

Körperliche Aktivität fördert Gehirngesundheit und -leistungsfähigkeit*

Übersicht und eigene Befunde

W. Hollmann¹, H. K. Strüder², C. V. M. Tagarakis¹

¹Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin, ²Institut für Individualsport, Deutsche Sporthochschule Köln

Schlüsselwörter

Körperliche Aktivität, Gehirngesundheit und -leistungsfähigkeit

Zusammenfassung

Die heutigen bildgebenden und biochemischen Möglichkeiten erlauben Einblicke in hämodynamische und metabolische Reaktionen des menschlichen Gehirns bei dosierter Arbeit sowie vor und nach körperlichem Training. Dieses neue interdisziplinäre Forschungsgebiet nennen wir »Bewegungs-Neurowissenschaft«. Körperliche Aktivität beeinflusst offenbar positiv kognitive Gehirnfunktionen und altersbedingte Rückbildungserscheinungen. Dabei dürfte die zusätzliche regionale Gehirndurchblutung in Verbindung mit dynamischer Arbeit eine vermehrte Produktion von Nervenwachstumsfaktoren auslösen (brain derived neurotrophic factor = BDNF, IGF-1, u.a.). Hierdurch wird körperliche Bewegung zu einem stimulativen Faktor für Synapsen- und Spinebildung sowie für die Neurogenese. Veränderungen im metabolischen Geschehen des menschlichen Gehirns bei dosierter körperlicher Arbeit spielen hierbei ebenso eine Rolle wie endogene opioide Peptide, der Aminosäuretransport an der Blut-Hirn-Schranke und Neurotransmitterbeeinflussungen. Körperliche Bewegung mobilisiert auch Genexpressionen mit Auswirkungen auf die Gehirnplastizität. Es wird daher aus gesundheitlichen und leistungsbezogenen Gründen Beanspruchung auf allgemeine aerobe dynamische Ausdauer sowie auf Koordination für Gehirnstrukturen, Gehirnleistungsfähigkeit und Gehirngesundheit ebenso empfohlen, wie es seit Jahrzehnten für das cardio-pulmonal-metabolische System geschieht.

Keywords

Physical activity, brain health and performance

Summary

Modern visual and biochemical methods enable an insight into the brain hemodynamic and metabolic responses during acute physical work as well as before and after chronic exercise training. We call this new interdisciplinary area "Exercise-Neuroscience". Obviously, physical activity has a positive influence on cognitive brain functions and age-related degeneration processes. In this context, increased regional cerebral blood flow during dynamic work probably induces an increase in production of nerve growth factors (brain derived neurotrophic factor = BDNF, IGF-1, etc.). Thus, physical exercise is a stimulus for the formation of synapses and spines as well as for neurogenesis. Metabolic changes in the human brain during physical work play a key role in these processes just like alterations in endogenous peptides, amino acid transport through the blood-brain barrier and affected neurotransmitters. Exercise also induces gene expression, thereby affecting brain plasticity. Consequently, in order to attain a better quality of health and performance capacity it could be recommended the engagement in general aerobic dynamic endurance and coordination exercise training. It can be suggested that this can improve brain structure, brain performance capacity, and brain health – just like it has been documented for the cardio-pulmonary-metabolic system many decades ago.

Physical activity improves brain health and performance – survey and own findings

Nervenheilkunde 2003; 22: ■–■

(2, 9, 10, 11, 16, 30, 35, 36, 44, 48, 49, 57, 59, 61, 68, 69, 71, 77). Bis vor eineinhalb Jahrzehnten war jedoch wenig bekannt über den akuten und chronischen Einfluss der unterschiedlichen motorischen Beanspruchungsformen Koordination, Flexibilität, Kraft, Schnelligkeit und Ausdauer auf das Gehirn. Die Anwendung von Untersuchungstechniken wie Positronen-Emissionstomographie (PET) und funktionale Magnetresonanztomographie (fMRT) u.a. erlaubten hämodynamische und metabolische Einblicke in das Gehirn in Verbindung mit körperlicher Aktivität. Für die interdisziplinäre Forschung ergab sich damit ein neues Zielgebiet von faszinierender Bedeutung. Wir bezeichnen es als »**Bewegungs-Neurowissenschaft**« (36).

Die Anwendung der motorischen Hauptbeanspruchungsformen führt zu unterschiedlichen, teilweise sogar konträren Auswirkungen akuter und chronischer Form im menschlichen Organismus. »Koordination« beinhaltet das Zusammenwirken von Zentralnervensystem und Skelettmuskulatur innerhalb eines gezielten Bewegungsablaufes. Hier steht also das Zentralnervensystem (ZNS) im Mittelpunkt. »Statische Kraft« als Grundform aller Kraftarten beinhaltet diejenige Muskelspannung, welche willkürlich in einer gegebenen Position gegen einen fixierten Widerstand entfaltet werden kann. Hier stehen die Skelettmuskelfasern im Vordergrund. »Allgemeine aerobe dynamische Ausdauer« stellt dynamische Beanspruchung unter Einsatz von mehr als mindestens 1/6 der gesamten Skelettmuskulatur dar über eine Zeitspan-

Die physiologische und klinische positive Bedeutung von körperlicher Aktivität für Prävention, Therapie und Rehabilitation stellt heute ein gesichertes Wissen dar (Übersicht bei Hollmann u. Hettinger 2000 [35]). Das betrifft vor allem die koronare Herzkrankheit, pe-

riphäre arterielle Durchblutungsstörungen, das metabolische Syndrom mit seinen Teilfaktoren Diabetes mellitus, Hypertonie, Adipositas. Auch positive Auswirkungen auf Stimmung und Gemütsverfassung wurden in Verbindung mit den möglichen biochemischen Wegen vielfach beschrieben

* Herrn Prof. Dr. h. c. Berthold Beitz, Förderer der Hirnforschung, zu seinem 90. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet.

ne von mindestens 5 Minuten mit einer Belastungsintensität unterhalb von 70% der individuellen Höchstleistungsfähigkeit. Bei dieser Betätigungsform sind Herz, Kreislauf, Atmung, Stoffwechsel und hormonell-nervale Steuerung entscheidend.

Neben der aeroben existiert eine anaerobe Ausdauer. Dabei handelt es sich um Belastungsintensitäten von mehr als 70% der individuellen Höchstleistungsfähigkeit. Anaerobe Stoffwechselmechanismen wie die Milchsäurebildung (Laktat) spielen jetzt eine leistungslimitierende Rolle. Die gesundheitlich positiven Auswirkungen von körperlicher Aktivität beziehen sich aus der Sicht der inneren Medizin vornehmlich auf allgemeine aerobe dynamische Ausdauer.

Das menschliche Gehirn kennt zwei kritische Zeitperioden: das frühkindliche und das höhere Alter. Im ersteren Sektor werden im Überschuss vorhandene Neurone abgebaut und eine lebensangepasste Synapsenstrukturierung vorgenommen. Der letztere Sektor beginnt in einem mittleren Lebensalter mit zunehmenden neurodegenerativen Veränderungen bis hin zur Möglichkeit der Alzheimerschen Erkrankung. Zahlreiche Studien im vergangenen Jahrzehnt belegten dabei eine hervorragende Bedeutung von körperlicher Aktivität im Hinblick auf den Gesundheitszustand und

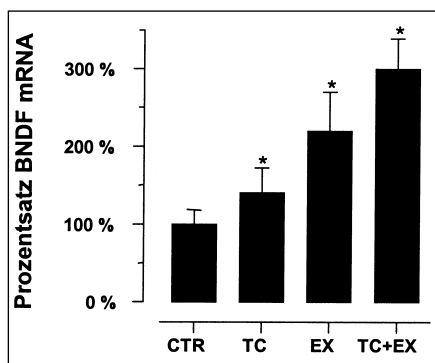


Abb. 1 Einfluss von körperlicher Aktivität sowie von antidepressiver Medikation auf den BDNF-mRNA-Gehalt bei der Ratte. Gesamt-BDNF-mRNA-Spiegel im dentalen Gyrus des Hippocampus nach einwöchiger Behandlung mit einem Antidepressivum (TC), Lauftraining (EX), Kombination von Lauftraining mit einem Antidepressivum (TC + EX) im Vergleich zu Kontrolltieren (CTR). Die Kombination von körperlicher Aktivität mit Medikament ist am weitesten wirkungsvollsten (17).

die Funktionsfähigkeit des Gehirns. Wir sehen heute eine qualitativ und quantitativ geeignete körperliche Aktivität für das Gehirn als genauso bedeutsam an wie z.B. für das Herz-Kreislaufsystem (33, 39). Die am Menschen erhobenen Befunde werden weitgehend durch die makroskopischen und mikroskopischen Ergebnisse von Tierexperimenten gestützt. So kann heute als gesichert angesehen werden, dass körperliches Training die Gehirnvaskularisierung verbessert (7, 41), die Spineproduktion, Synapsenbildung und Neurogenese fördert, die Widerstandsfähigkeit von Neuronen erhöht und kognitive Funktionen verbessert (5–8, 10–17, 29, 44, 52, 53, 54, 57, 59–61, 63, 64, 70, 73–79). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kognitiven Störungen und Demenz sinkt in Verbindung mit körperlichem Training.

Körperliche Aktivität, regionale Gehirndurchblutung, regionaler Glukosestoffwechsel, neurotrophe Faktoren

Lange Zeit galt die Regel, dass die autonome Regulation der Gehirndurchblutung keine Modifikation durch körperliche Tätigkeit zulassen würde. In unseren Fahrradergometeruntersuchungen mit 25 Watt und 100 Watt beobachteten wir jedoch signifikante bis hoch signifikante regionale Durchblutungssteigerungen von örtlich unterschiedlicher Intensität (38). Gleichzeitig erfolgte in zahlreichen Gehirnabschnitten eine Verminderung des regionalen Glukosestoffwechsels bei einer signifikanten Erhöhung im okzipitalen Bereich.

Wir stellten die Hypothese auf, dass die erhöhte regionale Hirndurchblutung die Aufgabe haben könnte, vermehrt gebildete biochemische Substanzen so kompakt und so schnell wie möglich an periphere Zielorte zu transportieren. Diese Hypothese hat sich bestätigt. So konnte in experimentellen Untersuchungen an Ratten bei Laufbandbelastungen nachgewiesen werden, dass der im Blut befindliche insulinähnliche Wachstumsfaktor (IGF-1) in den ver-

mehrt durchbluteten Regionen verstärkt durch Neurone aufgenommen wird. Diese Neurone vergrößern spontan ihre elektrische Aktivität wie auch die Sensitivität für afferente Stimuli. Das neuronale c-Fos ist bereits 30 Minuten nach Laufbeginn im Zellkern vermehrt. c-Fos, ein Transkriptionsfaktor, dürfte an der Informationsspeicherung beteiligt sein sowie an der Fixierung von Verhaltensengrammen im Frontallappen. Das bei Laufbelastung vermehrt aufgenommene IGF-1 vermittelt offenbar Aktivierungseffekte und verhilft so zu neuroprotektiven Strategien (14).

Schon wenige Tage nach Laufbandbelastung nimmt bei Ratten der gehirnbezogene neurotrophe Faktor (BDNF) und seine mRNA speziell im Hippocampus hochsignifikant zu (14, 15, 54) (Abb. 1). Bei BDNF-mRNA handelt es sich um eine plastische Struktur, die mehr mit kognitiven Funktionen als mit motorischen Aktivitäten verbunden ist. Besonders Neurone im Gyrus dentatus, im Hilus und in der CA3-Region zeigten sich hiervon betroffen. Das galt sowohl für männliche als auch für weibliche Ratten und wurde von vermehrten BDNF-Proteinmengen begleitet. Auch im Zerebellum und Kortex war dieses Symptom zu beobachten (6). Eine deutliche Vermehrung erfuhren auch der Nervenwachstumsfaktor (NGF) und der Fibroblastenwachstumsfaktor 2 (FGF-2) (1, 29).

Wenn körperliche Bewegung die BDNF-Genexpression begünstigt, kann hiervon auch das Lernen profitieren. Der Hippocampus gilt als Organisator des Langzeitgedächtnisses. Bei der Alzheimerschen Erkrankung ist er besonders betroffen (74, 75).

Genügend hohe BDNF-Spiegel im Gehirn sind eine Voraussetzung für den Erhalt neuronaler Funktionen und für Langlebigkeit. Aerobe dynamische Muskelbeanspruchung vergrößert die Expression vom BDNF-Rezeptor-Synapsin 1, von wachstumsbezogenem Protein (GAP-43 mRNA) und von zyklischem ANP/calcium response element binding protein (CREB), einem Transkriptionsfaktor, der als Mediator in der Signal-Transkriptionskopplung von Wachstumsfaktoren dient.

Die experimentell erhobenen Befunde lassen darauf schließen, dass eine Mindest-

menge an neuromuskulärer Aktivität erforderlich ist, um normale Spiegelwerte von BDNF und damit das Potenzial für Neuroplastizität zu sichern.

Die Langzeitpotenzierung (LTP) gilt als synaptisches Analogon zum Lernen und Gedächtnis. Die LTP-Bildung hängt von der Existenz einer genügenden Menge von BDNF ab (72, 76). Letzterem kommt eine zentrale Rolle in der arbeitsbedingten Gehirnplastizität zu. Gleichzeitig besitzt es eine neuroprotektive Bedeutung für das Überleben der Neurone im Hippocampus, Striatum und Septum wie auch als Schutz des Gehirns gegenüber Insulten (13, 29). Trainierte Tiere zeigten ein verbessertes Lernvermögen und eine vergrößerte Widerstandsfähigkeit gegenüber Durchblutungsstörungen.

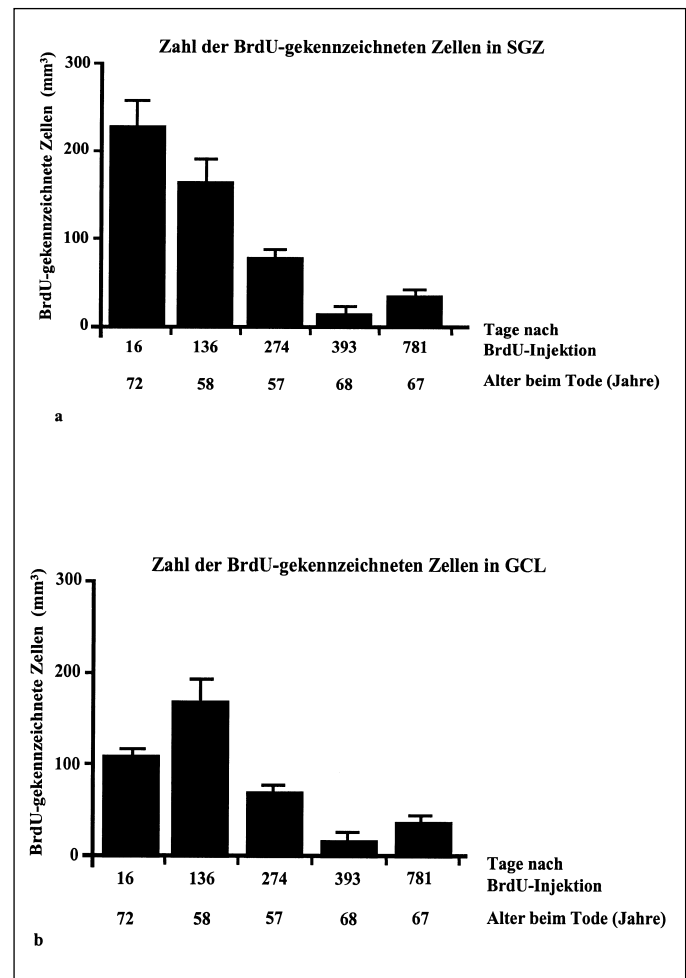
Synapsen- und Neuronen-neubildung in Verbindung mit BDNF

Neben dem BDNF werden auch andere Gene im Gehirn durch körperliche Aktivität beeinflusst. Das mediale Septum, welches cholinerge und GABAerge Beziehungen zum Hippocampus unterhält, ist an der vermehrten Produktion von BDNF in Verbindung mit körperlicher Arbeit beteiligt (15). Ein durch Azetylcholin (ACh) modulierter Mechanismus unterstützt die BDNF-Genexpression im Hippocampus (79). Man darf vermuten, dass diese Aktion ebenfalls einer Regulation durch körperliche Aktivität unterliegt. Eine starke Beteiligung des medialen Septums bei aktivitätsabhängigen Regulationen der BDNF-Genexpression gilt als sicher (15).

Ferner zählt zur BDNF-Gen-Regulation eine monoamin veranlasste Signalgebung. Sie verläuft über die Tyrosinkinase, welche die biologische Wirkung von Neurtrophin-3 (NT-3) über entsprechende Rezeptoren vermittelt. NT-3 reguliert die Proliferation von neuronalen Vorläuferzellen und erhöht das Überleben bestimmter Neuronenpopulationen (62). Antidepressiv wirksame Medikamente, die die Übertra-

Abb. 2

Neu gebildete Zellen im Hippocampus des erwachsenen menschlichen Gehirns. Die Darstellung erfolgte mittels Bromodeoxyuridin (BrdU). Die obere Zahlenreihe unter den Säulen gibt die Tage nach der BrdU-Injektion an, die darunter stehenden Zahlen das Alter im Todesjahr. Die Darstellung betrifft die Dichte der neugebildeten Zellen (a) in der subgranulären Zone (SGZ), (b) in der granulären Zellschicht (GCL). BrdU wurde den Patienten bei Lebzeiten injiziert (n = 5) (25).



gung an monoaminergen Synapsen verstärken, vergrößern auch die BDNF-Genexpression im Hippocampus (59). In Kombination mit körperlicher Bewegung wird dieser Effekt zusätzlich verstärkt. Von besonderer Bedeutung für die BDNF-Genexpression mag das durch Noradrenalin ausgelöste Signalsystem sein (42).

Wie oben erwähnt, stimuliert körperliche Bewegung die Aufnahme von IGF-1 aus dem Blut in das Gehirn. Das betrifft besonders den Hippocampus und das Frontalhirn. Im engen Zusammenhang hiermit nimmt die Anzahl von neugebildeten Neuronen im erwachsenen Hippocampus zu (Abb. 2). Körperliche Bewegung erwies sich als der stärkste Stimulus zur Neuronen-neubildung. Die pharmakologische Unterdrückung von IGF-1-Aufnahme aus

dem Blut blockierte die Neuronen-neubildung weitgehend (13).

Es kann also festgestellt werden, dass körperliche Bewegung mit aerober dynamischer Muskelbeanspruchung die Fähigkeit zur Gehirnplastizität vergrößert und direkt Einfluss nimmt auf Quantität und Qualität von Neuronen oder Synapsen. Neuronale Verbindungen können gestärkt werden, desgleichen ihre Wirksamkeit durch die vergrößerte synaptische Kapazität und die Hinzufügung von neuen Neuronen (13, 14, 22, 50, 78, 79).

Körperperipherie und Gehirnfunktion

In tierexperimentellen Arbeiten der 1980er und 1990er Jahre konnte nachgewiesen werden, dass die Organisation der Hirnrinde ständigen Veränderungen im makroskopischen bis zum mikroskopischen Bereich unterliegt, welche funktionell von der Körperperipherie ausgelöst und zum Teil auch gesteuert werden. Vermehrte bewegungstypische Beanspruchung eines Körperteils löst eine Expansion der zugehörigen Repräsentation in der Hirnrinde aus (21). Langzeitpotenzierung kann Spines innerhalb von Minuten bis Stunden morphologisch verändern und in mehrere Spines aufspalten. Ihre Neubildung und die von Synapsen wie auch das Wachstum von Dendriten und Axonen wird durch die vermehrte periphere Aktivität gefördert. Die zugehörigen Gliazellen intensivieren ihren Stoffwechsel. Es findet eine Angiogenese statt, welche für eine verbesserte Blutversorgung bei gegebenen Beanspruchungen sorgt. Anhaltende neuronale Aktivität in einem bestimmten Gebiet lässt diese Änderungen nicht mehr nur mikroskopisch, sondern auch makroskopisch sichtbar werden. Selbst im Gehirn des Erwachsenen bewirkt die körperliche Bewegung die Anregung zu neuen Neuronen, die sich aus Stammzellen heraus entwickeln. Hierdurch können sogar zerstörte kortiko-thalamische Verbindungen neu aufgebaut werden (12).

Die Körperperipherie besitzt also einen maßgeblichen Einfluss nicht nur auf die Gehirnfunktion, sondern auch auf die Gehirnstrukturen. Wie Elbert et al. (21) zeigen konnten, reichen wenige Trainingstage zur Umorganisation des Kortex aus. Wird mit einer Hand geübt, verändert sich auch die kortikale Repräsentation der anderen. Sie konnte in den entsprechenden Untersuchungen innerhalb weniger Tage um 25 % vermindert werden. Das betreffende inaktivierte Areal beteiligt sich bald an der Informationsverarbeitung benachbarter Gebiete. Diese dringen gewissermaßen in das inaktiv gewordene Areal ein. So ergeben sich nach Amputation parallele Veränderungen der kortikalen Karte bezüglich der

somatosensorischen wie auch der motorischen Hirnrinde (12, 26, 67).

Aus der Körperperipherie wirkt auch Östrogen ein. Das Hormon übt eine schützende Wirkung gegenüber neurodegenerativen Veränderungen aus. Körperliche Arbeit lässt den Östrogenspiegel ansteigen. Untersuchungen von Cotman und Berchtold (14) zeigten, dass vor allem bei Frauen der hirnbezogenen günstige Einfluss von körperlicher Aktivität auf der Gegenwart von Östrogen beruht. Nach einer zweimonatigen Östrogenentziehung verursachte auch körperliche Arbeit keine Zunahme von BDNF-mRNA oder Protein im weiblichen Rattenhippocampus. Wurde hingegen das körperliche Training mit Östrogenzufuhr kombiniert, ergab sich eine stärkere Zunahme von BDNF-Protein (28, 65, 66).

Im Gegensatz zu gut dosiertem körperlichen Training führen Überbelastungen von längerer Dauer zur dendritischen Atrophie und Spinereduktion. Daran dürften Kortikosteroide beteiligt sein. In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass diese Hormone die BDNF-Verfügbarkeit im Hippocampus vermindern (6). Gleichzeitig kann gegebenenfalls eine Atrophie des Hippocampus beobachtet werden. Wird bei Ratten ein mehrwöchiges körperliches Training abrupt beendet, fallen die BDNF-Spiegel unter die Ruheausgangswerte (76). Dieser Befund korreliert offenbar mit jenem depressiven Effekt, der oft bei Hochleistungssportlern zu beobachten ist, wenn z.B. aufgrund einer Verletzung abrupt das Hochleistungstraining abgebrochen werden muss (»Sportentziehungserscheinungen«). Vermutlich stehen auch die Symptome des so genannten Übertrainings mit veränderter Gehirnplastizität im Zusammenhang. Dabei mag angesichts des hierarchischen Aufbaus von Gehirn und Körperfunktionen dem frontalen Kortex eine besondere Bedeutung zukommen (39).

Dreiwöchiges Lauftraining führte im Hippocampus von Ratten sowohl zur Auf- als auch zur Abregulierung zahlreicher Gene (43). Viele von ihnen betreffen die synaptischen Funktionen und Plastizität, indem sie mit Membran-Transportmechanismen und Synapsenwachstum verbunden sind. Man schließt daraus, dass körperliche Akti-

vität einen sehr starken Regulator in der gesamten Gehirnphysiologie darstellt (14).

Körperliche Aktivität beeinflusst Psyche und Depression

Psychischer Stress kann möglicherweise Depressionen auslösen, was vermutlich mit einer Reduktion des BDNF-mRNA-Spiegels im Hippocampus verbunden ist. Die Auswirkungen von mentalem Stress auf kardiovaskuläre und sympathoadrenale Reaktionen können durch aerobe dynamische Arbeit verringert werden (9). Die Kombination von körperlicher Arbeit mit antidepressiv wirksamen Medikamenten löste signifikante Zunahmen der hippocampalen BDNF-mRNA-Spiegel aus, welche durch die körperliche Arbeit weit größer waren als durch die medikamentöse Beeinflussung allein. Welche Faktoren im Einzelnen auf zellulärer Ebene hierfür verantwortlich sein mögen, ist noch unbekannt (71).

Die durch aerobe dynamische Arbeit zu beobachtende positive Beeinflussung der Psyche wie auch speziell einer Depression wird in Verbindung mit der vermehrten Freisetzung von endogenen opioiden Peptiden und von Serotonin diskutiert (2, 8, 19, 25, 33, 36, 39, 43, 45, 49, 55, 59–61, 68, 69). Endogene opioide Peptide beeinflussen in vielfältiger Weise das Synapsengeschehen und die Psyche. 52 verschiedene Peptide dieser Art konnten bisher beschrieben werden (51). In experimentellen Untersuchungen an gesunden männlichen Probanden erfassten wir qualitativ und quantitativ Schmerz- und Stimmungseffekte von Ausdauerbelastungen (38).

Eine weitere Möglichkeit zur vermehrten Serotoninproduktion im limbischen System ist der Anstieg von freiem Tryptophan im Blut bei einer Ergometerbelastung, die länger als 30–45 Minuten dauert. Als Folge resultiert derselbe Mechanismus an der Blut-Hirn-Schranke wie beschrieben. Auch ein durch körperliche Arbeit ausgelöster Anstieg des Noradrenalinspiegels in verschiedenen Gehirnregionen mag stimmungsaufhellend wirken. Ebenso wie bei

Serotonin und Beta-Endorphinen erfolgt hierdurch auch eine Schmerzdämpfung. Das konnte u.a. bei Frauen gezeigt werden, die im Zustand von Wehentätigkeit eine fahrradergometrische Arbeit durchführten (30).

Auch der Neurotransmitter Dopamin spielt im medialen präfrontalen Kortex eine Rolle bei der klinischen Depression. Dopaminreduktion in diesem Gehirnbe- reich verbessert den Zustand. Desipramin entfaltet seine antidepressive Wirkung nicht nur durch die Vergrößerung der präfrontalen Noradrenalin- und Serotonin- neurotransmission, sondern auch durch einen Blockereffekt gegenüber der Dopaminneurotransmission. In experimentellen Rattenuntersuchungen konnte durch Schwimmen eine signifikante Vergröße- rung der präfrontalen Serotoninneuro- transmission ausgelöst werden, verbunden mit einem positiven Verhaltenseffekt. Hin- gegen bewirkte bei diesen Tieren Stufen- klettern eine selektive Vermehrung von präfrontalem Noradrenalin. Auch hiermit reduzierte sich der depressive Zustand (23).

Die genannten Befunde machen es verständlich, dass körperliche Bewegung auch für depressive Patienten angewandt wird. Die belastungsbedingte Stimmungsverbes- serung trifft aber nur für eine Beanspru- chung auf allgemeine aerobe dynamische Ausdauer zu, nicht für statische oder für anaerobe Leistungen (49). Medikamentöse antidepressive Behandlung erreicht etwa nach zwei Wochen ihren maximalen Effekt. Die Kombination von Medikament mit aerober Arbeit lässt jedoch die Wirkung deutlich schneller eintreten (14).

Kognitive Effekte auf das alternde Gehirn durch Bean- spruchung auf allgemeine aerobe dynamische Ausdauer

Etwa mit dem 50. bis 60. Lebensjahr begin- nen altersbedingte Gehirnmodifikation- en. Sie betreffen u.a. den Abbau von Dend- riten und mit ihnen den von Spines. Letz- te-

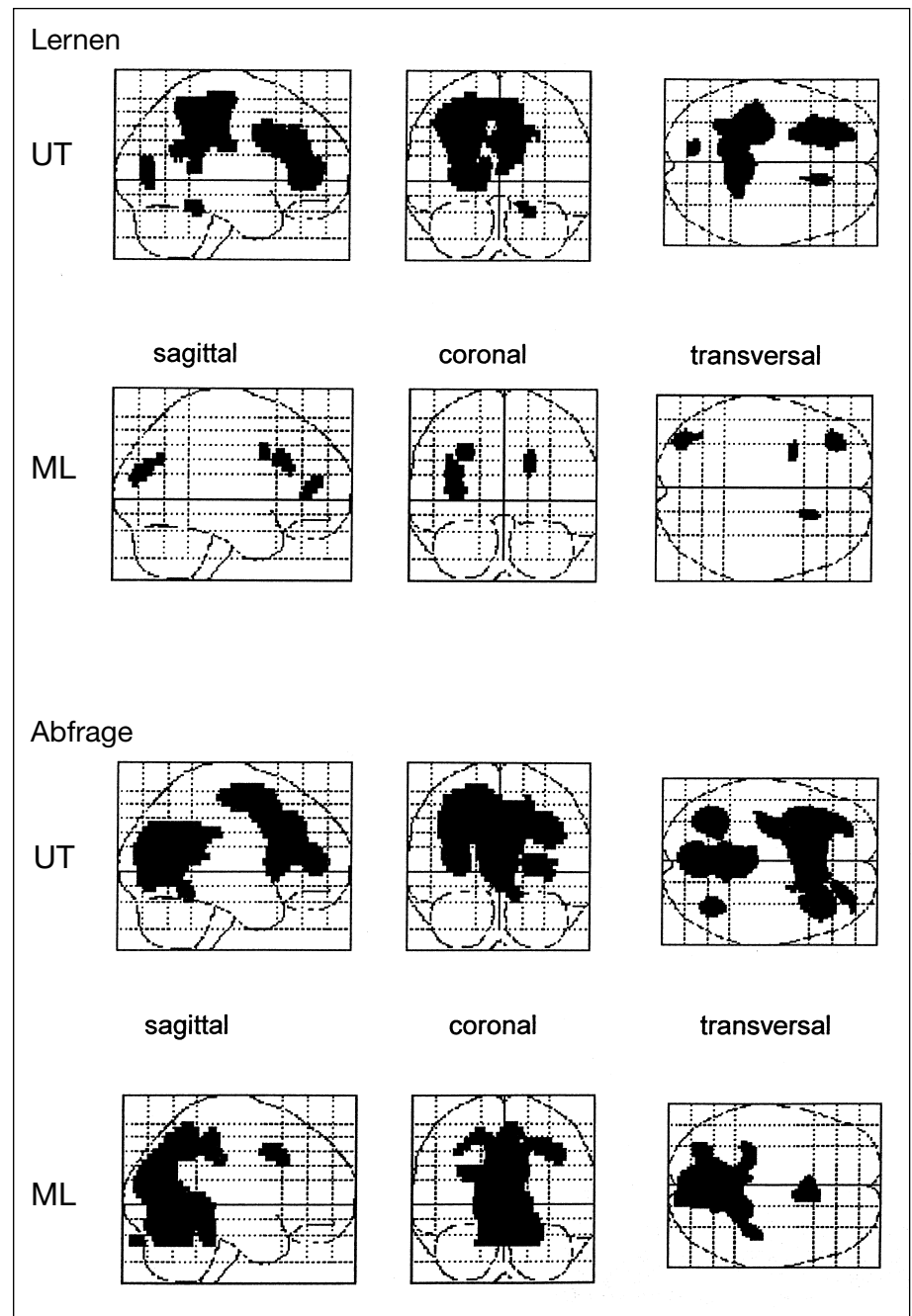


Abb. 3 Signifikant aktivierte Regionen von Untrainierten (UT; n = 10) und Marathonläufern (ML; n = 9) beim Lernen (oben) und bei der Abfrage (unten) von Wortpaaren (PET-Untersuchungen; mittleres Alter der Probanden $69 \pm 3,5$ Jahre) (70, 75).

re stellen die Orte des menschlichen Kurz- zeitgedächtnisses dar. Die Verminderung ihrer Zahl lässt die Qualität des Kurzzeit- gedächtnisses durchweg als erste, funk- tionell sich bemerkbar machende Alters- veränderung abnehmen. In experimentellen Untersuchungen an männlichen Personen

mit einem Altersdurchschnitt von $69 \pm 3,5$ Jahren untersuchten wir mittels O-15-Buta- nol-PET-Scans Verhaltensweisen des Ge- hirns und Effektivität beim Lernen und Abfragen von Wortpaaren mit hohem bild- lichen Gehalt, aber ohne semantische Be- ziehung. Die Untersuchungsergebnisse ver-

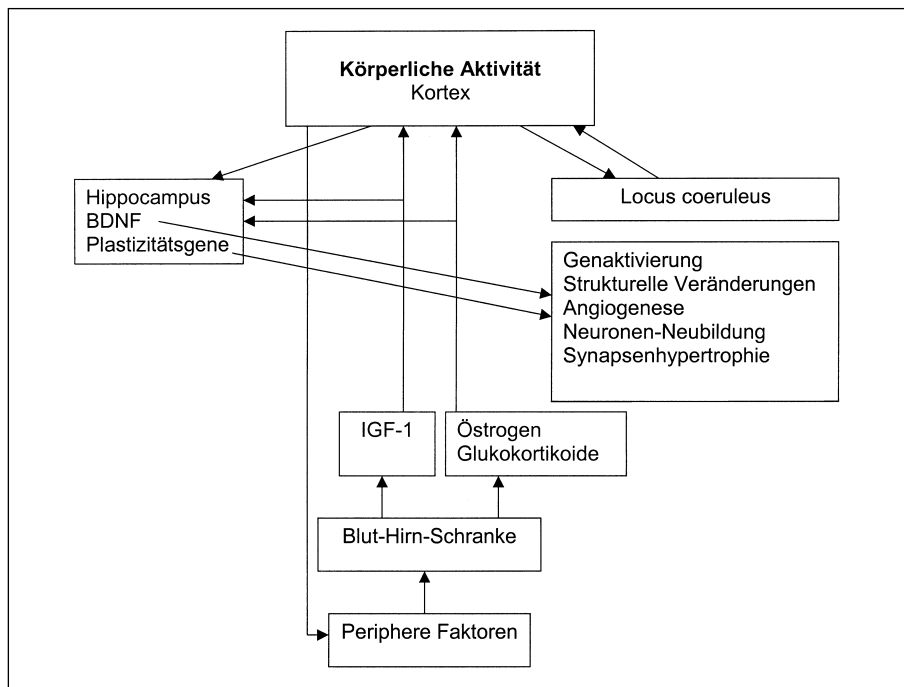


Abb. 4 Zusammenhänge zwischen Kortex und Körperperipherie bei körperlicher Aktivität und der Einfluss auf Faktoren zur Hirnplastizität.

glichen wir mit denen junger Männer mit einem Durchschnittsalter von $24 \pm 3,6$ Jahren. Es konnte festgestellt werden, dass mit zunehmendem Lebensalter identische geistige Leistungen mit der Aktivierung größerer Gehirnabschnitte einhergehen. Hatte allerdings ältere Personen seit mehr als 25 Jahren Ausdauertraining absolviert, ergaben sich Befunde, die sich signifikant von denen gleichaltriger untrainierter unterschieden und denen jüngerer Personen ähnelten. Die Trainingseffekte bestanden in der Aktivierung von kleineren Gehirnabschnitten bei identischer geistiger Leistung (Abb. 3). Somit zeigt sich wahrscheinlich auch im Gehirn ein trainingsbedingter Ökonomisierungsprozess, wie wir ihn im Herz-Kreislaufbereich nach Training kennen (63, 64).

Bei Marathonläufern mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren, die zum Zeitpunkt der Untersuchung noch regelmäßig 65 km pro Woche zurücklegten, stellten wir unter Dexamethason eine reduzierte adrenale Suppression 90 Minuten nach Injektion von Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) fest. Nach einem 20-wöchigen aeroben Training (3mal wöchentliches Walking über eine Zeitspanne von 30–60 min) zeig-

ten sich bei älteren untrainierten Personen keine Veränderungen in der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen und -gonadalen Achsenfunktion. Das Training bewirkte jedoch eine signifikante Verbesserung in kognitiven Tests und darüber hinaus in der Wohlbefindlichkeitskala (68, 69).

Für diesen Befund sprechen auch Untersuchungen an 5925 Frauen jenseits des 65. Lebensjahres, die über einen Zeitraum von 6 bis 8 Jahren hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten und körperlicher Aktivitäten untersucht wurden (78). Die Größenordnung der körperlichen Aktivität ermittelte man in Bezug auf wöchentliche Gehstrecken und Kalorienverbrauch inklusive Treppensteigen. Frauen mit größerer körperlicher Aktivität ließen signifikant geringere altersbedingte Abnahmen kognitiver Fähigkeiten erkennen. Die Unterschiede waren nicht auf Differenzen im Gesundheitsstatus zurückzuführen. Vielmehr lassen die Resultate darauf schließen, dass körperliche Aktivität altersbedingten Abnahmen kognitiver Leistungsfähigkeiten auch bei weiblichen Personen vorbeugt.

Die Beeinflussung altersbedingter Abbauvorgänge des Gehirns durch körperliches und auch geistiges Training beruht auf

einer Vielzahl von Faktoren. In Untersuchungen von ca. 5000 Genen im Hippocampus der Ratte führte ein 3-wöchiges Training zu signifikanten Veränderungen der Expression zahlreicher Genen. Viele von ihnen waren an der Synapsenfunktion und Synapsen-Plastizität beteiligt. Das betraf Membran- und neurotrophische Faktoren ebenso wie die für Vesikelrecycling oder Neuriten- und Synapsenwachstum verantwortlichen (73).

Eine »Hardware« Gehirn gibt es nicht, da in jedem Lebensalter ein ständiger struktureller Umbau stattfindet. Er wird im Sinne von Gesundheitserhaltung und Leistungsförderung durch körperliche Beanspruchungen auf allgemeine aerobe dynamische Ausdauer unterstützt. Koordinative Beanspruchung intensiviert im Vorschulalter die Synapsenbildung und bietet hierdurch für das spätere Leben vermutlich bessere intellektuelle Voraussetzungen. Dem Haupt-Charakteristikum eines erkrankten Gehirns, kortikale Atrophie und Abnahme synaptischer Verbindungen, verbunden mit kognitiven Leistungsverlusten, wird vorgebeugt (Abb. 4). Das Gehirn dürfte ähnlich dem Herzen und der Skelettmuskulatur bis in ein hohes Alter auf einem hohen Leistungszustand zu halten sein. Dafür sprechen auch Befunde, die an 4615 Personen im Alter von 65 Jahren oder älter erhoben wurden, wonach überdurchschnittliche körperliche Aktivität die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von kognitiven Behinderungen signifikant vermindert (44). Eine retrospektive Studie bezüglich 193 Personen mit möglicher oder wahrscheinlicher Alzheimerscher Erkrankung und 358 gesunder Kontrollpersonen im Alter zwischen 20 und 60 Jahren ließ den Schluss zu, dass jene mit Alzheimerscher Erkrankung in ihrem mittleren Lebensabschnitt zu deutlich weniger körperlicher Aktivität neigten als die gesunden Kontrollpersonen (27). Es sollten aber weitere klinische Studien durchgeführt werden, um unsere diesbezüglichen Erkenntnisse zu erweitern.

Danksagung

Für die Unterstützung unserer Arbeiten danken wir: Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung, Essen Bundesinstitut für Sportwissenschaft, Bonn Oertel-Stiftung, Eichenau, Club of Cologne, Köln

Literatur

- Altar A, DiStefano PS. Neurotrophin trafficking by anterograde transport. *Trends Neurosci* 1998; 21: 433–7.
- Arentz T, De Meirleir K, Hollmann W. Die Rolle der endogenen opioiden Peptide während Fahrradergometerarbeit. *Dtsch Z Sportmed* 1986; 37: 210–9.
- Arsenijevic Y, Weiss S. Insulin-like growth factor-I is a differentiation factor for postmitotic CNS stem cell-derived neuronal precursors: distinct actions from those of brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 1998; 18: 2118–28.
- Bagdy G, Szemerédi K, Kanyicska B, Murphy DL. Different serotonin receptors mediate blood pressure, heart rate, plasma catecholamine and prolactin responses to m-chlorophenylpiperazine in conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 250: 72–8.
- Barde YA. Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Prog Clin Biol Res* 1994; 390: 45–56.
- Berchtold NC, Kessler JP, Pike CJ, Adlard PA, Cotman CW. Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1992–2002.
- Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5568–72.
- Blomquist KB, Danner F. Effects of physical conditioning on information-processing efficiency. *Percept Mot Skills* 1987; 65: 175–86.
- Blumenthal JA, Fredrikson M, Kuhn CM, Ulmer RL, Walsh-Riddle M, Appelbaum M. Aerobic exercise reduces levels of cardiovascular and sympathoadrenal responses to mental stress in subjects without prior evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1990; 65: 93–8.
- Broocks A. Psychische Erkrankungen und körperliche Aktivität. In: Bundesärztekammer (Hrsg). *Fortschritt und Fortbildung in der Medizin*. Köln: Dtsch Ärzteverlag 2002.
- Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, George A, Meyer T, Bartmann U, Hillmer-Vogel U, Ruther E. Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 603–9.
- Candia V, Elbert T, Altenmüller E, Rau H, Schäfer T, Taub E. Constraint-induced movement therapy for focal hand dystonia in musicians. *Lancet* 1999; 353: 42.
- Carro E, Nunez A, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci* 2000; 20: 2926–33.
- Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25: 295–301.
- Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev* 2002; 30: 75–9.
- Cramer SR, Niemann DC, Lee JW. The effects of moderate exercise training on psychological well-being and mood state in women. *J Psychosom Res* 1991; 35: 437–49.
- De Coverley Veale DMW. Exercise and mental health. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 113–20.
- De Meirleir K, Arentz T, Hollmann W, van Haelst L. The role of endogenous opiates in thermal regulation of the body during exercise. *Br Med J* 1985; 290: 739–40.
- De Meirleir K, Smits J, van Steirteghem A, L'Hermite M, Hollmann W. Dopaminergic and serotonergic neurotransmitter system are involved in exercise-induced release of adeno-hypophysial hormones. 6th Internat Symposium Biochem of Exercise, Copenhagen 1985.
- De Meirleir KJ, Gerlo F, Hollmann W, Vanhaelst L. Cardiovascular effects of pergolide mesylate during dynamic exercise. *Brit J Clin Pharmacol* 1987; 23: 633P–634P.
- Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 1995; 270: 305–7.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson Th, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH: Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313–7.
- Espejo EF, Minano FJ. Prefrontocortical dopamine depletion induces antidepressant-like effects in rats and alters the profile of desipramine during Porsolt's test. *Neuroscience* 1999; 88: 609–15.
- Fernström JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: Physiological dependence on plasma tryptophan levels. *Science* 1971; 173: 149–52.
- Fischer HG, Hollmann W, De Meirleir K. Exercise changes in plasma tryptophan fractions and relationship with prolactin. *Int J Sports Med* 1991; 12: 487–9.
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 375: 482–4.
- Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA, Koss E, Lerner AJ, Chen CH, Petot GJ, Debanne SM. Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3440–5.
- Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 29–60.
- Gomez-Pinilla F, Dao L, So V. Physical exercise induces FGF-2 and its mRNA in the hippocampus. *Brain Res* 1997; 764: 1–8.
- Hartmann S. Über den Einfluss von Ergometerarbeit während Wehentätigkeit auf das Schmerzempfinden. Dissertation Deutsche Sporthochschule, Köln 2002.
- Herholz K, Buskies W, Rist M, Pawlik G, Hollmann W, Heiss WD. Regional cerebral blood flow in man at rest and during exercise. *J Neurol* 1987; 234: 9–13.
- Herzog H, Unger C, Kuwert T, Fischer HG, Scholz D, Hollmann W, Feinendegen LE. Physical exercise does not increase cerebral metabolic rate of glucose utilization. XVth Internat Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism, Miami 1991.
- Hollmann W, De Meirleir K, Fischer HG, Holzgraefe M. Über neuere Aspekte von Gehirn, Muskelarbeit, Sport und Psyche. *Dtsch Z Sportmed* 1993; 44: 478–90.
- Hollmann W, Fischer HG, De Meirleir K, Herzog H, Herholz K, Feinendegen LE. The brain-regional cerebral blood flow, metabolism, and psyche during ergometer exercise. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens TH (eds). *Physical Activity, Fitness and Health*. Internat Proc. and Consensus Statement. Champaign: Human Kinetics 1994.
- Hollmann W, Hettinger Th. *Sportmedizin – Grundlagen für Arbeit, Training und Präventivmedizin*. Stuttgart: Schattauer 2000.
- Hollmann W, Löllgen H. Bedeutung der körperlichen Aktivität für kardiale und zerebrale Funktionen. In: Bundesärztekammer (Hrsg). *Fortschritt und Fortbildung in der Medizin*. Köln: Dtsch Ärzteverlag 2002.
- Hollmann W, Strüder HK, Herzog H, Fischer HG, Platen P, De Meirleir KL, Donike M. Gehirn – hämodynamische, metabolische und psychische Aspekte bei körperlicher Arbeit. *Dtsch Ärztebl* 1996; 93: 2033–8.
- Hollmann W, Strüder HK. Zur Biochemie des Gehirns bei muskulärer Arbeit. *Nervenheilkunde* 1998; 17: 30–5.
- Hollmann W, Strüder HK, Tagarakis CVM. Übertraining – Ein Resultat der Hirnplastizität? *Dtsch Z Sportmed* 2003; 54: 25–6.
- Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 181–214.
- Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Black JE, Greenough WT. Exercise and the brain: angiogenesis in the adult rat cerebellum after vigorous physical activity and motor skill learning. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 110–9.
- Ivy AS. The effects of NE and 5-HT receptor antagonists on the regulation of BDNF expression during physical activity. *Soc Neurosci Abstr* 2001; 258: 218.
- Jiaxu C, Weiyi Y. Influence of acute and chronic treadmill exercise on rat brain POMC gene expression. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 954–7.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001; 58: 498–504.
- Lindvall O, Kokaia Z, Bengzon J, Elmer E, Kokaia M. Neurotrophins and brain insults. *Trends Neurosci* 1994; 17: 490–6.
- Liu J, Yeo HC, Övervik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chu DW, Brooks GA, Ames BN. Chronically and acutely exercised rats: Biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *J Appl Physiol* 2000; 89: 21–8.
- Lu B, Chow A. Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. *J Neurosci Res* 1999; 58: 76–87.
- Markowska AL, Mooney M, Sonntag WE. Insulin-like growth factor-I ameliorates age-rela-

- ted behavioral deficits. *Neuroscience* 1998; 87: 559–69.
49. Martinsen EW, Hoffart A, Solberg O. Comparing aerobic with nonaerobic forms of exercise in the treatment of clinical depression: a randomized trial. *Compr Psychiatry* 1989a; 30: 324–31.
 50. McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 295–318.
 51. Meeusen R. Exercise and brain neurotransmission. Dissertation, Freie Univ. Brüssel 1996.
 52. Miyakoda H, Kitamura H, Kinugawa T, Saito M, Kotake H, Mashiba H. Cardiac neurosis: exercise tolerance and the role of sympathetic activity. *Jpn J Med* 1990; 29: 493–9.
 53. Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 1995; 373: 109.
 54. Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 1996; 726: 49–56.
 55. Platen P, Gotzmann A, Keizer H, Evertz S, Golttermann S, Sander U. Differences in the exercise-induced changes of serum tryptophan (TRP) and the large neutral-amino acid (LNAA)/TRP-ratio in anorectic and eumenorrheic runners. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 25; (Suppl 5): S77.
 56. Rogers HB, Schroeder T, Secher NH, Mitchell JH. Cerebral blood flow during static exercise in humans. *J Appl Physiol* 1990; 68: 2358–61.
 57. Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF. After reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 123–8.
 58. Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 1980; 43: 118–36.
 59. Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 679–82.
 60. Russo-Neustadt AA, Beard RC, Huang YM, Cotman CW. Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2000; 101: 305–12.
 61. Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kesslak JP. Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behav Brain Res* 2001; 120: 87–95.
 62. Schinder AF, Poo M. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2000; 23: 639–45.
 63. Schmidt D, Krause BJ, Herzog H, Strüder HK, Hautzel H, Klose C, Wouters E, Hollmann W, Müller-Gärtner HW. Influence of memory load on the change of regional cerebral blood flow during verbal working memory in elderly subjects. *Neuroimage* 1999; 9: S907.
 64. Schmidt D, Krause BJ, Herzog H, Strüder HK, Klose C, Wouters E, Hollmann W, Müller-Gärtner HW. Age-dependent changes in activation patterns during encoding and retrieval of visually presented word-pair associates. *Neuroimage* 1999; 9: 908.
 65. Shughrue PJ, Merchenthaler I. Estrogen is more than just a “sex” hormone: novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. *Front Neuroendocrinol* 2000; 21: 95–101.
 66. Singh M, Meyer EM, Simpkins JW. The effect of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague-Dawley rats. *Endocrinology* 1995; 136: 2320–4.
 67. Sterr A, Müller MM, Elbert T, Rockstroh B, Pantev C, Taub E. Perceptual correlates of changes in cortical representation of fingers in blind multifinger Braille readers. *J Neurosci* 1998; 18: 4417–23.
 68. Strüder HK, Hollmann W, Platen P, Wöstmann R, Ferrauti A, Weber K. Effect of exercise intensity on free tryptophan to branched-chain amino acids ratio and plasma prolactin during endurance exercise. *Can J Appl Physiol* 1997; 22: 280–91.
 69. Strüder HK, Hollmann W, Platen P, Rost R, Weicker H, Kirchhof O, Weber K. Neuroendocrine system and mental function in sedentary and endurance-trained elderly males. *Int J Sports Med* 1999; 20: 159–66.
 70. Stummer W, Weber K, Tranmer B, Baethmann A, Kempfski O. Reduced mortality and brain damage after locomotor activity in gerbil forebrain ischemia. *Stroke* 1994; 25: 1862–9.
 71. Swaab DF, Fliers E, Hoogendijk WJG, Veltman DJ, Zhou JN. Interaction of prefrontal cortical and hypothalamic systems in the pathogenesis of depression. *Prog Brain Res* 2000; 126: 369–96.
 72. Tokuyama W, Okuno H, Hashimoto T, Xin-Li Y, Miyashita Y. BDNF upregulation during declarative memory formation in monkey inferior temporal cortex. *Nat Neurosci* 2000; 3: 1134–42.
 73. Tong L, Shen H, Perreau VM, Balazs R, Cotman CW. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 1046–56.
 74. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13427–31 (a).
 75. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2: 266–70 (b).
 76. Widenfalk J, Olson L, Thoren P. Deprived of habitual running, rats downregulate BDNF and TrkB messages in the brain. *Neurosci Res* 1999; 34: 125–32.
 77. Wouters E. Über den Einfluss eines extremen bzw. eines moderaten körperlichen Trainings auf hämodynamische, metabolische, psychische und kognitive Parameter bei über 65-jährigen Männern. Dissertation Deutsche Sporthochschule, Köln 1999.
 78. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1703–8.
 79. Young D, Lawlor PA, Leone P, Dragunow M, During MJ. Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective. *Nat Med* 1999; 5: 448–53.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. mult. med. Dr. h. c. Wildor Hollmann
 Lehrstuhl für Kardiologie und Sportmedizin (em.)
 Deutsche Sporthochschule Köln
 D-50933 Köln
 Tel. ■
 Fax ■
 E-Mail: ■