Registrierung von mit einem Video aufgezeichneten Pendelbewegungen (Wegner, 2009, S. 50).....	39
Abb. 23: Zählen mit den Fingern. Meist wird mit der linken Hand begonnen und ab sechs wird die rechte Hand dazu genommen (Domahs et al., 2010, S. 253; zit. n. Spitzer, 2010e, S. 773).....	41
Abb. 24: Fingerzählen auf Chinesisch (Domahs et al., 2010, S. 253).....	41
Abb. 25: Zahlenvergleichsaufgabe: Welche Zahl ist größer? (Spitzer, 2010e, S. 776).....	42

Abb. 26: Mittlere Reaktionszeiten auf die Zahlenvergleichsaufgaben bei deutschen (blau) und chinesischen (rot) Versuchspersonen (Domahs et al., 2010; zit. n. Spitzer, 2010e, S. 777). .....	42
Abb. 27: Behaltensleistung Lateinvokabeln der Experimental- und Kontrollgruppe in Klassenstufe 7 zu vier Messzeitpunkten (Hille et al., 2010, S. 342).....	47
Abb. 28: Behaltensleistung Lateinvokabeln der Experimental- und Kontrollgruppe in Klassenstufe 8 zu drei Messzeitpunkten (Hille et al., 2010, S. 342). .....	48
Abb. 29: Behaltensleistung Lateinvokabeln der Experimental- und Kontrollgruppe in Klassenstufe 9 zu vier Messzeitpunkten (Hille et al., 2010, S. 343).....	49
Abb. 30: „Nobjects“, Objekte, Kategorien, Umrissformen, Detailmerkmale und die mit den Objekten durchzuführenden Handlungen wurden mit Kunstwörtern bezeichnet (Kiefer et. al., 2007, S. 527).....	53
Abb. 31: Lernfortschritt bei der Kategorisierungsaufgabe (Soden-Fraunhofen, Sim, Liebich, Frank & Kiefer, 2008, S. 53). .....	54
Abb. 32: Ereigniskorreliertes Potential (Differenzkarte, projiziert auf die Kopfoberfläche) 117 ms nach Reizdarbietung (Kiefer et al., 2007, S. 534).....	55
Abb. 33: Vermittelnde Schaltkreise rufen bestimmte Verhaltensweisen hervor. Modulatorische Schaltkreise wirken auf einen vermittelnden Schaltkreis ein, indem sie die Stärke ihrer synaptischen Verbindungen regulieren (Kandel, 2009, S. 247).....	57
Abb. 34: Moleküle, die am Kurzzeitgedächtnis beteiligt sind. Serotonininjektion an der Endigung eines sensorischen Neurons (1), die Injektion von cAMP (2) oder des katalytischen Teils der Proteinkinase A (3) führen jeweils zu einer verstärkten Ausschüttung des Neurotransmitters (Kandel, 2009, S. 255).....	59
Abb. 35: Erforschung des Langzeitgedächtnisses mit Hilfe einzelner, im Labor gezüchteter Nervenzellen (Kandel, 2009, S. 279).....	61
Abb. 36: Veränderungen, die dem Kurz- und dem Langzeitgedächtnis in je einem sensorischen und einem motorischen Neuron zugrunde liegen (Kandel, 2009, S. 280). .....	62
Abb. 37: Die molekularen Mechanismen der Kurz- und Langzeitbahnung (Kandel, 2009, S. 289). .....	63
Abb. 38: Versuchsanordnung, um die Rolle des Serotonins bei synaptischer Veränderung zu untersuchen (Kandel, 2009, S. 292).....	64
Abb. 39: Eine Serotonininjektion verstärkt die stimulierte Synapse, fünf Serotonininjektionen bewirken die Ausbildung neuer Endigungen (Kandel, 2009, S. 292).....	65
Abb. 40: Langzeitgedächtnis und das prionartige CPEB-Protein (Kandel, 2009, S. 299).....	66
Abb. 41: laterale Ansicht des Hippocampus (Wikipedia, Zugriff am 27. August 2012 unter <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/File:Gray739-emphasizing-hippocampus.png">http://en.wikipedia.org/wiki/File:Gray739-emphasizing-hippocampus.png</a> ). .....	67
Abb. 42: Ortszellen im Hippocampus (Wilson & McNaughton, 1993; zit. n. Bear et al., 2009, S. 849).....	68
Abb. 43: Wegstrecke, die die Ratte während der verschiedenen Phasen zurückgelegt hat (Wilson & McNaughton, 1993, S. 1057).....	69
Abb. 44: spezieller Käfig für die reizreiche Umgebung (a) von 12 Mäusen im Vergleich zu einem Standardkäfig (b) für 4 Mäuse (Kempermann et al., 1997, S. 493). .....	70
Abb. 45: Neubildung von Neuronen im menschlichen Gehirn (Eriksson et al., 1998, S. 1313). .....	71
Abb. 46: BrdU etikettierte Zellen im Gyrus dentatus GCL (Eriksson et al., 1998, S. 1314). .....	71
Abb. 47: experimenteller Ablauf der Untersuchung (van Praag et al., 1999, S. 13428).....	72

Abb. 48: Beteiligung von neu gebildeten Nervenzellen im Gyrus dentatus unter verschiedenen Lernbedingungen - konditionierter Verzögerungsbedingung versus Lernreflex (Shors et al., 2001, S. 372).....	74
Abb. 49: Am Gedächtnis beteiligte Bestandteile des Zwischenhirns (Bear et al., 2009, S. 843).....	75
Abb. 50: Lerntests an Ratten (Spitzer, 2011b).....	76
Abb. 51: vereinfachte schematische Darstellung Autoassoziator (Spitzer, 2011b). ....	76
Abb. 52: vereinfachte schematische Darstellung der Gedächtniskonsolidierung (Spitzer, 2011b). ....	77
Abb. 53: Konzeption der Inaktivierung von HPC und OFC (Lesburguères et al., 2011, S. 925) .....	77
Abb. 54: gemeinsame funktionelle Teilnahme des HPC und OFC (Lesburguères et al., 2011, S. 925). ....	78
Abb. 55: Infusion vor der sozialen Interaktion (A) und nach dem Lernen (B) (Lesburguères et al., 2011, S. 926). ....	78
Abb. 56: schematische Darstellung von markierten OFC Neuronen (Lesburguères et al., 2011, S. 926).....	79
Abb. 57: extensive und teilweise Inaktivierung des OFC (Lesburguères et al., 2011, S. 926). ....	80
Abb. 58: Kinetik der hippocampalen und corticalen Aktivierung nach extensiver und partieller OFC Inaktivierung (Lesburguères, et al., 2011, S. 926). ....	80
Abb. 59: Myelinisierung von Nerven corticaler Areale (Flechsig, 1920; zit. n. Spitzer, 2010b, S. 105). ....	83
Abb. 60: Maximum der synaptischen Verbindungen im frontalen Cortex (Spitzer, 2011b). ....	83
Abb. 61: Mittlere integrierte optische Dichte als Maß für die mRNA-Aktivität von BDNF (Gordon, Burke, Akil, Watson & Panksepp, 2003, S. 19). ....	85
Abb. 62: BDNF als Schlüsselfunktion für synaptische Wirksamkeit (Cotman & Berchtold, 2002, S. 296). ....	87
Abb. 63: Effekte des körperlichen Trainings auf hippocampale BDNF mRNA und Proteinniveaus (Cotman & Berchtold, 2002, S. 297). ....	88
Abb. 64: Effekte der Östrogendeprivation auf trainingsabhängige Zunahme von BDNF Protein und die Laufendistanz (Cotman & Berchtold, 2002, S. 297).....	89
Abb. 65: Effekte von körperlichem Training auf die Expression von Genen (Cotman & Berchtold, 2002, S. 298). ....	90
Abb. 66: Durch freiwilliges körperliches Training initiierte Mechanismen, die Information der Umwelt codieren (Cotman & Berchtold, 2002, S. 299). ....	92
Abb. 67: Image BDNF unter Verwendung von Accelrys Software (Wikipedia, Zugriff am 27. August 2012 unter <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/File:1BND.png">http://en.wikipedia.org/wiki/File:1BND.png</a> ).....	93
Abb. 68: Bei CREB <sup>IR</sup> Mäusen wird die Expression von P-CREB unterdrückt (Chen et al., 2009, S. 964). ....	96
Abb. 69: Nachweis der hippocampale BDNF mRNA (repräsentatives Autoradiogramm) durch In-situ-Hybridisierung (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 965).....	97
Abb. 70: signifikante Haupteffekte der beiden Genotypen in allen fünf Regionen des Hippocampus (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 967).....	98
Abb. 71: Körperliches Training und antidepressive Medikation vergrößern die hippocampale BDNF Immunreaktivität bei Mäusen des wilden Typs (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 968). ....	99
Abb. 72: Alle Interventionen führten zu einer signifikanten Erhöhung des Signamoleküls Akt (Chen & Russo-Neustadt, 2009, S. 968).....	100
Abb. 73: Veränderung der Gehirnvolumina durch aerobes Training versus Stretching (Erickson et al., 2011, S. 3019). ....	105

Abb. 74: Veränderung der Gehirnvolumina im anterioren und posterioren Hippocampus (Erickson et al., 2011, S. 3019).....	106
Abb. 75: Korrelation zwischen prozentueller Zunahme des hippocampalen Volumens und prozentueller Zunahme von $VO_{2max}$ , Serum BDNF und Gedächtnisleistung (Erickson et al., 2011, S. 3020).....	107
Abb. 76: Auswahlverfahren der systematischen Rezension (Coelho et al., 2012, S. 2). .....	108
Abb. 77: BDNF Protein-Niveaus im perirhinal Cortex (PER) und Hippocampus (HP) im Experiment mit Ratten im Erwachsenenalter (Hopkins, Nitecki & Bucci, 2011, S. 88). .....	111
Abb. 78: BDNF Protein im perirhinalen Cortex (PER) und Hippocampus (HP) bei jugendlichen Ratten (Hopkins et al., 2011, S. 90). .....	112
Abb. 79: Rampenförmiger Ausbelastungstest und Serum BDNF und Cortisol (Rojas Vega et al., 2007, S. 175).....	114
Abb. 80: Serum BDNF Pegel als Reaktion auf MAX und IAT Interventionen (Brunelli et al., 2012, S. 30).....	115
Abb. 81: Modulation von zirkulierenden Lymphozyten und Granulozyten (Brunelli et al., 2012, S. 29).....	115
Abb. 82: Modulation von zirkulierenden Thrombozyten und Serum Cortisol (Brunelli et al., 2012, S. 29).....	116
Abb. 83: Modifikationen von pro-BDNF, BDNF und p75NTR in PBMCs (Brunelli et al., 2012, S. 32). .....	116
Abb. 84: Arterielle, venöse und venös-arterielle Differenz des Gehirns von Plasma-BDNF (Rasmussen et al., 2009, S. 1065). .....	118
Abb. 85: Änderungen der Thrombozytenzahl und der BDNF Pegel in Ruhe und unmittelbar nach dem $VO_{2max}$ -Ausbelastungstest (Cho et al., 2012, S. 82). .....	119
Abb. 86: Korrelationen der maximalen Sauerstoffaufnahme mit Pegeln von BDNF (in Serum, Plasma, Thrombozyten) und Thrombozytenanzahl in Ruhe und unmittelbar nach dem $VO_{2max}$ Ausbelastungstest (Cho et al., 2012, S. 81). .....	120
Abb. 87: Körperliches Training, Wachstumsfaktoren, Myokines, Klotho und potenzielle Effekte auf das Gehirn (Foster, Rosenblatt & Kuljis, 2011, S. 10).....	121

## 7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Mittelwerte, Standardabweichungen und t-Werte zur Beurteilung der statistischen Signifikanz von Differenzen zwischen Experimental- und Kontrollgruppe .....	50
Tab. 2: Mittelwerte, Standardabweichungen und t-Werte zur Beurteilung der statistischen Signifikanz von Differenzen zwischen Experimental- und Kontrollgruppe .....	51
Tab. 3: Mittelwerte und Standardabweichung beider Gruppen zu den drei Meßzeitpunkten.....	106
Tab. 4: Charakteristiken der Studien, die Effekte des körperlichen Trainings bei älteren Menschen auf periphere BDNF Pegel untersucht haben.....	109

Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit einzuholen. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.

# LEBENS LAUF

---

## ANGABEN ZUR PERSON

---

Name: Gabriele Pfarrhofer  
Adresse: 3424 Wolfpassing, Bahnhofstrasse 24  
e-mail: gabriele.pfarrhofer@gmx.net  
Geburtsdatum/ -ort: 19.12.1957 in Wien  
Staatsbürgerschaft: Österreich  
Familienstand: geschieden, einen Sohn

## AUSBILDUNG

---

seit 2010 laufend Magisterstudium Sportwissenschaft, Universität Wien  
2010 Bakkalaureat Gesundheitssport, Universität Wien  
1984 Matura, Bundesrealgymnasium für Berufstätige, Wien  
1975 Handelsschule, Wien  
1972 Hauptschule, Wien  
1968 Volksschule, Wien

## WEITERBILDUNG UND BESONDERE KENNTNISSE

---

2011 staatl. geprüfte MTB Instruktorin, Bundessportakademie, Graz  
2011 Erste Hilfe, Rotes Kreuz, St. Pölten  
2010 Diplom klassische Massage, Herricht, Wien  
2009 ECDL Core, Österreichische Computer Gesellschaft, Tulln  
2004 Skilehrerausbildung, Universitätssportinstitut Wien  
2004 MFT Basic Instructor, MFT Academy, St. Pölten  
2003 Aerobic- und Fitnesslehrerin, Universitätssportinstitut Wien  
seit 1999 ehrenamtliche Konditionstrainerin und Tourenführerin,  
Österreichischer Alpenverein

## PERSÖNLICHER UND BERUFLICHER WERDEGANG

---

2008 Auslandsaufenthalt (Expedition Aconcagua)  
2007 Auslandsaufenthalte (Kilimanjaro, Expedition Carstensz  
Pyramide)  
1989 - 2006 Goldmann Druck AG, Tulln, Druckerei  
Rechnungswesen, Bilanzierung, Anlagenbuchhaltung  
1988 - 1989 Gebrüder Meixner GesmbH, Wien, Spedition  
Rechnungswesen  
1975 - 1989 Franz Pfarrhofer & Söhne GesmbH, Wien, Installationen  
Rechnungswesen, Finanzen, Sekretariat, Verkauf

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Diese Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Wien, im November 2012