

Universitätsklinikum Ulm
Abteilung Psychiatrie III
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer

Das bewegte Gehirn
Exekutive Funktionen und körperliche Aktivität

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

vorgelegt von
Sabine Kubesch

aus
Kupferzell

2005

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: PD Dr. Georg Grön

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Horst Kächele

Tag der Promotion: 28. Oktober 2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Wissenschaftliche Einordnung	8
3	Neurowissenschaftliche Grundlagen zum exekutiven System	13
3.1	Exekutive Funktionen	15
3.1.1	Arbeitsgedächtnis	17
3.1.2	Inhibition	20
3.1.3	Entwicklung exekutiver Funktionen	22
3.1.4	Messung exekutiver Funktionen	26
3.2	Präfrontaler Cortex	31
3.2.1	Anatomie	31
3.2.2	Funktionale Organisation und Verbindungen zu anderen Hirnregionen	32
3.3	Anteriorer cingulärer Cortex	39
3.3.1	Anatomie	40
3.3.2	Funktionale Organisation und Verbindungen zu anderen Hirnregionen	41
3.4	Neurotransmission, exekutive Funktionen und körperliche Aktivität	46
3.4.1	Serotonerges System	47
3.4.2	Dopaminerges System	57
3.5	Von der Theorie zur Empirie	62
4	Studien zu körperlicher Aktivität und exekutiven Funktionen	64
4.1	Alter	64
4.1.1	Exekutive Funktionen und körperliche Aktivität im Alter	66
4.1.2	Neuropsychologische Testung	67
4.1.3	Bildgebende Studien	68
4.2	Depression	70
4.2.1	Hintergrund	71
4.2.2	Methode	73
4.2.3	Ergebnisse	76
4.2.4	Diskussion	78
4.3	Von der akuten Ermüdung zum Übertrainingssyndrom	83
4.3.1	Hintergrund	83
4.3.2	Methode	84
4.3.3	Ergebnisse	87
4.3.4	Diskussion	90
5	Schlussfolgerungen und Ausblick	93
6	Literatur	97

Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriöer cingulärer Cortex
ACTH	adrenocortikotropes Hormon
BA	Brodmann-Areal
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
CA1 - CA4	Regionen im Hippokampus
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CORT	Cortisol
DA	Dopamin
dACC	dorsaler anteriorer cingulärer Cortex
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylacetylsäure
D ₁ bis D ₃	Dopamin-Rezeptoren
FGF	Fibroblast Growth Factor (FGF ₁ , FGF ₂)
FGFR	FGF-Rezeptor (FGFR ₂ , FGFR ₃)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
f-TRP	freies Tryptophan
HVS	Homovanillinsäure
MAO	Monoaminoxidase
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	präfrontaler Cortex
PKU	Phenylketonurie
POMS	Profile of Mood State
PROL	Prolaktin
m-RNA	Messenger-RNA
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
TEST	Testosteron
TRP	Tryptophan
VO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme
WCST	Wisconsin Card Sort Task
ZNS	Zentralnervensystem
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
5-HT _{1A}	Serotonin-Rezeptor-Subtyp (5-HT _{1B} , 5-HT _{2C} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₇)
5-HTP	5-Hydroxytryptophan

Verzeichnisse der Abbildungen und Tabellen

Verzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 1* Lage des Hippokampus im menschlichen Gehirn
- Abbildung 2* Vier neuropsychologische Testverfahren zur Messung exekutiver Funktionen
- Abbildung 3* Der präfrontale Cortex
- Abbildung 4* Anatomie des anterioren cingulären Cortex
- Abbildung 5* Der Biosyntheseweg von Serotonin
- Abbildung 6* Serotonerges System
- Abbildung 7* Durch Ausdauerbelastung induzierte Serotoninbiosynthese
- Abbildung 8* Dopaminerges System
- Abbildung 9* Dopaminstoffwechsel
- Abbildung 10* Hirnstoffwechsel und Depression
- Abbildung 11* Ergebnisse der 4 neuropsychologischen Testverfahren von 24 Patienten mit Major Depression vor und nach einer 30minütigen Ausdauerbelastung bei zwei Belastungsstufen (40% und 60% der 4-mmol/L Laktatschwelle)
- Abbildung 12* Entwicklung des Übertrainingsyndroms
- Abbildung 13* Ergebnisse der 4 neuropsychologischen Testverfahren von 16 Rekruten zu drei Messzeitpunkten
- Abbildung 14* Ergebnisse der Hormonkonzentrationen von 16 Rekruten zu drei Messzeitpunkten
- Abbildung 15* Ergebnisse des ‚Profile of Mood State‘-Fragebogens (Depressivität und Müdigkeit) von 16 Rekruten zu drei Messzeitpunkten

Verzeichnis der Tabellen

- Tabelle 1* Neuronale Verschaltung des präfrontalen Cortex
- Tabelle 2* Neuronale Verschaltung des anterioren cingulären Cortex
- Tabelle 3* Einfluss von Ausdauerbelastung auf Serotonin
- Tabelle 4* Altersdegenerierende und von aerober Leistungsfähigkeit profitierende Anteile grauer Substanz

1 Einleitung

Körperliche Aktivität führt zeitlebens zu neurobiologischen Adaptionen und beeinflusst dadurch emotionale, soziale und kognitive Prozesse. Bereits im Fötalstadium werden durch die Bewegungen des Kindes und die der Mutter die Bildung, Entwicklung und Vernetzung von Nervenzellen angeregt. Bewegung zählt deshalb zu den wichtigsten Stimulationen des fötalen Gehirns (Eliot 2002). Die durch körperliche Belastung induzierten neuronalen Anpassungserscheinungen umfassen unter anderem eine gesteigerte regionale Gehirndurchblutung (Herholz 1987), den Anstieg von neurotrophen Wachstumsfaktoren (Niculescu 2005, Parnpianzil et al. 2003) und die Neubildung von Nervenzellen, die zu verbesserten Lernleistungen führen können (van Praag et al. 1999). Dass sich körperliche Aktivität während der gesamten Lebensspanne positiv auf die Struktur und Funktionsweise des Gehirns auswirken kann, wurde in den vergangenen Jahren eindrucksvoll nachgewiesen. Vor allem durch Ausdauerbelastungen kann dem altersbedingten Verlust von Hirngewebe und dem Rückgang verschiedener Neurotransmitterkonzentrationen entgegengewirkt werden, was zu einer gesteigerten mentalen Leistungsfähigkeit im Alter beispielsweise durch verbesserte exekutive Funktionen führen kann (Colcombe et al. 2003, Cotman u. Berchtold 2002). So weisen körperlich aktive ältere Menschen im Vergleich zu inaktiven Personen bei Gedächtnis- und Denkfähigkeitstests signifikant bessere Leistungen auf. Die Leistungsfähigkeit in den eingesetzten Testverfahren steigt mit der Anzahl der Trainingseinheiten (Weuve et al. 2004). Neuere Untersuchungen zeigen erstmals, dass körperliche Aktivität präventiv in Bezug auf Alzheimerkrankheit und Demenz wirkt (Nelson 2005, Abbott et al. 2004).

Die nachgewiesene stimmungssteigernde, antiaggressive und angstlösende Wirkung sowie die Verbesserung geistiger Funktionen vor allem nach Ausdauerbelastungen werden unter anderem auf Mechanismen zurückgeführt, die dazu führen, dass vermehrt Serotonin und Dopamin im Gehirn bereit gestellt werden. Die Neurotransmitter Serotonin und Dopamin sind als globalisierende Transmittersysteme für eine gesunde emotionale und kognitive Entwicklung von Kindern und Jugendlichen von großer Bedeutung (Hüther u. Rüther 2000). Können diese Transmittersysteme nicht optimal ausreifen, können daraus psychiatrische und neurologische Erkrankungen entstehen. Dopamin spielt beispielsweise eine zentrale Rolle bei der Parkinson-Krankheit und der Schizophrenie (Andreasen 2002). Veränderungen des Serotonergen Systems werden bei neurologischen Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Migräne und

Gilles-de-la-Tourette-Syndrom und bei psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Zwangs-, Angst-, Persönlichkeits- und Schlafstörungen, Demenz, Sucht, und Essstörungen angenommen (Hüther u. Rüther 2000). Die Konzentrationen der Transmittersubstanzen und die Wechselwirkungen zwischen den Neurotransmittersystemen können durch körperliche Aktivität beeinflusst werden (3.4). An den Beispielen der durch körperliche Beanspruchung induzierten hippocampalen Neurogenese und dem Ansteigen neurotropher Wachstumsfaktoren (Adlard u. Cotman 2004, Ameri 2001, van Praag et al. 1999), die in Kapitel 2 exemplarisch hervorgehoben werden, zeigt sich die Bedeutsamkeit der Wirkung von muskulärer Belastung auf neurobiologische Anpassungserscheinungen in besonderer Weise. Kenntnisse über diese Zusammenhänge sind für unterschiedliche Fachbereiche wie Sportmedizin, Sportwissenschaft, Neurologie, Psychosomatik und Psychiatrie von wissenschaftlicher und therapeutischer Bedeutung. Den neuen Wissenschaftszweig, der aus dieser die Disziplinen übergreifenden Diskussion erwächst, bezeichnen Hollmann und Löllgen (2002) als Bewegungsneurowissenschaft.

Dieser junge neurowissenschaftliche Forschungsbereich untersucht unter anderem den Zusammenhang von körperlicher Aktivität und kognitiven Funktionen. Einen Forschungsschwerpunkt bilden dabei die exekutiven Funktionen zur Handlungskontrolle. Exekutive Funktionen werden den höheren geistigen Leistungen zugeordnet. Das exekutive System, das im dritten Kapitel unter besonderer Berücksichtigung des Arbeitsgedächtnisses (3.1.1) und der Inhibition (3.1.2) beschrieben wird, ist komplex und besteht aus einer Vielzahl von Unterprozessen. Exekutive Funktionen sind beispielsweise notwendig, um Handlungen zu planen, Lernprozesse zu organisieren und Aufmerksamkeitsmechanismen zu steuern. Dazu zählen die Fähigkeiten, die Aufmerksamkeit auf das Wesentliche zu fokussieren, Bedeutsames auszuwählen, irrelevante Stimuli zu ignorieren und die Aufmerksamkeit in schneller Folge zu wechseln (Monsell u. Driver 2000). In Abschnitt 3.1.3 wird die Entwicklung des exekutiven Systems vom dritten Lebensjahr an bis ins Erwachsenenalter dargestellt. Exekutive Funktionen werden in der Regel durch neuropsychologische Tests teilweise in Verbindung mit modernen bildgebenden Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und der Positronenemissionstomographie (PET) untersucht. Die in dieser Arbeit eingesetzte computerisierte Messung exekutiver Funktionen (Stroop, GoNogo, Switching und Flanker Aufgaben) wird ausführlicher in Ab-

schnitt 3.1.4 dargestellt und durch die Beschreibung weiterer neuropsychologischer Tests ergänzt.

Der präfrontale Cortex (3.2) ist der Hirnbereich, der am häufigsten mit exekutiven Funktionen in Zusammenhang gebracht wird. Aufgrund der Größe des präfrontalen Cortex und seiner zahlreichen Unterregionen stellt sich die Frage, in welchem Zusammenhang Struktur und Funktion des präfrontalen Cortex stehen und wie sie das komplexe exekutive System beeinflussen (Roberts et al. 2003). Im Abschnitt 3.3 wird gesondert auf den anterioren cingulären Cortex eingegangen, der ebenfalls exekutive Funktionen und darüber hinaus die Bewegungskontrolle und den Antrieb vermittelt (Paus 2001, Cabeza u. Nyberg 2000).

Untersuchungsergebnisse zur Wirksamkeit von körperlicher Aktivität auf exekutive Funktionen liegen bislang bei alten Menschen (Kramer et al. 1999) und depressiven Patienten¹ (Kubesch et al. 2003) vor, bei denen das exekutive System aufgrund von degenerativen Alterungsvorgängen bzw. einer depressionsbedingten Unteraktivierung beteiligter Hirnstrukturen oftmals beeinträchtigt ist. Die Symptomatik der Depression zeigt sich somit nicht nur in der depressiven Verstimmtheit, sondern auch in der Beeinträchtigung exekutiver Funktionen (Elliott 1998). Diese können durch gezielte Ausdauer- und Kraftausdauerbelastungen positiv beeinflusst werden (Colcombe et al. 2003). Die nachgewiesene Wirksamkeit dieser Belastungsformen wird dabei mit einer gesteigerten maximalen Sauerstoffkapazität (Kramer et al. 1999) bzw. einer gesteigerten Serotoninbiosynthese (Kubesch et al. 2003) in Verbindung gebracht. Die Untersuchungsergebnisse zu diesen Personengruppen werden im vierten Kapitel dargestellt und durch eine weitere Studie (Meeusen et al. 2005) zur akuten Ermüdung beziehungsweise zum Übertrainingssyndrom ergänzt.² Das primäre Ziel dieser aktuellen Studie besteht darin, die Leistungsfähigkeit von Sportlern unter besonderer Berücksichtigung des Übertrainingssyndroms und akuter Ermüdung zu untersuchen. Übertrainierte Leistungssportler zeigen häufig Symptome depressiv Erkrankter in Form von depressiver Verstimmtheit, überdauernder Müdigkeit, Appetit- und Motivationsverlust (Steinacker u. Lehmann 2002). Da zur Frühdiagnostik des Übertrainings-

¹ Die Depressionsstudie erfolgte in Kooperation zwischen der Abteilung Psychiatrie III (Manfred Spitzer, Georg Grön, Sabine Kubesch) und der Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin (Manfred Lehmann, Jürgen M. Steinacker) der Universität Ulm

² Die Untersuchung zur akuten Ermüdung wurde in Zusammenarbeit zwischen der Psychiatrischen Universitätsklinik Ulm (Manfred Spitzer, Georg Grön, Sabine Kubesch) und dem Department of Human Physiology & Sportsmedicine, Faculty of Physical Education & Physiotherapy, Vrije Universiteit Brussels (Romain Meeusen, Bart Roelands) durchgeführt.

syndroms bislang geeignete Laborparameter fehlen (Lehmann et al. 1999), liegt das sportmedizinische Interesse vor allem darin, zu untersuchen, ob die Messung exekutiver Funktionen ein geeignetes Verfahren darstellt, um einem Langzeitübertrainingszustand vorzubeugen.

Im abschließenden fünften Kapitel werden die wichtigsten Ergebnisse zum aktuellen Forschungsstand des exekutiven Systems noch einmal zusammengefasst und mit den in Kapitel 4 dargestellten Untersuchungen zu körperlicher Aktivität und exekutiven Funktionen in einen Zusammenhang gebracht. Das fünfte Kapitel schließt mit einem Ausblick über die mögliche Bedeutung von muskulärer Beanspruchung für das heranreifende exekutive System. Denn neben der Untersuchung von exekutiven Funktionen in Bezug auf degenerative und psychopathologische Zuständen erscheint es sinnvoll, diese Untersuchungen auf Kinder im Kindergarten- und Grundschulalter auszuweiten, also auf eine Zeitspanne, in der sich die exekutiven Funktionen zu entwickeln beginnen. Ein Forschungsziel besteht bei dieser Altersgruppe darin zu prüfen, ob über körperliche Aktivität die Entwicklung exekutiver Funktionen gefördert und auf diese Weise Lernprozesse verbessert, aber auch aggressives Verhalten reduziert und empathisches Verhalten unterstützt werden kann (Rothbart u. Posner 2001). Da die Entwicklung des Frontalhirns, das den präfrontalen und somit auch den anterioren cingulären Cortex einschließt, und damit die Entwicklung der exekutiven Funktionen bis ins Erwachsenenalter andauert, sind Analysen von körperlicher Aktivität und exekutiven Funktionen auch bei älteren Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen sinnvoll. Bei dieser Altersgruppe sollte dabei der Sportunterricht als Untersuchungsgegenstand im Mittelpunkt stehen, der optimale Rahmenbedingungen dafür schaffen kann, dass emotionale, kognitive und soziale Lernprozesse von Schülern und Schülerinnen durch körperliche Aktivität gefördert werden.

2 Wissenschaftliche Einordnung

“Men ought to know that from nothing else but the brain come joys, delights, laughter and sports, and sorrows, griefs, despondency, and lamentations... And by the same organ we become mad and delirious, and fears and terrors assail us... All these things we endure from the brain when it is not healthy... In these ways I am of the opinion that the brain exercises the greatest power in man.”

Hippokrates
Bear et al. 2001, 3

Die Neurowissenschaft, die Wissenschaft des Nervensystems, zählt zu den wichtigsten Disziplinen der modernen Medizin. Begründet wurde die Neurowissenschaft, die sich aus unterschiedlichen wissenschaftlichen Disziplinen zusammensetzt, Ende der 60er-Jahre des 20. Jahrhunderts. Zu diesem Zeitpunkt begannen Neuroanatomen, Neurochemiker, Neurophysiologen und -psychologen zusammenzuarbeiten mit dem gemeinsamen Ziel, die Struktur und Funktion des gesunden und des kranken Gehirns zu verstehen (Bloom et al. 1999). Durch den Einsatz moderner bildgebender Verfahren, wie der Positronenemissionstomographie (PET) zur Darstellung von Gehirnfunktionen im Jahr 1986 und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) Anfang der 90er-Jahre, entwickelte sich die Hirnforschung mit hoher Geschwindigkeit. Inzwischen kooperieren Mediziner aus unterschiedlichen Fachbereichen (Neurologie, Psychiatrie, Radiologie, Neurochirurgie und Neuropathologie) eng mit experimentellen Neurowissenschaftlern wie Neurobiologen, Neuroinformatikern, Neuropharmakologen und Neuropsychologen (Bear et al. 2001). Ende der 90er-Jahre und mit Beginn des neuen Jahrtausends, das zeitlich mit der deutschen ‚Dekade des Gehirns 2000-2010‘ zusammenfällt, zeigt sich immer deutlicher die Bedeutung der Neurowissenschaft auch für weitere wissenschaftliche Disziplinen wie beispielsweise Sportwissenschaft und Sportmedizin (Kubesch 2004). Den neuen Wissenschaftszweig, der aus dieser die Disziplinen übergreifenden Diskussion erwächst, bezeichnen Hollmann und Löllgen (2002) als Bewegungsneurowissenschaft. Diese Arbeit, die sich an der Schnittstelle von Sportmedizin, Sport- und Neu-

rowissenschaft bewegt, kann der kognitiven Neurowissenschaft zugeordnet werden, welche die neuronalen Mechanismen höherer geistiger Leistungen wie die exekutiven Funktionen untersucht. Aber auch weitere neurowissenschaftliche Fachbereiche, wie die molekulare und die zelluläre Neurowissenschaft, sind von besonderem sportmedizinischem und sportwissenschaftlichem Interesse, was an den folgenden Beispielen zur hippokampalen Neurogenese und den neurotrophen Wachstumsfaktoren deutlich wird.

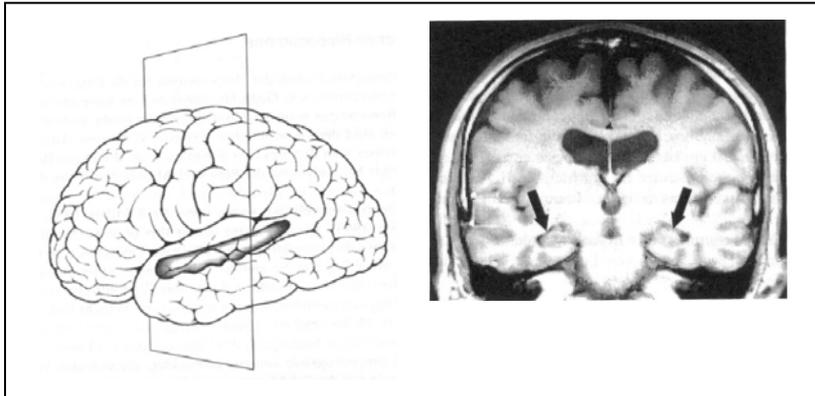
Hippokampale Neurogenese und neurotrophe Wachstumsfaktoren

Eine bedeutende, wie gleichermaßen unerwartete Form von Neuroplastizität wurde 1998 (Eriksson et al. 1998) entdeckt: Die Neubildung von Nervenzellen im Hippokampus erwachsener Menschen, nachdem etwa ein Jahr zuvor die hippokampale Neurogenese bei Mäusen beschrieben worden war (Kemperman et al. 1997). Zu diesem Zeitpunkt war noch nicht eindeutig geklärt, ob diese Erkenntnisse nicht nur von struktureller, sondern auch von funktioneller Bedeutung sind. Dabei ging es in erster Linie um die Frage nach der Integration neuer Nervenzellen in bereits bestehende Neuronenverbände und darum, ob durch die hippokampale Neurogenese Lernprozesse entscheidend verbessert werden können (Unger u. Spitzer 2000). Im Jahr 2000 wurde schließlich der Nachweis erbracht, dass die neugebildeten Neuronen tatsächlich mit den bestehenden neuronalen Netzwerken synaptisch verschaltet werden und sie auf diese Weise beim Wiedererwerb von durch Neuronenuntergang verlorenen Fähigkeiten eine entscheidende Rolle spielen (Spitzer 2002, Scharff et al. 2000). Im darauf folgenden Jahr hat sich dann ebenfalls gezeigt, dass die nachwachsenden Neuronen im Hippokampus für Lernprozesse wichtig sind (Spitzer 2002).

Der Hippokampus ist notwendig für deklarative, episodische und räumliche Lern- und Gedächtnisprozesse (McEwen 1999). Während beim Lernen von Bewegungsabläufen in erster Linie der Cortex und die Basalganglien aktiv sind, erfordert das Lernen von Fakten beziehungsweise die Speicherung von Ereignissen eine Beteiligung des Hippokampus. Der Hippokampus hat über Projektionsneurone mit langen Axonen eine enge Verbindung mit dem assoziativen Cortex, wo Informationen überdauernd abgespeichert werden können. Ein wesentlicher Unterschied zwischen Hippokampus und Cortex liegt in der Geschwindigkeit, mit der Informationen gespei-

chert werden, denn die Großhirnrinde lernt im Gegensatz zum Hippokampus sehr langsam. Im Vergleich zum Hippokampus besitzt der Cortex jedoch eine größere Speicherkapazität (Rakic 2001).

Abbildung 1: Lage des Hippokampus im menschlichen Gehirn



Quelle: Nach Abbildung aus Spitzer 1996, 215

Das coronare Schnittbild (rechts) zeigt die Lage der Hippokampi in der eingezeichneten Ebene der linken schematischen Abbildung.

Bewegung fördert unter bestimmten Bedingungen die adulte hippocampale Neurogenese, indem sich neurale Stammzellen nicht mehr symmetrisch, sondern asymmetrisch teilen und zu neuronalen Vorläuferzellen weiterentwickeln. Diese sogenannten Progenitorzellen wandern an ihren Zielort und werden dort zu funktionsfähigen Neuronen. Die Anzahl der neugebildeten Nervenzellen lässt sich dabei durch körperliches Training verdoppeln (Ameri 2001). Die Zellproliferation wird vor allem durch leichte muskuläre Belastungen gefördert und erreicht ihren Höhepunkt nach etwa sieben Tagen (Kim et al. 2003). Im Gegensatz dazu erhöhen sich der Anstieg von Wachstumsfaktoren und die Verbesserung von Lernleistungen durch die Neubildung von Nervenzellen im Hippokampus mit zunehmender Intensität der körperlichen Beanspruchung (Ameri 2001). Auch hier stammen zentrale Erkenntnisse zu Hippokampus und Wachstumsfaktoren aus Tierexperimenten. So führen bereits leichte körperliche Belastungen (wie tägliches Schwimmen bei alten Ratten) zum hippocampalen BDNF-Anstieg (Brain Derived Neurotrophic Factor; Garza et al. 2004). Die Wachstumsfaktoren wiederum stimulieren die Proliferation der Stammzellen und auf diese Weise die Neurogenese. Bei jungen Ratten bewirken Laufbandbe-

lastungen eine Steigerung des Wachstumsfaktors BDNF in CA3, CA4 und im Gyrus dentatus des Hippokampus. Bei alten Ratten kommt es dagegen in CA1 und CA2 zum BDNF-Anstieg (Garza et al. 2004). Körperliche Aktivität wirkt demnach altersabhängig unterschiedlich auf den Hippokampus ein. Während Ausdauerbelastungen von schwangeren Ratten bereits postnatal die hippokampale BDNF-messenger-RNA der Jungtiere steigert und zu verbesserten Leistungen im räumlichen Lernen führt (Parnpiansil et al. 2003), nimmt die Anzahl der durch körperliche Aktivität neu gebildeten Nervenzellen im Gyrus dentatus im Laufe des Alters ab (Kim et al. 2004).

Während körperliche Aktivität und die dadurch bedingte Steigerung neurotropher Wachstumsfaktoren die hippokampale Neurogenese stimulieren, kann wiederholter Stress schädigend auf die Hippokampusformation einwirken (McEwen 1999). So wurde die verstärkte Neubildung von Nervenzellen nur bei freiwilliger und nicht bei erzwungener körperlicher Belastung nachgewiesen (Ameri 2001). Zwar scheint Stress nicht das Überleben der neugebildeten Neuronen direkt zu beeinflussen, jedoch führt Stress zu einem Rückgang der Neurogenese (Ameri 2001) und darüber hinaus zu einem allgemeinen interindividuell unterschiedlichen, reversiblen aber auch irreversiblen Verlust von hippokampalen Neuronen (McEwen 1999). Die stressfreie körperliche Aktivität ist also die Voraussetzung dafür, dass muskuläre Beanspruchung positiv auf den Hippokampus einwirken kann. Gleichzeitig schützt muskuläre Beanspruchung vor den negativen Folgen von Stress. Eine zweistündige Immobilisierung bewirkt einen Anstieg von Cortisol im Hippokampus, der auch noch eine Stunde nach Beendigung der Ruhigstellung andauert. Der durch diesen Stress ausgelöste Rückgang des neurotrophen Wachstumsfaktors BDNF im Hippokampus ist noch nach einem Zeitraum von zehn Stunden nachweisbar. Ein dreiwöchiges Ausdauertraining bewirkt dagegen bei zuvor durch Ruhigstellung gestressten aber auch bei nicht gestressten Tieren eine Steigerung sowohl der Cortisol- als auch der BDNF-Konzentration. Der durch Stress bedingte Cortisolanstieg und der Cortisolanstieg, der durch muskuläre Beanspruchung in Form von Ausdauerbelastungen verursacht wird, haben also entgegengesetzte Folgen in Bezug auf den Wachstumsfaktor BDNF. Körperliche Aktivität kann dem negativen Effekt von Stress entgegenwirken (Adlard u. Cotman 2004).

Körperliche Aktivität erscheint damit als eine einfache, nichtpharmakologische Methode, um eine Erhöhung von Wachstumsfaktoren zu erzielen und die Neubildung von Nervenzellen im Hippokampus direkt zu stimulieren. Während neurotrophe Faktoren mit zunehmender Belastungsintensität ansteigen, wird die Zellproliferation durch leichtere Belastungsformen angeregt. Sowohl der durch körperliche Beanspruchung angeregte BDNF-Anstieg als auch die hippokampale Neurogenese bewirken eine Verbesserung der räumlichen Lernleistung im Tierexperiment. Weitere Lern- und Gedächtnisformen wurden bislang noch nicht untersucht, man geht aber davon aus, dass auch andere Lernarten von körperlicher Belastung profitieren sollten: „Die Ergebnisse sollten Einfluss auf das tägliche Leben haben. Schulen sollten umdenken. In der Kindheit ist die Plastizität des Gehirns und die Rate der Neurogenese noch höher als im Alter. Durch freiwillige sportliche Betätigung kann diese Rate weiter gesteigert werden“ (Gage in Ameri 2001, 17).

3 Neurowissenschaftliche Grundlagen zum exekutiven System

“Executive processing is an enigma. Everyone agrees it is an essential ingredient in explaining the relations between mind, behavior, and brain, but it is as hard to grasp as a trout in a stream.”

Logan 2000, 211

Wie lässt sich erklären, dass man gewohnheitsmäßig zur Arbeit fährt, obwohl man ins Auto gestiegen ist, um Besorgungen in einem anderen Stadtteil zu erledigen (Monsell u. Driver 2000)? Warum greift ein acht Monate altes Baby nach einem nicht vorhandenen linken Gegenstand, der zwar zuvor auf der linken Tischseite zunächst offen und dann unter einem Tuch lag, aber bei einem zweiten Versuch vor den Augen des Babys auf der rechten Tischseite versteckt wurde (Eliot 2002)? Weshalb zeigen manche Patienten, die Schädigungen des Frontalhirns aufweisen, unangemessene soziale Verhaltensweisen wie sexuelle Annäherungsversuche gegenüber unbekanntem Personen (Andreasen 2002)? An all diesen alltäglichen, entwicklungspsychologischen bzw. psychopathologischen Phänomenen sind so genannte exekutive Funktionen zur Handlungskontrolle beteiligt. Bei Kindern sind sie noch nicht vollständig entwickelt, bei Erwachsenen beispielsweise aufgrund des höheren Alters oder durch Erkrankungen reversibel oder irreversibel beeinträchtigt.

Exekutive Funktionen werden den höheren geistigen Leistungen zugeordnet und oft auch als Kontrollprozesse bezeichnet (Monsell u. Driver 2000), weshalb das exekutive System auch als ein ‚supervisory controlling system‘ (Goldman-Rakic 2003) beschrieben wurde. Von diesem übergeordnetem Kontrollsystem, dessen ‚Sitz‘ im Wesentlichen (Pashler 2000), aber nicht ausschließlich, dem Frontalhirn zuzuschreiben ist, wird angenommen, dass es das Verhalten leitet, koordiniert und vor allem in neuen Situationen flexibles Verhalten ermöglicht (Braver u. Cohen 2000). Dabei stellt sich zum einen die Frage, was im Einzelnen kontrolliert beziehungsweise nicht kontrolliert werden kann, und zum anderen, wie die Kontrolle ausgeführt wird. Speziell der zweite Punkt wurde in bisherigen Untersuchungen vernachlässigt (Monsell u. Driver 2000). Diese Fragen sind auf Grund der Struktur und Funktion des Exekutiven Systems experimentell schwierig zu beantworten (Baddeley u. Della Salla 2003).

Kognitionsmodelle der 70er und 80er-Jahre des 20. Jahrhunderts, die den präfrontalen Cortex als eine ‚zentrale Steuerinstanz‘ (central executive) betrachteten, der untergeordnete Systeme koordiniert, ihnen Ziele vorgibt, Handlungspläne erstellt und deren Aufgabenausführung bewertet, sind nicht in der Lage, diese Fragen zu beantworten, da „nicht spezifiziert wird, welche konkreten Mechanismen den einzelnen Kontrollfunktionen zugrunde liegen“ (Goschke 2002, 311): „Talk of the ‚executive‘, then, is just a placeholder for mechanisms unknown“ (Monsell u. Driver 2000, 6).

Die Existenz einer zentralen Exekutive wird gleichzeitig auch deshalb angezweifelt, da Schädigungen im Frontalhirn nicht zwingend zu Beeinträchtigungen des exekutiven Systems führen müssen (Baddeley u. Della Salla 2003) und exekutive Funktionen beeinträchtigt sein können, ohne dass der frontale Cortex daran beteiligt sein muss. Daraus folgt, dass exekutive Funktionen keine Einheit darstellen. Sie werden mit verschiedenen Hirnstrukturen, die innerhalb und außerhalb des frontalen Cortex liegen, in Verbindung gebracht. Das gleiche gilt für den frontalen Cortex, bei dem man weder strukturell noch funktionell von einer Einheit ausgeht (Andrés 2003). Wegen der Schwierigkeit, Anatomie und Funktion in Beziehung zu stellen und ihren Zusammenhang zu untersuchen, führen Baddeley und Della Sala (2003) die Bezeichnung ‚dysexekutives Syndrom‘ ein, die, im Gegensatz zum synonym verwendeten Begriff ‚Frontalhirnsyndrom‘ (Andrés 2003, Goschke 2002), explizit offen lässt, ob ein starker Zusammenhang zwischen Anatomie und (exekutiver) Funktion besteht. Baddeley und Della Sala untersuchen also nicht die Funktion bestimmter anatomischer Strukturen, sondern Funktionen, denen erst in einem zweiten Schritt Gehirnstrukturen zugeordnet werden können.

Auch die auf Grundlage von bildgebenden Verfahren basierende Unterscheidung zwischen exekutiven Prozessen erster und zweiter Ordnung spricht gegen die Existenz einer zentralen Exekutive und favorisiert viel mehr die Sichtweise für multiple exekutive Systeme, die zielgerichtetes Verhalten steuern. Exekutive Prozesse erster Ordnung werden dem ventrolateralen präfrontalen Cortex zugeordnet. Sie umfassen vor allem die aktive Wahl und der Vergleich von Stimuli, die im Kurzzeitgedächtnis gespeichert werden. Im Gegensatz dazu unterliegen die exekutiven Prozesse zweiter Ordnung, wie die Überwachung und Manipulierung von Informationen im Arbeitsgedächtnis, mehr der Kontrolle des dorsolateralen präfrontalen Cortex (Roberts et al. 2003).

An diesen Beispielen zeigt sich auch die Notwendigkeit, neuropsychologisch-funktionelle Methoden und Analyseverfahren zum neuronalen Substrat zu integrieren (Monsell u. Driver 2000). Der kombinierte Einsatz von funktioneller Bildgebung und neuropsychologischen Testverfahren ermöglicht einerseits zu prüfen, welche Hirnstrukturen tatsächlich bei der Ausführung neuropsychologischer Tests beteiligt sind, andererseits gewährleisten diese Tests, gezielt gewünschte Hirnbereiche zu aktivieren (Rogers et al. 2004). Die praktische Verbindung von funktioneller Bildgebung und neuropsychologischen Testverfahren ist bislang nur in zwei Untersuchungen zu körperlicher Aktivität und exekutiven Funktionen älterer Menschen erfolgt (Colcombe et al. 2004; vgl. Abschnitt 4.1.3)

In diesem Kapitel werden die exekutive Funktionen Inhibition und Arbeitsgedächtnis beschrieben. Beide Funktionen sind Untersuchungsgegenstand der im empirischen Teil (Kapitel 4) dargestellten Studien über die Beziehung von körperlicher Aktivität und exekutiven Funktionen. Sie können mit Hilfe der in Abschnitt 3.1.4 aufgeführten neuropsychologischen Testverfahren untersucht werden. Untersuchungen mit modernen bildgebenden Verfahren liefern anatomische Belege für die Annahme, dass bei Inhibition und Arbeitsgedächtnis sowohl der anteriore cinguläre als auch der dorso-laterale präfrontale Cortex beteiligt sind (DiGirolamo et al. 2001, Liddle et al. 2001, Banich et al. 2000, Burgess et al. 2000, Casey et al. 2000, Dove et al. 2000, Leung et al. 2000, McDonald et al. 2000, Botvinick et al. 1999, Kiefer et al. 1998, Rafal et al. 1996). Der präfrontale und cinguläre Cortex sind Untersuchungsgegenstand der Abschnitte 3.2 und 3.3, die den theoretischen Teil dieser Arbeit abschließen.

3.1 Exekutive Funktionen

In der Literatur findet sich keine einheitliche Definition zu exekutiven Funktionen, was unter anderem daran liegt, dass eine relativ große Zahl sehr verschiedener Kontrollprozesse, die aber auch gleichzeitig miteinander in Verbindung stehen und sich wechselseitig beeinflussen, den exekutiven Funktionen zugeordnet werden (Miyake et al. 2000, Monsell u. Driver 2000). Exekutive Funktionen sind vor allem in komplexen Situationen gefordert, für deren Bewältigung verschiedene kognitive Prozesse benötigt werden (Robbins 2003). Man kann zwischen exekutiven und kognitiven

Funktionen unterscheiden, da nicht alle kognitiven Funktionen des präfrontalen Cortex von ‚ausführender‘ Natur sind (Roberts et al. 2003). Zu den exekutiven Funktionen zählen das Arbeitsgedächtnis, das eine aktive Aufrechterhaltung aufgabenrelevanter Informationen ermöglicht, sowie die Inhibition automatisierter Antworten beziehungsweise inadäquater Reaktionen (Goschke 2002). Des Weiteren wird die Steuerung von Aufmerksamkeitsprozessen hinzugerechnet, insbesondere die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf bestimmte Informationen zu fokussieren, sowie der Wechsel der Aufmerksamkeit von einer Bezugsquelle zur anderen (Roberts et al. 2003, Monsell u. Driver 2000, Schneider et al. 2000). Diese Prozesse unterliegen im Gegensatz zu überlerntem und automatisiertem beziehungsweise reflexartigem Verhalten einer ‚Top-down‘ Kontrolle, die gewährleistet, dass Aufmerksamkeitsprozesse gezielt beziehungsweise bewusst (im Sinne von mindestens bewusstseinsfähig, aber nicht bewusstseinspflichtig) ausgewählt werden (Miller 2000), und so die Kontrolle von zielgerichtetem Verhalten ermöglichen (Rothbart u. Posner 2001). Neben der Aufgabe, Aufmerksamkeitsprozesse zu steuern, organisiert das exekutive System Lernprozesse und Strategien zur Problemlösung und ist damit sowohl bei abstrakten Denkprozessen, der Entscheidungsfindung sowie im Dienste der vorausschauenden Handlungsplanung aktiv als auch bei der Aufgabenausführung, deren zeitlicher Strukturierung, der Fehlererkennung und -korrektur (Baddeley u. Della Salla 2003, Carlson 2003, Roberts 2003, Andreasen 2002).

Es lässt sich also eine relativ große Anzahl einzelner Funktionen auflisten, die dem exekutiven System zugeordnet werden. Schwierig ist, ihre Beziehungen zueinander zu klären. Badgaiyan und Posner konnten bei einer Aufgabe zur Untersuchung des übergeordneten Aufmerksamkeitssystems (supervisory attention system; SAS), das auf dem Konzept der zentralen Exekutive aufbaut (Badgaiyan 2000), nachweisen, dass dabei sowohl der präfrontale als auch der cinguläre Cortex beteiligt sind. Die Aktivierung des cingulären Cortex setzt jedoch etwa 100 Millisekunden nach der Aktivierung des präfrontalen Cortex ein. Die Autoren vermuten, dass die Kontrollfunktion des cingulären Cortex vom Input des präfrontalen Cortex abhängt (Badgaiyan 2000). Ähnliches gilt bei der Durchführung neuropsychologischer Testverfahren, die im Besonderen zur Untersuchung von Inhibitionsprozessen eingesetzt werden (z.B. Stroop und GoNogo). Auch bei diesen Tests ist neben der Inhibition auch das Arbeitsgedächtnis gefordert, jedoch erneut in unterschiedlich starkem Ausmaß (vgl. dazu Abschnitt 3.1.4). So stellt sich auch bei diesen Tests die Frage, in welcher

Beziehung Inhibition und Arbeitsgedächtnis zueinander stehen. Ist die Inhibition beispielsweise das Ergebnis eines mehr oder weniger gut funktionierenden Arbeitsgedächtnisses? Oder aber trägt die Inhibition zur Funktion des Arbeitsgedächtnisses bei (Brocki u. Bohlin 2004)? Diese auf die funktionelle Ebene bezogenen Fragen sind nicht eindeutig zu beantworten und machen nochmals deutlich, wie wenig bislang über die Funktionsweise des exekutiven Systems bekannt ist und wieso es folglich schwierig ist, eine einheitliche Definition exekutiver Funktionen zu erstellen.

3.1.1 Arbeitsgedächtnis

Folgt man der Konzeption eines sogenannten modalen Gedächtnismodells, einer Mehrspeicherkonzeption des menschlichen Gedächtnisses (Buchner u. Brandt 2002), kann man zwischen drei Gedächtnissystemen unterscheiden: Sensorisches Gedächtnis, Langzeit- und Arbeitsgedächtnis. Das sensorische Gedächtnis speichert visuelle, auditive, haptische, olfaktorische und gustatorische Informationen für nur wenige Hundert Millisekunden. Das Langzeitgedächtnis lässt sich wiederum in deklarative und nondeklarative Gedächtnissysteme untergliedern. Zum deklarativen Gedächtnis zählt man das episodische und semantische Wissen. Das nondeklarative System unterteilt sich in perzeptuelles und prozedurales Wissen (Buchner u. Brandt 2002). Dem Arbeitsgedächtnis werden verschiedene exekutive Aufgaben zugeschrieben. Zum einen dient es zur kurzzeitigen Speicherung von Informationen, die für weitere Operationen aufrechterhalten und nach Abschluss der Operationen nicht weiter zur Verfügung stehen müssen (D'Esposito et al. 2000). Zum anderen wird das Arbeitsgedächtnis dazu eingesetzt, Informationen in das Langzeitgedächtnis zu überführen (Baddeley u. Della Salla 2003), aber gleichzeitig auch dazu, um Informationen aus dem Langzeitgedächtnis ‚zurückzuholen‘ und diese ‚online‘ zur Verfügung zu stellen (Goldman-Rakic 2003). Smith und Jonides (2002) unterteilen das Arbeitsgedächtnis aufgrund seiner verschiedenen Funktionen in zwei Bereiche: In einen Kurzzeitspeicher, der einen wichtigen und notwendigen Bestandteil verschiedener höherer geistiger Leistungen und die Grundlage unterschiedlicher exekutiver Funktionen darstellt, sowie in verschiedene exekutive Prozesse. Sie vollziehen diese Trennung, da bei Patienten, trotz eines funktionierenden Kurzzeitspeichers, beeinträchtigte exekutive Prozesse in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis nachgewiesen werden konnten

(Smith u. Jonides 2002). Einig ist man, dass das Arbeitsgedächtnis³ trotz seiner begrenzten Speicherkapazität von etwa sieben Elementen wie Worten, Objekten und Ziffern (Kiefer 2002, Spitzer 2002) über einen Zeitraum von nur wenigen Sekunden von großer Bedeutung ist. Es ist in der Lage, die gespeicherten Informationen derart zu verwenden⁴, dass dadurch komplexe kognitive Funktionen wie Sprache, Lernen, Schlussfolgern, Handlungsplanung und räumliche Informationsverarbeitungsprozesse entstehen können (Andrès 2003). Zielgerichtetes Verhalten setzt also ein funktionierendes Arbeitsgedächtnis voraus, indem nicht nur die momentanen Informationen dem Verhalten zugrunde liegen, sondern Reaktionen auf Grundlage von vorausgegangenen Informationen erfolgen können (Goschke 2002).

Das Arbeitsgedächtnis besteht nach dem derzeit prominentesten Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley (1986, siehe auch Buchner u. Brandt 2002) aus einem phonologischen und einem visuell-räumlichen Subsystem⁵. Aufgrund der begrenzten Speicherkapazität des Arbeitsgedächtnisses gelingt es dem phonologischen Subsystem aber nur dann, akustische, artikulatorische und visuell dargebotene sprachliche Informationen zu speichern, wenn diese innerhalb von zwei Sekunden ausgesprochen werden. Es können folglich mehr kurze als lange Worte im Arbeitsgedächtnis gespeichert werden; man bezeichnet dies als ‚Wortlängeneffekt‘ (Buchner u. Brandt 2002). Geringere phonologische Unterschiede von Buchstaben und Worten (Effekt phonologischer Ähnlichkeit) führen ebenfalls wie Hintergrundgeräusche (Effekt unbeachteter Sprache) dazu, dass die Speicherung im Arbeitsgedächtnis erschwert wird (Buchner u. Brandt 2002). Bei der Switch-Aufgabe, die in den Untersuchungen zu körperlicher Aktivität und exekutiven Funktionen eingesetzt wurde, soll der Proband auf die schriftliche Anweisung ‚Anzahl‘ bzw. ‚Zahlenwert‘ mit der entsprechenden rechten oder linken Hand eine Reaktion auf der Computertastatur ausführen (vgl. Abschnitt 3.1.4). Diese visuell präsentierte sprachliche Information wird subvokal wiederholt, wodurch die Information in der phonologischen Schleife aufrechterhalten werden kann. Diese verbale Aufgabe des Arbeitsgedächtnisses wird innerhalb des präfrontalen Cortex insbesondere dem Broca-Areal zugeordnet (Levy u. Goldman-Rakic 2000), das die Spracherzeugung kontrolliert (Kandel 1996d). Im visuell-

³ Nach Smith und Jonides (2002): Kurzzeitspeicher.

⁴ Zu diesem Zeitpunkt wird nach Smith und Jonides (2002) aus dem Kurzzeitspeicher das Arbeitsgedächtnis mit exekutiven Funktionen.

⁵ Das phonologische und das visuell-räumliche Subsystem wird in der Mehrspeicherkonzeption nach Baddeley (2000, 1986) durch die zentrale Exekutive und dem episodischen Puffer ergänzt (Buchner u. Brandt 2002).

räumlichen Subsystem werden dagegen Merkmale wie Farbe und Form von Objekten und räumliche Informationen visueller Wahrnehmungen und Vorstellungen verarbeitet (Buchner u. Brandt 2002). In der Flanker-Aufgabe, die neben der Switch-Aufgabe zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses in den Sportuntersuchungen verwendet wurde, sind die visuellen Reizformate blaue bzw. rote Quadrate unterschiedlicher Größe, die den Probanden räumlich versetzt dargeboten werden. Auch bei diesem Test müssen die Probanden, um die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses nicht zu überschreiten, die Aufgabenstellung subvokal wiederholen (vgl. Abschnitt 3.1.4).

Das Arbeitsgedächtnis ist vor allem mit einer Aktivierung des lateralen präfrontalen Cortex korreliert. Dies haben Bildgebungsstudien unter Anwendung zeitverzögerter Vergleichsaufgaben (z.B. Delayed Response Task) und sequentieller Zeigeaufgaben (Self Ordered Pointing Task) ergeben (Goschke 2002). Beim Delayed Response Task müssen beispielsweise Affen Informationen über den Ort des Futters für einen bestimmten Zeitpunkt aktiv aufrechterhalten. Beim Self-Orderd Pointing Task müssen Informationen nicht nur im Arbeitsgedächtnis gespeichert, sondern zusätzlich überwacht und aktualisiert werden. Die Aufgabe der Probanden besteht darin, auf die auf Karten abgebildeten Objekte zu zeigen, auf die zuvor nicht gezeigt wurde, wobei die Positionen der Objekte auf den Karten bei jedem Durchgang wechseln. Eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses zeigte sich bei Patienten mit Schädigungen im Frontalhirn bei diesen und weiteren Testverfahren zur Messung des Arbeitsgedächtnisses häufig in Form von perseverierendem Verhalten. Das bedeutet, dass diese Patienten vermehrt auf Objekte zeigen, auf die sie bereits zuvor gezeigt haben (Goschke 2002). In der N-zurück-Aufgabe, bei der es darum geht, auf Erscheinen von Buchstaben eine Reaktion auszuführen, die in Abhängigkeit der Aufgabenstellung einen, zwei oder drei Durchgänge zuvor bereits gezeigt wurden, kommt es mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe gleichzeitig zu einem Anstieg der Hirnaktivität im linken dorsolateralen und linken inferioren präfrontalen Cortex (Goschke 2002). Dem neuronalen Netzwerk des Arbeitsgedächtnisses werden neben dem (lateralen) präfrontalen Cortex weitere Hirnstrukturen hinzugechnet. Beim Working Memory Span Test, bei dem zwei Aufgaben gleichzeitig ausgeführt werden (beispielsweise das Lesen von Sätzen und die kurzzeitige Speicherung von einzelnen Worten), haben bildgebende Studien gezeigt, dass identische Hirnareale beansprucht werden, unabhängig davon, ob die Ausführung beider Be-

dingungen, oder deren getrennte Ausführung gefordert waren. Dabei zeigte sich jedoch, dass die gleichzeitige Ausführung zu einer stärkeren und/oder ausgedehnteren Aktivierung vor allem im linken aber auch im rechten präfrontalen Cortex sowie im parietalen Cortex, im Cerebellum und vereinzelt im Striatum führt (Bunge et al. 2000). Diese Hirnstrukturen sind aber nicht notwendigerweise immer und an allen exekutiven Prozessen des Arbeitsgedächtnisses beteiligt. Selbst der laterale präfrontale Cortex ist beispielsweise für einfache Speicherungen des Arbeitsgedächtnisses nicht immer notwendig. In der Regel wird jedoch vor allem der ventrolaterale Anteil für diesen Speicherungsprozess eingesetzt. Übersteigt der zu speichernde Inhalt die Kapazität des ventrolateralen Cortex, übernimmt teilweise der dorsolaterale Anteil diese Funktion (Bunge et al. 2000). Der dorsolaterale Cortex ist neben dieser und der bereits beschriebenen Manipulierung von gespeicherten Informationen (exekutive Prozesse zweiter Ordnung) auch dann gefordert, wenn die zu behaltenden Informationen wie bei der Flanker-Aufgabe vor ablenkenden Stimuli geschützt werden müssen (D'Esposito et al. 2000). Der laterale präfrontale Cortex erscheint folglich in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis funktional organisiert (vgl. auch Levy u. Goldman-Rakic 2000). Ob dessen funktionale Heterogenität jedoch verstärkt von den beteiligten Verarbeitungsprozessen (Aufrechterhaltung von Informationen: ventrolateral präfrontal; Aktualisierung und Manipulation von gespeicherten Informationen: dorsal präfrontal) oder aber vom Reizmaterial (räumliche Informationen: dorsolateral präfrontal; objektbezogene Informationen: ventrolateral präfrontal) abhängt (Goschke 2002, Badgayan 2000, vgl. Abschnitt 3.2), ist noch nicht abschließend geklärt. Als gesichert gilt, dass die Arbeitsgedächtnisleistung des präfrontalen Cortex unter anderem von der verfügbaren Dopaminkonzentration bestimmt wird. Dabei führen sehr hohe und sehr niedrige Dopaminkonzentrationen im Frontalhirn gleichermaßen zu Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses (Robbins 2000).

3.1.2 Inhibition

Der Begriff ‚Inhibition‘, der innerhalb der kognitiven Neurowissenschaften vielfältig verwendet wird, bezieht sich in dieser Arbeit auf bewusstes und beabsichtigtes Verhalten, in Form von kontrollierter Unterdrückung automatisierter Antworttendenzen (Wright et al. 2003). Damit unterscheidet sich diese Form der Inhibition (inhibition of prepotent responses) von der Rückmeldungsinhibierung (feedback inhibition) auf-

grund inhibitorischer Verbindungen von Neuronen (Kandel 1996b), sowie von der ‚reaktiven Inhibition‘ (reactive inhibition; Miyake et al. 2000) beispielsweise bei negativen Bahnungseffekten (negative priming), die beide nicht notwendigerweise bewusst und kontrolliert ablaufen (Miyake et al. 2000). Die Inhibition ist eine wichtige exekutive Funktion, die flexibles Verhalten ermöglicht, indem überlegene Antworten verzögert oder gar verhindert werden können (Wright et al. 2003). Durch die Fähigkeit Verhalten zu hemmen, gelingt es, diejenigen Aktivitäten oder Handlungen zu vermeiden, die einem angestrebten Ziel oder dem aktuellen Kontext entgegenstehen (Eliot 2002). Beeinträchtigungen der inhibitorischen Kontrolle können als Folge von Hirnverletzungen im frontalen Cortex auftreten (Badgaiyan 2000) und sind symptomatisch beispielsweise für das Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (Wright et al. 2003, Bull u. Scerif 2001) bei Kindern wie auch bei Erwachsenen (Rapport et al. 2001).

Als neuropsychologische Testverfahren zur Untersuchung von Inhibitionsprozessen werden, ebenso wie in den Untersuchungen zu körperlicher Aktivität und exekutiven Funktionen, sehr häufig der Stroop- und der GoNogo-Test eingesetzt, bei denen eine Reaktionsantwort, die nahezu automatisch erfolgt, unterdrückt werden muss (vgl. Kapitel 3.1.4). Mit Hilfe des Stroop Tests, der neben der Inhibition auch die selektive Aufmerksamkeit (selective attention) und die Ablenkbarkeit (distractibility) misst (Rapport et al. 2001), konnte nachgewiesen werden, dass bei der Unterdrückung der irrelevanten Aufgabenbedingung (Wortbedeutung) beziehungsweise bei der Aufmerksamkeitslenkung in Richtung des relevanten Stimulus (Farbe des Wortes) der anteriore cinguläre Cortex aktiviert wird. Der cinguläre Cortex erfüllt darüber hinaus wahrscheinlich weitere exekutive Funktionen wie Fehlererkennung (error detection) und Antwortüberwachung (response monitoring) (Badgaiyan 2000). Die Inhibition ist aber nicht allein die Aufgabe des anterioren Cingulums. Auch Läsionen im linken präfrontalen Cortex können zu Problemen bei der Bewältigung in der Stroop-Aufgabe führen (Pardo et al. 1990). Weiterhin werden bei diesem Test neben dem cingulären Cortex linke prämotorische und postzentrale Cortexgebiete, das linke Putamen, das supplementärmotorische Areal sowie der rechte superiore temporale Gyrus und bilaterale peristriate Cortexgebiete aktiviert. Dennoch gilt der anteriore cinguläre Cortex als die zentrale Hirnstruktur beim Stroop-Interferenz-Effekt (Pardo et al. 1990) und damit bei der Steuerung von bewusstem und beabsichtigtem Verhalten, in Form von kontrollierter Unterdrückung automatisierter, überlegener Antworttendenzen.

3.1.3 Entwicklung exekutiver Funktionen

Zum Zeitpunkt der Geburt sind das Rückenmark und der Hirnstamm mit Mittelhirn, Brücke und Medulla nahezu vollständig entwickelt. Diese Hirnstrukturen ermöglichen das Überleben von Neugeborenen, da sie lebenswichtige Körperfunktionen steuern. Erst nach der Geburt nehmen allmählich die höheren Gehirnregionen wie Kleinhirn, Basalganglien, limbisches System und schließlich der Cortex ihre ‚Arbeit‘ auf, wodurch die motorische und kognitive Entwicklung zunimmt und das Bewusstsein des Kindes heranreift (Eliot 2002). Dass bei Kindern exekutive Funktionen, die stark dem frontalen Cortex zugerechnet werden, noch nicht, beziehungsweise noch nicht vollständig, entwickelt sind, wird als ein Hauptunterschied im Verhalten zwischen Kindern und Erwachsenen angesehen (Rothbart u. Posner 2001). Dieser Entwicklungsprozess dauert bis ins Erwachsenenalter an, wobei die Inhibition und die Interaktion zwischen Inhibition und Arbeitsgedächtnis Schlüsselfunktionen in der Entwicklung des exekutiven Systems darstellen (Brocki u. Bohlin 2004). Noch bevor das exekutive System seine Funktionen aufnimmt, entwickelt sich innerhalb der ersten zwei Lebensjahre die phasische Aufmerksamkeitssteigerung (alertness) und die Daueraufmerksamkeit (vigilant attention) (Richards 2001), die unter anderem dazu dienen, inhibitorisches Verhalten zu unterstützen. Das exekutive System beginnt sich ab dem Alter von drei Jahren sehr schnell zu entwickeln. Dabei sind die genauen kognitiven Prozesse, die den exekutiven Funktionen unterliegen, noch nicht bekannt. So ist auch die Frage, welche Prozesse sich zu welchem Zeitpunkt entwickeln, allein schon aufgrund der starken interindividuellen Unterschiede nur schwer zu beantworten (Zelazo et al. 2003, Rothbart u. Posner 2001).

Bei der A-nicht-B-Aufgabe⁶, die von Piaget (Goschke 2002) entwickelt wurde, gelingt es acht bis zehn Monate alten Kindern noch nicht, Informationen zur Ortsbestimmung eines Gegenstandes flexibel für einen Zeitraum von mehr als 3 Sekunden in Erinnerung zu behalten und ihr Verhalten entsprechend flexibel zu kontrollieren (Diamond 1990). Dieses inflexible, perseverierende Verhalten beziehungsweise der Mangel an Verhaltenskontrolle zeigen, dass die exekutiven Funktionen Planung, Arbeitsgedächtnis und Inhibition sowie die Konzentrationsleistung in dieser Altersspanne nur

⁶ In einer Variante der A-nicht-B-Aufgabe von Diamond sieht der Säugling wie ein Spielstein in eine oben offene Plexiglasbox hineingelegt wird. Bis zu einem Alter von 10 Monaten versuchen die Kinder nicht von oben sondern direkt durch die durchsichtige Scheibe nach dem Gegenstand zu greifen. Ab dem 11. Lebensmonat gelingt es ihnen in der Regel, diese impulsive Reaktion zu hemmen (Goschke 2002).

eingeschränkt ausgebildet sind (Eliot 2002). Perseverierendes Verhalten, das mit der Schwierigkeit einhergeht, an den Gegenstand statt an sich zu denken, also eine Repräsentation vom Ort des Gegenstandes zu bilden, hält etwa bis zum vollendeten dritten Lebensjahr an (Zelazo et al. 2003). In Bezug auf die Inhibition hat eine modifizierte Version des Stroop-Tests wie auch die Verwendung der Wisconsin-Kartensortieraufgabe (Wisconsin Card Sort Task (WCST); Milner 1963) ebenfalls ergeben, dass eine erfolgreiche kontrollierte Hemmung nicht vor drei Jahren möglich ist (Rothbart u. Posner 2001). Das Frontalhirn arbeitet verlangsamt und sowohl das Arbeitsgedächtnis als auch die Hemmungsfunktionen sind in diesem Alter noch nicht in der Lage, das Wiederholen von Antworten zu verhindern (Eliot 2002)⁷. Dabei zeigen Kleinkinder im Alter von 24 Monaten einen signifikanten Unterschied bezüglich der Richtigkeit der Antworten bei kompatiblen (vermehrt richtig) im Vergleich zu inkompatiblen Bedingungen. In der zweiten Hälfte des dritten und zu Beginn des vierten Lebensjahres verändert sich dieses Antwortverhalten. Kleinkinder ab dem 30. Lebensmonat antworten in beiden Bedingungen vermehrt richtig, wobei die Reaktionszeiten, wie bei erwachsenen Personen, in der inkompatiblen Bedingung langsamer erfolgen als in der kompatiblen Bedingung (Rothbart u. Posner 2001). Bei den 3- bis 4-Jährigen weisen Mädchen im Vergleich zu Jungen schnellere inhibitorische Fähigkeiten auf. Dieser Geschlechterunterschied zeigt sich bei älteren Kindern und anderen exekutiven Funktionen in dieser Form nicht mehr (Brocki u. Bohlin 2004).

Wie die Inhibition kann auch das Arbeitsgedächtnis von Kindern mit Piagets A-nicht-B-Aufgabe untersucht werden, da sie sich daran erinnern müssen, an welcher Stelle sich der Gegenstand befindet. Dabei gelingt es Kindern mit 7 1/2 bis 8 Monaten mit einer Zeitverzögerung von 3 Sekunden, mit 9 Monaten nach 5 Sekunden und 10 Monate alten Kindern nach 7 bis 8 Sekunden den richtigen Ort in Erinnerung zu behalten (Diamond 2001). Die Verbesserungen kognitiver Funktionen innerhalb der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres hängen stark mit Veränderungen im dorsolateralen präfrontalen Cortex und dabei vor allem mit einer Steigerung der Dopaminkonzentration zusammen. Der dorsolaterale präfrontale Cortex, der das Arbeitsgedächtnis und die inhibitorische Verhaltenskontrolle unterstützt, enthält mehr Dopamin (mit höherer Feuerungs- und Dopaminumsatzrate, Diamond et al. 2004) als jede andere Gehirnregion der Großhirnrinde (Diamond 2001). Kinder im Alter von 7 bis 9 1/2 Mo-

⁷ Perseverierendes Verhalten findet man auch bei erwachsenen Personen mit Schädigungen im Frontalhirn (Rothbart u. Posner 2001, Zelazo et al. 2003).

naten mit Läsionen im dorsolateralen präfrontalen Cortex führen die A-nicht-B-Aufgabe deshalb auch nur dann erfolgreich durch, wenn keine Zeitverzögerung bei der Testdurchführung gefordert ist (Diamond 2001). Werden Dopaminrezeptoren im dorsolateralen präfrontalen Cortex geblockt, bewirkt der dadurch erzeugte Dopaminmangel auch im Tierexperiment Beeinträchtigungen beispielsweise im Delayed Response Task, einem tierexperimentellen Testverfahren, der nahezu identisch ist mit Piagets A-nicht-B-Aufgabe. Entsprechend resultiert auch ein zerstörter dorsolateraler präfrontaler Cortex bei Affen in einem Leistungseinbruch sowohl in der A-nicht-B-Aufgabe als auch im Delayed Response Task. Läsionen in anderen Gehirnabschnitten führen dagegen in beiden Tests zu keinem Leistungsdefizit (Diamond 2001). Entsprechend schneiden Kinder mit einem langsameren Dopaminkatabolismus signifikant besser in einer Variante des Stroop-Tests ab, die eine Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Cortex sowie das Arbeitsgedächtnis und Inhibitionsprozesse fordert. Keine Unterschiede ergaben Tests zur Arbeitsgedächtnisleistung ebenfalls mit dorsolateraler präfrontaler Aktivierung aber ohne Inhibitionsprozesse sowie medial temporale und posterior parietal aktivierende neuropsychologische Testverfahren (Diamond et al. 2004).

Die neuropsychologisch gemessene inhibitorische Verhaltenskontrolle in Konfliktsituationen steht in einem engen Zusammenhang mit dem Temperament von Kindern und deren Fähigkeit, Emotionen zu kontrollieren. So verbessert sich bei Kindern ab drei Jahren nicht nur die Inhibition sondern auch die emotionale Kontrolle wesentlich. Die erfolgreiche Verhaltenskontrolle korrelierte dabei gleichzeitig negativ mit aggressivem und positiv mit empathischem Verhalten (Carlson 2003, Rothbart u. Posner 2001). Vier- bis fünfjährige Kinder, die eine gut entwickelte kontrollierte Hemmung aufweisen, können, wenn es von ihnen gefordert wird, sowohl positive wie negative Emotionen besser unterdrücken als Kinder mit schlechter ausgebildeten Hemmungsfunktionen (Carlson 2003). Bei Unterschieden des Temperaments spricht man in Bezug auf die Aufmerksamkeitssteuerung häufig von bewusster, intentionaler Kontrolle (effortful control). Kinder mit einer gut ausgebildeten ‚effortful control‘ scheinen ihre Aufmerksamkeit besser von belohnenden Aspekten der Aggression wegzulenken zu können als Kinder mit schlechterer Leistung in dieser Kontrollfunktion. Gleichzeitig zeigen die weniger aggressiven Kinder auch häufiger ein stärker ausgebildetes empathisches Verhalten. Man geht davon aus, dass es ihnen aufgrund der besser ausgebildeten Verhaltenskontrolle vermehrt gelingt, ihre eigenen Sorgen den Gedanken

und Gefühlen anderer unterzuordnen (Rothbart u. Posner 2001). Aggressives Verhalten, beeinträchtigte Impulskontrolle und soziale Inkompetenz gehen mit einer verringerten zentralnervösen Serotoninkonzentration einher, die sich in Form einer reduzierten Konzentration des Serotoninmetaboliten 5-HIAA im Liquor nachweisen lässt (Westergaard et al. 2002). Aufgrund dessen ist es denkbar, dass Ausdauerbelastungen (über eine Steigerung der Serotoninbiosynthese) zur Reduktion aggressiven Verhaltens aufgrund einer verbesserten inhibitorischen Kontrolle führen können (vgl. Abschnitt 3.4.1).

Neben dem empathischen Verhalten korreliert ebenfalls die mathematische Leistungsfähigkeit signifikant positiv mit exekutiven Funktionen und dabei vor allem mit der Inhibition und der Arbeitsgedächtnisleistung. Dies hat eine Untersuchung an 93 Kindern im mittleren Alter von sechs bis acht Jahren ergeben (Bull u. Scerif 2001). Kinder mit niedrigerer mathematischer Leistungsfähigkeit haben dabei insbesondere Schwierigkeiten, bereits angewandte Lernstrategien zu unterdrücken, um zu einer neuen Strategie zu wechseln (Bull u. Scerif 2001). Kinder mit höherer mathematischer Leistungsfähigkeit sind darüber hinaus auch vermehrt in der Lage, mehr Zahlen zu addieren bzw. zu subtrahieren. Diese Kinder zeigen eine bessere Arbeitsgedächtnisleistung als Kinder mit geringerer Rechenspanne. Man kann annehmen, dass die bessere Leistungsfähigkeit bei diesen Aufgaben auch auf eine bessere Inhibition von zuvor gespeicherten Informationen im Arbeitsgedächtnis zurückzuführen ist (Bull u. Scerif 2001). Die Verbesserung von Inhibitionsprozessen, wie sie während der Kindheit und im Jugendalter nachgewiesen wurde, stagniert im Erwachsenenalter und kann im höheren Alter abnehmen (Baddeley u. Della Salla 2003, vgl. Abschnitt 4.1). Dies hat eine Untersuchung zur Schnelligkeit der Inhibition von überlagerten beziehungsweise automatisierten Antworten ergeben. Während die Schnelligkeit von Inhibitionsprozessen zwischen 6 und 8 Jahren sowie zwischen 9 und 12 Jahren deutlich zunimmt, kommt es im Alter von 18 bis 29 Jahren und zwischen 60 und 81 Jahren zu keiner weiteren Verbesserung (Brocki u. Bohlin 2004). Die zunehmende Entwicklung inhibitorischer Funktionen scheint sich dabei parallel zur Entwicklung präfrontaler Regionen zu vollziehen (Brocki u. Bohlin 2004). Je weiter der präfrontale Cortex entwickelt ist, desto besser ist auch die Arbeitsgedächtnisleistung. So zeigen 19-Jährige bessere Ergebnisse bei Arbeitsgedächtnisaufgaben als 10-Jährige, die wiederum besser abschneiden als 9-jährige Kinder (Brocki u. Bohlin 2004). Betrachtet man den Verlauf exekutiver Funktionen über die gesamte Lebensspanne, so zeigt

sich, dass Kinder und ältere Menschen im Vergleich zu jungen Erwachsenen schlechtere Leistungen zeigen (Zelazo et al. 2004). Da das exekutive System vor allem dann von muskulärer Beanspruchung zu profitieren scheint, wenn es nicht voll funktionsfähig ist⁸, liegt die Frage nahe, ob exekutive Funktionen auch in der langen Entwicklungsphase ab dem 3. Lebensjahr bis ins junge Erwachsenenalter, also von der Kindergarten- bis zum Ende der Schulzeit, durch körperliche Aktivität gefördert werden können.

3.1.4 Messung exekutiver Funktionen

Exekutive Funktionen werden optimaler Weise durch neuropsychologische Testverfahren in Kombination mit bildgebenden Verfahren untersucht. Diese Herangehensweise ermöglicht es, exekutive Funktionen direkt mit aktivierten Hirnstrukturen in Beziehung zu setzen. Bislang erfolgt die Kombination von neuropsychologischer Testung und funktioneller Bildgebung noch nicht standardmäßig. So sind Studien beispielsweise zum Zusammenhang von präfrontaler Dysfunktion und exekutiver Funktionen bei unipolarer Depression noch die Minderheit (Rogers et al. 2004). Im folgenden Abschnitt wird deshalb die computerisierte neuropsychologische Messung von Arbeitsgedächtnis- und Inhibitionsleistungen dargestellt, wie sie bei den in Kapitel 4 beschriebenen Untersuchungen der Arbeitsgruppe der Psychiatrischen Universitätsklinik Ulm erfolgt sind⁹. Diese Tests beziehungsweise die überprüften Inhibitions- und Arbeitsgedächtnisprozesse werden mit Ergebnissen anderer Studien unter Verwendung bildgebender Verfahren in Beziehung gesetzt. Über eine solche Vorgehensweise kann belegt werden, dass sowohl das Arbeitsgedächtnis als auch die Inhibition auf die Aktivierung unterschiedlicher Hirnstrukturen und deren Interaktion, beziehungsweise auf unterschiedliche Aktivierungsstärken derselben Hirnstrukturen, zurückzuführen sind (Goschke 2002).

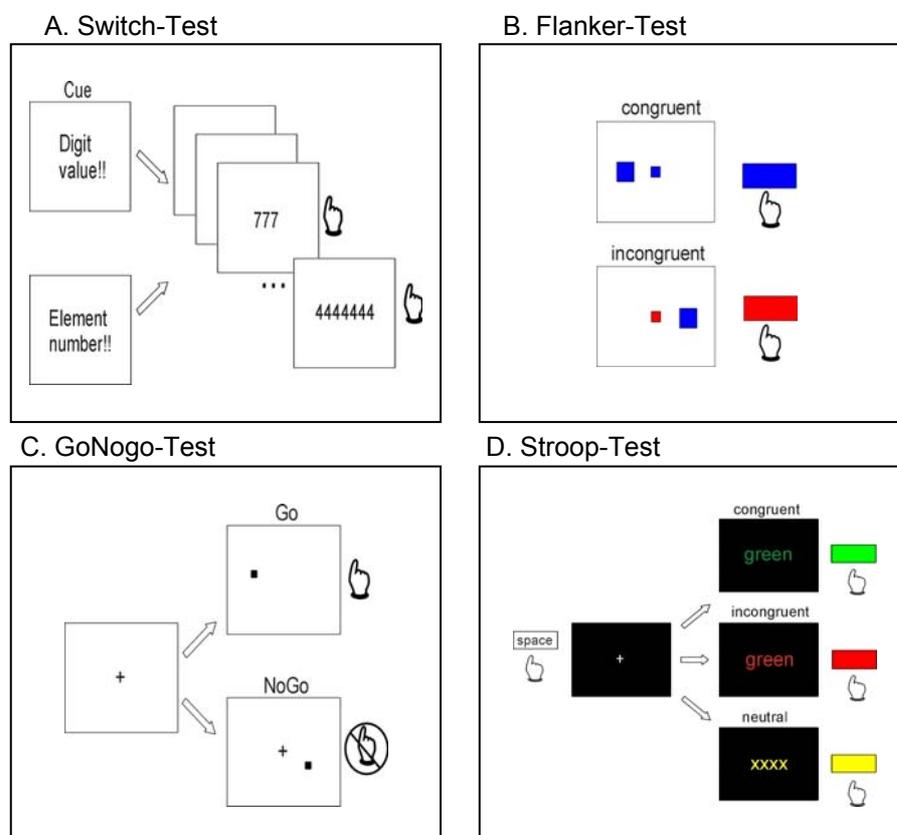
⁸ Exekutive Funktionen älterer Menschen verbessern sich durch Kraft-Ausdauerbelastungen (vgl. Abschnitt 4.1).

⁹ Weitere neuropsychologische Testverfahren zur Untersuchung exekutiver Funktionen (vgl. Roesch-Ely et al. 2005): Concept formation (Wisconsin Card Sorting Task, Verbal Fluency Task), Arbeitsgedächtnis (Delayed Response Tasks, N-zurück Aufgabe), Planung und Organisation von Handlungen (Tower of London Task), Aufmerksamkeitskontrolle (Continuous Performance Task).

Neuropsychologische Testverfahren zur Messung von Inhibition und Arbeitsgedächtnis

Zur Untersuchung kognitiver Funktionen unter Beteiligung des lateralen präfrontalen Cortex wurden in den Sportuntersuchungen ein Switching- sowie ein Flanker-Paradigma eingesetzt. Die Switching-Aufgabe ermöglicht die Überprüfung von Handlungsplanungen unter besonderer Berücksichtigung des Arbeitsgedächtnisses (Burgess et al. 2000, Dove et al. 2000). Mit Hilfe der Flanker-Aufgabe lässt sich die Fähigkeit überprüfen, einen Störreiz mit vergleichbaren Eigenschaften des Zielstimulus zu ignorieren. (Rafal et al. 1996). Mit den eingesetzten computerisierten Versionen der Stroop- und GoNogo-Aufgaben kann die Fähigkeit gemessen werden, wie gut inadäquate Reize sowohl im verbalen als auch im nonverbalen Bereich unterdrückt werden können.

Abbildung 2: Vier neuropsychologische Testverfahren zur Messung exekutiver Funktionen



Quelle: Kubesch et al. 2003, 1007

Beschreibung der Tests

Das *Switch-Paradigma* (Abbildung 2A) enthält zwei Bedingungen (‚Zahlenwert‘ versus ‚Anzahl‘) mit gleichen Stimuli aber unterschiedlichen Anweisungen (Kramer et al. 1999). In der Mitte des Bildschirms wird eine Zahlenreihe gezeigt, die aus den Ziffern eins bis neun besteht; ausgenommen ist die Zahl fünf. Die Zahlenreihe enthält jeweils identische Zahlenwerte (z.B. ‚444444‘ oder ‚777‘), wobei die Mächtigkeit ‚5‘ ebenfalls ausgenommen ist. Die Mächtigkeiten der Zahlenmenge variieren zwischen eins und neun. Die Zahlenreihe wird für eine Dauer von 1000 Millisekunden gezeigt. In der Bedingung ‚Zahlenwert‘ müssen sich die Probanden auf den Wert der dargestellten Zahlen konzentrieren und so schnell wie möglich eine von zwei Tasten drücken in Abhängigkeit davon, ob der Zahlenwert größer oder kleiner als der Zahlenwert ‚5‘ ist. In der Bedingung ‚Anzahl‘ konzentrieren sich die Probanden darauf, aus welcher Anzahl von Zahlen die Zahlenreihe besteht (z.B. besteht die Zahlenreihe ‚3333‘ aus vier Zahlen). Mit der entsprechenden Hand müssen die Probanden erneut eine von zwei Tasten drücken (bei der Zahlenreihe ‚3333‘ die Taste, die der Antwort ‚kleiner fünf‘ zugeordnet ist). Ein Aufgabenblock besteht aus fünf bis acht Durchgängen derselben Bedingung. Der Abstand, in dem die Zahlenreihen innerhalb einer Bedingung gezeigt werden, beträgt 200 Millisekunden. Der Wechsel zwischen den Aufgabenblöcken wird durch ein Stichwort (‚Anzahl‘ bzw. ‚Zahlenwert‘) für eine Dauer von 1000 Millisekunden auf dem Monitor angezeigt. Die Reaktionszeiten werden automatisch vom PC aufgezeichnet. Insgesamt erfolgen 40 Wechsel, wobei der Wechsel von ‚Anzahl‘ auf ‚Zahlenwert‘ genauso häufig vorkommt wie der Wechsel von ‚Zahlenwert‘ auf ‚Anzahl‘. Die abhängige Variable (‚switch cost‘) ist definiert als der Anstieg der Reaktionszeiten von einer Bedingung auf die andere.

Bei der Flanker-Aufgabe (Abbildung 2B) lenken die Probanden die Aufmerksamkeit auf die Farbe eines kleinen roten oder blauen Rechtecks in der Mitte des Bildschirms. Je nach Aufgabenbedingung erscheint rechts oder links des Zielstimulus im Abstand von 4,5 Zentimetern entweder ein rotes oder ein blaues Rechteck, das in der Breite dreimal so groß und in der Höhe ebenso groß ist wie der Zielstimulus. In der inkongruenten Bedingung ist der Flanker blau, wenn der Zielstimulus rot ist, und umgekehrt. Die Probanden müssen entsprechend der Farbe des Stimulus einen von zwei Tasten mit dem Zeige- beziehungsweise dem Mittelfinger drücken. Zielstimulus und Flanker erscheinen gleichzeitig und bis zum Zeitpunkt des Tastendruckes. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 Prozent erscheinen die vier möglichen Kombinati-

nen von Zielstimulus, Flanker und Farbe (blau-blau, blau-rot, rot-rot, rot-blau). Daraus ergeben sich jeweils 50 Prozent kongruente und inkongruente Bedingungen. Die gesamte Anzahl der Durchgänge beträgt 220 (55 pro Bedingung) und sie erfolgen in randomisierter Reihenfolge.

Beim *GoNogo-Test* (Abbildung 2C) wird in der Mitte des Bildschirms zunächst ein schwarzes Fixationskreuz gezeigt, das für eine variable Dauer zwischen 400 und 800 Millisekunden erscheint. Nach dem Kreuz folgt randomisiert ein kleines schwarzes Quadrat auf einer von elf Positionen, die im Uhrzeigersinn von der Mitte des Bildschirms mit einem Abstand von 4 bis 8 Zentimetern angeordnet sind. Bei der Go-Bedingung muss der Proband dann eine vorgegebene Taste („Leertaste“) mit dem Zeigefinger der dominanten Hand drücken, wenn das Quadrat erscheint und gleichzeitig das Fixationskreuz vom Bildschirm verschwindet. In der Nogo-Bedingung hingegen soll der Proband keine Taste drücken, wenn beim Erscheinen des Quadrates das Kreuz auf dem Monitor sichtbar bleibt.

Beim *Stroop-Test* (Abbildung 2D) werden Farbworte gezeigt (z.B. das Wort ‚rot‘), die in einer von fünf Farben geschrieben sind. Die verwendeten Farben sind rot, gelb, braun, grün und blau. Daraus ergeben sich zunächst zwei Bedingungen. Eine kongruente Bedingung, bei der das Farbwort mit der Farbe übereinstimmt (z.B. das Wort ‚rot‘ in der Farbe rot geschrieben) und eine inkongruente Bedingung, bei der die Wortbedeutung nicht mit der Farbe übereinstimmt (z.B. das Wort ‚rot‘ in der Farbe blau geschrieben). Darüber hinaus gibt es eine dritte ‚neutrale‘ Bedingung. Dabei erscheint auf dem Monitor gereiht viermal der Buchstabe x (‚xxxx‘). Diese Buchstabenreihe ist ebenfalls farblich abgebildet (z.B. in grün geschrieben). Alle Stimuli erscheinen in der Mitte des Bildschirms auf schwarzem Hintergrund. Der Beginn jedes Durchgangs wird vom Probanden selbst eingeleitet, indem die ‚Leertaste‘ gedrückt wird. Anschließend wird zunächst für die Dauer von 700 Millisekunden ein Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms präsentiert. Mit dem Erscheinen des Teststimulus muss der Proband die entsprechende farblich markierte Taste drücken. Alle drei Bedingungen erfolgen mit gleicher Wahrscheinlichkeit verteilt auf insgesamt 120 Durchgänge.

Technische Daten

Die neuropsychologische Testung wurde an einem standardisierten PC (Apple Macintosh clone, 32 MB RAM, 180 MHz CPU) mit einem 17-in Farbmonitor (Bildschirmauflösung mit 1024 x 768 Pixel, 75 HZ; Computer und Monitor: Umax Systems GmbH, Willich, Deutschland) durchgeführt, der auf Augenhöhe der Probanden und in einem Abstand von 70 Zentimetern angebracht ist. Der Desktop-Mikrocomputer ist mit PsyScope 1.2.5 (Cohen u. McWhinney 1993) ausgestattet. Die Tastatur befindet sich auf einem Tisch in gut erreichbarer Entfernung vor den Probanden. Die verwendeten Tasten sind farblich markiert. Die gesamte Dauer der neuropsychologischen Testung einschließlich kurzer Pausen zum Beenden und Starten der verwendeten Tests beträgt etwa 30 Minuten. Die Probanden werden dazu angehalten, so schnell und korrekt wie möglich zu reagieren. Vor der Untersuchung werden die Computertests von den Probanden trainiert, um einfache Lerneffekte zu verhindern. Je schwieriger der Test, desto häufiger wird er trainiert (die Flanker-Aufgabe wird vor Untersuchungsbeginn einmal, der Stroop- und der GoNogo-Test zweimal und die Switching-Aufgabe dreimal geübt).

Ergebnisse funktioneller bildgebender Studien zu den beschriebenen Aufgaben

Neuere Studien mit bildgebenden Verfahren zeigen, dass bei den Switch- und Flanker-Testverfahren neben dem cingulären Cortex vor allem der dorsolaterale präfrontale Cortex beteiligt ist (DiGirolamo et al. 2001, Banich et al. 2000, Burgess 2000, Dove et al. 2000, Rafal et al. 1996). Bei der erfolgreichen Ausführung der Stroop- und GoNogo-Aufgaben zeigen bildgebende Studien dagegen in stärkerem Maße eine Beteiligung des Gyrus cinguli anterior (DiGirolamo et al. 2001, Banich et al. 2000, Burgess et al. 2000, Casey et al. 2000, Dove et al. 2000, Leung et al. 2000, McDonald et al. 2000, Botvinick et al. 1999, Kiefer et al. 1998, Rafal et al. 1996) aber auch ventraler frontaler Regionen (Liddle et al. 2001) und des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DiGirolamo et al. 2001, Banich et al. 2000, Burgess et al. 2000, Dove et al. 2000, Rafal et al. 1996). In den Abschnitten 3.2 und 3.3 werden auf Grundlage dieser Erkenntnisse der präfrontale und der vordere cinguläre Cortex ausführlicher dargestellt.

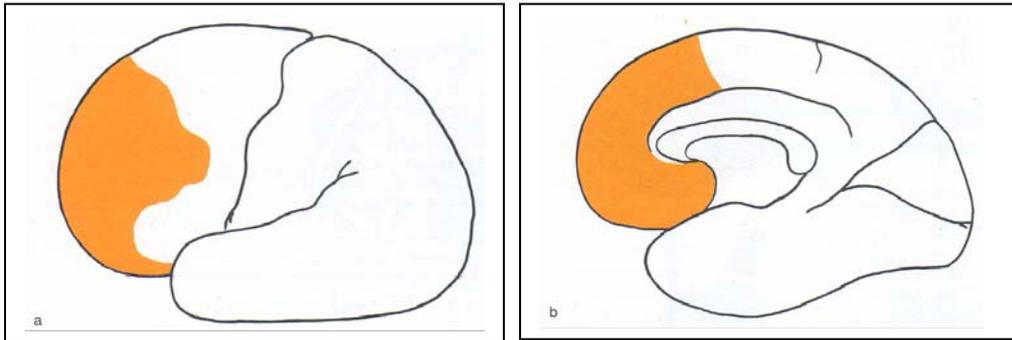
3.2 Präfrontaler Cortex

Der präfrontale Cortex ist aufgeteilt in Unterregionen, die mit verschiedenen, teilweise spezifischen Funktionen in Zusammenhang stehen. Aufgrund seiner Unterteilung in Subregionen und seiner vielschichtigen afferenten, efferenten beziehungsweise reziproken Projektionen kann der präfrontale Cortex nicht als Einheit – weder anatomisch noch funktional – betrachtet werden. In den folgenden Abschnitten werden zunächst die komplexe Anatomie und Hypothesen zur funktionalen Organisation des präfrontalen Cortex dargestellt. Dabei hat das Verständnis über die funktionale Karte des präfrontalen Cortex eine direkte Bedeutung für das Verständnis exekutiver Funktionen (Goldman-Rakic 2003). Viele Beeinträchtigungen von Patienten mit Schädigungen des Präfrontallappens zeigen sich in defizitären exekutiven Funktionen des Arbeitsgedächtnisses, der Inhibition, der Handlungsplanung und beim Wechsel der Aufmerksamkeit. Hier wird angenommen, dass diese voneinander unterscheidbaren Funktionen verschiedene Regionen des präfrontalen Cortex beanspruchen (Roberts et al. 2003). Im abschließenden Teil dieses Kapitels (Abschnitt 3.4) werden schließlich die Interaktionen der Neurotransmitter Dopamin und Serotonin, deren Konzentrationen durch körperliche Aktivität gesteigert werden können, mit dem präfrontalen und dem anterioren cingulären Cortex dargestellt und diskutiert.

3.2.1 Anatomie

Der präfrontale Cortex nimmt rund 30 Prozent der gesamten Fläche der Großhirnrinde (Robbins u. Rogers 2000) und etwa die Hälfte des Frontallappens (Goschke 2002) ein. Er liegt im Frontalhirn unmittelbar vor dem prämotorischen Cortex, der die prämotorischen und supplementärmotorischen Felder (Brodmann-Areale (BA) 6 und 8) einschließt, die innerhalb des Frontalhirns vor dem am weitesten posterior gelegenen MotorCortex (BA 4) liegen. Somit erstreckt sich die präfrontale Rinde rostral vom prämotorischen Cortex bis zum frontalen Pol (Trepel 2004).

Abbildung 3: Der präfrontale Cortex



Quelle: Trepel 2004, 219

Lokalisation des präfrontalen Cortex. a: von lateral, b: von medial

Der präfrontale Cortex wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich gegliedert. Zunächst lässt er sich in zwei Hauptregionen unterteilen, die durch den Sulcus principalis voneinander getrennt sind. In den (1) präfrontalen AssoziationsCortex entlang der dorsolateralen sowie in den (2) orbitofrontalen Cortex entlang der medialen und ventralen Oberfläche des Frontallappens (Kupfermann 1996). Goschke (2002) gliedert den präfrontalen Cortex in drei Bereiche: Den (1) lateralen präfrontalen Cortex (laterale Anteile der BA 9 und BA 12, BA 45 und 46, superiore Anteile von BA 47), die (2) ventromediale Region (inferiorer Bereich von BA 47, mediale Anteile von BA 9 bis BA 12) und den (3) anterioren cingulären Cortex (BA 24, BA 25 und BA 32; vgl. Abschnitt 3.3). Eine detailliertere Gliederung nach Wise et al. (1996) unterteilt den präfrontalen Cortex in sechs Hauptregionen: Orbital in den (1) orbitofrontalen Cortex (BA 11 bis 14 und BA 47), lateral in den (2) ventrolateralen präfrontalen Cortex (BA 44 und 45), den (3) dorsolateralen präfrontalen Cortex (BA 9, 46 und BA 9/46), den (4) dorsalen präfrontalen Cortex (BA 9 und 46) und den (5) frontalen Pol (BA 10) sowie medial in den (6) medialen präfrontalen Cortex (BA 11, 14 und 32) (Robbins u. Rogers 2000).

3.2.2 Funktionale Organisation und Verbindungen zu anderen Hirnregionen

Der präfrontale Cortex hält reziproke Verbindungen zu den meisten Feldern des parieto-temporo-okzipitalen AssoziationsCortex (Goschke 2002), der an der Schnittstelle des frontalen, parietalen und temporalen Cortex liegt. Aus diesen Hirnabschnitten

werden primäre sensorische Informationen an den AssoziationsCortex weitergeleitet, der, so wird angenommen, diese auditorischen, visuellen und taktilen Inputs zu komplexen Wahrnehmungen integriert und die Verarbeitung sensorischer Informationen ermöglicht (Kupfermann 1996). Darüber hinaus hat der präfrontale Cortex über afferente und efferente Verbindungen Kontakt zu den Basalganglien und der Amygdala – zwei Strukturen des limbischen Systems sowie in den cingulären Cortex. Die Basalganglien, die wiederum afferente Inputs aus allen Großhirnfeldern erhalten, selbst aber nur über den Thalamus Informationen an den frontalen Cortex weiterleiten, sind über skelettmotorische und okulomotorische Funktionsschleifen in erster Linie an der Regulation von Bewegungen, aber gleichzeitig über die limbische und die assoziative Schleife auch an kognitiven und motivationalen Prozessen und damit an der Intention und Planung von Handlungen beteiligt (Jessel 1996). Die Amygdala, die im vorderen, medialen Drittel des Temporallappens liegt, koordiniert autonome und endokrine Reaktionen, in Verbindung mit emotionalen Zuständen (Jessel 1996) und dadurch ausgelöste motorische Reaktionen wie Flucht- und Angstverhalten (Trepel 2004). Die Amygdala, die in Bezug auf die Regulation von Emotionen als der wichtigste Bestandteil des limbischen Systems gilt, ist darüber hinaus für implizite Gedächtnisprozesse von Bedeutung (Kandel u. Kupfermann 1996). Der cinguläre Cortex (vgl. Abschnitt 3.3) beeinflusst die Steuerung des psychomotorischen und lokomotorischen Antriebs.

Weiterhin ist der präfrontale Cortex afferent verschaltet mit der medialen Kerngruppe des Thalamus und dem Hippokampus, die ebenfalls dem limbischen System zugeordnet werden, sowie mit dem Kleinhirn oder Cerebellum und der unter anderem dopaminerg gesteuerten Retikulärformation (Formatio reticularis; Goschke 2002). Die wichtige Bedeutung des Hippokampus für Lern- und Gedächtnisprozesse wurde bereits in Kapitel 2 beschrieben. Der Thalamus verarbeitet nahezu alle sensorischen und motorischen Informationen, die vom Zentralnervensystem an die Großhirnrinde weitergeleitet werden und ist darüber hinaus an der Regulation des Wachheitsgrades und für emotionale Empfindungen zuständig (Kandel 1996a). Das Cerebellum erhält sensorische Informationen aus dem Rückenmark sowie motorische Informationen aus der Großhirnrinde und weitere Informationen über das Gleichgewicht aus dem Innenohr. Über diese Informationen reguliert das Cerebellum Kraft und Ausmaß sowie die Planung und die zeitliche Abfolge von Bewegungen. Dazu kontrolliert das Cerebellum die Körperhaltung und die Koordination von Kopf- und Augenbewegun-

gen (Kandel 1996a). Die *Formatio reticularis* besteht aus grauer Substanz und durchzieht den gesamten Hirnstamm bis zum Rückenmark (Trepel 2004). Die größte dopaminerge Zellgruppe der *Formatio reticularis* ist die *Pars compacta* der *Substantia nigra*. Darüber hinaus gibt es weitere dopaminerge Neuronengruppen in kleinen Kernen des Mes- und Diencephalons (Trepel 2004). Die *Substantia nigra* ist zuständig für den Bewegungsantrieb und die Bewegungsinitiation. Kommt es, wie beispielsweise beim Morbus Parkinson, zur Degeneration dopaminergener Neurone der *Substantia nigra*, sind häufig (Ruhe-)Tremor (Zittern), Rigor (erhöhter Muskeltonus) und Akinese (Bewegungsarmut) die Folge (Trepel 2004). Während die Neuronenkerne des Diencephalons an der Regulation endokriner und vegetativer Funktionen beteiligt sind, haben die dopaminergen Kerne des Mesencephalons über ihre Verbindungen mit dem limbischen System eine wichtige Funktion bei der Regulation psychischer Zustände. Eine Überaktivität dopaminergener mesolimbischer Projektionen trägt so beispielsweise zur schizophrenen Symptomatik bei, beispielsweise in Form formaler Denk- und Wahrnehmungsstörungen wie Halluzinationen (Trepel 2004).

Über Efferenzen hält der präfrontale Cortex innerhalb des Frontalhirns Kontakt zum angrenzenden prämotorischen Cortex und im Scheitellappen zum posterior-parietalen Cortex. Der prämotorische Cortex ist für die Bewegungsplanung und Einleitung von Handlungen wesentlich verantwortlich. Der posterior-parietale Cortex ist über das Brodmann-Areal 5 für somatische Wahrnehmungen und über BA 7 für räumliche Aspekte des Sehens zuständig. Efferente Projektionen hat der präfrontale Cortex zum Hypothalamus (Goschke 2002). Der Hypothalamus reguliert Funktionen autonomer (Temperatur, Herzschlag, Blutdruck, Wasser- und Nahrungsaufnahme), endokriner (Abgabe von Hormonen, die selbst autonome Funktionen beeinflussen) und viszeraler Art (über Informationen aus inneren Organen) (Kandel 1996a).

Tabelle 1: Neuronale Verschaltung des präfrontalen Cortex

Neuronale Verschaltung	Hirnabschnitt	Strukturelle Zuordnung Brodmann-Areal	Funktion
Afferenzen	Hippokampus	mediales Temporalhirn (Schläfenlappen), limbisches System	Lernen (Gedächtnisbildung), emotionale und vegetative Funktionen
	Thalamus (mediale Kerngruppe)	Diencephalon (Zwischenhirn), limbisches System	verarbeitet Informationen, die vom übrigen Zentralnervensystem zur Großhirnrinde gelangen
	Cerebellum	Cerebellum	Bewegungskoordination (reguliert Kraft und Ausmaß von Bewegungen), motorisches Lernen,
	Formatio reticularis (dopaminerg gesteuert)	Hirnstamm	reguliert Wachheits- und Aufmerksamkeitszustände
Efferenzen	prämotorischer Cortex	Frontalhirn (Stirnloben), BA 6, 8	Bewegungsplanung, Einleitung von Handlungen
	posterior-parietaler Cortex	Parietalhirn (Scheitellappen), BA 5 (somatisch), BA 7 (visuell)	somatische Wahrnehmungen, Sehen
	Hypothalamus	Diencephalon, limbisches System	reguliert autonome, endokrine und viszerale Funktionen
Reziproke Verschaltung	parietal-temporal-okzipitaler Assoziationscortex	Schnittstelle des frontalen, parietalen und temporalen Cortex, BA 39, 40, Teile von BA 19, 21, 22, 37	höhere sensorische Funktionen und Sprache
	cingulärer Cortex	Medialseite der Großhirnhemisphären, limbisches System, BA 23, 24, 26, 29, 30, 31	vegetative Modulation, psychomotorischer und lokomotorischer Antrieb, exekutive Funktionen
	Basalganglien	Großhirnhemisphäre, limbisches System	zentrale Regulation von Motorik (Steuerung von Ausmaß, Geschwindigkeit und Kraft von Bewegungen)
	Amygdala	medialer Temporallappen (vorderes Drittel), limbisches System	koordiniert autonome und endokrine Reaktionen in Verbindung mit emotionalen Zuständen (Angst und Wut)

Quelle: Darstellung modifiziert nach Kandel et al. 1996, Goschke 2002

Über seine zahlreichen und vielschichtigen kortikalen und subkortikalen Projektionen ist der präfrontale Cortex an der Integration und Modulation zahlreicher kognitiver, psychischer und sozialer Prozesse beteiligt. Er unterstützt über diese Kontakte die Steuerung von Bewegungen, deren Planung und Einleitung, verarbeitet sensorische Informationen, koordiniert autonome, endokrine und viszerale Reaktionen, reguliert Emotionen sowie Lern- und Gedächtnisprozesse:

„Wie der Geschäftsführer eines Großunternehmens trägt der präfrontale Cortex Informationen aus allen Teilen des Gehirns zusammen – von allen Sinnesorganen, von den Gedächtnis und Gefühle verarbeitenden limbischen Strukturen und von den subkortikalen Systemen, die Stimmung, Erregung und alle unsere elementaren Triebe steuern – wägt die Informationen ab, trifft eine Entscheidung und führt sie über die angrenzenden motorischen Felder des Stirnlappens aus – durch Sprache, Bewegung oder irgendeine andere Handlung. Besonders wichtig ist der präfrontale Cortex für die Integration von Informationen über die Zeit, die vergangene ebenso wie die künftige“ (Eliot 2002, 573).

Schädigungen des präfrontalen Cortex können aufgrund seiner Vernetzung mit anderen Hirnbereichen zu starken kognitiven Defiziten und/oder schwersten Persönlichkeitsveränderungen führen (Trepel 2004). Dabei kommt es zu Beeinträchtigungen der Willenskraft sowie des sozialen Urteilsvermögens und von exekutiven Funktionen wie der vorausschauenden Handlungsplanung (Andreasen 2002) und Inhibition, was die Durchführung des Stroop-Tests bei Patienten mit Schädigungen des Frontallappens ergeben hat (Eliot 2002). Dabei entscheidet unter anderem der Ort der Läsion über das Ausmaß und die Art der Beeinträchtigungen. Während Patienten mit Schädigungen des dorsolateralen präfrontalen Cortex eher apathisches Verhalten in Form von körperlicher Inaktivität zeigen, sind Menschen mit Schädigungen im orbitofrontalen Cortex dagegen euphorisch und überaktiv. Eine beeinträchtigte Fähigkeit zu zielgerichtetem Verhalten zeigt sich aber bei beiden Syndromen (Andreasen 2002). So führen dorsolaterale präfrontale und orbitofrontale Schädigungen häufig zu beeinträchtigten exekutiven Funktionen. Diese Patienten haben Schwierigkeiten, Handlungen zu planen und ihr Verhalten zielgerichtet zu steuern. Gleichzeitig liefern aber auch, wie bereits im Abschnitt zum exekutiven System besprochen, die afferenten und efferenten Projektionen des präfrontalen Cortex in andere Hirnbereiche eine Erklärung dafür, weshalb über den präfrontalen Cortex gesteuerte exekutive Funktionen beeinträchtigt sein können, ohne dass der präfrontale Cortex involviert sein muss und Schädigungen im Präfrontallhirn zwingend beeinträchtigte exekutive Funktionen zur Folge haben müssen.

Unter der Voraussetzung, dass Struktur und Funktionen des präfrontalen Cortex miteinander verbunden sind, ergibt sich, aufgrund der strukturellen Unterteilung, die funktionelle Heterogenität des präfrontalen Cortex, die inzwischen unumstritten ist. Uneinheitlich sind jedoch die Ansichten darüber, wodurch die verschiedenen Funktionen bedingt sind. Dabei stellen sich verschiedene Fragen: Haben die unterschiedlichen Regionen jeweils spezifische oder nur teilweise unterschiedliche Funktionen?

Oder sind die cytoarchitektonischen Felder des präfrontalen Cortex nicht nach Funktion sondern nach Inhalt der Information unterteilt? Und stehen die verschiedenen Regionen in einer hierarchischen Beziehung zueinander (Goldman-Rakic 2003)? Ein wesentlicher Unterschied zwischen dem dorsalen und dem ventralen Cortex besteht darin, dass die Hirnrinde oberhalb des Sulcus principalis mit strategischem Planen höherer motorischer und kognitiver Aufgaben beschäftigt ist, während die unteren präfrontalen Regionen in erster Linie an der Ausführung von verzögerten Reaktionen beteiligt sind (Kupfermann 1996). Da der dorsolaterale Cortex den Sulcus principalis einschließt, der für das Arbeitsgedächtnis von besonderer Bedeutung ist, führen Läsionen im Sulcus principalis folglich häufig zur Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses, wodurch die Durchführung verzögerter vor allem räumlicher Handlungen erschwert bzw. verhindert wird. Die Funktion des Sulcus principalis lässt sich mit räumlichen Gedächtnisaufgaben wie dem Delayed Response Task und dem Delayed Alternation Task untersuchen (Petrides 2003). Läsionen im (mittleren) dorsolateralen Cortex, die den Sulcus principalis ausschließen, haben keine Beeinträchtigungen bei diesen Tests zur verzögerten räumlichen Antwort sowie bei vergleichbaren nicht räumlichen Tests zur Folge. Läsionen unterhalb des Sulcus principalis führen zur Beeinträchtigungen „aller Arten von verzögerten Reaktionen, unabhängig davon, ob sie räumliche Elemente enthalten oder nicht“ (Kupfermann 1996).

Shallice und Burgess (2003) gliedern den präfrontalen Cortex in einige Subsysteme, die zwar an unterschiedlichen Prozessen beteiligt sind, gleichzeitig aber in Beziehung zueinander stehen, eine gemeinsame Funktion haben und so die Bestandteile eines übergeordneten Systems darstellen. Die meisten Subsysteme sind dann beteiligt, wenn routinemäßige Handlungen zur Aufgabenbewältigung nicht ausreichen. Voraussetzung für das, in Abschnitt 3 ausführlicher beschriebene, übergeordnete exekutive Kontrollsystem (Roberts et al. 2003). Goldman-Rakic (2003) vertritt die Ansicht, dass Gehirnfunktionen, die im Grunde den ganzen präfrontalen Cortex betreffen, wie beispielsweise ‚On-line Prozesse‘ und Hemmungsfunktionen, in Abhängigkeit von der Art der Information durch unterschiedliche Gehirnregionen innerhalb des präfrontalen Cortex gesteuert werden (Roberts et al. 2003). So finden räumliche Prozesse vor allem im dorsolateralen Anteil statt, merkmalsabhängige (feature) Prozesse, wie den Vorgang, bei dem Farbe und Form von Stimuli ins Gedächtnis zurückgerufen und im Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis gespeichert werden (Goldman-Rakic 2003), könnte man dagegen eher dem ventrolateralen Teil des präfrontalen Cortex

zuschreiben (Roberts et al. 2003). Diese Zweiteilung von erstens Gedächtnisprozessen in Verbindung mit räumlichen Informationen, die dem dorsolateralen Anteil des präfrontalen Cortex und zweitens nichträumlichen Informationen, die dem ventrolateralen Teil zugeordnet werden, lässt sich aber nicht in jedem Fall aufrecht erhalten. So können Läsionen im ventrolateralen präfrontalen Cortex bei Affen sowohl zu Beeinträchtigungen bei einer räumlichen als auch bei einer nichträumlichen Version der Delayed Alternation Tasks führen (Petrides 2003).

Die Zwei-Stufen-Hypothese von Petrides (2003) zur Erklärung der funktionellen Unterschiede zwischen dem dorsolateralen und ventrolateralen präfrontalen Cortex besagt demgegenüber, dass nicht die Art der Information (räumlich vs. nicht räumlich) über die funktionelle Zuordnung entscheidet, sondern dass die Zuteilung in Abhängigkeit von der funktionellen Arbeitsteilung (functional operations) bestimmt wird, und dabei vor allem von der Stärke oder dem Grad beteiligter Gedächtnisprozesse abhängt (Petrides 2003, Roberts et al. 2003). Der ventrolaterale Anteil ist bei Gedächtnisprozessen innerhalb verschiedener exekutiver Funktionen erster Ordnung beteiligt ist, wie bei der aktiven Wahl, dem Vergleich und der Entscheidung von und über Stimuli, die im Kurz- oder Langzeitgedächtnis gespeichert werden (Petrides 2003). Der dorsolaterale Anteil ist dagegen an das Arbeitsgedächtnis betreffenden exekutiven Prozessen höherer Ordnung integriert; so bei der Überwachung (monitoring) und Manipulierung (manipulation) von Informationen (Roberts et al. 2003). Da beide Gedächtnisprozesse unter Beteiligung exekutiver Prozesse häufig zeitgleich bei Funktionstests beteiligt sind, fordert Petrides (2003) bei Untersuchungen zur funktionellen Unterscheidung des dorso- und ventrolateralen präfrontalen Cortex vor allem tierexperimentelle Läsionsstudien oder den Einsatz von bildgebenden Verfahren beim Menschen. Dabei zeigen gerade verschiedene PET- und fMRT-Studien, dass der dorsolaterale und der ventrolaterale Teil des präfrontalen Cortex (im Zusammenhang mit dem räumlichen und nichträumlichen Arbeitsgedächtnis) identische Funktionen haben (Roberts et al. 2003). Zu beachten ist dabei aber auch, dass sich Verletzungen des präfrontalen Cortex bei Mensch und Tier in unterschiedlichen Verhaltensauffälligkeiten zeigen können (Goldman-Rakic 2003). Darüber hinaus ist es bei Patienten mit ventraler frontaler Schädigung schwierig, unter Laborbedingungen kognitive Defizite nachzuweisen, da sie große soziale und emotionale Abnormitäten aufweisen, wodurch sie in ihren alltäglichen Handlungen eingeschränkt sind (Roberts 2003, 2). Deshalb ist die ventrale Schädigung bei Affen mit standardisierten Labortests leichter

zu untersuchen als beim Menschen. Die kognitive Inflexibilität oder Enthemmung (behavioural disinhibition) beim Menschen mit Schädigung des dorsolateralen präfrontalen Cortex kann durch schlechtere Leistungen beim WCST nachgewiesen werden. Bei Affen wird dagegen die kognitive Inflexibilität bei einer Schädigung ventraler präfrontaler Regionen gemessen (Roberts 2003). Inzwischen gibt es aber vergleichbare Testverfahren zur Untersuchung des Frontallappens von Mensch und Tier¹⁰. Auf Grundlage solcher Tests hat sich das Wissen über neuronale Grundlagen des Gedächtnisses, zur visuospatialen Aufmerksamkeit (visuospatial attention) und zu neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson und Schizophrenie vergrößert (Roberts 2003).

In welchem Zusammenhang stehen also Struktur und Funktion des präfrontalen Cortex? Diese Frage kann bis heute nicht eindeutig beantwortet werden. Die verschiedenen zum Teil gegensätzlichen Hypothesen müssen nebeneinander gestellt und gleichwertig berücksichtigt werden. Beim Vergleich der Abschnitte zum exekutiven System und zum präfrontalen Cortex zeigt sich, dass das Verständnis über die funktionale Organisation des präfrontalen Cortex in einer direkten Verbindung mit dem Verständnis über exekutive Funktionen zur Handlungskontrolle steht: „The fact that prefrontal cortex itself is not a homogeneous structure, having several distinct cytoarchitectonic regions, also has implications for the nature and organization of executive functions“ (Roberts et al. 2003).

3.3 Anteriorer cingulärer Cortex

Der anteriore cinguläre Cortex (ACC) wird dem kortikalen Anteil des limbischen Systems zugeordnet (Bush, Luu, Posner 2000). Er ist aber nicht ausschließlich an der Regulierung emotionaler Prozesse beteiligt, sondern spielt ebenso eine wichtige Rolle bei der Steuerung von Bewegungen und kognitiven und dabei vor allem auch exekutiven Funktionen. Aus diesem Grund wird der ACC auch als anteriore exekutive Region (Devinsky et al. 1995) bezeichnet.

¹⁰ Folgende Tests werden in Untersuchungen beider Spezies angewendet: Self-Ordered Pointing Task, Visual Conditional Associative Learning Task, Spatial Delayed Response Tasks: Saccade-Response Version, Alternation Tasks und Visual Discrimination Tasks (vgl. Petrides 2003).

3.3.1 Anatomie

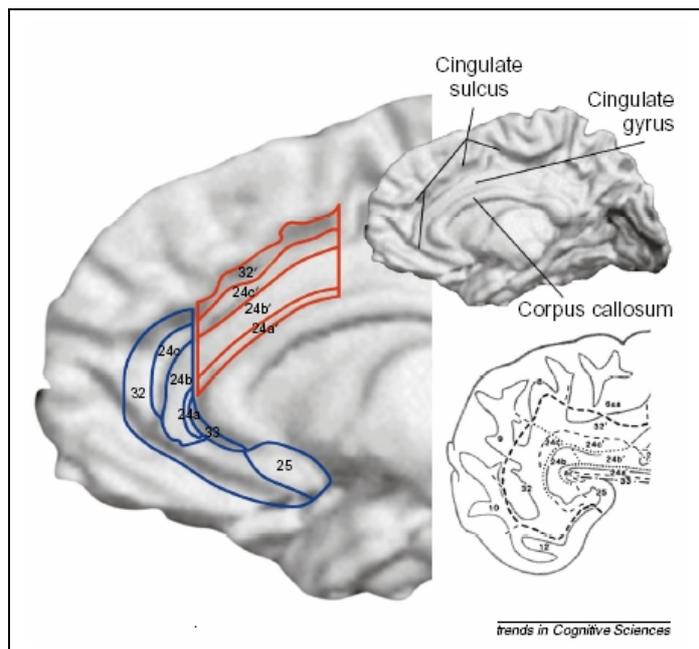
Der cinguläre Cortex, einer der größten Bereiche des limbischen Systems (Devinsky et al. 1995), lässt sich entlang einer rostro-caudalen Achse in einen anterioren (BA 33, 24, 25, 32) und in einen posterioren Anteil (BA 26, 29, 30, 23, 31) gliedern (Bush et al. 2000). Da der vordere cinguläre Cortex für die Steuerung exekutiver Funktionen zuständig ist, wird im Folgenden auf den posterioren cingulären Cortex nicht weiter eingegangen, dem evaluative, also weniger ausführende als analytische Funktionen zugeschrieben werden (Bush et al. 2000). Der anteriore cinguläre Cortex, der von einigen Autoren dem präfrontalen Cortex zugerechnet wird (Goschke 2002), beansprucht etwa zwei Drittel der medialen Oberfläche beider Frontallappen (Goschke 2002, Paus 2001) und liegt ventral, rostral und dorsal zum Corpus callosum, einem Fasertrakt, der die beiden Großhirnhemisphären verbindet (Devinsky et al. 1995).

Der ACC lässt sich ebenfalls in zwei Hauptgebiete unterteilen, die an der Steuerung von Verhalten unterschiedlicher Dimensionen beteiligt sind. Der dorsale paralimbische Anteil (BA 24a' bis 24c' und BA 32') des anterioren cingulären Cortex (dACC; BA 24a bis 24c und BA 32), der weitgehend tief im Innern des Sulcus¹¹ cinguli verläuft, steuert in erster Linie kognitive Funktionen, und innerhalb dieser die exekutiven Funktionen Arbeitsgedächtnis und Inhibition. Der rostral-ventrale limbische Anteil des ACC (rostrale Areale: BA 24a bis 24c und BA 32, ventrale Areale: BA 25 und BA 33) auf der Oberfläche des Gyrus¹² cinguli ist dagegen vor allem für die Verarbeitung emotionaler Prozesse zuständig (Bush et al. 2000).

¹¹ Sulcus (lat.): Rinne oder Furche.

¹² Gyrus (lat.). Windung. Durch die Sulci und Gyri hat das Gehirn bei begrenztem Schädelvolumen eine größere Oberfläche (Kandel 1996, 11).

Abbildung 4: Anatomie des anterioren cingulären Cortex



Quelle: Bush et al 2000, 216

In der rechten oberen Abbildung ist die mediale Oberfläche der rechten Großhirnhemisphäre dargestellt. Die Hemisphäre ist teilweise entfaltet abgebildet, um Gyri und Sulci gleichzeitig darstellen zu können. Die Abbildung zeigt einen einzigen cingulären Gyrus, der zwischen dem cingulären Sulcus und dem Corpus callosum liegt. In der linken schematischen Abbildung sind die nummerierten cytoarchitektonischen Felder des ACC abgedruckt. Der kognitive Anteil ist in rot, der affektive Anteil in blau dargestellt.

3.3.2 Funktionale Organisation und Verbindungen zu anderen Hirnregionen

Der ACC verfügt über dichte Verbindungen mit dem MotorCortex und dem Rückenmark einerseits, der reziproken Verschaltung mit dem (dorso-)lateralen präfrontalen Cortex andererseits sowie mit den eingehenden Signalen aus dem Thalamus, dem Hippokampus, der Amygdala und aus verschiedenen Kernen des Stammhirns. Dadurch bildet der ACC eine Schnittstelle, durch die Emotionen, kognitive Prozesse, aber auch die Steuerung von Bewegungen sowie des Antriebs (drive) und der Motivation verarbeitet und kontrolliert werden (Paus 2001). Läsionen im ACC können aus diesem Grund zu vielfältigen Beeinträchtigungen führen, beispielsweise in Form apathischen Verhaltens, reduzierter Aufmerksamkeitsleistungen, emotionaler Instabilität und akinetischer Zustände (Bush et al. 2000). Defizitäre exekutive Funktionen, die mit Funktionsstörungen des ACC in Zusammenhang stehen, zeigen sich bei der Steuerung des Arbeitsgedächtnisses und von Inhibitionsprozessen, der Sprachgene-

rierung sowie bei selektiven Aufmerksamkeits- und kontrollierten Informationsprozessen (Carter et al. 1998). Beeinträchtigte exekutive Funktionen unter Beteiligung des ACC wurden unter anderem bei depressiven und schizophrenen Patienten nachgewiesen. Bei starken Verhaltensänderungen, wie sie beispielsweise schizophren Erkrankte zeigen, sind in der Regel neben dem ACC auch andere Hirnregionen (Hippokampus und dorsolateraler präfrontaler Cortex) beteiligt. Kombinierte Läsionen im ACC und im dorsolateralen präfrontalen Cortex beeinträchtigen oftmals den willentlichen Handlungsentwurf und dessen Ausführung (willed action). Ist neben der Funktion des ACC auch die des dorsolateralen frontalen und/oder parietalen Cortex gestört, führt das in der Regel zu Defiziten in der Aufmerksamkeitszuwendung auf den Handlungsentwurf (attention to action). Einbußen in der Gedächtnisleistung wiederum können die Folge von Läsionen im ACC und im Hippokampus sein (Devinsky et al. 1995).

Tabelle 2: Neuronale Verschaltung des anterioren cingulären Cortex

Neuronale Verschaltung	Hirnabschnitt	Strukturelle Zuordnung Brodmann-Areal	Funktion
Afferenzen	Hippokampus	mediales Temporalhirn (Schläfenlappen), limbisches System	Lernen (Gedächtnisbildung), emotionale und vegetative Funktionen
	Thalamus (mediale Kerngruppe, midline thalamic nuclei)	Diencephalon (Zwischenhirn), limbisches System	verarbeitet Informationen, die vom übrigen Zentralnervensystem zur Großhirnrinde gelangen arousal state
	Hypothalamus	Diencephalon, limbisches System	reguliert autonome, endokrine und viszerale Funktionen
	monoamine Kerne des Hirnstamms		Erregung und Antrieb
	Amygdala	medialer Temporallappen (vorderes Drittel), limbisches System	koordiniert autonome und endokrine Reaktionen in Verbindung mit emotionalen Zuständen (Angst und Wut)
	ventrales Striatum	Basalganglien	zentrale Schaltstelle motorischer Impulse
	anteriore Insel (anterior insula)	Großhirnstruktur, die von den Frontal-, Parietal- und Temporallappen verdeckt wird	Lage- und Bewegungswahrnehmung, Geschmackswahrnehmung
	Nukleus accumbens	ventrorostraler Bereiche des Striatums (Übergangsstelle von Nukleus caudatus und Putamen)	Bindeglied zwischen dem limbischen und dem psychomotorischen System

	Orbitofrontaler Cortex	Frontallappen	Regulation emotionaler Impulse
Efferenzen	autonomes Nervensystem		reguliert grundlegende physiologische Reaktionen, worüber vegetative Reaktionen (z.B. Blutdruck, Herzschlag) mit dem Gemütszustand koordiniert werden.
	endokrines System		Freisetzung von Hormonen
	Rückenmark		Bewegungskontrolle
Reziproke Verschaltung	lateraler präfrontaler Cortex (dACC)	BA 46/9	Kognition
	parietaler Cortex (dACC)	BA 7	Tastgefühl, Körperwahrnehmung
	prämotorischer Cortex (dACC)	Frontalhirn (Stirnloben), BA 6, 8	Bewegungsplanung, Einleitung von Handlungen
	supplementärmotorischer Cortex (dACC)		Bewegungsplanung

Quelle: Darstellung modifiziert nach Paus 2001, Bush et al. 2000

Die Unterscheidung zwischen dem emotionalen und dem kognitiven Anteil des ACC zeigt sich in besonderer Weise bei der Durchführung und dem Vergleich einer emotionalen und einer kognitiven Variante des Stroop-Tests (Emotional Counting Stroop vs. Counting Stroop). Dabei werden den Probanden entweder neutrale Zahlwörter (z.B. ‚drei‘) oder Wörter mit emotionalem Gehalt (z.B. ‚Mörder‘) in unterschiedlicher Anzahl auf dem Computermonitor gezeigt. Die Aufgabe besteht darin, die korrekte Anzahl der aufgelisteten Wörter per Tastendruck zu dokumentieren. Während bei derselben Testperson beim Counting Stroop vor allem der dorsale Anteil des ACC aktiviert wird, ist beim Emotional Counting Stroop in überwiegenderem Maße der rostro-ventrale Anteil des ACC beteiligt (Bush et al. 2000). Beim Counting Stroop ebenso wie beim Farbwortinterferenztest, der in den Untersuchungen zu körperlicher Aktivität und exekutiven Funktionen eingesetzt wurde, werden wichtige Strukturen des limbischen Systems wie die Amygdala und der insulare Cortex in ihrer Aktivität unterdrückt, was sich in einem verminderten fMRT-Signal im rostro-ventralen ACC zeigt (Bush et al. 2000). Aufgrund seiner funktionalen Unterteilung und seiner vielschichtigen Projektionen in andere Gehirnabschnitte bildet der ACC eine Schnittstelle, in der sich emotionale und kognitive Prozesse miteinander verbinden.

Neurotransmitter des ACC

Der ACC ist ein Hauptzielgebiet des mesocortikalen Dopaminsystems aus dem ventralen Tegmentum (Paus 2001). Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, dass Mäuse mit einem Mangel an Dopamin D2- und D3-Rezeptoren ein beeinträchtigtes räumliches Arbeitsgedächtnis aufweisen (Glickstein et al. 2002). Neben einer verbesserten Arbeitsgedächtnisleistung bewirkt ein Dopaminanstieg im ACC eine gesteigerte kognitive Flexibilität (Ashby et al. 1999). Die hohe Dichte an dopaminergen Nervenfasern im ACC zeigt sich bei der Durchführung von kognitiven Aufgaben unter Gabe des nicht-selektiven Dopaminagonisten Apomorphin in einem gesteigerten Blutfluss. Dagegen bewirkt der Dopaminantagonist Haloperidol in Ruhe eine reduzierte metabolische Aktivität im ACC (Paus 2001). Mit einer im Vergleich zur dopaminergen Innervation geringeren Dichte an Nervenfasern wird der ACC ebenfalls über serotonerge aber auch noradrenerge Neurone innerviert (Paus 2001). Es finden sich sowohl 5-HT_{1A}- (Savic et al. 2004) als auch 5-HT_{2C}- (Anderson et al. 2002) und 5-HT₇-Rezeptoren (Varnas et al. 2004) im ACC. So führt bei depressiven Patienten die Gabe von Fluoxetin – es hemmt die präsynaptische Wiederaufnahme von Serotonin – über eine gesteigerte Aktivierung sowohl des anterioren cingulären als auch des präfrontalen Cortex zur Besserung der depressiven Symptomatik (Mayberg et al. 2000).

Körperliche Aktivität und ACC

Akute Ausdauerbelastungen können bei depressiven Patienten zu verbesserten Inhibitionsleistungen führen (vgl. Abschnitt 4.2), die als Ausdruck einer stärkeren Aktivierung des ACC interpretiert werden können (Kubesch et al. 2003). Bei älteren Menschen führt ein regelmäßiges Ausdauertraining zu einer verbesserten Inhibition und daneben auch zur Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung (vgl. Abschnitt 4.1; Kramer et al. 1999). Verbesserte exekutive Funktionen durch anaerobe Belastungen wurden bislang nicht nachgewiesen. Gleichzeitig bleiben automatisierte Prozesse weitgehend von muskulärer Beanspruchung unbeeinflusst (Hillman 2003). Die positive Wirkung von Ausdauerbelastungen auf anterior cingulär aber auch präfrontal vermittelte exekutive Funktionen werden mit einem Anstieg der Dopamin-, Serotonin- aber auch NoradrenalinKonzentrationen nach Ausdauerbelastungen in Zusammenhang gebracht. Das gilt vor allem dann, wenn Beeinträchtigungen des exekutiven

Systems vorliegen, wie das bei depressiven Patienten aber auch bei alten Menschen der Fall sein kann, bei denen reduzierte Serotonin-, Noradrenalin- und Dopaminkonzentrationen nachweisbar sind (Rapoport et al. 2005, Goldberg et al. 2004, MohanKumar u. MohanKumar 2004, Zelazo et al. 2004, Kakiuchi et al. 2000).

Die Verbindung zwischen muskulärer Beanspruchung und kognitiven Funktionen beruht möglicherweise strukturell auf der Vernetzung des ACC mit dem lateralen präfrontalen Cortex und dem MotorCortex (Paus 2001). Zum einen projizieren lange Pyramidenzellen im kognitiven Anteil des ACC in den prämotorischen und den supplementärmotorischen Cortex des Motorsystems (Devinsky et al. 1995). Zum anderen innerviert der präfrontale Cortex cinguläre Motorareale, die im Sulcus cinguli liegen. Die cingulären Motorareale des dorsalen paralimbischen Anteils des ACC werden vom primärmotorischen Cortex, dem prämotorischen und supplementärmotorischen Cortex innerviert und erreichen selbst über cortikospinale Projektionen das Rückenmark (Paus 2001). Der Einfluss von Ausdauerbelastungen beziehungsweise Ausdauertraining auf exekutive Funktionen und somit auf das Verhalten könnte daher mit den Verbindungen des ACC und den Motorarealen sowie dem lateralen präfrontalen Cortex im Zusammenhang stehen. In weiterer Folge geht man davon aus, dass Ausdauerbelastungen über Änderungen in den Neurotransmitterkonzentrationen beeinträchtigte exekutive Funktionen des anterioren cingulären und (lateralen) präfrontalen Cortex verbessern können.

3.4 Neurotransmission, exekutive Funktionen und körperliche Aktivität

„A central goal of contemporary neuroscience is to understand the cell biology and biochemistry of the synapse, because this endeavor will help us explain who we are, how we became who we are, and how we function moment by moment.“

Südhof, Scheller 2001, 179

Neuronen kommunizieren über Synapsen mittels elektrischer oder chemischer Signale. An chemischen Synapsen, die zahlreicher und anpassungsfähiger sind als elektrische Synapsen, erzeugt ein elektrischer Impuls, dass Natriumionen in die Zelle eindringen, anschließend die Vesikel (Zellorganellen, in denen die Transmittermoleküle gespeichert sind) mit der präsynaptischen Plasmamembran verschmelzen (Exozytose; Kandel 1996c) und Neurotransmittermoleküle danach aus den Vesikeln der präsynaptischen Zelle in den synaptischen Spalt abgegeben werden können. Aufgrund der Entfernung zwischen prä- und postsynaptischen Zellmembranen und des zeitlichen Verlaufs der Transmitterausschüttung kommt es zu einer synaptischen Verzögerung zwischen 0,3 und mehreren Millisekunden. Die Menge der abgegebenen Neurotransmitter ist dabei abhängig von der Frequenz der erregenden Impulse am präsynaptischen Neuron (Stein et al. 2000).

Zwar ist die chemische Signalübertragung langsamer als die elektrische; chemische Synapsen haben aber den Vorteil, dass sie die Signalübertragung verstärken können. So bewirkt die Öffnung eines einzigen Vesikels nach einem Aktionspotenzial die Freisetzung von mehreren tausend Transmittermolekülen. Da nur zwei Transmittermoleküle notwendig sind, um an einen Rezeptor der postsynaptischen Membran zu binden und somit einen Ionenkanal zu öffnen oder zu schließen, ist eine kleine präsynaptische Nervenzelle in der Lage, eine große postsynaptische Zelle zu depolarisieren¹³ und damit zu erregen oder zu hyperpolarisieren¹⁴ und somit zu hemmen (Kandel u. Siegelbaum 1996). Durch Inhibition wird die Fähigkeit einer Nervenzelle, Aktionspotenziale zu generieren, reduziert. Ob die postsynaptische Zelle erregt oder

¹³ Abnahme des Membranpotenzials.

¹⁴ Zunahme des Membranpotenzials.

gehemmt wird, hängt dabei nicht vom Neurotransmitter, sondern von der Art des Rezeptors ab. Da Exzitation und Inhibition zeitgleich an einer Zelle auftreten können, bestimmt die Stärke beider Inputs den Impulsstrom an der Nervenzelle (Stein et al. 2000). Die synaptische Übertragung endet damit, dass der Transmitter aus dem synaptischen Spalt wieder entfernt wird. Dies kann durch Diffusion, enzymatischen Abbau oder, und dies ist der häufigste Fall, durch Wiederaufnahme in die präsynaptischen Vesikel (reuptake; vgl. Abschnitt 4.2.4) erfolgen. Würde der Transmitter nach der Freisetzung im synaptischen Spalt verbleiben, könnten keine neuen Signale die nachgeschaltete Synapse mehr erreichen (Schwartz 1996).

Zu den Neurotransmittern zählen Acetylcholin, die biogenen Amine Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Serotonin und Histamin sowie die Aminosäuren Gamma-Amino-buttersäure-Glycin und Glutamat (Schwartz 1996). In dieser Arbeit werden die biogenen Amine Dopamin und Serotonin ausführlicher beschrieben, da deren Synthese und Abbau (Metabolismus) durch körperliche Aktivität in hohem Maße beeinflusst werden können (Meeusen u. De Meirleir 1995) und sie als globalisierende Transmittersysteme auch für exekutive Funktionen von großer Bedeutung sind. Die Transmitterausschüttung kann aus ethischen Gründen nur bei Tieren im extrazellulären Raum gemessen werden, der direkte Rückschlüsse auf die Transmittermenge im synaptischen Spalt zulässt. Messungen in Synapsen sind bislang noch nicht möglich (Meeusen et al. 2001). Am Menschen können wie gesagt aus ethischen Gründen nur indirekte Neurotransmitterbestimmungen vorgenommen werden. Diese erfolgen beispielsweise über Vorstufen, die im Blut nachweisbar sind oder aber über Metaboliten der Neurotransmitter in der Rückenmarkflüssigkeit und im Urin (Chaouloff 1997). Die in dieser Arbeit aufgeführten Untersuchungsergebnisse zur Neurotransmitterfreisetzung durch körperliche Aktivität stammen deshalb in erster Linie aus Tierexperimenten unter Verwendung der Mikrodialysetechnik. Sie werden durch indirekte Transmitterbestimmungen und Untersuchungen zur Rezeptordichte auf Blutplättchen am Menschen ergänzt.

3.4.1 Serotonerges System

Über 90% des im Körper befindlichen Serotonins sind im Magen-Darm-Trakt, weitere fast 10% sind in den Thrombozyten nachweisbar. Auf das Gehirn entfällt lediglich etwa 1% des im gesamten Körper befindlichen Serotonins. Davon sind 0,9% in der

Epiphyse (Zirbeldrüse; an der Gehirnbasis gelegen) lokalisiert und nur 0,1% dem zentralen serotonergen System zuzuordnen (Hüther u. Rüter 2000). 1953 wurde durch Betty Twarog zum ersten Mal Serotonin im Gehirn nachgewiesen. Die ersten Untersuchungen zum Einfluss von körperlicher Belastung auf die Neurotransmitterfreisetzung stammen bereits aus den 60er-Jahren, aber erst in den 80er-Jahren begann man zu verstehen, welche Bedeutung Serotonin (5-HT: 5-Hydroxytryptamin) für Gehirnfunktionen zukommt (Meeusen et al. 2001). Der Neurotransmitter Serotonin beeinflusst auf struktureller Ebene die Bildung neuronaler Netzwerke in seinen weitreichenden Zielgebieten. Serotonin unterstützt dabei die Proliferation von Neuronen, die Neuronenmigration sowie die Bildung von Dendriten, Axonen und Synapsen und sorgt für die Stabilisierung synaptischer Verbindungen (Hüther u. Rüter 2000). Serotonerge Neurone sind im Mesenzephalon, in der Pons und in der Medulla oblongata lokalisiert. Der überwiegende Anteil von Serotonin wird aber in den Raphe-Kernen des Mittelhirns gebildet. Von dort aus ziehen die relativ großen serotonergen Neuronen mit weitverzweigten Fortsätzen zum Hypothalamus, zum frontalen, parietalen, temporalen und okzipitalen Cortex sowie zum Rückenmark. Die serotonergen Neuronen innervieren auf diese Weise die Substantia nigra, thalamische Zentren, den Nucleus caudatus, den Nucleus accumbens, das Putamen und den Hippocampus (Andreasen 2002, Meeusen et al. 2001). „Man geht heute davon aus, dass es im ZNS kaum ein Neuron oder einen Astrozyten¹⁵ gibt, der nicht von den weitreichenden Projektionen der Raphe-Kerne direkt (synaptisch) oder indirekt (parakrin)¹⁶ erreicht und in seiner Funktion beeinflusst wird“ (Hüther u. Rüter 2000).

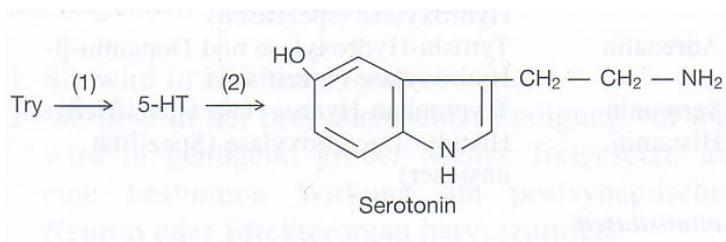
Ausgangsstoff für die Serotoninbiosynthese ist die Aminosäure Tryptophan (Hüther u. Rüter 2000). Durch das Enzym Tryptophanhydroxylase (1) wird aus Tryptophan 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) synthetisiert. In weiterer Folge bildet sich aus 5-HTP durch das Enzym 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase (2) 5-Hydroxytryptamin (5-HT; Serotonin). Der Abbau von Serotonin erfolgt durch die Enzyme Monoaminoxidase und Aldehydoxidase zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) und 5-Hydroxytryptophol. Beide Substanzen sind in der Rückenmarkflüssigkeit (Liquor)¹⁷ nachzuweisen und werden schließlich über den Urin ausgeschieden (Hüther u. Rüter 2000)

¹⁵ Hüll- und Stützgewebe des Nervensystems.

¹⁶ In die unmittelbar benachbarte Region abgesondert.

¹⁷ Die Bestimmung von 5-HIAA im Liquor ist leichter nachzuweisen als die von 5-HT, da die Serotoninkonzentration im Liquor sehr niedrig ist.

Abbildung 5: Der Biosyntheseweg von Serotonin

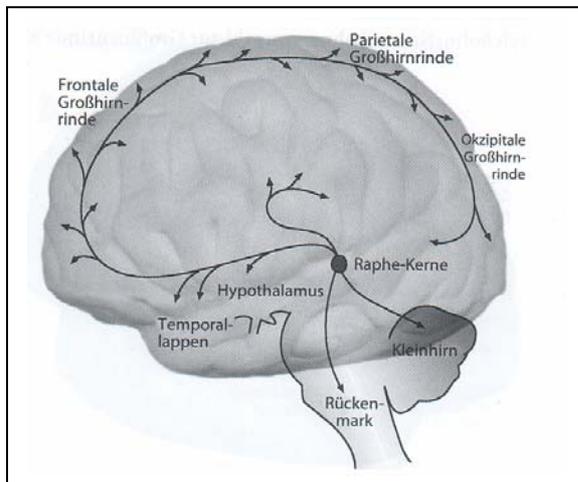


Quelle: Schwartz 1996, 302

Obwohl prozentual gesehen dem zentralen serotonergen System des menschlichen Gehirns scheinbar nur eine geringe Rolle zukommt, ist die funktionsgebende Relevanz des serotonergen Systems aufgrund seiner strukturgebenden Bedeutung nicht zu überschätzen. Der Neurotransmitter Serotonin beeinflusst praktisch alle zentralnervös gesteuerten Funktionen und ist so beteiligt an der Regulation von Stimmung, Appetit, Schlaf, sexuellen Prozessen, Schmerzverarbeitung, neuroendokrinen Funktionen, Angst, Gedächtnis, Aggression, Stressverarbeitung, motorischer Aktivität und der zirkadianen Rhythmik (Hüther u. Rüter 2000). Serotonin ist deshalb bei den unterschiedlichsten psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, wie Parkinson, Chorea Huntington, Restless-legs- und Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, bei Multipler Sklerose, Migräne, Depressionen, Zwangs-, Angst- und Persönlichkeitsstörungen, Schizophrenien, Suchterkrankungen, bei Schlaf- und Essstörungen, Demenz und beim kindlichen hyperkinetischen Syndrom von Bedeutung (Hüther u. Rüter 2000).

Kann das Serotoninsystem aufgrund genetischer oder nachteiliger frühkindlicher Entwicklungsbedingungen nicht optimal ausreifen, besteht, so vermutet man, schon früh die Prädisposition für impulsives, antisoziales, aggressives und/oder melancholisches Verhalten, woraus in der weiteren Folge neurologisch-psychiatrische Erkrankungen entstehen können (Hüther u. Rüter 2000).

Abbildung 6: Serotonerges System



Quelle: Andreasen 2002, 97

Serotonin und exekutive Funktionen

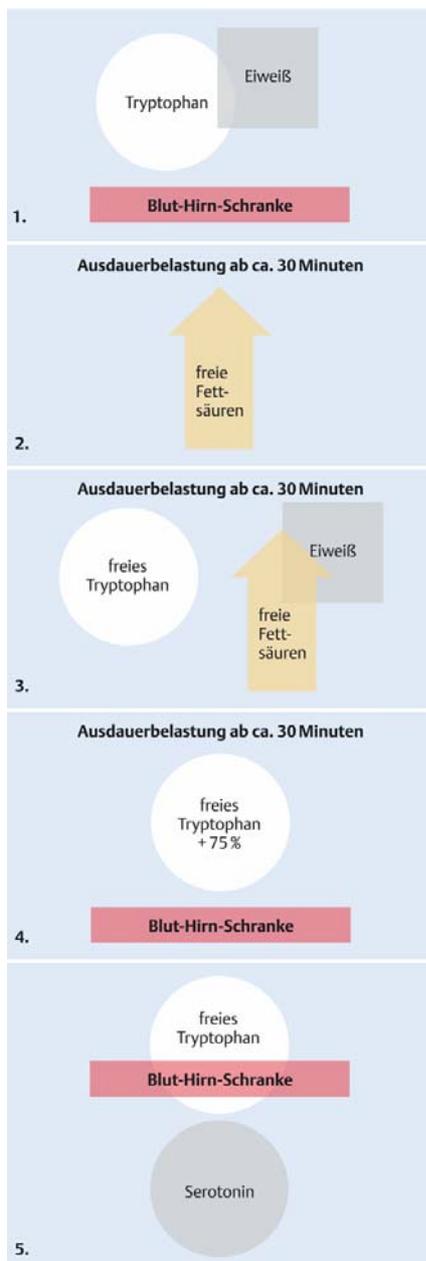
Beeinträchtigte exekutive Funktionen, die mit dem serotonergen System in Verbindung gebracht werden, zeigen sich bei depressiven Patienten, unter bzw. nach Ecstasykonsum, oder bei impulsiver Aggressivität. Informationen über die Beziehung zwischen Serotonin und exekutiven Funktionen liefert auch die Durchführung eines sogenannten Tryptophan-Depletion-(Verarmungs-)Tests bei gesunden und aggressiven Probanden. Bei diesem Test erhalten die Probanden in nüchternem Zustand etwa 100 Gramm eines Aminosäuregemisches, das alle essentiellen Aminosäuren aber kein Tryptophan enthält. Im Anschluss daran können die Auswirkungen der künstlich erzeugten Tryptophanverarmung und der dadurch reduzierten Serotoninsynthese untersucht werden (Hüther u. Rüter 2000). Bei gesunden Probanden führt der Tryptophan-Depletion-Test zu vergleichbaren kognitiven Defiziten, wie sie depressive Patienten zeigen. Es kommt dabei vor allem zu Beeinträchtigungen der Inhibitionsleistung und emotionaler Prozesse. Bei depressiv Erkrankten wurden verschlechterte Inhibitionsleistungen ebenfalls mit einer reduzierten serotonergen Aktivität in Verbindung gebracht (Degl'Innocenti et al. 1999). Die Handlungsplanung bleibt bei den gesunden Probanden unter Tryptophanverarmung weitgehend unbeeinflusst (Murphy et al. 2002). Daraus schließen Murphy und Mitarbeiter (2002), dass Veränderungen in der serotonergen Aktivität innerhalb des frontalen Cortex mehr auf den orbitofrontalen als auf den dorsolateralen präfrontalen Cortex einwirken. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen Untersuchungen mit adoleszenten aggressiven

Männern. Tryptophandepletion führte bei den aggressiven Probanden im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu mehr falsch-positiven Fehlern (commission errors) in einer GoNogo-Lernaufgabe zur Inhibitionsmessung. Die inhibitorische Beeinträchtigung steht dabei in einer signifikanten Beziehung zu den Ausführungsfehlern (LeMarquand et al. 1998). Eingeschränkte exekutive Funktionen wurden auch bei ehemaligen Ecstasykonsumenten nachgewiesen (Hanson u. Luciana 2004). Ecstasy wirkt neurotoxisch auf das serotonerge System ein, da die durch Ecstasykonsum erzeugte massive Serotoninfreisetzung in weiterer Folge bis zu 90 Prozent der serotonergen Präsynapsen irreversibel schädigen kann (Hüther u. Rüter 2000). Diese Patienten zeigen häufig depressive und psychotische Symptome, sie leiden oftmals auch unter Schlafstörungen, Antriebsverlust, Angst- und Panikerkrankungen (Hüther u. Rüter 2000).

Serotonin und körperliche Aktivität

Bei Ausdauerbelastungen ab ca. 30 Minuten geht das an das Plasmaeiweiß gebundene Tryptophan (TRP) durch den Anstieg freier Fettsäuren in eine freie Form (f-TRP) über und kann damit die Blut-Hirn-Schranke passieren (Chaouloff 1997). Die Transportrate an diesem Übergang hängt von der relativen Größe der peripheren Plasmaspiegel ab. Da die verzweigt-kettigen Aminosäuren, die mit der gesteigerten Konzentration an freiem Tryptophan um den Eintritt in das Gehirn konkurrieren, verstärkt von der Muskulatur aufgenommen werden, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass das f-TRP an der Blut-Hirn-Schranke einen Transporter besetzen und auf diese Weise in das Gehirn gelangen kann. Durch Hydroxylierung und Decarboxylierung wird aus Tryptophan schließlich Serotonin synthetisiert (Hüther u. Rüter 2000). Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass die über Ausdauerbelastungen gesteigerte Serotoninbiosynthese zu einer gesteigerten Serotoninausschüttung und zur Veränderung der Serotoninrezeptordichte führt (Chaouloff 1997).

Abbildung 7: Durch Ausdauerbelastung induzierte Serotoninbiosynthese



Quelle: Karr, Kubesch 2004, 105

Ein großes Problem bei der Zusammenschau von Untersuchungsergebnissen zum Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Serotoninkonzentration und weiterer Neurotransmitter liegt in der Vielzahl unterschiedlicher Untersuchungsdesigns, statistischer Verfahren, Messmethoden und Ausdauerbelastungen. Dabei variieren körperliche Aktivitäten nicht nur in Bezug auf die Art der Belastung (z.B. Schwimmen vs. Laufen), sondern vor allem auch hinsichtlich der Dauer, Häufigkeit und Intensität der körperlichen Beanspruchung (z.B. Laufen auf der Ebene oder auf einer Strecke mit Steigungswinkel). Unterschiede gibt es auch bei den Tierarten, denn deren Ge-

schlecht ist ebenso von Bedeutung wie die Stressoren, denen die Tiere ausgesetzt werden (Schwimmen bei verschiedenen Temperaturen; freiwillig durchgeführte vs. erzwungene Ausdauerbelastungen). Chaouloff (1997) und Meeusen et al. (2001) fordern deshalb für Untersuchungen, die den Zusammenhang von körperlicher Belastung und Neurotransmitterkonzentrationen erheben wollen, standardisierte experimentelle Bedingungen. Solange diese nicht vorliegen, ist ein direkter Vergleich der Untersuchungsergebnisse nur schwer bis gar nicht möglich. Meeusen und Mitarbeiter (2001) kritisieren darüber hinaus, dass bislang die Wechselwirkung zwischen den verschiedenen Neurotransmittern weitgehend außer Acht gelassen wurden. Serotonin hat beispielsweise sowohl einen stimulierenden als auch einen hemmenden Einfluss auf die Noradrenalinfreisetzung. Und eine vermehrte Noradrenalin-Konzentration kann die Feuerungsrate serotonerger Neuronen gleichermaßen stimulieren wie auch verringern (Hüther u. Rüter 2000, 51). Ähnliches gilt für den Neurotransmitter Dopamin. So bewirkt die akute Gabe des Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Bupropion bei Ratten einen Anstieg von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin im Hippokampus (Piacentini et al. 2003). Die Einbeziehung der Interaktion zwischen den Transmittersystemen ist aufgrund der starken Vernetzung der verschiedenen Neurotransmitter zukünftig aber unumgänglich (Hüther u. Rüter 2000).

Um das Problem der Vielfältigkeit experimenteller Bedingungen bei der Untersuchung zum Transmitterrelease nach körperlicher Belastung möglichst klein zu halten, werden in der folgenden Tabelle am Beispiel von Serotonin die Untersuchungsergebnisse verschiedener Tierexperimente nur einer Arbeitsgruppe, der von Francis Chaouloff, zusammenfassend dargestellt. Chaouloff gelang es zuerst, die durch körperliche Aktivität ausgelöste Serotoninbiosynthese nachzuweisen, und er und seine Mitarbeiter haben in den 1980er Jahren die meisten Arbeiten zu diesem Thema veröffentlicht.

Tabelle 3: Einfluss von Ausdauerbelastung auf Serotonin

Veröffentlichung	Training	Hirnareale u. Ergebnisse
Chaouloff et al. 1985	Belastungsart: Laufrad Häufigkeit: 4-5 Einheiten in einer Woche Dauer: 1h, 2h Intensität: 20 m/min	Gehirn gesamt <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-HT — ▪ 5-HT Metabolismus ▲ ▪ 5-HIAA bei 1h u. 2h ▲
Chaouloff et al. 1986	Belastungsart: Laufrad Häufigkeit: 4-5 Einheiten in einer Woche Dauer: 1h Intensität: 20 m/min	Gehirn gesamt <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-HIAA ▲ Liquor <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-HIAA ▲
Chaouloff et al. 1987a	Belastungsart: Laufrad Häufigkeit: 4-5 Einheiten in einer Woche Dauer: 2 h, letzte Einheit 1h Intensität: 20 m/min	Gehirn gesamt (außer Kleinhirn) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kein Effekt von Training auf die basale 5-HT-Konzentration ▪ 5-HT — während Belast. ▪ 5-HIAA ▲ 5-HT ▼ während Belast.
Chaouloff et al. 1987a	Belastungsart: Laufrad Häufigkeit: 4-5 Einheiten pro Woche über einen Zeitraum von 8 Wochen Dauer: 2h, letzte Einheit 1h Intensität: 20 m/min	Gehirn gesamt (außer Kleinhirn) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-HT ▼ ▪ 5-HIAA ▲
Chaouloff et al. 1987b	Belastungsart: Laufrad Häufigkeit: 4-5 Einheiten in einer Woche Dauer: 1h Intensität: 22 m/min, letzte Einheit bei 20 m/min	Gehirn gesamt <ul style="list-style-type: none"> ▪ TRP ▲ ▪ 5-HT ▲ nicht signifikant ▪ 5-HIAA ▲
Chaouloff et al. 1989	Belastungsart: Laufrad Häufigkeit: 4-5 Einheiten in einer Woche Dauer: 90 min, letzte Einheit 1h Intensität: 20 m/min	Mittelhirn <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-HTP ▲ ▪ 5-HT ▲ ▪ 5-HIAA ▲ Striatum <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-HTP — ▪ 5-HT ▲ ▪ 5-HIAA ▲ Hippokampus <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-HTP ▼ ▪ 5-HT ▲ ▪ 5-HIAA ▲
Symbole und Abkürzungen: 5-HT = 5-Hydroxytryptamin bzw. Serotonin; 5-HTP = 5-Hydroxytryptophan; 5-HIAA = 5-Hydroxyindolessigsäure; TRP = Tryptophan; h = Stund(e); m/min = Meter pro Minute; ▲ = Erhöhung; ▼ = Rückgang; — = keine Veränderung bis keine signifikante Veränderung		

Quelle: Darstellung modifiziert nach Meeusen u. De Meirleir 1995

Insgesamt betrachtet zeigt sich in den dargestellten und weiteren Untersuchungen (Acworth et al. 1986, Romanowski u. Grabiec 1974, Barchas u. Freedman 1963), dass die Gesamtkonzentrationen von 5-HT und 5-HIAA nach akuter Belastung ansteigen. Während bei trainierten Ratten die 5-HIAA-Konzentration ebenfalls ansteigt, bleibt die 5-HT-Konzentration jedoch unverändert (Meeusen et al. 2001). Bei einem längeren Training (über 8 Wochen) kann es sogar zu einem Rückgang des Serotoninspiegels kommen (Meeusen u. De Meirleir 1995). Andere Studien dagegen zeigen, dass eine Stunde Laufbandbelastung auch bei trainierten Ratten einen Anstieg des 5-HT-Spiegels im Hippokampus bewirken kann (Meeusen et al. 2001). Die gesteigerten Konzentrationen von 5-HIAA und von Tryptophan, im Liquor gemessen, lassen ebenso auf eine erhöhte Serotoninsynthese schließen (Chaouloff et al. 1985, Chaouloff et al. 1986). Dabei kann die 5-HIAA-Konzentration sowohl bei akuter Belastung als auch nach Training in verschiedenen Hirnarealen ansteigen (Hippokampus, Striatum und Mittelhirn), sich aber auch reduzieren (Meeusen u. De Meirleir 1995). Entsprechende Untersuchungsergebnisse liegen zur Serotoninrezeptordichte¹⁸ vor. Während ein mehrwöchiges Ausdauertraining von Ratten im Striatum und im Hippokampus zu keiner signifikanten Veränderung des 5-HT_{1B}-Rezeptor-mRNA-Levels¹⁹ führt, bewirkt das Ausdauertraining im Cerebellum und in der Substantia nigra bei intensiver Belastung sowie im frontalen Cortex bei intensiver als auch bei mittlerer Belastung einen Rückgang der 5-HT_{1B}-Rezeptor-mRNA (Chennaoui et al. 2001). Ein mehrwöchiges Ausdauertraining resultiert also in Abhängigkeit von der Hirnregion und der Belastungsintensität in einer veränderten 5-HT_{1B}-Rezeptordichte. Es ist anzunehmen, dass bei der Beeinflussung der Rezeptordichte neben der Belastungsintensität und der Hirnstruktur auch der Trainingszustand der Athleten von Belang ist. Während ein dreiwöchiges mittleres Ausdauertraining bei untrainierten Probanden zu einem Anstieg des Serotoninrezeptors 5-HT_{2A} auf den Blutplättchen führt, bewirkt ein vierwöchiges intensives Ausdauertraining gut trainierter Ausdauersportler dagegen einen Rückgang der 5-HT_{2A}-Rezeptordichte (Weicker u. Strüder 2001).

¹⁸ Es gibt mindestens 14 verschiedene 5-HT-Rezeptoren-Subtypen. Der 5-HT_{2A}-Rezeptor ist im ZNS im Cortex, im Claustrum und den Basalganglien aber auch in peripherem Gewebe verbreitet (Muskulatur, Blutplättchen und Blutgefäßen). Der 5-HT_{2A}-Rezeptor ist an Angststörungen, bei Depressionen, Ess- und Schlafstörungen, bei Drogenabhängigkeit und Schmerzsyndromen beteiligt. Der 5-HT_{1B}-Rezeptor wird nur im ZNS und dort in den Basalganglien, dem Striatum und dem frontalen Cortex exprimiert. Er ist für Migräne und neurogene Entzündungen von Bedeutung (Hüther u. Rüther 2000).

¹⁹ Die Expression des 5-HT_{1B}-Rezeptors kann anhand des entsprechenden Messenger-RNA-Levels gemessen werden (Chennaoui et al. 2001).

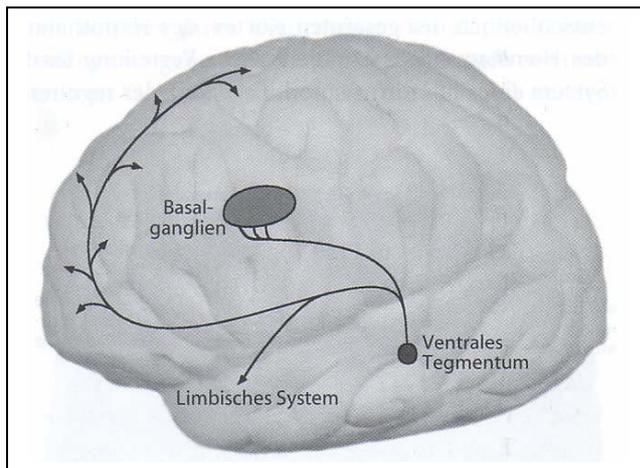
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass moderate Ausdauertrainingseinheiten mit ausreichenden Regenerationsmöglichkeiten über die Steigerung der Serotoninbiosynthese zu einer Zunahme der zentralen serotonergen Aktivität führen können. Die chronische Gabe (zwischen ein und vier Wochen) des Serotoninwiederaufnahmehemmers Paroxetin beispielsweise zeigt, dass auch bei gesunden Probanden über eine Steigerung der Serotoninkonzentration positive Effekte hinsichtlich Persönlichkeit und Verhalten²⁰ erzielt werden können (Knutson et al. 2002). Überdauerndes mittleres Ausdauertraining lässt folglich ebenfalls positive Effekte bei Menschen ohne psychopathologische Beeinträchtigungen erwarten. Dagegen bewirkt ein langanhaltendes intensives Training ohne ausreichende Regenerationsmöglichkeiten unter anderem über die verstärkte Freisetzung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe einen überproportionalen Anstieg des freien Tryptophans. Die dadurch massiv gesteigerte Serotoninsynthese kann dazu führen, dass die Serotonintransmission gestört wird und auf diese Weise die zentrale serotonerge Aktivität stark abnimmt. Aus einer länger anhaltenden Überbelastung der Athleten (über mehr als drei Wochen) kann sich ein Übertrainingssyndrom entwickeln (vgl. Abschnitt 4.3). Übertrainierte Athleten zeigen unter anderem eine beeinträchtigte Befindlichkeit, Motivationsverlust und Antriebsstörungen (Kubesch 2004), ihre körperliche und geistige Leistungsfähigkeit nimmt ab und die zentrale Ermüdung zu (Weicker u. Strüder 2001). Hier liegt eine große Verantwortung bei den Leistungssportlern selbst, aber vor allem auch bei Trainern und Funktionären. Sie haben mit einer ausgewogenen Trainingssteuerung und Wettkampfplanung mit ausreichenden Regenerationsphasen dafür zu sorgen, dass langanhaltende Übertrainingszustände unterbunden werden, damit aus überdurchschnittlich belastbaren und leistungsstarken Athleten keine depressive Patienten werden. Es lässt sich über körperliche Belastung also gleichermaßen die Verbesserung und Verschlechterung von Emotionen und Kognitionen und dabei vor allem exekutiver Funktionen erzielen.

²⁰ Verbesserungen waren nachweisbar hinsichtlich Reizbarkeit (assaultiveness), beleidigendem Verhalten (irritability), negativem Affekt und Zugehörigkeit (affiliative behavior).

3.4.2 Dopaminerges System

Der schwedische Neurobiologe und Nobelpreisträger Arvid Carlsson entdeckte Ende der 50er-Jahre des 20. Jahrhunderts den Neurotransmitter Dopamin. Das Dopamin-system hat seinen Ursprung im ventralen Tegmentum. Von dort wird der präfrontale Cortex einschließlich des anterioren cingulären Cortex über Nervenbündel der meso-cortikalen beziehungsweise mesolimbischen Bahn mit Dopamin innerviert. Über diese Verbindung werden auch die temporolimbischen Regionen Amygdala und Hippo-kampus mit Dopamin innerviert. Über die nigrostriatale Bahn wird, ausgehend von der Substantia nigra, der Nucleus caudatus und das Putamen, die zu den Basal-ganglien gehören und gemeinsam das Corpus striatum bilden (Ghez u. Gordon 1996) mit Dopamin versorgt. Das dritte dopaminerge Subsystem entstammt dem Hy-pothalamus, der in Verbindung mit der Hirnanhangsdrüse steht (Andreasen 2002).

Abbildung 8: Dopaminerges System



Quelle: Andreasen 2002, 95

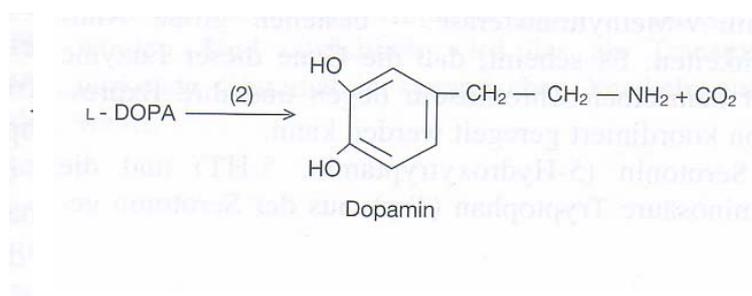
Dopamin bildet die Vorstufe in der Biosynthese von Noradrenalin und Adrenalin. Das biogene Amin wird aus der Aminosäure Tyrosin unter Einwirkung des Enzyms Tyrosinhydroxylase synthetisiert und entsteht in der weiteren Folge durch Decarboxylierung aus 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA)²¹. Der Abbau von Dopamin erfolgt in einem ersten Schritt durch die Monoaminoxidase (MAO) und Aldehydoxidase zu 3,4-Dihydroxyphenylacetylsäure (DOPAC) und wird schließlich durch die Catechol-O-

²¹ Die Hauptmetaboliten sind 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure und Homovanillinsäure, die im Urin nachweisbar sind (Hüther u. Rüter 2000).

Methyltransferase (COMT) zu Homovanillinsäure (HVS) metabolisiert. Die Abbauprodukte 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure und Homovanillinsäure sind im Urin nachweisbar (Meeusen et al. 2001).

Dopamin wird, neben seiner wichtigen Bedeutung für das exekutive System, mit Motivationsprozessen und Belohnung (Spitzer 2002) beim Menschen und mit Selbstverstärkung und Selbststimulation beim Tier in Beziehung gebracht (Kupfermann u. Schwartz 1996). Die mesolimbischen dopaminergen Bahnen, die für Verstärkungsprozesse wichtig sind, werden durch Suchtmittel wie Kokain und Nikotin aber auch durch Psychopharmaka aktiviert (Kupfermann u. Schwartz 1996). Kognitive und emotionale Störungen der Schizophrenie werden unter anderem mit einer Überaktivität des dopaminergen Systems erklärt (Andreasen 2002). Bei der Parkinson-Krankheit kommt es dagegen zu einem Verlust dopaminergener Zellen in der Substantia nigra (Ghez u. Gordon 1996). Parkinson-Patienten haben Schwierigkeiten, Bewegungen einzuleiten, wodurch die Fähigkeit zu spontanem Bewegungsverhalten verloren geht und sich die Motorik verlangsamt. Charakteristisch für die Erkrankung sind weiterhin ein erhöhter Muskeltonus, wodurch die Muskeln erstarren, sowie ein Ruhetremor vor allem an Händen und Fingern (Ghez u. Gordon 1996).

Abbildung 9: Dopaminstoffwechsel



Quelle: Schwartz 1996, 301

Dopamin und exekutive Funktionen

Der Neurotransmitter Dopamin beeinflusst insbesondere über den präfrontalen Cortex höhere geistige Leistungen wie die exekutiven Funktionen. Dabei bewirkt ein Rückgang der Dopaminkonzentration in diesem Hirnabschnitt eine Beeinträchtigung der Arbeitsgedächtnis- sowie der Inhibitionsleistung (Diamond et al. 2004). Der Leistungsrückgang exekutiver Funktionen im Alter wird ebenfalls mit einem weniger effi-

zienten dopaminergen System im Frontalhirn erklärt (Zelazo et al. 2004). Gleichzeitig zeigen Untersuchungen zum Methionin-Polymorphismus, dass der aus diesem Polymorphismus resultierende langsamere Dopaminkatabolismus sich in verbesserten präfrontalen Funktionen widerspiegelt (Diamond et al. 2004). Beim Morbus Parkinson führt die Degeneration dopaminergischer Zellen in der Substantia nigra neben zahlreichen weiteren Symptomen zur Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung (Andreasen 20002). Doch nicht nur eine Reduktion des Neurotransmitters Dopamin im präfrontalen Cortex äußert sich in kognitiven Beeinträchtigungen. Vergleichbares gilt auch für eine über das Normalmaß gesteigerte Dopaminkonzentration. So ist bei schizophrenen Patienten mit einer Überaktivität des Dopaminsystems der Frontallappen im Vergleich zu gesunden Menschen meistens verkleinert, und die typische Durchblutungssteigerung in präfrontalen Gehirnregionen bei Funktionstests, wie dem zur Untersuchung der kognitiven Flexibilität eingesetzten Wisconsin-Kartensortiertest (Goschke 2002), fällt bei diesen Patienten geringer aus (Kupfermann 1996, 360). Aufgrund des hohen Anteils des Dopaminrezeptor-Subtyps D1 (im Vergleich zu D2) in der mesocortikalen Bahn des Dopaminsystems, die von den Basalganglien zum präfrontalen Cortex verläuft, sind verbesserte exekutive Funktionen, und dabei vor allem die Arbeitsgedächtnisleistung, durch die Gabe eines Dopaminagonisten mit D1-Anteil sowohl im Tierexperiment wie auch am Menschen erklärbar (Roesch-Ely et al. 2005). Jedoch führt auch der selektive D2-Agonist Bromocriptin im Gegensatz zum D1/D2-Agonisten Pergolid zu verbesserten exekutiven Funktionen vor allem in der inkongruenten Bedingung des Stroop Tests. Keine Veränderungen zeigen sich in derselben Studie in der Arbeitsgedächtnisleistung, gemessen mit dem Delayed Response Task (Roesch-Ely et al. 2005). Dopaminagonisten unterschiedlicher Rezeptorsubtypen bewirken offensichtlich unterschiedliche, aber vor allem positive Effekte in Bezug auf verschiedene exekutive Funktionen. Die Uneinheitlichkeit in den Untersuchungsergebnissen kann auf individuelle Unterschiede hinsichtlich genetischer Varianz und experimenteller Bedingungen in Bezug auf die Wahl der neuropsychologischen Testung und die Dosierung der eingesetzten Medikation zurückzuführen sein (Roesch-Ely et al. 2005).

Dopamin ist auch für die kindliche Gehirnentwicklung, und dabei vor allem für präfrontale Cortexfunktionen der ersten zehn Lebensjahre, von großer Bedeutung. Bei Kindern, die an der autosomal-rezessiv vererbten Stoffwechselstörung Phenylketonurie (PKU) erkrankt sind, kommt es ohne eine geeignete Behandlung (phenylala-

ninarme Diät und Aminosäuresubstitution) bereits im Kindesalter zu Veränderungen der Persönlichkeit und zu intellektuellen Beeinträchtigungen (Andreasen 2002). Diese Beeinträchtigungen betreffen in erster Linie das Arbeitsgedächtnis und Hemmungsfunktionen in Bezug auf den dorsolateralen präfrontalen Cortex (Diamond 2003). Bei PKU ist die Umwandlung der Aminosäure Phenylalanin in Tyrosin gestört. Phenylalanin ist in zu großer Menge im Blutkreislauf und Tyrosin in zu geringer Menge im Plasma vorhanden. Bei diesen jungen Patienten wird damit zusammenhängend eine geringere dopaminerge Innervation des dorsolateralen präfrontalen Cortex angenommen, was zu kognitiven Beeinträchtigungen führt. Das Dopaminsystem des präfrontalen Cortex reagiert stärker als andere Gehirnregionen auf einen geringen Tyrosinrückgang, da die dopaminergen Nervenzellen des präfrontalen Cortex sehr schnell feuern und Tyrosin mit hoher Geschwindigkeit in Dopamin umgewandelt wird. Dabei kann ein leichter Rückgang von Tyrosin bereits zu erheblichen kognitiven Beeinträchtigungen führen (Diamond 2003). Diese können mit Tests wie A-nicht-B-Aufgabe und Delayed Response Task sowie dem Object Retrieval Task gemessen werden, bei denen in unterschiedlichem Maße die Inhibition und die Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung (sustained attention), sowie das Arbeitsgedächtnis gefordert sind (Diamond 2003). Im Arbeitsgedächtnis werden Informationen über die gegenwärtige Situation und das Verhalten betreffende Zielsetzungen über einen notwendigen Zeitraum aktiv im Gedächtnis gespeichert und kontrolliert. Diese den Kontext betreffenden Informationen sind im präfrontalen Cortex repräsentiert und müssen nach Braver und Cohen (2000) vier Voraussetzungen erfüllen: „Context information must be (1) appropriately selected for maintenance; (2) held for arbitrary lengths of time; (3) protected against interference; and (4) updated at appropriate junctures (Braver u. Cohen 2000, 714). Diese Funktionen erfolgen unter Beteiligung des Arbeitsgedächtnisses, das durch die dopaminerge Innervation des präfrontalen Cortex unterstützt wird (Kupfermann 1996). Um den für die Aufgabenbewältigung relevanten Informationen den Zugang zum Gedächtnis zu ermöglichen, ist der Neurotransmitter Dopamin notwendig, der den präfrontalen Cortex innerviert. Der Katecholamintransmitter führt dabei nach Braver und Cohen gleichzeitig eine ‘Wächter-’ und eine ‘Lernfunktion’ aus: „Phasic DA activity serves two simultaneous and synergistic functions: (1) a gating function, which regulates the access of information into active memory mechanisms subserved by PFC; and (2) a learning function, which allows the system to discover what information is relevant for selection as context”

(Braver u. Cohen 2000, 713). Dopamin ermöglicht beziehungsweise kontrolliert also einerseits den Zugang von aktuellen Kontextrepräsentationen in das Gedächtnis und schützt andererseits diese Repräsentationen vor Störungen, damit sie aufrecht erhalten und die Kontrolle über das Verhalten ausüben können ('Wächterfunktion'). Voraussetzung dafür ist, und daran ist Dopamin ebenfalls beteiligt, dass das Kontrollsystem durch die Veränderung von Synapsengewichten lernt, wann welche Information zur Aufgabenbewältigung notwendigerweise im Gedächtnis repräsentiert sein muss ('Lernfunktion'). Das Dopaminsystem erkennt und überführt aktuelle Informationen aus dem Gedächtnis in den präfrontalen Cortex und steuert auf diese Weise kognitive Kontrollprozesse (Braver u. Cohen 2000).

Dopamin und körperliche Aktivität

Morgan, Yamamoto und Freed wiesen 1984 als erste nach, dass freiwillige körperliche Aktivität bei Ratten zu einem unilateralen Dopaminanstieg im Nukleus caudatus führt (Morgan et al. 1984), der an kognitiven Funktionen beteiligt ist (Ghez u. Gordon 1996). Die gesteigerte Tyrosinhydroxylase im Nukleus caudatus erfolgte bereits drei Minuten nach Belastungsbeginn kontralateral zur kreisförmigen Bewegungsrichtung, was als Beleg dafür gilt, dass der schnell nachfolgende Dopaminanstieg tatsächlich mit der körperlichen Aktivität zusammenhängt. Der signifikante Dopaminanstieg erreichte in den ersten 20 Trainingsminuten seinen Höhepunkt. DOPAC war sowohl nach 20 als auch nach 70 Minuten signifikant erhöht. Signifikante Dopamin-, DOPAC- und HVS-Anstiege im Striatum von Ratten, die mit Mikrodialysetechnik nach einer 20-minütigen Laufbandbelastung gemessen wurden, waren bis zu 60 Minuten nach Belastungsende nachweisbar. Vergleichbare PET-Studien bei Menschen konnten bislang noch keine Dopaminkonzentrationsänderungen im Striatum erheben (Meeusen et al. 2001, Morgan et al. 1984). Dopaminanstiege aufgrund akuter körperlicher Belastung beziehungsweise nach einem Trainingsreiz wurden neben dem Striatum in tierexperimentellen Studien auch im Hypothalamus, Mittelhirn, Hippokampus, und dem präfrontalen Cortex gemessen (Meeusen et al. 2001). Freiwillig chronische Ausdauerbelastungen über mehrere Wochen führen bei Ratten im gesamten Gehirn zu einem nachweisbar signifikanten Dopaminanstieg, der in weiterer Folge zu strukturellen Veränderungen des Dopaminsystems in Form eines kompensatorischen Rückgangs der Dopaminrezeptordichte führt. Über diesen Mechanismus gelingt es

dem Gehirn, die Dopaminkonzentration auf einem normalen Niveau zu halten (Castro u. Duncan 1985), was für die Förderung kognitiver Funktionen notwendig ist. Denn sowohl stark reduzierte wie auch erhöhte Dopaminkonzentrationen können die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigen. Am Transferzentrum für Neurowissenschaften und Lernen der Universität Ulm wird derzeit untersucht, ob die Wirkung von Ausdauerbelastungen auf exekutive Funktionen mit der Schnelligkeit des Dopaminkatabolismus von Kindern in Zusammenhang steht. Es wird angenommen, dass vor allem Kinder mit schnellerem Dopaminabbau, und dadurch geringerer Dopaminkonzentration, von Ausdauerbelastungen profitieren könnten (vgl. Abschnitt 3.1.3).

3.5 Von der Theorie zur Empirie

Exekutive Funktionen steuern über die Kontrolle untergeordneter Systeme unser Denken, Fühlen und Handeln und sind damit für das Verständnis der Beziehung von Geist, Gehirn und Verhalten von großer Bedeutung (Logan 2000). Sie basieren auf einem umfassenden neuronalen Netzwerk, das vor allem den präfrontalen und den anterioren cingulären Cortex sowie die damit verbundenen Hirnstrukturen einschließt. Aufgrund der Komplexität des exekutiven Systems sind die Kenntnisse über die Steuerung exekutiver Funktionen und damit über emotionale und kognitive Prozesse, die unser Verhalten beeinflussen, bislang jedoch nur in sehr allgemeiner Form vorhanden. Aufgrund der vielen offenen Fragen werden exekutive Funktionen in den kommenden Jahren weiterhin ein wichtiger Untersuchungsgegenstand der kognitiven Neurowissenschaft sein. Das gilt auch für die noch junge Bewegungsneurowissenschaft, die nachweisen konnte, dass körperliche Aktivität in Form von Ausdauerbelastungen bei alten und depressiven Menschen zur Verbesserung exekutiver Funktionen beitragen kann. Offen ist bislang deren Bedeutsamkeit für den Bereich des Übertrainings und bei der Entwicklung exekutiver Funktionen im Kindes- und Jugendalter und damit für die Förderung von Aufmerksamkeits- und Lernprozessen bei dieser Altersgruppe. Auch die therapeutische Wirksamkeit, beispielsweise bei depressiven, schizophrenen, geriatrischen Patienten und Patienten mit Aufmerksamkeits- bzw. Hyperaktivitätsstörungen, können einen zukünftigen Forschungsschwerpunkt darstellen.

Dabei sollte die Untersuchung von körperlicher Aktivität und exekutiven Funktionen am besten in der Form erfolgen, dass neuropsychologische Testverfahren und funktionelle bildgebende Verfahren, wie die funktionelle Magnetresonanztomographie und Positronenemissionstomographie, kombiniert eingesetzt werden. Auf diese Weise kann die Leistungsfähigkeit bei der Ausführung exekutiver Aufgaben auf die durch körperliche Belastung hervorgerufene veränderte Aktivierung bestimmter Hirnstrukturen bezogen werden. Die Bildgebung ermöglicht dabei einerseits die Kontrolle darüber, dass die neuropsychologischen Aufgaben tatsächlich die Hirnbereiche aktivieren, von denen man annimmt, dass sie zur Aufgabenbewältigung eingesetzt werden (Rogers et al. 2004). Andererseits gewährleistet die funktionelle Bildgebung die Prüfung der Aktivierungsunterschiede von Hirnstrukturen, die bei der Aufgabenausführung tatsächlich durch körperliche Arbeit verändert werden können. Im folgenden, empirischen Teil dieser Arbeit werden die bisher durchgeführten Studien und Untersuchungsergebnisse zur Wirkung von körperlicher Aktivität auf exekutive Funktionen in den Bereichen Alter, Depression und akute Ermüdung dargestellt. Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass auch in der Entwicklungsphase von Kindern und Jugendlichen Ausdauerbelastung eine positive Wirkung für exekutive Funktionen haben kann.

4 Studien zu körperlicher Aktivität und exekutiven Funktionen

Seit Ende der 1990er-Jahre werden exekutive Funktionen im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität erforscht. Die Untersuchungen unter Verwendung neuropsychologischer Testmethoden und moderner bildgebender Verfahren beziehen sich dabei vor allem auf ältere Menschen (Abschnitt 4.1) und depressive Patienten (vgl. Abschnitt 4.2), bei denen das exekutive System oftmals nicht mehr voll funktionsfähig ist. Mittlere Ausdauer- und Kraft-Ausdauerbelastungen haben bei diesen Personengruppen einen positiven Effekt auf exekutive Funktionen. Ungeklärt ist bislang, welchen Einfluss intensivere Belastungsformen auf exekutive Funktionen ausüben, die aufgrund eines Missverhältnisses von zu viel Training und zu wenig Erholung bis zum Übertrainingssyndrom führen können (vgl. Abschnitt 4.3). Während einfachere akute Ermüdungszustände exekutive Funktionen noch nicht zu beeinflussen scheinen, ist in der weiteren Entwicklung vom Kurzzeit- zum Langzeitübertrainingzustand eine Beeinträchtigung zu erwarten, da ein extremer Übertrainingszustand zur Entwicklung einer depressiven Symptomatik und begleitender kognitiver Beeinträchtigungen beitragen kann.

4.1 Alter

Körperliche Aktivität wirkt lebensverlängernd (Lee et al. 1997) und reduziert unter anderem das Risiko, an Krankheiten mit den höchsten Mortalitätsraten zu erkranken, wie Herzkreislauferkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Darmkrebs (OECD Health Data 2004). Aber nicht nur der Körper gewinnt durch muskuläre Beanspruchung, auch kognitive Funktionen vor allem älterer und alter Menschen zwischen 55 und 80 Jahren²² (Colcombe u. Kramer 2003) verbessern sich nachweislich mit zunehmender körperlicher Fitness. Die Leistungsfähigkeit in verschiedenen Tests zur Messung der Gedächtnis- und Denkfähigkeit steigt dabei mit der Anzahl der Trainingseinheiten (Weuve et al. 2004). Gleichzeitig verringert sich durch körperliche Beanspruchung die Wahrscheinlichkeit, eine Alzheimerkrankheit zu entwickeln und an Demenz zu erkranken (Nelson 2005, Abbott et al. 2004). Tierexperimente unterstützen diese Befunde und konnten überdies zeigen, dass körperliche Aktivität die Bil-

²² In der Metaanalyse von Colcombe und Kramer (2003) werden Menschen zwischen 55 und 65 Jahren der Kategorie jung-alt, zwischen 66 und 70 Jahren der Kategorie mittel-alt und über 71 der Kategorie alt-alt zugeordnet.

derung von Blutgefäßen im Gehirn anregt und den Verlust von Gehirngewebe reduziert, der beim Menschen bereits ab dem 30. Lebensjahr²³ einsetzen kann, und der von einem Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit begleitet wird (Colcombe et al. 2003). Mit zunehmender aerober Leistungsfähigkeit profitieren im Besonderen die Cortexregionen, die altersbedingt den stärksten Gewebeverlust aufweisen.

Tabelle 4. Stark altersdegenerierende und von aerober Leistungsfähigkeit profitierende Anteile grauer Substanz

Cortex	Altersbedingte Atrophie (Brodmann-Areale)	Gefördert durch aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit
frontal/präfrontal	BA 46, 9, 6	BA 46, 9, 6
parietal	BA 40, 21, 5	BA 40
temporal	BA 21, 38	BA 21, 22, 38

Quelle: Darstellung modifiziert nach Colcombe et al. 2003, 178

Wenn die körperliche Leistungsfähigkeit zunimmt, kommt es darüber hinaus zur Veränderung der Gehirnaktivierung. Beim Lernen und Abfragen von Wortpaaren aktivieren ältere Personen im Vergleich zu jüngeren mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit dieselben Gehirnregionen in größerem Ausmaß oder aber rekrutieren zusätzliche Areale. Nach einem einjährigen aeroben Training (2 bis 3 mindestens 45-minütige Spaziergänge pro Woche) gleichen sich die älteren Probanden in Bezug auf die Aktivierung den jüngeren Probanden an. Beim Vergleich von sehr gut ausdauertrainierten über 65-jährigen Marathonläufern mit gleichaltrigen Untrainierten benötigen die Marathonläufer bei gleicher Gedächtnisleistung sowohl beim Lernen als auch beim Abfragen weniger Gehirnaktivierung als die Untrainierten (Hollmann u. Strüder 2001). Bei einer Untersuchung derselben älteren Personen zu verschiedenen Messzeitpunkten zeigten sich trainingsbedingte Ökonomisierungsprozesse im Gehirn in der Form, dass die trainierten älteren Probanden im Vergleich zu ihrem untrainierten Zustand zwar beim Lernen der Wortpaare größere Gehirnabschnitte einsetzen können. Beim Abrufen des Gelernten benötigen sie im trainierten Zustand dagegen weniger Aktivie-

²³ Man geht davon aus, dass man zwischen dem 30. und dem 90. Lebensjahr durchschnittlich 15% des kortikalen Gehirngewebes und 25% der zerebralen faserreichen weißen Substanz verliert (Colcombe et al. 2003).

rung als im untrainierten Zustand (Hollmann u. Strüder 2001). Wie das große Herz eines trainierten Sportlers weniger oft schlagen muss, um mehr Blut transportieren zu können, kann das durch körperliches Training adaptierte Gehirn, das beim Lernen mehr Einsatz zeigt, beim Abfragen des Gelernten mit weniger Aufwand die gleiche kognitive Leistung vollbringen.

Darüber hinaus vermag die durch körperliche Aktivität induzierte Erhöhung neurotropher Wachstumsfaktoren wie BDNF und FGF (Fibroblast Growth Factor) kognitive Funktionen unterstützen, indem die Neurogenese stimuliert (vgl. Kapitel 2), die Überlebenswahrscheinlichkeit von Neuronen gesteigert und die synaptische Entwicklung und Plastizität gefördert werden. Diese Anpassungsmechanismen, die sich auf zellulärer, molekularer und neurochemischer Ebene abspielen, resultieren in einem effizienteren und anpassungsfähigeren Gehirn und dadurch verbesserten kognitiven Funktionen älterer Menschen (Colcombe et al. 2004, Cotman u. Berchtold 2002). Dabei profitieren in erster Linie die exekutiven Funktionen von gesteigerter aerober körperlicher Leistungsfähigkeit im Alter (Colcombe u. Kramer 2003).

4.1.1 Exekutive Funktionen und körperliche Aktivität im Alter

Die erste neuropsychologische Studie (Kramer et al. 1999) sowie die ersten beiden Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie (Colcombe et al. 2004) zur Wirkung von muskulärer Beanspruchung bzw. körperlicher Leistungsfähigkeit auf exekutive Funktionen wurden an älteren und alten Menschen durchgeführt. Alle drei Studien stammen aus dem Beckman Institut der Universität von Illinois, Urban (USA). Es ist nachgewiesen, dass exekutive Funktionen sich mit zunehmendem Alter verschlechtern (Zelazo et al. 2004). Neben den exekutiven Funktionen sind des Weiteren die Reaktionsschnelligkeit, visuospatiale und Kontrollprozesse²⁴ stark altersanfällig (Colcombe u. Kramer 2003). Diese Prozesse wurden in der Metaanalyse von Colcombe und Kramer (‘Fitness Effects on the cognitive function of older adults’) neben den exekutiven Funktionen einbezogen. Die untersuchten exekutiven Funktionen beziehen sich dabei auf Inhibition, Arbeitsgedächtnis, Handlungsplanung (scheduling, planning) und die Steuerung der Koordination (Colcombe u. Kramer 2003). In

²⁴ Die Autoren unterscheiden zwischen Kontrollprozessen, die durch Übung automatisiert und exekutiven Kontrollprozessen, die nicht automatisiert werden können (Colcombe u. Kramer 2003).

allen Kategorien führte körperliche Beanspruchung zu eindeutig positiven Effekten. Am meisten profitieren jedoch die exekutiven Funktionen von der gesteigerten körperlichen Leistungsfähigkeit, wobei die sich teilweise überschneidenden Kontrollprozesse und die visuospatialen Prozesse vergleichbare Effekte aufweisen (Colcombe u. Kramer 2003). Signifikant verbesserte kognitive Funktionen wurden in jeder der trainierten Altersgruppe gemessen. Dabei schnitten die 66- bis 70-jährigen am besten ab. Bei Frauen wirkt sich das Training in einem stärkeren Maße positiv aus als bei Männern²⁵, was unter Umständen auf die neuroprotektive Wirkung der Östrogene zurückzuführen ist (Colcombe u. Kramer 2003), die durch Ausdauerbelastungen deutlich ansteigen (Geiger 1996). Dabei bewirkt ein kombiniertes Kraft-Ausdauertraining einen numerisch größeren signifikanten Effekt als ein reines aerobes Ausdauertraining. Beide Trainingsformen zeigen bereits über einen kurzen (1 bis 3 Monate) und mittleren (4 bis 6 Monate) Zeitraum eine signifikante Wirkung. Am stärksten verbessern sich kognitive Funktionen jedoch durch längere Trainingsprogramme ab 6 Monaten. Signifikante Effekte wurden bei mittleren Trainingseinheiten von 31 bis 45 Minuten und in geringerem aber ebenfalls signifikantem Maße bei längeren Einheiten zwischen 46 und 60 Minuten erzielt. Kurze Trainingseinheiten zwischen 15 und 30 Minuten zeigen dagegen nahezu keine Wirkung (Colcombe u. Kramer 2003). Die Wirkungslosigkeit kurzer Trainingseinheiten in Bezug auf kognitive Funktionen könnte darauf gründen, dass in diesem Zeitrahmen die Fettverbrennung und dadurch die Serotoninbiosynthese noch nicht einsetzen kann (vgl. Abschnitt 3.4.1). Die besondere Wirksamkeit eines überdauernden aeroben Ausdauertrainings wird darüber hinaus auf die trainingsbedingte Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) zurückgeführt, die in weiterer Folge zu einer stärkeren Sauerstoffsättigung in aufgabenrelevanten Hirnbereichen führen kann. VO_{2max} gilt als Leistungskriterium für die allgemeine aerobe Ausdauerfähigkeit, da sie mit gesteigerter Leistungsfähigkeit zunimmt (Geiger 1996).

4.1.2 Neuropsychologische Testung

Ein sechs Monate andauerndes aerobes Ausdauertraining (Walking) zuvor untrainierter Menschen im Alter von 60 bis 75 Jahren führt zu einem Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme um 5,1% und zu einer Verbesserung der exekutiven Funktio-

²⁵ Übersteigt der Anteil der weiblichen Probanden mehr als 50 Prozent, liegen die signifikanten Effekte höher als bei einem Anteil an Männern von 50 und mehr Prozent.

nen²⁶. Die exekutiven Funktionen wurden anhand der Reaktionszeiten bei der Durchführung einer Switching-, einer Response-Compatibility²⁷- und einer Stop²⁸-Aufgabe gemessen (Kramer et al. 1999). Dass allein exekutive Kontrollprozesse von dem Ausdauertraining profitieren, zeigt sich beim Vergleich der nicht auf exekutiven Funktionen basierenden Aufgabenbestandteilen. So sind innerhalb der Switch-Aufgabe, in der Switch- jedoch nicht in der Non-Switch-Bedingung, die Reaktionszeiten der Ausdauergruppe im Vergleich zu einer Gymnastikgruppe (Dehnübungen mit gleicher zeitlicher Erstreckung wie die aerobe Ausdauerbelastung) signifikant beschleunigt. Vergleichbares gilt für die Response-Compatibility-Aufgabe und die Stop-Aufgabe. Bei der Kompatibilitätsaufgabe zeigt sich eine verbesserte Reaktionszeit nur beim Interferenzeffekt (gemessen an der Differenz zwischen der inkompatiblen und der kompatiblen Bedingung), nicht aber in der kompatiblen Bedingung. Beim Stop-Test sind die einfachen Reaktionszeiten der Versuchsgruppen identisch. Lediglich bei den Inhibitionsaufgaben haben sich erneut nur die Reaktionszeiten der Walkinggruppe signifikant beschleunigt, nicht aber die der Gymnastikgruppe (Kramer et al. 1999). Die verbesserten exekutiven Funktionen der Walkinggruppe im Vergleich zur Gymnastikgruppe führen die Autoren auf die gesteigerte maximale Sauerstoffaufnahme zurück, die zu einer stärkeren Sauerstoffsättigung im frontalen und präfrontalen Cortex führen kann.

4.1.2 Bildgebende Studien

Neben der Veränderung von Reaktionszeiten bei neuropsychologischen Messverfahren wurden in bildgebenden Studien Unterschiede in der Aktivierung von Gehirnstrukturen messbar, die bei exekutiven Aufgaben gefordert sind und durch muskuläre Beanspruchung beeinflusst werden. So zeigen sehr leistungsstarke ältere Menschen mit hoher maximaler Sauerstoffaufnahme²⁹ und über 6 Monate dreimal wöchentlich ausdauertrainierte (Walking bis 45 Minuten) ältere Menschen³⁰ beim Erickson Flanker Paradigma in denselben Hirnabschnitten im Vergleich zu weniger körperlich Leis-

²⁶ Die Kontrollgruppe führte ein anaerobes Training in Form von Dehn- und Lockerungsübungen durch. Die maximale Sauerstoffaufnahme ging bei der Kontrollgruppe nach dem 6-monatigem Training um 2,8% zurück.

²⁷ Die Response-Compatibility-Aufgabe entspricht der in Abschnitt 3.1.4 dargestellten Flanker-Aufgabe.

²⁸ Die Stop-Aufgabe entspricht der in Abschnitt 3.1.4 dargestellten GoNogo-Aufgabe.

²⁹ Erste fMRT-Studie zu körperlicher Aktivität und exekutiven Funktionen (Colcombe et al. 2004).

³⁰ Zweite fMRT-Studie zu körperlicher Aktivität und exekutiven Funktionen (Colcombe et al. 2004).

tungsstarken und anaerob trainierten älteren Menschen Unterschiede in der neuronalen Aktivierung (Colcombe et al. 2004). Die körperlich Leistungsstarken und Ausdauertrainierten weisen eine stärkere aufgabenbezogene Aktivierung im Aufmerksamkeitssystem (attentional circuitry) des frontalen (Ba 8 und BA 46) und parietalen (BA 40) Cortex auf. Die gesteigerte Leistungsfähigkeit dieses Aufmerksamkeitsnetzwerkes spiegelte sich in der Konfliktreduzierung wider. Diese zeigte sich zum einen auf der Ebene des Verhaltens am Rückgang der Reaktionszeiten in den kritischen Bedingungen. Zum anderen wird sie an der Reduzierung der aufgabenbezogenen Aktivierung des ACC ersichtlich, der für die Überwachung von Antwortkonflikten zuständig ist (Colcombe et al. 2004). Die Autoren vermuten, dass durch die zunehmende kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit eine stärkere synaptische Vernetzung in der zellkörperreichen grauen Substanz des frontalen und parietalen Cortex erzielt wird, die eine systematisch stärkere Rekrutierung dieser Hirnabschnitte bei höherer kognitiver Beanspruchung ermöglicht. Ein weiterer Erklärungsversuch kann auf der durch körperliche Aktivität gesteigerten Kapillarisation dieser Hirnregionen gründen, wodurch die für die bessere Aufgabenbewältigung metabolischen Voraussetzungen geschaffen werden. Des Weiteren führen die Autoren cholinerge Effekte auf, die mit muskulärer Beanspruchung einhergehen³¹ und gegebenenfalls im Zusammenwirken mit den genannten und weiteren Adaptionen zu einer verbesserten Leistungsfähigkeit des Aufmerksamkeitsnetzwerkes und verbesserten exekutiven Funktionen im Alter führen können (Colcombe et al. 2004). Da die Effizienz des serotonergen und dopaminergen Systems im Alter zurückgeht, kann die Leistungssteigerung exekutiver Funktionen älterer Menschen infolge körperlicher Beanspruchung auch durch die Konzentrationserhöhung dieser Transmittersysteme bedingt sein.

Fazit

Muskuläre Beanspruchung scheint über die eingangs dieses Kapitels beschriebenen zellulären, molekularen und neurochemischen Adaptionen vor altersbedingten kognitiven Beeinträchtigungen zu schützen. Dabei profitieren in erster Linie die exekutiven Funktionen zur Handlungskontrolle älterer Menschen von einer gesteigerten körperlichen Fitness. Mit einem überdauernden Kraft-Ausdauertraining mit mehreren Trainingseinheiten pro Woche zwischen 30 und 60 Minuten können ältere und alte

³¹ Vgl. dazu Abschnitt 4.3 Übertraining.

Menschen (in Abhängigkeit der körperlichen Verfassung) einen Beitrag zur Aufrechterhaltung und Verbesserung ihrer kognitiven und vor allem exekutiven Funktionen leisten.

4.2 Depression

„Last but not least, what is good for muscle – physical exercise – seems to be good for the brain too. Physical therapy may become a useful supplement to pharmacotherapy and psychotherapy, with a treadmill supplanting the proverbial Freudian couch. The Romans may have had it right with their ideal of *mens sana in corpore sano* (a healthy mind in a healthy body).“

Niculescu 2005, 215

In dieser Arbeit bezieht sich die Bezeichnung ‚Depression‘ auf depressive Störungen, zu denen nach der vierten Auflage des ‚Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders‘ (DSM-IV) der American Psychiatric Association neben der Major Depression auch Dysthyme Störungen und nicht näher bezeichnete depressive Störungen hinzugezählt werden (Saß et al. 2003). Im Folgenden wird jedoch ausschließlich auf die Symptomatik der Major Depression³² Bezug genommen, da alle untersuchten Probanden der Patientengruppe in der unten dargestellten Studie im Untersuchungszeitraum diese Diagnose aufwiesen (Kubesch et al. 2003). Die Episode einer Major Depression ist durch eine mindestens zwei Wochen anhaltende depressive Verstimmtheit (Kriterium A1) oder dem Interessensverlust und der Freudlosigkeit an fast allen Aktivitäten (Kriterium A2) gekennzeichnet. Neben diesen emotionalen Beeinträchtigungen müssen zusätzlich mindestens vier weitere Symptome der Major Depression diagnostiziert werden können (Saß et al. 2003). Dazu zählen körperliche Symptome, die sich in Veränderungen des Appetits (Kriterium A3) sowie in Form von

³² Die Codierungsregel für die Major Depression der DSM-IV entspricht der Codierung nach ICD-9-CM (9. Ausgabe der internationalen Klassifikation der Diagnosen der WHO). Die ersten drei Ziffern für die Major Depression lauten 296 (Saß et al. 2003).

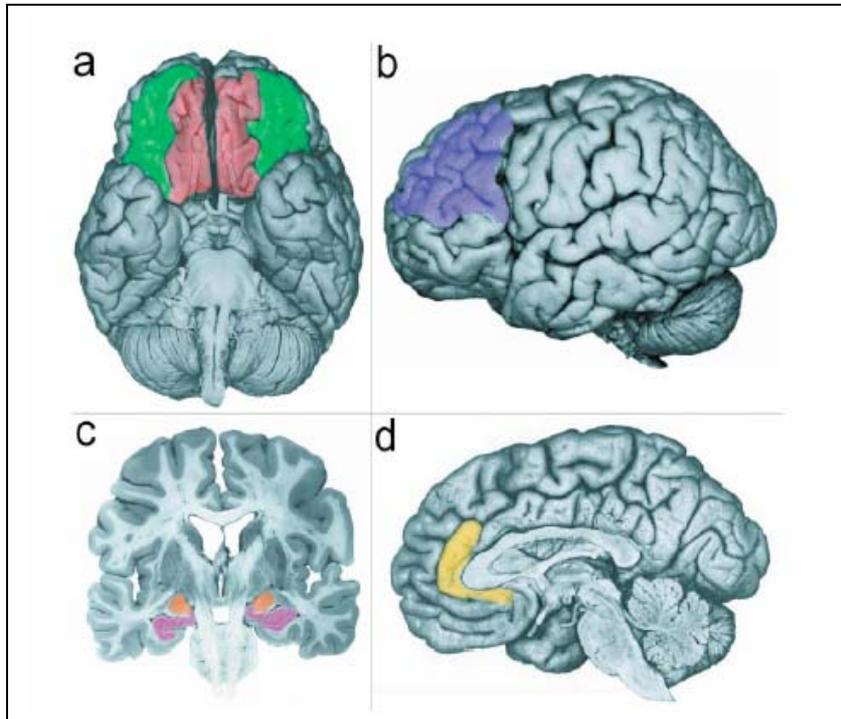
Schlafstörungen (Kriterium A4), psychomotorischen Veränderungen wie Unruhe oder Agitiertheit (Kriterium A5) und einem verminderten Energieniveau, Müdigkeit und Ermattung (Kriterium A6) zeigen. Das Gefühl der Wertlosigkeit und Schuldgefühle (Kriterium A7) sowie Gedanken an den Tod und Suizidvorstellungen (Kriterium A9) sind Formen der Symptomatik. Beeinträchtigte exekutive Funktionen werden im DSM-IV nicht explizit erwähnt, können aber dem kognitiven Kriterium A8 zugeordnet werden. Dieses Kriterium besagt, dass Patienten mit Major Depression häufig an Gedächtnisproblemen, Zerstreutheit und Ablenkbarkeit leiden sowie an einer verminderten Fähigkeit, zu denken, sich zu konzentrieren oder Entscheidungen zu treffen (Saß et al. 2003). Bei älteren depressiven Menschen können Gedächtnisprobleme als begleitende Symptomatik im Vordergrund stehen, die oftmals von den betroffenen Personen oder den Angehörigen als Zeichen einer dementiellen Entwicklung fehlinterpretiert werden. Man spricht in diesem Zusammenhang von einer ‚Pseudodemenz‘, deren Ausmaß sich in der Regel im Laufe einer erfolgreichen antidepressiven Behandlung wieder zurückbildet (Saß et al. 2003).

4.2.1 Hintergrund

Der Untersuchungsschwerpunkt der therapeutischen Wirksamkeit eines aeroben Ausdauertrainings depressiver Patienten lag bislang auf affektiver und somatischer Ebene und erfolgte in erster Linie auf Grundlage psychometrischer Messungen. Der therapeutische Nutzen eines Ausdauertrainings bei der Behandlung von Depressionen konnte dabei mehrfach nachgewiesen werden (z.B. Brosse et al. 2002, Mather et al. 2002, Dimeo et al. 2001, Blumenthal et al. 1999). Dabei zeichnet sich ab, dass die antidepressive Wirkung mit zunehmender Ausdauerleistung bzw. Ausdauerbeanspruchung bei in der Regel zuvor untrainierten Probanden ansteigt (Broocks 2000, Kubesch u. Spitzer 1999). Bislang lagen keine Studien zur Wirkung einzelner Ausdauerbelastungen auf kognitive Funktionen depressiver Patienten vor. Da innerhalb der kognitiven Symptomatik depressiver Patienten den exekutiven Funktionen ein besonderer Stellenwert zukommt, sollte diese Forschungslücke mit der folgenden Untersuchung geschlossen werden. Während die affektive Symptomatik depressiver Patienten in erster Linie mit dem orbitofrontalen und ventromedialen präfrontalen Cortex sowie dem Hippokampus und der Amygdala in Zusammenhang steht, beruhen exekutive Funktionen in starkem Maße auf der Aktivierung des (dorsolateralen)

präfrontalen und anterioren cingulären Cortex (Davidson et al. 2002). Aufgrund dessen wurden in dieser Untersuchung neuropsychologische Messmethoden ausgewählt, die auf einer Aktivierung dieser beiden Hirnstrukturen beruhen.

Abbildung 10: Hirnstoffwechsel und Depression



Quelle: Davidson, Pizzagalli, Nitschke, Putnam, 2002, 575

In Abbildung (a) sind der orbitofrontale (grün) und der ventromediale (rot) Cortex abgebildet, die gemeinsam mit den in Abbildung (c) dargestellten Hirnstrukturen Hippokampus (lila) und Amygdala (orange) die affektive Symptomatik depressiver Störungen bestimmen. In Abbildung (b) ist der dorsolaterale präfrontale und in Abbildung (d) der anteriore cinguläre Cortex dargestellt. Beide sind an der Steuerung exekutive Funktionen beteiligt.

4.2.2 Methode

Kontroll- und Patientengruppe

Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe bestand aus 10 gesunden rechtshändigen Probanden (davon 6 Frauen), von denen niemand zuvor psychiatrisch oder neurologisch erkrankt war. Da kein Gruppenvergleich durchgeführt werden sollte, wurde eine vergleichsweise junge Kontrollgruppe untersucht, um Alterseffekte auszuschließen (durchschnittliches Alter = 29,4 [Standardabweichung SD: 5,7 Jahre³³]).

Patientengruppe. An der Untersuchung nahmen 24 rechtshändige depressive Patienten (davon 13 Männer) mit einer Major Depression (DSM-IV: 296.xx) teil, die während des Untersuchungszeitraums teilstationär in der Tagesklinik oder stationär in der Subakutstation der Psychiatrischen Universitätsklinik Ulm medikamentös behandelt wurden. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 42,2 (SD: 12,2) Jahre. Die Altersspanne der Patienten umfasste 19 bis 60 Jahre. Der durchschnittliche Wert der Hamilton Rating Scala (Hamilton 1960)³⁴ betrug 17,6 (SD: 10,7). Einzelne Patienten bekamen zusätzlich zur antidepressiven medikamentösen Behandlung (die je nach Patient in Art und Dosierung variierte) weitere Medikamente verabreicht. Die Medikation blieb im zweiwöchigen Untersuchungszeitraum konstant. Bei allen Probanden wurde eine allgemeine körperliche Untersuchung durchgeführt, um kardiovaskuläre, endokrinologische und metabolische Erkrankungen auszuschließen. Nach der ausführlichen Beschreibung des Untersuchungsablaufs gaben die Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie ab. Die Untersuchung wurde von der örtlichen Ethikkommission in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki geprüft. Die Daten wurden zwischen Herbst 2000 und Frühjahr 2002 erhoben.

Untersuchungsdesign

Die Untersuchung erfolgte innerhalb von zwei Wochen im Rahmen eines randomisierten Untersuchungsdesigns mit Wiederholungsmessungen innerhalb der Studien-

³³ Im Folgenden wird die Bezeichnung Standardabweichung mit SD abgekürzt.

³⁴ Die Hamilton Depression Skala ist das am meisten verbreiteste Fremdbeurteilungsverfahren, mit der der Schweregrad einer diagnostizierten Depression eingeschätzt werden kann. Die Skala besteht aus 21 Items. Jedem Item sind mehrstufige Kategorienskalen zugeordnet, mit deren Hilfe die Intensität der Symptomatik beschrieben werden kann (z.B. bei Item 4: Einschlafstörungen kann eine der folgenden Kategorien angekreuzt werden: a) Keine, b) Gelegentliche Einschlafstörungen (mehr als ½ Stunde), c) Regelmäßige Einschlafstörung).

teilnehmer. Nach einem Maximalstufentest am Fahrradergometer zur Bestimmung der individuellen 4-mmol/L-Laktatschwelle (Untersuchungstag 1), wurden die Probanden in das Ausfüllen des Befindlichkeitsfragebogens und die Durchführung der neuropsychologischen Tests eingewiesen (Tag 2). Für die beiden Testtage (3 und 4) wurde die Probanden randomisiert einer Wattleistung zugeteilt, die entweder bei 40% oder 60% ihrer 4-mmol/L-Laktatschwelle lag. Die Probanden füllten zunächst einen Befindlichkeitsfragebogen aus. Unmittelbar vor und nach der 30-minütigen Ausdauerbelastung wurde die neuropsychologische Testung durchgeführt. Zwei Tage später wurde derselbe Untersuchungsablauf mit der zweiten Belastungsstufe wiederholt.

Ausdauerbelastung

Die Messung der individuellen Leistungsfähigkeit erfolgte mit dem Fahrradergometer (Lode Excalibur, Groningen, Niederlande) in Form eines Maximalstufentests zur Ausdauerbelastung. Die Belastungsstufen wurden ohne Unterbrechung alle 3 Minuten in 50-Watt-Schritten gesteigert. Am Ende jeder Belastungsstufe wurde die Herzfrequenz ermittelt und arterielles Blut aus dem Ohrläppchen entnommen. Die Laktatmessung im Blut erfolgte mit dem Laborgerät YSI 2300 STAT PLUS und der Zentrifuge YSI 2710. Aus den gewonnenen Daten wurde eine Kurve ermittelt, die den Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Laktatkonzentration angibt. Da die Wattleistung zu den verschiedenen Messzeitpunkten bekannt ist, lässt sich anhand dieser Kurve die Wattleistung entsprechend der 4-mmol/L-Laktatschwelle ableiten. Um Motivationsprozesse auszuschließen, wurden für die beiden Untersuchungstage zwei leichte bis mittlere Ausdauerbelastungsstufen bei 40% und 60% der 4-mmol/L-Laktatschwelle ausgewählt. Die mittlere Belastungsstufe der 4-mmol/L-Laktatschwelle lag bei 115,06 (SD: 37,25) Watt. Bei der 60%-Stufe entsprach die Belastungsstufe 67,63 (SD: 22,37) Watt, bei der 40%-Stufe lag die Belastungsstufe bei 47,53 (SD: 16,47) Watt.

Neuropsychologische Testung

Die Gründe für die Auswahl der computerisierten neuropsychologischen Testverfahren und deren Beschreibung wurde bereits in Abschnitt 3.1.4 dargestellt.

Psychometrische Skala

Um Effekte der Ausdauerbelastung auf die Befindlichkeit zu untersuchen, wurde die Befindlichkeitsskala nach Zerssen und Koeller (1976) eingesetzt, die den aktuellen subjektiven Befindlichkeitszustand misst. Diese Skala ist Teil der Klinischen Selbstbeurteilungs-Skalen (KSb-S) aus dem Münchener Psychiatrischen Informationssystem (PSYCHIS München). Sie enthält die beiden Parallelförmigen Bf-S und Bf-S' und eignet sich deshalb besonders für wiederholte Messungen. Die Selbsteinschätzung erfolgt durch das Ankreuzen von 28 Paaren vorgegebener gegensätzlicher Adjektive (z.B. ‚ausgewogen‘ vs. ‚innerlich getrieben‘, ‚schwerfällig‘ vs. ‚lebhaft‘, ‚verzweifelt‘ vs. ‚hoffnungsvoll‘). Mit diesem Fragebogen wird es den Probanden ermöglicht, ihren aktuellen subjektiven Befindlichkeitszustand zu beschreiben, der zwischen gesteigerter Stimmung und Depression liegen kann.

Statistische Analyse

Da die Reaktionszeiten mehr über die Qualität beteiligter Informationsprozesse aussagen als die Anzahl der richtigen Antworten, gelten die Reaktionszeiten als die relevanten abhängigen Variablen. Die Reaktionszeitdaten wurden auf der Grundlage individueller Mittelwerte innerhalb von 4 separaten multivariaten Varianzanalysen (MANOVAs) für wiederholte Messungen analysiert. Für die neuropsychologischen Tests mit nur einer Bedingung (GoNogo- und Switch-Aufgabe) gab es einen Faktor ‚Belastung‘ mit 4 Stufen: (1) vor der Belastung bei einer Belastungsstufe von 40%, (2) nach der Belastung bei einer Belastungsstufe von 40%, (3) vor der Belastung bei einer Belastungsstufe von 60% und (3) nach der Belastung bei einer Belastungsstufe von 60%. Für die Aufgaben mit zwei Bedingungen (kongruent und inkongruent in Stroop- und Flanker-Aufgabe) gab es einen weiteren Faktor ‚Bedingung‘ mit entsprechend 2 Stufen (kongruent/inkongruent). Geplante 2-seitige t-Tests für abhängige Stichproben, die die Reaktionszeiten vor und nach jeder Belastungsbedingung miteinander auf überzufällige Unterschiede testen, wurden dann berechnet, wenn die entsprechende MANOVA einen signifikanten Haupteffekt für die Belastungsbedingung angezeigt hat. In den Fällen einer signifikanten Beschleunigung (vom Zeitpunkt vor (pre) zum Zeitpunkt nach (post) der Belastung) der mittleren Reaktionszeiten (mRZ) wurde ein Beschleunigungskoeffizient für jede Aufgabe und Bedingung berechnet. Unterschiede in den Mittelwerten der Reaktionszeiten wurden durch die

mRZ der pre-Tests dividiert und mit 100 multipliziert, um Veränderungen in den Reaktionszeiten in Prozent ausdrücken zu können.

4.2.3 Ergebnisse

Stroop-Test

Kontrollgruppe. Eine MANOVA für wiederholte Messungen der mRZ zeigte einen signifikanten Effekt der Bedingung ($F = 12,98$, $df = 1,9$; $p = 0,006$). Dagegen waren weder die Belastung ($F = 3,80$, $df = 3,7$; $p = 0,05$) noch die Interaktion zwischen beiden Faktoren ($F = 0,8$, $df = 3,7$; $p = 0,53$) signifikant.

Patienten. Eine MANOVA für wiederholte Messungen der mRZ ergab einen signifikanten Haupteffekt der Bedingung ($F = 16,19$, $df = 1,22$; $p = 0,001$) und der Belastungsfaktoren ($F = 3,04$, $df = 3,20$; $p = 0,05$). Die Interaktion zwischen den beiden Faktoren war jedoch nicht signifikant ($F = 0,99$, $df = 3,20$; $p = 0,42$). Geplante Einzelvergleiche der Messungen zu den Zeitpunkten vor und nach der Ausdauerbelastung für beide Belastungsformen wurden für beide Bedingungen getrennt berechnet (Abbildung 11A). In der kongruenten Stroop-Aufgabe ergab sich ein signifikanter Rückgang der mRZ in der Belastungsbedingung von 60% ($t = 2,61$, $df = 23$; $p = 0,16$; Koeffizient der Beschleunigung: 5,8%). Der pre-zu-post Unterschied für die Belastungsbedingung bei 40% war dagegen nicht signifikant ($t = 0,91$, $df = 23$; $p = 0,37$; Koeffizient der Beschleunigung: 1,6%). In der inkongruenten Stroop-Bedingung ergab sich ein signifikanter Rückgang der mRZ bei 40% ($t = 2,49$, $df = 23$; $p = 0,02$; Koeffizient der Beschleunigung: 4,0%). Nach der Belastungsbedingung von 60% war der Unterschied zwischen den Messzeitpunkten vor und nach der Ausdauerbelastung ebenfalls signifikant ($t = 1,99$, $df = 23$; $p = 0,058$; Koeffizient der Beschleunigung: 7.1%).

GoNogo-Test

Kontrollgruppe. Eine MANOVA für wiederholte Messungen der mRZ zeigte keinen signifikanten Effekt der Belastung ($F = 2,83$, $df = 3,7$; $p = 0,12$).

Patienten. Eine MANOVA für wiederholte Messungen der mRZ zeigte einen signifikanten Effekt des Belastungsfaktors ($F = 5,56$, $df = 3,21$; $p = 0,006$). Dabei ergaben geplante Einzelvergleiche einen signifikanten Rückgang der mRZ sowohl nach der Belastungsbedingung bei 40% ($t = 2,39$, $df = 23$; $p = 0,025$; Koeffizient der Beschleu-

nigung: 7.1%) als auch nach der Belastungsbedingung von 60% ($t = 2,09$, $df = 23$; $p = 0,048$; Koeffizient der Beschleunigung: 6,2%). Die Ergebnisse für diese Aufgabe sind in Abbildung 11B dargestellt.

Switch-Test

Kontrollgruppe. Es war kein signifikanter Belastungseffekt in der Kontrollgruppe messbar ($F = 2,55$, $df = 3,7$; $p = 0,14$).

Patienten. Auch bei der Patientengruppe ergab eine MANOVA für wiederholte Messungen keinen signifikanten Belastungseffekt ($F = 1,76$, $df = 3,20$; $p = 0,19$). In Abbildung 11C sind die Messergebnisse vor und nach der Ausdauerbelastung dargestellt. In dieser Abbildung zeigt sich ein numerischer Rückgang in der mRZ für die Belastungsbedingung bei 40% und ein Anstieg der mRZ in der Belastungsbedingung bei 60%. Zwei separate t-Tests, die berechnet wurden um mögliche Unterschätzungen der Belastungsunterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten zu kontrollieren, ergaben keine signifikanten Ergebnisse (40%-Belastungsbedingung: $t = 1,73$, $df = 23$; $p = 0,10$; 60%-Belastungsbedingung: $t = -0,42$, $df = 23$; $p = 0,68$).

Flanker-Test

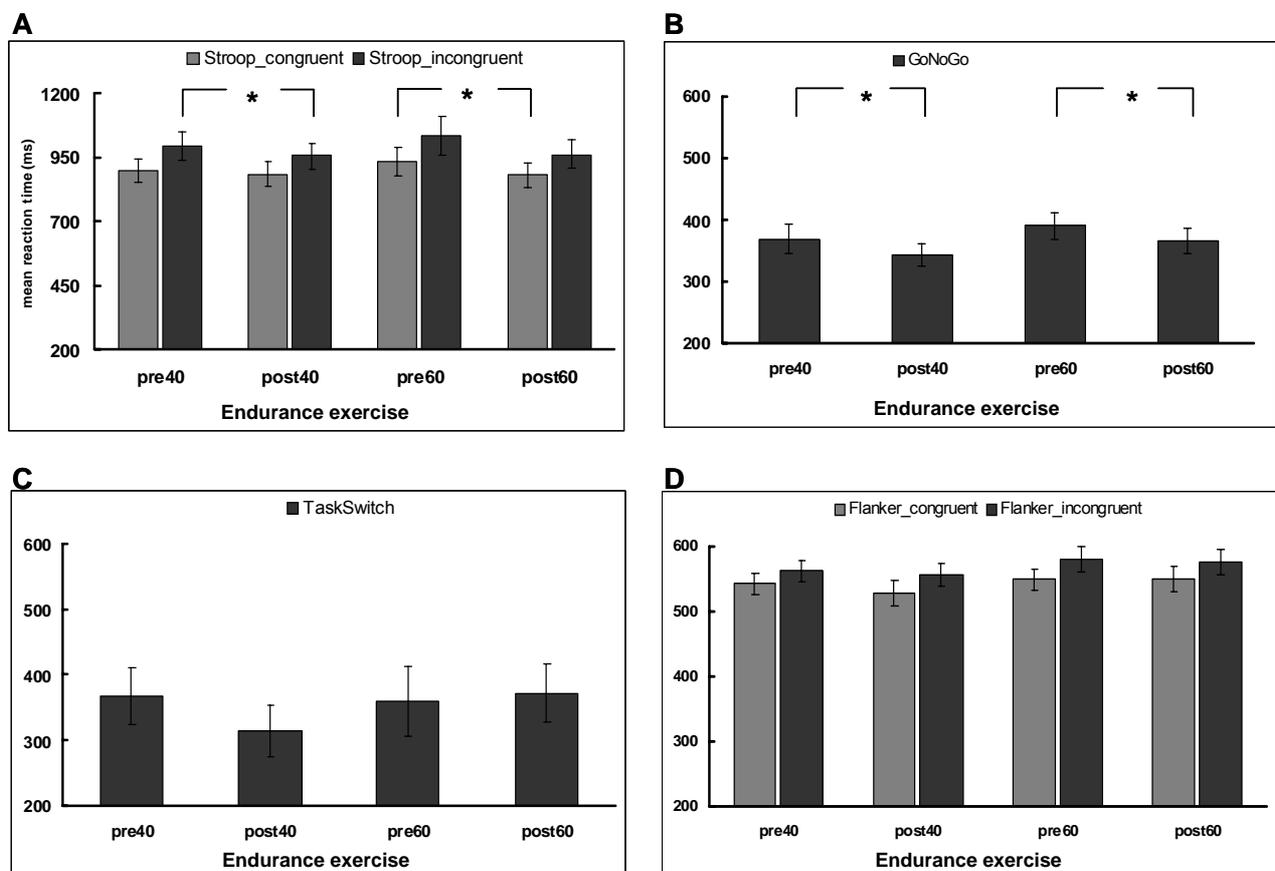
Kontrollgruppe. Mit einer MANOVA wurde ein signifikanter Effekt der Bedingung beobachtet ($F = 58,25$, $df = 1,9$; $p < 0,001$). Aber weder die Belastung ($F = 1,92$, $df = 3,7$; $p = 0,22$) noch die Interaktion zwischen Aufgaben- und Belastungsbedingung ($F = 3,40$, $df = 3,7$; $p = 0,08$) waren signifikant.

Patienten. Während ein signifikanter Effekt des Bedingungsfaktors berechnet werden konnte ($F = 41,68$, $df = 1,22$; $p < 0,001$), ergaben die Belastungsbedingungen keine signifikanten Ergebnisse ($F = 0,94$, $df = 3,20$; $p = 0,73$). Die Mittelwerte der Reaktionszeiten in beiden Bedingungen (kongruent/inkongruent) sind in Abbildung 11D aufgeführt. Die mittleren Reaktionszeiten waren für jede Belastungsbedingung (pre-nach-post) nahezu gleich. Das Ausmaß der Unterschiede in der mRZ betrug zwischen 1 und 13 Millisekunden, die Standardabweichung für die einzelnen Belastungsbedingungen lag zwischen 86 und 96 Millisekunden.

Psychometrische Daten

Die Analyse eines möglichen Effektes der Belastungsbedingungen in Bezug auf die subjektive Befindlichkeit ergab weder in der Kontroll- noch in der Patientengruppe signifikanten Effekte.

Abbildung 11. Ergebnisse der 4 neuropsychologischen Testverfahren von 24 Patienten mit Major Depression vor und nach einer 30-minütigen Ausdauerbelastung bei zwei Belastungsstufen (40% und 60% der 4-mmol/L Laktatschwelle)



A: Stroop-Test, B: Go-Nogo-Test, C: Switch-Test, D: Flanker-Test

Obwohl im Switch-Test ein numerischer Rückgang besteht, war der pre/post-Vergleich in der 40%-Bedingung nicht signifikant

* $p < 0,05$

Quelle: Kubesch et al. 2003, 1009

4.2.4 Diskussion

Aerobe Ausdauerbelastungen bei depressiven Patienten mit einer Belastungsstufe von 40% und 60% der individuellen 4mmol/L-Laktatschwelle führten zur Verbesse-

rung der Leistungsfähigkeit nur bei bestimmten exekutiven Aufgaben. Weder in der Switch- noch in der Flanker-Aufgabe wurden signifikante Veränderungen der mittleren Reaktionszeiten vor und nach der Belastung gemessen. Hingegen zeigte der Vergleich der Leistung depressiver Patienten vor und nach der Ausdauerbelastung in der Stroop- und in der GoNogo-Aufgabe einen signifikanten Rückgang der mittleren Reaktionszeiten. In der kongruenten Bedingung der Stroop-Aufgabe konnte ein signifikanter Rückgang der mRZ bei der Belastungsstufe von 60% verzeichnet werden. In der inkongruenten Bedingung waren bei beiden Belastungsstufen ein Rückgang der mRZ messbar, wobei in der Belastungsbedingung von 60% der Rückgang numerisch größer war als in der Belastungsbedingung von 40% (4% vs. 7.1%). Bei der GoNogo-Aufgabe wurden in vergleichbarem Ausmaß signifikante Ergebnisse in beiden Belastungsbedingungen nachgewiesen. In der Kontrollgruppe erfolgten dagegen in keiner der Aufgaben Veränderungen in den Reaktionszeiten, was einfache Test-Retest-Effekte in der depressiven Gruppe weitgehend ausschließen lässt. Die Einheitlichkeit der Reaktionszeiten der Patienten in der Flanker-Aufgabe spricht dafür, dass die Änderungen in den Reaktionszeiten der Stroop- und der GoNogo-Aufgaben nicht auf eine Veränderung in der psychomotorischen Schnelligkeit basieren, sondern auf verbesserte exekutive Funktionen zurückzuführen sind. Die subjektive Befindlichkeit blieb in beiden Gruppen stabil.

Die Spezifität der kognitiven Leistungssteigerung depressiver Patienten zeigt, dass insbesondere die Gehirnsysteme von der Ausdauerbelastung profitieren, die im Rahmen einer depressiven Störung dysreguliert sind und hauptsächlich mit dem anterioren cingulären Cortex in Verbindung stehen. Dieser Struktur wird eine wichtige Rolle im Verlauf einer depressiven Störung zugeschrieben. An seiner Aktivierung können Veränderungen depressiver Zustände und Therapieeffekte abgeleitet werden. Unterschiede in der Erregbarkeit dieser Hirnstruktur können eine Therapieresponse anzeigen. Mayberg (1997) wies nach, dass zu Beginn einer depressiven Episode ein gesteigerter metabolischer Zustand im ACC mit einem positiven Therapieverlauf korrespondiert. Eine reduzierte metabolische Aktivität spricht dagegen für eine schlechtere therapeutische Entwicklung. Die wichtige Rolle des ACC bei Depressionen zeigte sich auch in Studien, die bildgebende Verfahren mit neuropsychologischen Messverfahren kombinieren. Elliott und Mitarbeiter (1996) untersuchten in einer PET-Studie mit Hilfe einer komplexen Planungsaufgabe präfrontale Defizite depressiver Patienten. Dabei zeigte sich, dass die beeinträchtigte Leistungsfähigkeit in der Pla-

nungsaufgabe auf Dysfunktionen des präfrontalen Cortex, des Striatums und vor allem des cingulären Cortex zurückzuführen sind. Damit stimmen sie mit Rogers et al. (1998) überein, die dem ACC bei depressiven Störungen eine größere Rolle zuschreiben als dem dorsolateralen präfrontalen Cortex.

Da der ACC eine Schlüsselrolle in der Inhibition inadäquater Antworten hat (Casey et al. 2000; Leung et al. 2000, Pardo et al. 1990), wurde von George et al. (1997) die Stroop-Aufgabe im Scanner von depressiven Patienten und gesunden Probanden durchgeführt, um cinguläre Funktionen zu untersuchen. Wie erwartet aktivierte die gesunde Kontrollgruppe das linke Cingulum während der Stroop-Aufgabe. Die depressiven Probanden aktivierten dagegen den rechten ACC nur leicht. Die reduzierte Aktivität des ACC scheinen die Patienten durch die Aktivierung des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex zu kompensieren (George et al. 1997). Beim Tower of London Task, eine exekutive Aufgabe zur Planung und Organisation von Handlungen, findet man bei depressiven Patienten im Gegensatz zu gesunden Probanden keine Aktivierung im ACC (Elliott 1998). Die Bedeutung des cingulären Cortex im Zusammenhang mit Depressionen wiesen ebenfalls Degl'Innocenti et al. (1998) nach. Sie schlossen aus einer neuropsychologischen Studie über die Effekte exekutiver Funktionen depressiver Patienten, dass depressive Patienten unterschiedlich beeinträchtigte exekutive Funktionen aufweisen, wobei die Überwachung (monitoring) von Antwortkonflikten, eine Hauptfunktion bei Stroop-Aufgaben, bei depressiven Patienten stärker beeinträchtigt ist als das Arbeitsgedächtnis. Generell sind depressionsbegleitende Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen reversibel. Verbesserungen in der depressiven Symptomatik, gemessen mit der Hamilton Rating Skala, korrelieren positiv mit exekutiven Funktionen, wobei Leistungsverbesserungen im Stroop-Test bei Patienten mit wiederkehrender unipolarer Depression weniger häufig gemessen wurden als in anderen neuropsychologischen Testverfahren (Biringier et al. 2005).

Fazit

Ausdauerbelastungen können über eine veränderte Aktivierung des ACC die Behandlung depressiver Patienten unterstützen. Depressionen sind häufig begleitet von einem Rückgang der serotonergen neuronalen Aktivität auch im ACC. Da gesunde Personen in der Regel kein dysreguliertes serotonerges System aufweisen, ist anzunehmen, dass verbesserte exekutive Funktionen depressiver Patienten vor al-

lem durch eine gesteigerte Serotoninbiosynthese erzielt werden könnten. So wurde beispielsweise im Liquor depressiver Patienten nach motorischer Aktivität ein signifikanter Anstieg des Serotonin-Metaboliten 5-HIAA (5-Hydroxyindolessigsäure) nachgewiesen (Post et al. 1973). Pharmakologisch behandelt man Depressionen mit Medikamenten, die teilweise auf den Neurotransmitter Serotonin einwirken. Zu einer neuen Klasse von Antidepressiva gehören die sogenannten selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI; Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) wie Fluoxetin (Fluctin[®] bzw. Prozac[®]), Paroxetin (Tagonis[®]), Sertralin (Zoloff[®]), Fluvoxamin (Fevaxin[®]) und Citalopram (Cipramil[®]) (Andreasen 2002). ‚Selektiv‘ wirken die SSRI deshalb, da sie ausschließlich die Serotoninaufnahme hemmen. Die Wirksamkeit anderer Neurotransmitter wird dagegen ausgeschaltet, und das bedeutet für Patienten weniger Nebenwirkungen. ‚Wiederaufnahmehemmer‘ sind die SSRI, da durch ihre Einnahme ein zu schneller Rücktransport von Serotonin aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptische Nervenzelle verhindert wird. 5-HT befindet sich dadurch länger im extrazellulären Raum. Die auf diese Weise verbesserte Informationsübertragung im Gehirn bewirkt bei Patienten eine Stimmungssteigerung (Meyendorf u. Kabaza 2001). Bei einer Behandlung mit Antidepressiva zeigt sich die Wirkung nach etwa zwei Wochen. Dabei kommt es zum Anstieg des neurotrophen Wachstumsfaktors BDNF. Kombiniert man die antidepressive medikamentöse Therapie mit einem Ausdauertraining, zeigt sich bei Tierexperimenten bereits innerhalb weniger als zwei Tagen ein BDNF-Anstieg im Gehirn (Russo-Neustadt et al. 2000). Diese tierexperimentellen Befunde lassen sich möglicherweise auf den Menschen übertragen. Russo-Neustadt und Mitarbeiter (2000) gehen davon aus, dass sich körperliche Aktivität und die Wirkung von Antidepressiva auf molekularer Ebene ergänzen, wodurch die Besserung depressiver Symptome früher einsetzen kann. Wachstumsfaktoren aus der FGF-Familie (vor allem FGF₁ und FGF₂ sowie die Rezeptoren FGFR₂ und FGFR₃) sind bei depressiven Patienten ebenfalls erniedrigt, was Postmortemstudien ergeben haben (Niculescu 2005). FGF-Rezeptoren (insbesondere FGFR₃) finden sich ebenfalls in der Muskulatur und beeinflussen deren Reifung. Dabei scheinen sowohl Gewebevolumen als auch Aktivitätsmuster im Gehirn wie auch im Muskel mit den Wachstumsfaktoren zu korrelieren. Ungeklärt ist bislang, ob niedrige Konzentrationen von Wachstumsfaktoren Depressionen verursachen können oder ob eine depressionsbedingte Unteraktivierung von Hirnstrukturen, die die Stimmung beeinflussen (wie präfrontaler Cortex und Hippokampus), einen Rückgang an Wachstumsfaktoren be-

dingt (Niculescu 2005). Fest steht, dass der Gewebeverlust in diesen Abschnitten um so stärker ist, je länger der Depressionszustand anhält. Gleiches gilt für die Muskulatur, die umso mehr atrophiert je weniger sie eingesetzt wird. Begleitet wird beides durch den Rückgang desselben Wachstumsfaktors, auch wenn Ursache und Wirkung nicht feststehen (Niculescu 2005). Inzwischen empfehlen zahlreiche Forscher, die medikamentöse Therapie depressiv Erkrankter bereits während des stationären Aufenthaltes durch ein Ausdauertraining zu ergänzen, um so zusätzlich auf biologische und weniger auf pharmakologische Weise die Serotoninsynthese zu steigern (Jacobs u. Fornal 1999). Dabei sind die Wirkungen dieser Trainingsform (durchgeführt über einen Zeitraum von mehreren Monaten mit drei bis vier 30 bis 60-minütigen Einheiten pro Woche) bei sportlich motivierten, leicht bis mittelgradig depressiven Personen vergleichbar mit denen einer medikamentösen Therapie (Babyak et al. 2000). Ausdauertraining stellt aus diesen Gründen eine sinnvolle Ergänzung der medikamentösen Behandlung von Depressionen dar (Niculescu 2005, Kubesch 2004). Nachfolgende Studien, die den Einfluss von körperlicher Belastung auf kognitive und emotionale Funktionen depressiver Patienten untersuchen, sollten an medikamentenfreien Patienten erfolgen. Des Weiteren ist zu empfehlen, Laborparameter des 5-HT-Stoffwechsels aber auch weitere Neurotransmitter wie Dopamin und Noradrenalin in eine Untersuchung mit größerer Stichprobe einzubeziehen. Ein weiterer Untersuchungsschwerpunkt zur therapeutischen Wirksamkeit sollte darauf abzielen zu überprüfen, ob die Verbesserung der exekutiven Funktionen depressiver Patienten über die Zeit stabil bleibt.

4.3 Von der akuten Ermüdung zum Übertrainingssyndrom

“Die Fälle von Sebastian Deisler oder Jan Simak³⁵ haben der Öffentlichkeit wieder vor Augen geführt, welche starken Belastungen der Leistungssport mit sich bringen kann. Kann selbst der Außenstehende nicht mehr von Konditionsschwäche sprechen, dann endlich wird auch die Frage nach den psychischen Faktoren gestellt.“

Rupprecht-Becker 2004

Während moderate körperliche Belastungen zur Verbesserung kognitiver Funktionen beitragen können, bewirken hoch intensive körperliche Belastungen tendenziell einen Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit. Dies wurde unter anderem an EEG-Studien belegt (Brisswalter et al. 2002). Die in den Abschnitten 4.1 und 4.2 dargestellten Untersuchungen zeigen, dass exekutive Funktionen von mittleren Belastungsumfängen und -intensitäten profitieren, wenn diese nicht mehr optimal funktionieren, wie das bei älteren Menschen und depressiv Erkrankten der Fall sein kann. Der Einfluss von intensiver körperlicher Beanspruchung auf exekutive Funktionen, denen im Besonderen Leistungssportler und bestimmte Berufsgruppen wie beispielsweise Soldaten von Eliteeinheiten³⁶ ausgesetzt sind, war bislang noch nicht Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Da übertrainierte Athleten häufig eine depressive Symptomatik aufweisen, soll mit der in diesem Kapitel dargestellten Untersuchung (Meeusen et al. 2005) in einem ersten Schritt überprüft werden, ob bereits eine akute Ermüdung aufgrund intensiver muskulärer Beanspruchung zur Beeinträchtigung exekutiver Funktionen führen kann.

4.3.1 Hintergrund

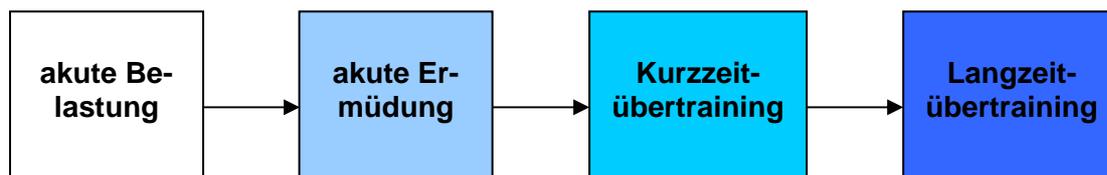
Auf einen akuten Belastungsreiz folgt unmittelbar eine kurzzeitige akute Ermüdung, woraus sich in Abhängigkeit der Trainingsbelastung ein Kurzzeitübertraining entwickeln kann, das sich über einen Zeitraum von ein bis drei Wochen erstreckt. Die Leis-

³⁵ Fußballspieler der ersten Bundesliga, die eine depressive Symptomatik aufgewiesen haben.

³⁶ Die Probanden der unten dargestellten Untersuchung waren Rekruten der belgischen Armee. Ihr Abschneiden in dem zu absolvierenden Trainingscamp entschied darüber, ob sie die Ausbildung als Elitesoldaten antreten konnten.

tungsminderung, die ein Kurzzeitübertraining häufig begleitet, gilt als eine normale Trainingsanpassung, die in der Regel eine Leistungssteigerung bzw. Superkompensation nach sich zieht. Erfolgt nach dem Kurzzeitübertraining keine etwa zweiwöchige Regenerationsphase mit einer 30 bis 70-prozentigen Reduktion der Trainingsbelastung, kann sich aus dem Kurzzeit- ein gesundheitsgefährdender Langzeitübertrainingszustand entwickeln. Zu den Hauptsymptomen zählen Leistungsminderung, Müdigkeit und Beeinträchtigung der Befindlichkeit. Da das Übertrainingssyndrom nur durch Ruhe therapiert werden kann, liegt die beste Behandlung in der Prävention eines Langzeitübertrainingszustandes (Lehmann et al. 1998). Im Folgenden wird eine Studie dargestellt über die Beeinflussung von exekutiven Funktionen durch akute Ermüdung aufgrund intensiver körperlicher Belastung. Untersucht wurden Rekruten, die, um an der Ausbildung zur Eliteeinheit der belgischen Armee teilnehmen zu können, ein 12-wöchiges Trainingslager erfolgreich absolvieren mussten.

Abbildung 12: Entwicklung des Übertrainingssyndroms



Quelle: Darstellung modifiziert nach Fry und Kraemer 1997, 108

4.3.2 Methode

Probanden. 16 moderat trainierte männliche Rekruten der belgischen Armee (Alter: 21,9 Jahre \pm 2,6; Größe: 179,3 cm \pm 7,1; Gewicht: 76,4 kg \pm 6,1; Mittelwert \pm SD) wurde in die Studie aufgenommen. Keiner der Rekruten war zuvor psychiatrisch oder neurologisch erkrankt. Die Untersuchung wurde vom Research Council der Vrije Universiteit Brussels und vom Bioethical Committee der belgischen Armee geprüft. Die Datenerhebung erfolgte im Winter/Frühjahr 2003.

Untersuchungsdesign

Die exekutiven Funktionen wurden an drei Messzeitpunkten erhoben. Der erste Messzeitpunkt (t-1) fand zu Beginn eines 12-wöchigen Trainingscamps statt. Nach 8

Wochen des sogenannten Paratrooper Trainings (PTT) wurden die Probanden zum zweiten Mal untersucht (t-2). Weitere vier Wochen später, nach der Beendigung eines spezifischen Kommandotrainings (SKT), wurden alle Tests noch einmal durchgeführt (t-3).

Ausdauerbelastung

An den Untersuchungstagen führten die Soldaten vor der neuropsychologischen Testung in einem Abstand von vier Stunden zwei Maximalstufentests durch (Meeusen et al. 2005). In einem normalen Trainingszustand ist der Körper in Lage, sich innerhalb von vier Stunden ausreichend zu erholen. Größere Leistungsrückgänge zwischen dem ersten und zweiten Belastungstest geben Anzeichen dafür, ob sich die Probanden in einem normalen akuten Ermüdungszustand oder in einem Kurz- bzw. Langzeitübertrainingszustand befinden (Meeusen et al. 2004). Die Untersuchung erfolgte auf einem Fahrradergometer (Lode Excalibur, Groningen, Niederlande). Ausgehend von einer Belastung von 80 Watt wurden die Belastungsstufen ohne Unterbrechung alle 3 Minuten in 40-Watt-Schritten so lange gesteigert, bis die Soldaten nicht mehr in der Lage waren, die Ausdauerbelastung fortzuführen. Die Messung der Leistung erfolgte anhand der Zeit bis zur freiwilligen Aufgabe. Die Daten zum Verlauf der Leistungsfähigkeit (einschließlich die Laktatwerte) wiesen keine signifikanten Ergebnisse auf und werden aus diesem Grund nicht aufgeführt. Daran zeigt sich, dass sich die Soldaten während des Trainingscamps nur in einem akuten Ermüdungszustand und nicht in einem extremen Kurzzeit- bzw. Langzeitübertrainingszustand befanden.

Blutentnahme und Blutanalyse

Blutproben wurden vor und nach jedem Maximaltest abgenommen. Dabei wurde aus dem Blutserum Cortisol (CORT), Prolaktin (PROL), adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Testosteron (TEST) und Dehydroepiandrosteron (DHEA) analysiert. Die Tests und die Blutentnahmen wurden bei allen Soldaten an jedem Untersuchungszeitpunkt zur selben Zeit durchgeführt. Das Blut wurde in zuvor gefrorenen 4,5 ml Vacutainer Blood Collection K3 EDTA Röhrchen (Beckton Dickinson Vacutainer System Europe, Plymouth, UK) gesammelt und bei 3000 u/min für 10 Minuten zentrifugiert (Minifuge 2, Heraeus, Germany). Das Plasma wurde anschließend für weitere

Analysen bei -20°C gefroren. Die Proben wurden darauf nach ACTH und DHEA (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, 9675 USA), PROL (Roche Diagnostics GmbH, 68298 Mannheim, Deutschland), CORT (DiaSorin, Stillwater, MN, 55082 USA) und TEST (Immulite 2000, DCP, USA) untersucht.

Neuropsychologische Testung

Die Auswahl der computerisierten neuropsychologischen Testverfahren und deren Beschreibung wurde bereits in Abschnitt 3.1.4 beschrieben.

Psychometrische Skala

In jeder Woche während des 12-wöchigen Trainingscamps wurde von den Rekruten der ‚Profile of Mood State‘ (POMS, McNair et al. 1971) ausgefüllt. Mit Hilfe der eingesetzten POMS-Version wurden zu den Messzeitpunkten t-1, t-2 und t-3 die Befindlichkeitszustände Depressivität und Müdigkeit erhoben.

Statistische Analyse

Für die Auswertung der neuropsychologischen Tests gelten die Reaktionszeiten als die relevanten abhängigen Variablen, da sie mehr über die Qualität beteiligter Informationsprozesse aussagen als die Genauigkeit der Antworten, die normalerweise nicht stark variiert und anhand derer man nur erkennen kann, ob ein Informationsprozess fehlerhaft verlief oder nicht. Die Reaktionszeiten wurden auf der Grundlage individueller Mittelwerte mit vier separaten multivariaten Varianzanalysen (MANOVA) für wiederholte Messungen analysiert. Für die neuropsychologischen Tests mit nur einer Aufgabenbedingung (GoNogo- und Switch-Aufgabe) gab es einen Innerhalb-Faktor ‚Zeit‘ mit 3 Stufen. In den Fällen mit zwei Aufgabenbedingungen wurde ein zweiter Innerhalb-Faktor ‚Bedingung‘ mit zwei Stufen (kongruent/inkongruent) hinzugefügt. Signifikante Bedingungseffekte wurden innerhalb der MANOVAs und getrennt für jede Aufgabe berechnet. Reaktionszeitunterschiede zwischen den verschiedenen Stufen des Faktors ‚Zeit‘ wurden mittels Newmann-Keuls-post-hoc-Vergleichen auf Signifikanz getestet. Veränderungen der verschiedenen Hormonspiegel wurden anhand der Mittelwerte mit MANOVAs für jedes der Hormone auf signifikante Zeiteffekte überprüft. Hierfür wurde erneut der Newman-Keuls-post-hoc-Vergleich berechnet, um signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Zeitpunkten zu ermitteln.

4.3.3 Ergebnisse

Stroop-Test

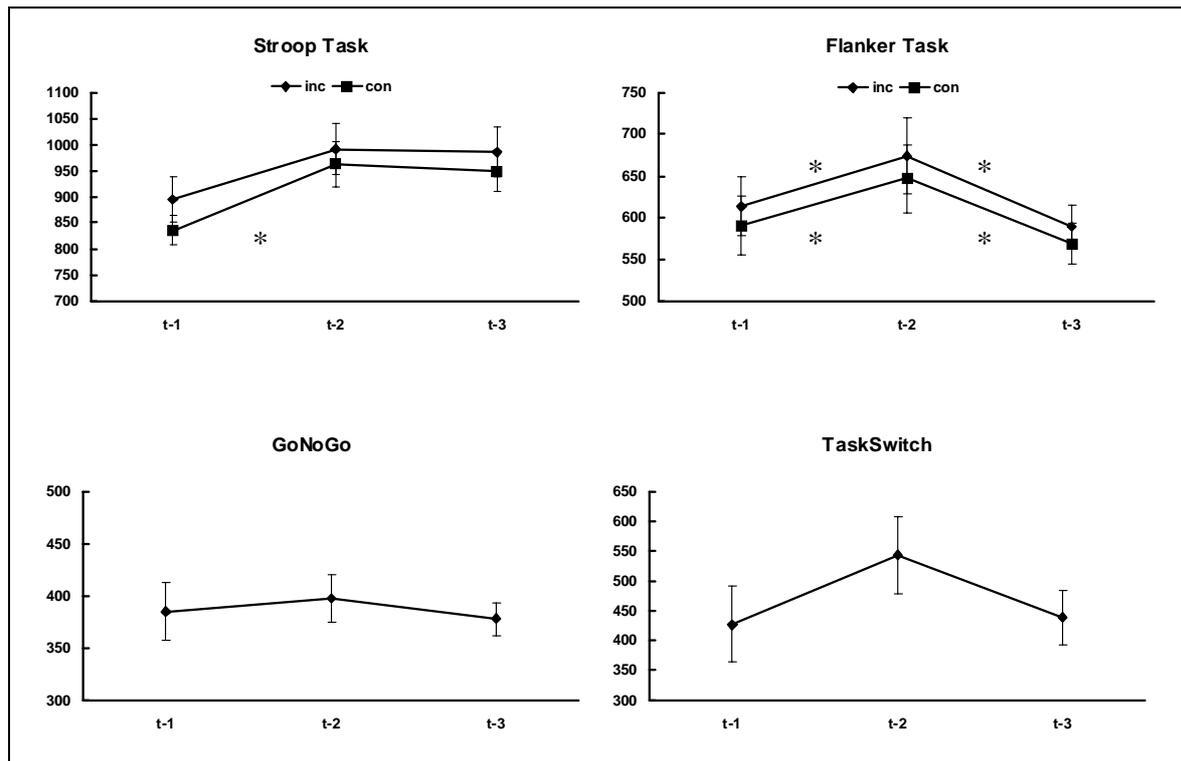
Eine MANOVA für wiederholte Messungen der mRZ ergab einen signifikanten Effekt des Faktors ‚Bedingung‘ ($F(1,15) = 8,04$, $p = 0,013$) und des Faktors ‚Zeit‘ ($F(2,14) = 4,61$, $p = 0,029$). Die Interaktion zwischen den beiden Faktoren war jedoch nicht signifikant ($F(2,14) = 0,37$, $p = 0,699$). Einfache paarweise Vergleiche zwischen den verschiedenen Zeitpunkten wurden mit post-hoc-Newman-Keuls-Tests getrennt für jede Aufgabenbedingung berechnet. Innerhalb der kongruenten Bedingung gab es einen signifikanten Anstieg der mittleren Reaktionszeiten von t-1 nach t-2 ($p = 0,008$). Die leichte Erholung in der Antwortgeschwindigkeit von t-2 nach t-3 war dagegen nicht signifikant ($p = 0,747$). Die mittleren Reaktionszeiten in Bezug auf t-1 waren wiederum signifikant erhöht ($p = 0,007$). Obwohl die Abbildung 13 darauf hindeutet, waren die mittleren Reaktionszeiten in den inkongruenten Bedingungen nach dem 8-wöchigen PTT nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,138$). Es gab auch keine signifikanten Veränderungen in den Antwortgeschwindigkeiten nach dem 4-wöchigen SKT ($p = 0,917$). Trotz des numerischen Anstiegs waren die mittleren Reaktionszeiten zwischen t-1 und t-3 ($p = 0,072$) nicht signifikant unterschiedlich. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Effekte der Trainingsbedingungen zu den verschiedenen Zeitpunkten weitgehend auf Veränderungen der Antwortzeiten unter den kongruenten Bedingungen zurückzuführen sind.

Flanker-Test

Die Analyse der mittleren Reaktionszeitdaten im Flanker-Test ergab wieder signifikante Effekte bezüglich der Bedingung ($F(1,15) = 20,21$, $p = 0,004$) und der Zeit ($F(2,14) = 5,30$; $p = 0,019$). Ihre Interaktion war dagegen erneut nicht signifikant ($F(2,14) = 0,25$, $p = 0,785$). Paarweise Vergleiche innerhalb jeder Bedingung zeigen einen signifikanten Anstieg der mittleren Reaktionszeiten nach 8 Wochen PTT für beide Bedingungen (inkongruent: $p = 0,043$; kongruent: $p = 0,044$). Nach dem 4-wöchigen SKT kam es zu einem signifikanten Rückgang der Antwortzeiten (inkongruent: $p = 0,025$; kongruent: $p = 0,019$). Ein Vergleich der mittleren Reaktionszeitdaten zwischen t-1 und t-3 zeigt, dass die Antwortgeschwindigkeit in beiden Bedingungen auf ihre Ausgangswerte zurückgingen (inkongruent: $p = 0,395$; kongruent: $p = 0,439$).

Die MANOVA auf den mittleren Reaktionszeiten für den GoNogo-Test ($F(2,14) = 0,89$; $p = 0,432$) und den Switch-Test ($F(2,14) = 2,40$; $p = 0,127$) ergaben keine signifikanten Effekte des Trainings obwohl die Schaubilder wie bei den Stroop- und Flanker-Tests eine vergleichbare umgekehrte U-Kurve zeigen.

Abbildung 13: Ergebnisse der 4 neuropsychologischen Testverfahren von 16 Rekruten zu drei Messzeitpunkten



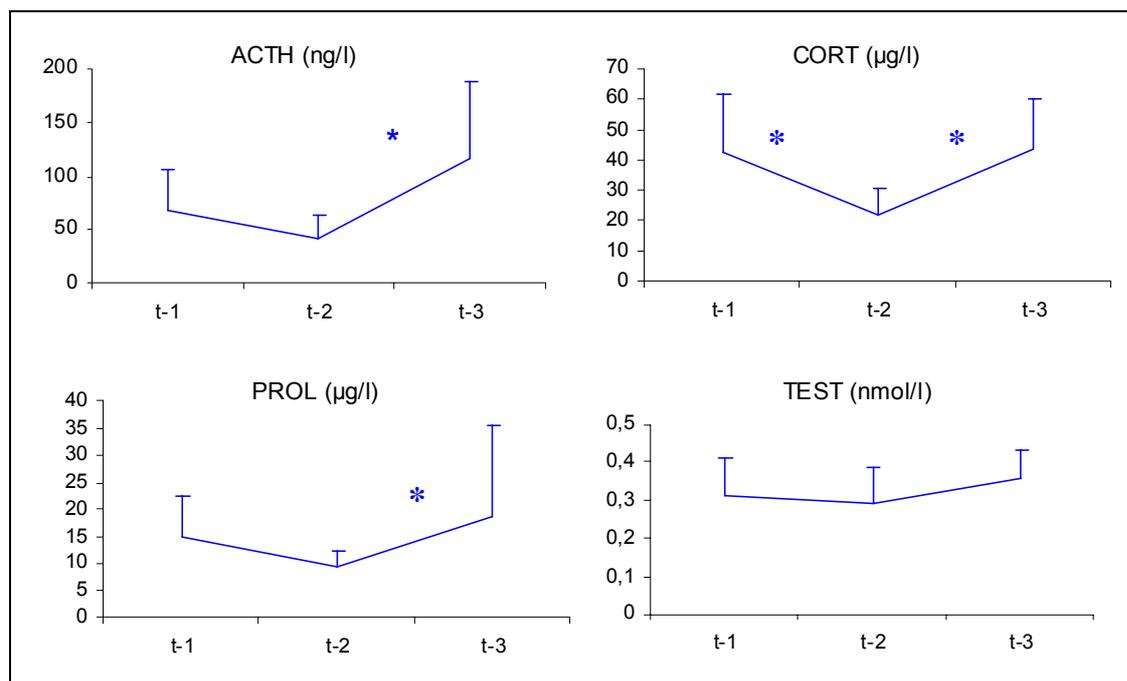
* $p < 0,05$

Hormone

MANOVAs für die verschiedenen Hormone zeigten signifikante Veränderungen über die Zeit für die Konzentrationen des adrenocorticotropen Hormons (ACTH: $F(2,14) = 8,05$, $p = 0,005$), von Cortisol (CORT: $F(2,14) = 20,85$; $p < 0,001$), Prolaktin (PROL: $F(2,14) = 5,03$; $p = 0,023$) und Testosteron (TEST: $F(2,14) = 4,24$; $p = 0,036$). Es gab keinen signifikanten Effekt für Dehydroepiandrosteron (DHEA: $F(2,14) = 1,91$; $p = 0,185$, Daten werden nicht gezeigt). Paarweise Vergleiche zwischen den verschiedenen Zeitpunkten ergaben keinen signifikanten Rückgang der mittleren Konzentrationen von ACTH von t-1 nach t-2 ($p = 0,179$), während der Anstieg von t-2 nach t-3 signifikant war ($p = 0,001$). Der signifikante Unterschied zwischen den Konzentrationen

nen bei t-1 und t-3 ($p = 0,013$) ist möglicherweise eine Überkompensation in Bezug auf die Baseline. Beim CORT gab es einen signifikanten Rückgang von t-1 nach t-2 ($p < 0,001$) und einen signifikanten Anstieg von t-2 nach t-3 ($p < 0,001$). Zum Zeitpunkt t-3 erreicht die mittlere Cortisolkonzentration wieder den Ausgangswert ($p = 0,703$). Mittlere Konzentrationen von PROL zeigten einen numerischen Rückgang nach 8 Wochen PTT, dieser Rückgang war allerdings nicht signifikant ($p = 0,110$). Nach der zweiten Intervention des 4-wöchigen SKT kam es zu einem signifikanten Prolaktinanstieg ($p = 0,026$), der die Baseline erreichte ($p = 0,273$). Der leichte Rückgang der Konzentration von TEST von t-1 nach t-2 war nicht signifikant ($p = 0,541$). Der Anstieg von t-2 nach t-3 ist nahezu signifikant ($p = 0,058$), während sich der Unterschied zwischen t-1 und t-3 erneut als nicht signifikant erwies ($p = 0,085$).

Abbildung 14: Ergebnisse der Hormonkonzentrationen (ACTH, KORT, PROL und TEST: mean \pm SD) von 16 Rekruten zu drei Messzeitpunkten



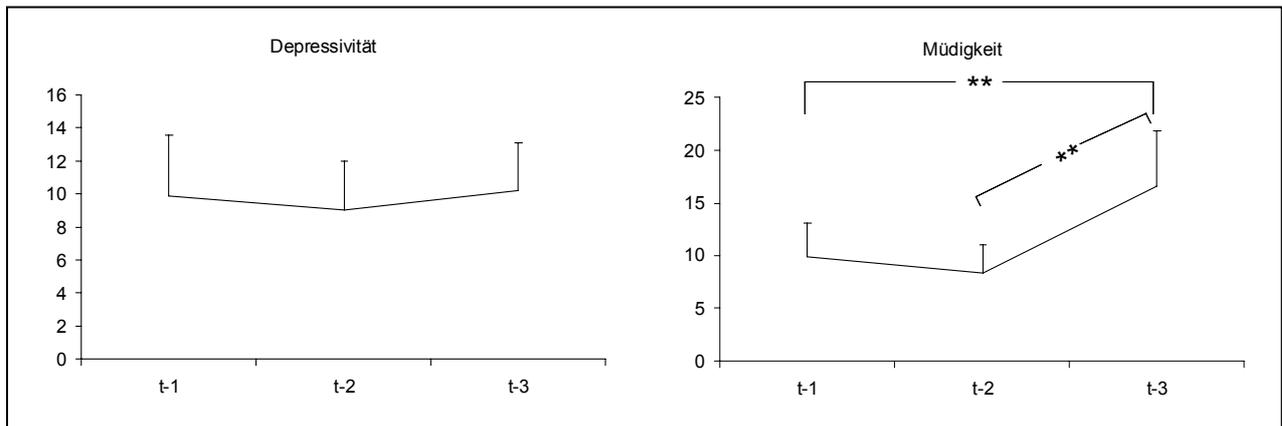
* $p < 0,05$

Affektive Zustände

Eine MANOVA für wiederholte Messungen auf den Parametern für Müdigkeit und Depression ergab für Müdigkeit einen hoch signifikanten Anstieg von t-1 nach t-3 ($F(2,9) = 18,99$; $p = 0,000145$) sowie von t-2 nach t-3 ($p = 0,000145$). Wiederholte

MANOVA-Messungen der Depressivität zeigten dagegen keine signifikanten Veränderungen über die Zeit ($F(2,9) = 2,10$; $p = 0,178$).

Abbildung 15: Ergebnisse des ‚Profile of Mood State‘-Fragebogens (Depressivität und Müdigkeit) von 16 Rekruten zu drei Messzeitpunkten



**p < 0,001

4.3.4 Diskussion

Der Einfluss von zwei aufeinanderfolgenden intensiven militärischen Trainingseinheiten auf exekutive Funktionen und körperliche Leistungsfähigkeit sowie auf die affektiven Zustände ‚Depressivität‘ und ‚Müdigkeit‘ und Hormonreaktionen wurde in einer Gruppe von 16 Soldaten der belgischen Armee untersucht. Dabei zeigten sich in zwei der neuropsychologischen Testverfahren (Stroop- und Flanker-Test) signifikante Zeiteffekte. Die Reaktionszeitdaten in den weiteren Testverfahren (GNogo- und Flanker-Test) wiesen dagegen keine signifikanten Veränderungen auf. Detailliertere Analysen der Veränderungen über die Zeit des Stroop- und des Flanker-Tests ergaben, dass die Zunahme der Reaktionszeiten nach 8 Wochen PTT auf einfache Veränderungen der psychomotorischen Geschwindigkeit und nicht spezifisch auf veränderte exekutive Funktionen zurückzuführen ist. Bezüglich der Gehirnbereiche, die bei exekutiven Kontrollprozessen beteiligt sind, spricht die Einteilung der neuropsychologischen Testergebnisse in Stroop- und Flanker-Tests mit signifikanten Veränderungen auf der einen Seite und ohne signifikante Veränderungen der Reaktionszeiten in GoNogo- und Switch-Tests auf der anderen Seite ebenfalls gegen spezifische Veränderungen exekutiver Funktionen. Neuere Ergebnisse bildgebender Studien, die im theoretischen Teil dieser Arbeit dargestellt sind (vgl. Kapitel 3), zeigen, dass bei der

Durchführung von Flanker- und Switch-Aufgaben zur Untersuchung der Arbeitsgedächtnisleistung vor allem der dorsolaterale präfrontale Cortex aktiviert wird. Dagegen beruht die Ausführung von GoNogo- und Stroop-Aufgaben zur Kontrolle von Interferenzen in erster Linie auf Aktivierungen des anterioren Cingulums und ventral frontaler Regionen. Würden tatsächlich Effekte bezüglich des exekutiven Systems und beteiligter Hirnstrukturen vorliegen, müssten einheitliche Trainingseffekte vergleichbarer Systeme nachweisbar sein. Aus diesem Grund ist das wichtigste Ergebnis dieser Studie darin zu sehen, dass akute Ermüdung offensichtlich keine beobachtbaren Veränderungen exekutiver Funktionen bewirkt.

Die Konzentrationen der verschiedenen Hormone waren während der Zeit des Trainingscamps ebenfalls signifikant verändert. Obgleich die graphische Darstellung (plots) der Mittelwerte der verschiedenen Hormone eine annähernd gleiche U-Kurve über die Zeit (t-1, t-2, t-3) ergibt, zeigen die paarweisen Vergleiche zwischen den verschiedenen Zeitpunkten, dass der Rückgang der Hormonkonzentrationen nach dem 8-wöchigen PTT nur für die Konzentrationen von Cortisol, nicht aber für die von Prolaktin, Testosteron und vom adrenocorticotropen Hormon signifikant waren. Für DHEA war kein Effekt nachweisbar. Es liegen nur wenige Studien zu den untersuchten Hormonen hinsichtlich exekutiver Funktionen vor. Bezogen auf die signifikant veränderte Cortisolkonzentrationen konnte bislang nur nachgewiesen werden, dass eine hohe Gabe von Cortisol keinen Effekt auf exekutive Funktionen auszuüben scheint (Newcomer et al. 1999). Ebenfalls defizitär sind die Befunde zu verschiedenen Trainingsformen und deren Einfluss auf das Stresshormon Cortisol, was eine jüngst erschienene Metaanalyse von Halson und Jeukendrup (2004) zeigt. Urhausen et al. (1998) wiesen bei Ausdauerathleten vor und nach einer intensiven Trainingsperiode keine signifikant veränderten Cortisolkonzentrationen in Ruhe nach. Zu vergleichbaren Ergebnisse kamen Flynn et al. (1994) und Hooper et al. (1995). Ein Krafttraining mit zunehmendem Belastungsumfang und gesteigerter Belastungsintensität bewirkt dagegen eher einen Anstieg der Ruhecortisolwerte (Fry et al. 1993). Kraemer und Mitarbeiter (1989) zeigten einen Rückgang des Ruhecortisols durch ein kombiniertes Trainingsprogramm. Eine Hauptursache der uneinheitlichen Datenlage liegt in den unterschiedlichen Studiendesigns und Trainingsprotokollen, die die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse erschweren. Das gilt auch für das untersuchte militärische Trainingsprogramm, das sich von anderen Trainingsprotokollen darin unterscheidet, dass es aus kombinierten aeroben, anaeroben und Krafttrain-

ningseinheiten besteht. Hier sind außerdem die Stressoren unterschiedlicher Natur, die aus fortlaufenden körperlichen Belastungen, Schlafentzug, Mangel an Energiezufuhr und hohen psychischen Anforderungen bestehen (Opstad 1995). Diese vielfältigen Stressoren erzeugen hormonelle Reaktionen, die durch körperliche Belastung induzierte Veränderungen erleichtern (Meeusen et al. 2005). Die Daten zum Verlauf der Leistungsfähigkeit sowie zur Depressivität der Soldaten belegen, dass sich die Soldaten während des Trainingscamps nur in einem akuten Ermüdungszustand befanden. Das kombinierte Trainingsprogramm der Soldaten erzeugte folglich kein ausreichendes Missverhältnis von zu viel Training und zu wenig Erholung und dadurch keinen extremen Kurzzeit- bzw. Langzeitübertrainingszustand.

Fazit

Die Folge eines Langzeitübertrainingszustandes kann ein über Monate anhaltender Leistungseinbruch sein, der das Karriereende eines Profisportlers bedeuten könnte (Urhausen u. Kindermann 2002). Bis heute gibt es kein geeignetes Messinstrument zur Frühdiagnostik des Übertrainingssyndroms. Eine veränderte Herzrate, ein beeinträchtigter Befindlichkeitszustand, die myofibrilläre Stressprotein-Synthese, eine verminderte neuromuskuläre Erregbarkeit, Schädigungen sarkolemmaler Strukturen, ein ‚Excess-Cortisol‘-Spiegel, eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz und weitere muskuläre, blutchemische, hormonale oder hämatologische Parameter, die einen Langzeitübertrainingszustand begleiten, sind für eine Prädiktion dieses Syndroms offenbar nicht hinreichend geeignet. Vorausgesetzt exekutive Funktionen verschlechtern sich im Verlauf eines Kurzzeit- und Langzeitübertrainings, sollten zukünftige Studien prüfen, ob die computerisierte Messung exekutiver Funktionen mit der man normalerweise psychopathologische Zustände untersucht, auch dazu geeignet ist, das Übertrainingssyndrom früh- und damit rechtzeitig vor einem Leistungseinbruch zu diagnostizieren. Da übertrainierte Athleten Symptome depressiver Patienten aufweisen und innerhalb der kognitiven Symptomatik depressiver Patienten den exekutiven Funktionen ein besonderer Stellenwert zukommt (vgl. Abschnitt 4.2.1), ist davon auszugehen, dass exekutive Funktionen durch Übertraining beeinflusst werden könnten. Die mögliche Verbindung zwischen exekutiven Funktionen und Übertrainingssyndrom ist deshalb intensiv zu untersuchen, damit zukünftig auch die Frage nach neuropsychologischen und neurobiologischen Parametern gestellt werden, wenn Profisportler den Belastungen des Leistungssports nicht mehr standhalten können.

5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Erst ab etwa Mitte der 1980er Jahre wurde nachgewiesen, dass selbst einfache Formen muskulärer Beanspruchung wie langsames Gehen die regionale Gehirndurchblutung signifikant steigern. Bis dahin bekam man in der medizinischen Ausbildung vermittelt, dass über körperliche Aktivität die Gehirndurchblutung nicht beeinflusst werden kann (Hollmann u. Strüder 2001). Inzwischen kennt man zahlreiche Adaptionen auf zellulärer, molekularer und neurochemischer Ebene, die durch Bewegungsformen unterschiedlicher Art, Dauer und Intensität verursacht werden. Dabei macht Sport und Bewegung auch nicht vor höheren geistigen Leistungen wie den exekutiven Funktionen Halt.

Die in dieser Arbeit untersuchten exekutiven Funktionen, die durch körperliche Aktivität, und dabei vor allem durch Kraft-Ausdauerbelastungen, beeinflusst werden, beziehen sich auf das Arbeitsgedächtnis zur aktiven Aufrechterhaltung aufgabenrelevanter Informationen und auf die Inhibition automatisierter Antworten beziehungsweise inadäquater Reaktionen. Die exekutiven Funktionen des Arbeitsgedächtnisses liegen zum einen darin, Informationen kurzzeitig zu speichern, damit sie für weitere Operationen zur Verfügung gestellt werden können. Zum anderen überführt das Arbeitsgedächtnis Informationen in das Langzeitgedächtnis und holt sie daraus wieder zurück, um die Informationen erneut verfügbar zu machen und sie so einzusetzen, dass dadurch komplexe kognitive Funktionen und zielgerichtetes Verhalten entstehen können. Die Inhibition ermöglicht flexibles Verhalten, indem sie vorherrschende Reaktionstendenzen verzögert oder verhindert, wenn diese nicht situationsadäquat sind. Die Fähigkeit, Verhalten zu hemmen, ermöglicht es, diejenigen Aktivitäten oder Handlungen zu vermeiden, die einem angestrebten Ziel entgegenstehen.

„Sitz“ des exekutiven Systems ist im Wesentlichen das Frontalhirn, wobei innerhalb des Stirnhirns der präfrontale und der anteriore cinguläre Cortex am häufigsten mit exekutiven Funktionen in Verbindung gebracht werden. Sowohl bei der Inhibition als auch beim Arbeitsgedächtnis sind der dorsolaterale präfrontale und der anteriore cinguläre Cortex beteiligt, allerdings mit unterschiedlicher Gewichtung. Während das Arbeitsgedächtnis vermehrt auf eine Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex angewiesen ist, liegt der Inhibition verstärkt eine Aktivierung des anterioren Cingulums zugrunde. Da die Aktivierung des cingulären Cortex wahrscheinlich mit einer

Zeitverzögerung zu der des präfrontalen Cortex einsetzt, geht man davon aus, dass Kontrollfunktionen des cingulären Cortex vom Input des präfrontalen Cortex abhängen, der reziprok mit dem cingulären Cortex verschaltet ist. Gleichzeitig wird die Ansicht vertreten, dass die Inhibition zur Funktion des Arbeitsgedächtnisses beiträgt. Das Zusammenwirken dieser beiden komplexen Hirnstrukturen und in Folge dessen auch die Beziehung zwischen den beiden exekutiven Funktionen der Inhibition und dem Arbeitsgedächtnis, ist bis heute noch nicht abschließend geklärt.

Als neuropsychologische Testverfahren zur Messung des Arbeitsgedächtnisses wurden in den Untersuchungen zur Depression und zur akuten Ermüdung ein Switch- und ein Flanker-Paradigma eingesetzt. Mit Hilfe der Switch-Aufgabe kann die Handlungsplanung unter besonderer Berücksichtigung des Arbeitsgedächtnisses überprüft werden. Beim Flanker-Test muss ein Störreiz mit vergleichbaren Eigenschaften des Zielstimulus ignoriert werden. Mit Hilfe des Arbeitsgedächtnisses wird dabei während der Aufgabenausführung die Aufgabenstellung aufrecht erhalten. Zur Messung der Inhibitionsleistung wurden computerisierte Stroop- und GoNogo-Testverfahren verwendet, wodurch in erster Linie die Fähigkeit gemessen wird, wie gut inadäquate Reize sowohl im verbalen als auch im nonverbalen Bereich unterdrückt werden können. Durch den Einsatz dieser Testverfahren konnte nachgewiesen werden, dass akute Ausdauerbelastungen bei depressiven Patienten zur Verbesserung von Inhibitionsleistungen führen können, die über eine stärkere Aktivierung des ACC erklärt werden, der eine relativ hohe Dichte an serotonergen und dopaminergen Nervenzellen aufweist. Jeder dieser Neurotransmitter kann durch körperliche Belastung verändert werden. Beispielsweise ist es wahrscheinlich anzunehmen, dass sich die Serotoninkonzentration in Verbindung mit einer Ausdauerbelastung durch den Anstieg freier Fettsäuren ab ca. 30 Minuten erhöht. Eine Steigerung der Dopaminkonzentration kann bereits nach 20 Minuten einsetzen und über eine Stunde anhalten. Diese Adaptionen können zur Besserung exekutiver Funktionen depressiver Patienten durch eine einmalige Ausdauerbelastung beitragen, da Depressionen häufig von reduzierten Neurotransmitterkonzentrationen vor allem des serotonergen Systems begleitet werden. Bildgebende Studien und Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit im Zusammenhang von körperlicher Aktivität und exekutiven Funktionen sollten folgen, damit tatsächlich nachgewiesen werden kann, ob Ausdauerbelastungen eine Steigerung der Aktivierung im cingulären Cortex erzielen können und ob die Verbesserung der exekutiven Funktionen depressiver Patienten über die Zeit stabil

bleibt. Bei älteren Menschen konnte dies bereits gezeigt werden. So führt ein regelmäßiges Ausdauertraining über ca. 6 Monate zu einer verbesserten Inhibition und auch zur Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung, was ebenfalls durch eine Steigerung der Neurotransmitterkonzentrationen bedingt sein kann, die - ohne Training - mit zunehmendem Alter zurückgehen. Ein überdauerndes Ausdauertraining führt weiterhin zu einem trainingsbedingten Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme, die zu einer stärkeren Sauerstoffsättigung in den aufgabenrelevanten Hirnbereichen führen kann. Untersuchungen mit der funktionelle Magnetresonanztomographie belegen, dass trainierte ältere Menschen unter anderem im Brodmann Areal 46 des präfrontalen Cortex eine stärkere aufgabenbezogene Aktivierung aufweisen. Die gesteigerte Leistungsfähigkeit in diesem und weiteren Hirnarealen des Aufmerksamkeitsnetzwerkes führt zu einer Konfliktreduzierung, die am Rückgang der Reaktionszeiten und an der Reduzierung der aufgabenbezogenen Aktivierung im ACC ersichtlich wird, der für die Überwachung von Antwortkonflikten zuständig ist.

Während im Zusammenhang mit Alter und Depression moderate Belastungsformen und -intensitäten untersucht wurden, befasst sich die vorgestellte Untersuchung zur akuten Ermüdung mit einer intensiven muskulären Beanspruchung, die bis zum Langzeitübertraining mit gesundheitsschädigenden Folgen führen kann. Akute Ermüdung, die einem Kurz- und Langzeitübertraining vorausgeht, führt nach bisherigen Erkenntnissen nicht zur Beeinträchtigung exekutiver Funktionen. Da übertrainierte Sportler häufig auch depressive Symptome aufweisen, ist anzunehmen, dass im Verlauf einer Entwicklung von der akuten Ermüdung über das Kurzzeit- zum Langzeitübertraining exekutive Funktionen zunehmend geschwächt werden. Da die in der Sportmedizin bislang eingesetzten Laborparameter eine Frühdiagnostik des Übertrainingssyndroms nicht ermöglichen, sollte überprüft werden, ob dies über die computerisierte Messung exekutiver Funktionen möglich ist.

Bislang wurde also nachgewiesen, dass exekutive Funktionen vor allem dann durch Kraft-Ausdauerbelastungen gefördert werden, wenn sie aufgrund des Alters oder einer Depression nicht optimal funktionieren. Da die vollständige Entwicklung und damit auch die Ausbildung der Funktionen des exekutiven Systems bis in das Erwachsenenalter andauert, sollte zukünftig auch untersucht werden, ob und wenn ja in welchen Entwicklungsphasen das exekutive System von bestimmten Formen muskulärer Beanspruchung profitieren kann. Da das exekutive System von Kindern und Jugendlichen gleichzeitig mit der Lernleistung sowie mit emotionalen Abläufen wie ag-

gressivem und emphatischem Verhalten und so auch mit dem Temperament Heranwachsender korreliert, sind neurowissenschaftliche Erkenntnisse zu diesem Themenbereich und in dieser Altersgruppe im Besonderen für die Bildungsforschung von Bedeutung. Unter der Voraussetzung, dass über muskuläre Beanspruchung Entwicklungsprozesse des exekutiven Systems und damit auch kognitive Prozesse wie Lernleistungen sowie die emotionale Entwicklung gefördert werden, ließen sich daraus Richtlinien für die Inhalte und die zeitliche Einbettung des Sportunterrichts in den Schultag und für gezielte Bewegungskonzepte in Kindergärten ableiten. Bereits seit einigen Jahren wird auf Grundlage neurowissenschaftlicher Erkenntnisse zur körperlichen Aktivität und kognitiven Prozessen ein Umdenken der Schulen gefordert (Ameri 2001). Dabei müssen vor allem Bildungspolitiker ebenso wie Schulleiter, Lehrer und Eltern den Sportunterricht verstärkt fördern. Auch die Bewegungsneurowissenschaft sollte dazu in den kommenden Jahren ihren Beitrag leisten. Sie sollte ebenfalls verstärkt das Zusammenwirken von körperlicher Aktivität, von exekutiven und weiteren kognitiven, aber auch von emotionalen und sozialen Funktionen während der Gehirnentwicklung untersuchen: „Ein riesiges unbearbeitetes Forschungsfeld bedarf der weiteren Bearbeitung“ (Hollmann u. Strüder 2001, 26).

6 Literatur

- Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H (2004). Walking and dementia in physical capable elderly men. *The Journal of the American Medical Association* 292: 1447-1453
- Acworth I, Nicholass J, Morgan B, Newsholme EA (1986). Effect of sustained exercise on concentrations of plasma aromatic and branched-chain amino acids and brain amines. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 137: 149-153
- Adlard PA, Cotman CW (2004). Voluntary exercise protects against stress-induced decreases in brain-derived neurotrophic factor protein expression. *Neuroscience* 124: 985-992
- Ameri A (2001). Neue Nervenzellen in alten Gehirnen. Eine mögliche Rolle bei Reparatur- und Lernprozessen. *Extracta Psychiatrica / Neurologica* 1/2: 12-16
- Anderson IM, Clark L, Elliott R, Kulkarni B, Williams SR, Deakin JF (2002). 5-HT(2C) receptor activation by m-chlorophenylpiperazine detected in humans with fMRI. *Neuroreport* 13: 1547-1551
- Andreasen N (2002). *Brave New Brain. Geist Gehirn Genom*. Berlin: Springer
- Andrés P (2003). Frontal cortex as the central executive of working memory: time to revise our view. *Cortex* 39: 871-895
- Ashby FG, Isen AM, Turken AU (1999). A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychological Review* 106: 529-550
- Babiyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, Craighead E, Baldewicz TT, Krishnan KR (2000). Exercise treatment for major depression: Maintenance of therapeutic benefit at 10 month. *Psychosomatic Medicine* 62: 633-638
- Baddeley AD (1986). *Working memory*. Oxford: Clarendon
- Baddeley AD (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* 4: 417-423
- Baddeley A, Della Salla S (2003). Working memory and executive control. In: Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (Hrsg). *The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions (9-21)*. Oxford: Oxford University Press

- Badgaiyan RD (2000). Executive control, willed actions, and nonconscious processing. *Human Brain Mapping* 9: 38-41
- Banich MT, Milham MP, Atchley RA, Cohen NJ, Webb A, Wszalek T, Kramer AF, Liang Z, Barad V, Gullett D, Shah C, Brown C (2000). Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional 'set': evidence from fMRI. *Cognitive Brain Research* 10: 1-9
- Barchas JD, Freedman DX (1963). Brain amines: Response to physiological stress. *Biochemical Pharmacology* 12: 1232-1235
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (2001). *Neuroscience. Exploring the Brain*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins
- Biringer E, Lundervold A, Stordal K, Mykletun A, Egeland J, Bottlender R, L, A (2005). Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* [Epub]
- Bloom FE, Fischer BA, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, Zigmond MJ (1999). Fundamentals of neuroscience. In: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR (Hrsg). *Fundamental neuroscience (3-8)*. San Diego: Academic Press
- Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano MA, Forman LM, Appelbaum M, Doraiswamy PM, Krishnan KR (1999). Effects of exercise training on older patients with major depression. *Archives of Internal Medicine* 159: 2349-2356
- Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* 402: 179-181
- Braver TS, Cohen JD (2000). On the control of control. The role of dopamine in regulating prefrontal function and working memory. In: Monsell S, Driver J (Hrsg). *Control of cognitive processes (713-737)*. Cambridge: The Mit Press
- Brisswalter J, Collardeau M, René A (2002). Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance. *Sports Medicine* 32:555-566

- Brocki KC, Bohlin G (2004). Executive functions in children aged 6 to 13: A dimensional and developmental study. *Developmental Neuropsychology* 26: 571-593
- Broocks A (2000). *Körperliche Aktivität und psychische Gesundheit*. Darmstadt: Steinkopff
- Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA (2002). Exercise and the treatment of clinical depression in adults: recent findings and future directions. *Sports Medicine* 32: 741-760
- Buchner A, Brandt M (2002). Gedächtniskonzeptionen und Wissensrepräsentationen. In: Müsseler J, Prinz W (Hrsg). *Allgemeine Psychologie* (495-543). Heidelberg: Spektrum
- Bull R, Scerif G (2001). Executive functioning as a predictor of children's mathematics ability: Inhibition, switching, and working memory. *Developmental Neuropsychology* 19: 273-293
- Bunge SA, Klingberg T, Jacobsen RB, Gabrieli JDE (2000). A resource model of the neural basis of executive working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97: 3573-3578
- Burgess PW, Veitch E, de Lacy Costello A, Shallice T (2000). The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia* 38: 848-863
- Bush G, Luu P, Posner MI (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 4: 215-222
- Cabeza R, Nyberg L (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience* 12: 1-47
- Carlson SM (2003). *Executive Function in Context: Developmental, Measurement, Theory, and Experience*. *Monographs of the Society for Research in Child Development* 68: 138-151
- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280: 747-749
- Casey BJ, Thomas KM, Welsh TF, Badgaiyan RD, Eccard CH, Jennings JR, Crone EA (2000). Dissociation of response conflict, attentional selection, and expect-

- tancy with functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97: 8728-8733
- Castro JM, Duncan G (1985). Operantly conditioned running: Effects on brain catecholamine concentrations and receptor densities in the rat. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 23: 495-500
- Chaouloff F (1997). Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Medicine and sciences in sports and exercise* 29: 58-62
- Chaouloff F, Elghozi JL, Guezennec Y, Laude D (1985). Effects of conditioned running on plasma, liver and brain tryptophan and on brain 5-hydroxytryptamine metabolism of the rat. *British Journal of Pharmacology* 86: 33-41
- Chaouloff F, Kennett GA, Serrurier B, Merino D, Curzon G (1986). Amino acid analysis demonstrates that increased plasma free tryptophan causes the increase of brain tryptophan during exercise in the rat. *Journal of Neurochemistry* 46: 1647-1650
- Cohen JD, McWhinney B (1993). PsyScope: a new interactive environment for designing psychology experiments. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers* 25: 257-271
- Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF (2003). Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *Journal of Gerontology* 58A: 176-180
- Colcombe S, Kramer AF (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological Science* 14: 125-130
- Cotman CW, Berchtold NC (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences* 25: 295-301
- Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K (2002). Depression: perspective from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology* 53: 545-574
- Degl'Innocenti A, Agren H, Backman L (1998). Executive deficits in major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 97: 182-188
- Degl'Innocenti A, Agren H, Zachrisson O, Backman L (1999). The influence of prolactin response to d-fenfluramine on executive functioning in major depression. *Biological Psychiatry* 46: 512-517

- D'Esposito M, Postle BR, Rypma B (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Experimental Brain Research* 133:3-11
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118: 279-306
- Diamond A (1990). The development and neural bases of memory functions as indexed by the AB and delayed response tasks in human infants and infant monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences* 608: 267-312
- Diamond A (2001). A model system for studying the role of dopamine in the prefrontal cortex during early development in humans: early and continuously treated phenylketonuria. In: Nelson CA, Luciana M (Hrsg). *Handbook of developmental cognitive neuroscience* (433-472). Cambridge: The Mit Press
- Diamond A (2003). Evidence for the importance of dopamine for prefrontal cortex functions early in life. In: Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (Hrsg). *The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions* (144-164). Oxford: Oxford University Press
- Diamond A, Briand L, Fossella J, Gehlbach L (2004). Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *American Journal of Psychiatry* 161: 125-132
- DiGirolamo GJ, Kramer AF, Barad V, Cepeda NJ, Weissman DH, Milham MP, Wszalek TM, Cohen NJ, Banich MT, Webb A (2001). General and task-specific frontal lobe recruitment in older adults during executive processes: a fMRI investigation of task-switching. *Neuroreport* 12: 2065-2071
- Dimeo F, Bauer M, Varahram I, Poest G, Halter U (2001). Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study. *British Journal of Sports Medicine* 35: 114-115
- Dove A, Pollmann S, Schubert T, Wiggins CJ, von Cramon DY (2000). Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Cognitive Brain Research* 9: 103-109
- Eliot L (2002). *Was geht da drinnen vor? Die Gehirnentwicklung in den ersten fünf Lebensjahren*. Berlin: Berlin

- Elliott R (1998). The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences* 2: 447-454
- Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES (1996). Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine* 26: 975-989
- Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine* 4:1313-1317
- Flynn MG, Pizza FX, Boone JB Jr, Andres FF, Michaud TA, Rodriguez-Zayas Jr (1994). Indices of training during competitive running and swimming seasons. *International Journal of Sports Medicine* 15: 21-26
- Fry AD, Kraemer WJ (1997). Resistance exercise overtraining and overreaching. Neuroendocrine response. *Sports Medicine* 23:106-129
- Fry AC, Kraemer WJ, van Borselen F (1993). Endocrine responses to short-term intensity-specific resistance exercise overtraining [abstract]. *The Journal of Strength and Conditioning Research* 7: 179
- Garza AA, Ha TG, Garcia C, Chen MJ, Russo-Neustadt AA (2004). Exercise, antidepressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 77: 209-220
- Geiger L (1996). *Ausdauertraining*. München: Copress
- George MS, Ketter TA, Parekh PI, Rosinsky N, Ring HA, Pazzaglia PJ, Marangell LB, Callahan Am, Post RM (1997). Blunted left cingulate activation in mood disorder subjects during a response interference task (the Stroop). *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 9: 55-63
- Ghez C, Gordon J (1996). Willkürmotorik. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Hrsg). *Neurowissenschaften. Eine Einführung* (541-562). Heidelberg: Spektrum
- Glickstein SB, Hof PR, Schmauss C (2002). Mice lacking dopamine D2 and D3 receptors have spatial working memory deficits. *Journal of Neuroscience* 22: 5619-5629

- Goldberg S, Smith GS, Barnes A, Ma Y, Kramer E, Robeson K, Kirshner M, Pollock BG, Eidelberg D (2004). Serotonin modulation of cerebral glucose metabolism in normal aging. *Neurobiology of Aging* 25: 167-174
- Goldman-Rakic PS (2003). The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. In: Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (Hrsg). *The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions* (87-102). Oxford: Oxford University Press
- Goschke T (2002). Volition und kognitive Kontrolle. In: Müsseler J, Prinz W (Hrsg). *Allgemeine Psychologie* (271-335). Heidelberg: Spektrum
- Halson SL, Jeukendrup (2004). Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research. *Sports Medicine* 34: 967-981
- Hanson KL, Luciana M (2004). Neurocognitive function in users of MDMA: the importance of clinically significant patterns of use. *Psychological Medicine* 34: 229-246
- Herholz K, Buskies B, Rist M, Pawlik G, Hollmann W, Heiss WK (1987). Regional cerebral blood flow in man at rest and during exercise. *Journal of Neurology* 234: 9
- Hillman CH, Snook EM, Jerome GJ (2003). Acute cardiovascular exercise and executive control function. *International Journal of Psychophysiology* 48: 307-314
- Hollmann W, Löllgen H (2002). Bedeutung der körperlichen Aktivität für kardiale und zerebrale Funktionen. *Deutsches Ärzteblatt* 99: C1077-C1079
- Hollmann W, Strüder HK (2001). Gehirn, Geist, Psyche und körperliche Aktivität. In: Nitsch JR, Allmer H (Hrsg). *Denken - Sprechen – Bewegen* (13-27). Köln: bps
- Hooper SL, Mackinnon LT, Howard A, Gordon RD, Bachmann AW (1995). Markers for overtraining and recovery. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 27: 106-12
- Hüther G, Rüter E (2000). *Das serotonerge System*. Bremen: UNI-MED
- Jacobs BL, Fornal CA (1999). Activity of serotonergic neurons in behaving animals. *Neuropsychopharmacology* 21: 9-15

- Jessel T (1996). Das Nervensystem. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Hrsg). Neurowissenschaften. Eine Einführung (73-91). Heidelberg: Spektrum
- Kakiuchi T, Nishiyama S, Sato K, Ohba H, Nakanishi S, Tsukada H (2000). Age-related reduction of [¹¹C]MDL100,907 binding to central 5-HT(2A) receptors: PET study in conscious monkey brain. Brain Research 883: 135-142
- Kandel ER (1996a). Gehirn und Verhalten. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Hrsg). Neurowissenschaften. Eine Einführung (5-19). Heidelberg: Spektrum
- Kandel ER (1996b). Neuronen und Verhalten. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Hrsg). Neurowissenschaften. Eine Einführung (21-41). Heidelberg: Spektrum
- Kandel ER (1996c). Transmitterfreisetzung. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Hrsg). Neurowissenschaften. Eine Einführung (275-298). Heidelberg: Spektrum
- Kandel ER (1996d). Sprache. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Hrsg). Neurowissenschaften. Eine Einführung (647-665). Heidelberg: Spektrum
- Kandel ER, Kupferman I (1996). Emotionale Zustände. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Hrsg). Neurowissenschaften. Eine Einführung (606-624). Heidelberg: Spektrum
- Kandel ER, Siegelbaum S (1996). Einführung in die synaptische Übertragung. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Hrsg). Neurowissenschaften. Eine Einführung (189-202). Heidelberg: Spektrum
- Karr M, Kubesch S (2004). Sporttherapie in der Psychiatrie. In: Hüter-Becker A, Dölken M (Hrsg). Physiotherapie in der Psychiatrie (100-117). Stuttgart: Georg Thieme
- Kemperman G, Kuhn HG, Gage FH (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. Nature 386: 493-495
- Kiefer M (2002). Bewusstsein. In: Müsseler J, Prinz W (Hrsg). Allgemeine Psychologie (179-222). Heidelberg: Spektrum
- Kiefer M, Marzinzik F, Weisbrod M, Scherg M, Spitzer M (1998). The time course of brain activations during response inhibition: evidence from event-related potentials in a go/no go task. Neuroreport 9: 765-770

- Kim YP, Kim HB, Jang MH, Lim BV, Kim YJ, Kim H, Kim SS, Kim EH, Kim CJ (2003). Magnitude- and time-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats. *International Journal of Sports Medicine* 24: 114-117
- Kim YP, Kim HB, Shin MS, Chang HK, Jang MH, Shin MC, Lee SJ, Lee HH, Yoon JH, Jeong IG, Kim CJ (2004). Age-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats. *Neuroscience Letters* 255: 152-154
- Knutson B, Wolkowitz OM, Cole SW, Chan T, Moore EA, Johnson RC, Terpstra J, Turner RA, Reus VI (2002). Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. In: Cacioppo JT, Berntson GG, Adolphs R, Carter CS, Davidson RJ, McClintock MK, McEwen BS, Meaney MJ, Schacter DL, Sternberg EM, Suomi SS, Taylor SE (Hrsg). *Foundations in social neuroscience* (1059-1069). Cambridge: The Mit Press
- Kraemer W, Fleck S, Callister, Dudley, Maresh, Marchitelli L, Cruthirds, Murray, Falkel (1989). Training responses of plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin and cortisol. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 21: 146-153
- Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, Chason J, Vakil E, Bardell L, Boileau RA, Colcombe A (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature* 400: 418-419
- Kubesch S (2004). Das bewegte Gehirn – an der Schnittstelle von Sport und Neurowissenschaft. *Sportwissenschaft* 34: 135-144
- Kubesch S, Bretschneider V, Freudenmann R, Weidenhammer N, Lehmann M, Spitzer M, Grön G (2003). Aerobic endurance exercise improves executive functions in depressed patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 1005-1012.
- Kubesch S, Spitzer M (1999). Sich laufend wohlfühlen: Aerobes Ausdauertraining bei psychisch Kranken. *Nervenheilkunde* 18:363-370
- Kupfermann I (1996). Cortex und Kognition. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Hrsg). *Neurowissenschaften. Eine Einführung* (353-369). Heidelberg: Spektrum

- Kupfermann I, Schwartz J (1996). Motivation. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Hrsg). Neurowissenschaften. Eine Einführung (625-641). Heidelberg: Spektrum
- Lee IM, Paffenbarger RS Jr, Hennekens CH (1997). Physical activity, physical fitness and longevity. *Aging Clinical and Experimental Research* 9: 2-11
- Lehmann M, Foster C, Gastmann U, Keizer H, Steinacker JM (1999). Overload performance incompetence, and regeneration in sport. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers
- Lehmann M, Steinacker JM, Gastmann U (1998). Vom Übertraining zur Leistungsminderung oder Superkompensation. *Sportorthopädie – Sporttraumatologie* 14:181-185
- LeMarquand DG, Pihl RO, Young SN, Tremblay RE, Seguin JR, Palmour RM, Benkelfat C (1998). Tryptophan depletion, executive functions, and disinhibition in aggressive, adolescent males. *Neuropsychopharmacology* 19: 333-341
- Leung HC, Skudlarski P, Gatenby JC, Peterson BS, Gore JC (2000). An event-related functional MRI study of the stroop color word interference task. *Cerebral Cortex* 10:552-560
- Levy R, Goldman-Rakic PS (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research* 133: 23-32
- Liddle PF, Kiehl KA, Smith AM (2001). Event-related fMRI of response inhibition. *Human Brain Mapping* 12: 100-109
- Logan GD (2000). Executive precessing. *Psychological Research* 63: 211
- Mather AS, Rodriguez C, Guthrie MF, McHarg AM, Reid IC, McMurdo ME (2002). Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry* 180: 411-415
- Mayberg HS (1997). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 9: 471-481
- Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial

- changes and relationship to clinical response. *Biological Psychiatry* 48: 830-843
- McDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288: 1835-1838
- McEwen BS (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Annual Review of Neuroscience* 22: 105-122
- McNair DM, Lorr M, Droppelman LF (1971). *Manual for the Profile of Mood States*. San Diego: Educational and Industrial Testing Services
- Meeusen R, De Meirleir K (1995). Exercise and brain neurotransmission. *Sports Medicine* 20: 160-188
- Meeusen R, Kubesch S, Roelands B, Freudenmann R, De Schutter G, Buyse L, Spitzer M, Grön G (2005). Effects of exercise induced acute fatigue and hormone response on executive functions in army recruits (Publikation in Vorbereitung)
- Meeusen R, Piacentini MF, Busschaert B, Buyse L, De Schutter G, Stray-Gundersen J (2004). Hormonal responses in athletes: the use of a two bout exercise protocol to detect subtle differences in (over)training status. *European Journal of Applied Physiology* 91: 140-146
- Meeusen R, Piacentini MF, Kempenaers F, Busschaert B, De Schutter G, Buyse L, De Meirleir K (2001). Neurotransmitter im Gehirn während körperlicher Belastung. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 52: 361-368
- Meyendorf R, Kabaza H (2001). *Depressionen und Angst*. Baierbrunn: Wort & Bild
- Miller EK (2000). The neural basis of top-down control of visual attention in the prefrontal cortex. In: Monsell S, Driver J (Hrsg). *Control of cognitive processes* (511-534). Cambridge: The Mit Press
- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology* 41: 49-100

- MohanKumar SM, MohanKumar PS (2004). Aging alters norepinephrine release in the medial preoptic area in response to steroid priming in ovariectomized rats. *Brain Research* 1023: 24-30
- Monsell S, Driver J (2000). Banishing the control homunculus. In: Monsell S, Driver J (Hrsg). *Control of cognitive processes* (3-32). Cambridge: The Mit Press
- Morgan ME, Yamamoto BK, Freed CR (1984). Unilateral activation of caudate tyrosine hydroxylase during voluntary circling behavior. *Journal of Neurochemistry* 43: 737-741
- Murphy FC, Smith KA, Cowen PJ, Robbins TW, Sahakian BJ (2002). The effects of tryptophan depletion on cognitive and affective processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 163: 42-53
- Nelson R (2005). Exercise could prevent cerebral changes associated with AD. *Lancet Neurology* 4: 275
- Newcomer JW, Selke G, Melson AK, Hershey T, Craft S, Richards K, Alderson AL (1999). Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Archives of General Psychiatry* 56: 527-533
- Niculescu AB (2005). Genomic studies of mood disorders – the brain as a muscle? *Genome Biology* 6:215.
- OECD (2004). *Health Data 2004, Comparative Analysis of 29 Countries*, Paris: OECD
- Opstad PK (1995). Medical consequences in young men of prolonged physical stress with sleep and energy deficiency. *Norwegian Defense Research Establishment, NDRE/Publications 05586, 19960227, 149: 1-177*
- Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87: 256-259
- Parnpiansil P, Jutapakdeegul N, Chentanez T, Kotchabhakdi N (2003). Exercise during pregnancy increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor mRNA expression and spatial learning in neonatal rat pup. *Neuroscience Letters* 352: 45-48

- Pashler H (2000). Task Switching and Multitask Performance. In: Monsell S, Driver J (Hrsg). Control of cognitive processes (277-307). Cambridge: The Mit Press
- Paus T (2001). Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drive and cognition interface. *Nature Reviews Neuroscience* 2: 417-424
- Petrides M (2003). Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. In: Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (Hrsg). The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions (103-116). Oxford: Oxford University Press
- Piacentini MF, Clinckers R, Meeusen R, Sarre S, Ebinger G, Michotte Y (2003). Effect of bupropion on hippocampal neurotransmitters and on peripheral hormonal concentrations in the rat. *Journal of Applied Physiology* 95: 652-656
- Post RM, Kotin J, Goodwin FK, Gordon EK (1973). Psychomotor activity and cerebrospinal fluid amine metabolites in affective illness. *American Journal of Psychiatry* 130: 67-72
- Rafal R, Gershberg F, Egly R, Ivry R, Kingstone A, Ro T (1996). Response channel activation and the lateral prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 34: 1197-1202
- Rakic P (2001). Neurobiology. Neurocreationism – making new cortical maps. *Science* 294: 1011-1012
- Rapoport SI, Schapiro MB, May C (2005). Reduced brain delivery of homovanillic acid to cerebrospinal fluid during human aging. *Archives of Neurology* 61: 1721-1724
- Rapport LJ, Van Voorhis A, Tzelepis A, Friedman SR (2001). Executive functioning in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *The Clinical Neuropsychologist* 15: 479-491
- Richards JE (2001). Attention in young infants: A developmental psychophysiological perspective. In: Nelson CA, Luciana M (Hrsg). Handbook of developmental cognitive neuroscience (321-338). Cambridge: The Mit Press
- Robbins TW (2000). Chemical neuromodulation of frontal-executive functions in humans and other animals. *Experimental Brain Research* 133: 130-138

- Robbins TW (2003). Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. In: Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (Hrsg). The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions (117-130). Oxford: Oxford University Press
- Robbins TW, Rogers RD (2000). Functioning of Frontostriatal Anatomical “Loops” in Mechanisms of Cognitive Control. In: Monsell S, Driver J (Hrsg). Control of cognitive processes (475-509). Cambridge: The Mit Press
- Roberts AC (2003). Introduction. In: Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (Hrsg). The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions (1-5). Oxford: Oxford University Press
- Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (2003). The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions. Oxford: Oxford University Press.
- Roesch-Ely D, Scheffel H, Weiland S, Schwaninger M, Hundemer HP, Kolter T, Weisbrod M (2005). Differential dopaminergic modulation of executive control in healthy subjects. *Psychopharmacology* 178: 420-430
- Rogers MA, Kasai K, Koji M, Fukuda R, Iwanami A, Nakagome K, Fukuda M, Kato N (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research* 50: 1-11
- Rogers RD, Sahakian BJ, Hodges JR, Polkey CE, Kennard C, Robbins TW (1998). Dissociating executive mechanisms of task control following frontal lobe damage and Parkinson’s disease. *Brain* 121: 815-842
- Romanowski W, Grabiec S (1974). The role of serotonin in the mechanism of central fatigue. *Acta Physiologica Polonica* 25: 127-134
- Rothbart MK, Posner MI (2001). Mechanism and variation in the development of attentional networks. In: Nelson CA, Luciana M (Hrsg). *Handbook of developmental cognitive neuroscience* (353-363). Cambridge: The Mit Press
- Rupprecht-Becker T (2004). Psychologie im Sport – eine Tatsache, die nach mehr Beachtung schreit. *Die Zeit*, 30
- Russo-Neustadt AA, Beard RC, Huang YM, Cotman CW (2000). Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived

- neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus. *Neuroscience* 101: 305-312
- Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I (2003). *Diagnostisches und Statistische Manual Psychischer Störungen – Textrevision - DSM-IV-TR*. Göttingen: Hogrefe
- Savic I, Lindstrom P, Gulyas B, Halldin C, Andree B, Farde L (2004). Limbic reductions of 5-HT_{1A} receptor binding in human temporal lobe epilepsy. *Neurology* 62: 1343-1351
- Scharff C, Kirn JR, Grossmann M, Macklis JD, Nottebohm F (2000). Targeted neuronal death affects neuronal replacement and vocal behavior in adult songbirds. *Neuron* 25: 481-429
- Schneider WX, Owen AM, Duncan J (2000). *Executive control and the frontal lobe: Current issues*. Berlin: Springer
- Schwartz J (1996). Neurotransmitter. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Hrsg). *Neurowissenschaften. Eine Einführung* (299-313). Heidelberg: Spektrum
- Shallice T, Burgess P (2003). The domain of supervisory processes and the temporal organization of behaviour. In: Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (Hrsg). *The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions* (21-35). Oxford: Oxford University Press
- Smith EF, Jonides J (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283: 1657-1661
- Spitzer M (1996). *Geist im Netz. Modelle für Lernen, Denken und Handeln*. Heidelberg: Spektrum
- Spitzer M (2002). *Lernen. Gehirnforschung und die Schule des Lebens*. Heidelberg: Spektrum
- Stein DG, Brailowsky S, Will B (2000). *Brain-Repair. Das Selbstheilungspotential des Gehirns oder wie das Gehirn sich selbst hilft*. Stuttgart: Georg Thieme
- Steinacker JM, Lehmann M (2002). Clinical findings and mechanisms of stress and recovery in athletes. In: Kellmann M (Hrsg). *Enhancing recovery: Preventing underperformance in athletes* (103-118). Champaign: Human Kinetics

- Südhof TC, Scheller RH (2001): Mechanism and regulation of neurotransmitter release. In: Cowan M, Südhof TC, Stevens CF (Hrsg). Synapses (178-215). Baltimore: The John Hopkins University Press
- Trepel M (2004). Neuroanatomie. Struktur und Funktion. München: Urban & Fischer
- Unger J, Spitzer M (2000). Bildung neuer Nervenzellen in alten Gehirnen? Ein kritischer Überblick über das Problem der postnatalen Neurogenese. Nervenheilkunde 2: 65-68
- Urhausen A, Gabriel HH, Kindermann W (1998). Impaired pituitary response to exhaustive exercise in overtrained endurance athletes. Medicine and Science in Sports and Exercise 30: 407-414
- Urhausen A, Kindermann W (2002). Diagnosis of overtraining. What tools do we have? Sports Medicine 32: 95-102
- van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH (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: 13427-13431
- Varnas K, Thomas DR, Tupala E, Tiihonen J, Hall H (2004). Distribution of 5-HT₇ receptors in the human brain: a preliminary autoradiographic study using [³H]SB-269970. Neuroscience Letters 367: 313-316
- Weicker H, Strüder HK (2001). Influence of exercise on serotonergic neuromodulation in the brain. Amino Acids 20: 35-47
- Westergaard GC, Suomi SJ, Higley JD, Mehlman PT (2002). In: Cacioppo JT, Berntson GG, Adolphs R, Carter CS, Davidson RJ, McClintock MK, McEwen BS, Meaney MJ, Schacter DL, Sternberg EM, Suomi SS, Taylor SE (Hrsg). Foundations in social neuroscience (979-998). Cambridge: The Mit Press
- Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F (2004). Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. The Journal of the American Medical Association 292: 1454-1461
- Wise SP, Murray EA, Gerfen CR (1996). The frontal cortex-basal ganglia system in primates. Critical Reviews in Neurobiology 10: 317-356

- Wright I, Waterman M, Prescott H, Murdoch-Eaton D (2003). A new Stroop-like measure of inhibitory function development: typical development trends. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 44: 561-575
- Zelazo PD, Craik FIM, Booth L (2004). Executive function across the life span. *Acta Psychologica* 115: 167-183
- Zelazo PD, Müller U, Frye D, Marcovitch S (2003). The development of executive function. *Monographs of the Society for Research in Child Development* 68: 1-27
- Zerssen D, von Koeller DM (1976) Die Befindlichkeits-Skala. Parallelförmige Bf-S und Bf-S'. Weinheim: Beltz-Test