

**Die Stabilität neuroplastischer Veränderungen nach dem Lernen der Morse-Signal-Sprachübermittlung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Philosophischen Fakultät II  
(Psychologie, Pädagogik und Sportwissenschaften)  
der Universität Regensburg

vorgelegt von Ralf Lürding,  
Laaber  
im Jahr 2017

Gutachter (Betreuer): Prof. Dr. Mark. W. Greenlee  
Gutachter: Prof. Dr. Alf Zimmer

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	6
<b>2.</b>	<b>Wissensstand zu Neuroplastizität und Lernen</b>	8
2.1	Neurobiologische Prozesse der Neuroplastizität	8
2.2	Faktoren der Neuroplastizität im menschlichen Gehirn	20
2.3	Studien mit gesunden Probanden	25
2.3	Studien mit Patienten	35
<b>3.</b>	<b>Allgemeine Fragestellung und Ziele</b>	38
<b>4.</b>	<b>Experiment 1</b>	41
4.1.	Einleitung und Theorie	41
4.2	Hypothesen	42
4.3	Methoden	43
4.3.1	Probanden	43
4.3.2	Messprozeduren	43
4.3.2.1	Verhaltensdatenerhebung	44
4.3.2.2	fMRT-Messungen und statistische Analysemethoden	45
4.4	Ergebnisse	46
4.4.1	Verhaltensdaten	46
4.4.2	fMRT-Ergebnisse	48
4.5	Bewertung der Hypothesen	52
4.6	Diskussion	52
<b>5.</b>	<b>Experiment 2</b>	55
5.1	Einleitung und Theorie	55
5.2	Hypothesen	56
5.3	Methoden	57
5.3.1	Probanden	57
5.3.2	Lern- und Messprozeduren	58
5.3.3	Verhaltensdatenerhebung	59
5.3.4	MRT-Datenerhebung	60
5.3.5	fMRT-Messungen und statistische Analysemethoden	60
5.3.6	VBM-Messungen und statistische Analysemethoden	62
5.4	Ergebnisse	63
5.4.1	Verhaltensdaten	63
5.4.2	MRT-Messergebnisse	70
5.4.2.1	fMRT-Ergebnisse	70
5.4.2.2	VBM-Ergebnisse	74
5.5	Bewertung der Hypothesen	76
5.6	Diskussion	77
<b>6.</b>	<b>Experiment 3</b>	85
6.1	Einleitung und Theorie	85
6.2	Hypothesen	86
6.3	Methoden	87
6.3.1	Probanden	87
6.3.2	Messprozeduren	87
6.3.3	Verhaltensdatenerhebung	88
6.3.4	MRT-Datenerhebung	88
6.3.5	fMRT-Messungen und statistische Analysemethoden	88

6.3.6	VBM-Messungen und statistische Analysemethoden	91
6.4	Ergebnisse	92
6.4.1	Verhaltensdaten	92
6.4.2	MRT-Messergebnisse	98
6.4.2.1	fMRT-Ergebnisse	98
6.4.2.2	VBM-Ergebnisse	101
6.4.3	Korrelationen von fMRT-Daten mit Verhaltensdaten	106
6.5	Bewertung der Hypothesen	108
6.6	Diskussion	109
6.7	Cerebellum, Kognition und Lernen	113
7.	<b>Zusammenfassung und Fazit zum Zeitverlauf nach Lerntrainingsmaßnahmen</b>	123
8.	<b>Literaturverzeichnis</b>	134
9.	<b>Anhang</b>	142
9.1	supplementäre Abbildungen Anhang 1	142
9.2	supplementäre Tabellen Anhang 2	150

### Im Text verwendete Abkürzungen

ADC	Apparenter Diffusionskoeffizient
BOLD	Blood oxygenation level dependent
DCX	double cordin- Gen
DTI	diffusion tensor imaging
EPI	Echo Planar Imaging
FA	Fraktionierte Anisotropie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	$\gamma$ Gamma-Aminobuttersäure
MFG	mesialer frontaler Gyrus
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SFG	superiorer frontaler Gyrus
SMA	supplementäre motorische Area
TE	Echo Time Echozeit
TR	Repetiton Time Messwiederholzeit
VBM	Voxelbasierte Morphometrie

### Zusammenfassung

Der Zusammenhang von Lernen komplexer Inhalte mit neuroplastischen Veränderungen wurde oft beschrieben, aber eine Zuordnung der neuroplastischen Veränderungen zu spezifischen Mechanismen von synaptischen Anpassungen oder Neurogenese wird in den meisten Studien nicht explizit vorgenommen. In dieser Arbeit wird in drei verschiedenen Experimenten Ergebnisse zum Erlernen einer

Sprachfertigkeit erarbeitet, die durch die Kombination von Messungen der Veränderungen von Leistung, neuronalen Aktivierungsmustern und Hirnvolumenverteilungen die Zuordnung der verantwortlichen Mechanismen für leistungsrelevante Aktivierungs- und Volumenveränderungen ermöglicht. Im ersten Experiment wurde dargestellt, wie durch das Entschlüsseln einiger bekannter Morse-Signale eine Aktivierung von Sprachrepräsentation ausgelöst wurde. Im zweiten Experiment wurde untersucht, welche Hirnregionen nach absolviertem Lerntraining sich in Aktivierungsmustern und Hirnvolumenverteilung veränderten im Vergleich zu Probanden ohne Lerntraining. Zugleich wurde dargestellt, wie sich die frontalen und parietalen Veränderung von Aktivierungsmustern und die parietalen Hirnvolumenveränderungen annäherten. Im dritten Experiment wurde untersucht, wie stabil die Veränderungen von frontalen und parietalen Aktivierungsmustern und cerebellären Volumenverteilungen nach dem Lerntraining nach einem längeren Zeitraum aufgefunden werden konnten. Mit diesen Erkenntnissen aus dem Zeitverlauf von Lernleistungen, Aktivierungsmustern, Hirnvolumenverteilungen und den Lokalisationen der regionalen Veränderungen ist eine Zuordnung zu den möglichen Mechanismen der Veränderungen möglich. In Zusammenschau mit dem Wissenstand über die Lokalisationen, der Stabilität und der Integration von Neurogenese im erwachsenen menschlichen Hirn kann somit festgestellt werden, dass demnach Veränderungen in frontalen Regionen nicht einer Neurogenese im erwachsenen Hirn zugeordnet werden können, dass Veränderungen nur dann einer Neurogenese zugeordnet werden können, wenn eine Lernphase über eine Spanne von über einem Jahr erstreckt. Damit bleiben als mögliche Erklärungen von Veränderungen für diese Studie wie für die meisten anderen Studien zu lerninduzierten Veränderungen Mechanismen von synaptischer Sprossung und axonalen Anpassungen, die für die Veränderungen von Leistung, Aktivierungsmustern und Volumenveränderungen verantwortlich sind.

## **1. Einleitung**

### **Neuronale Plastizität nach dem Lernen einer komplexen Sprachfertigkeit**

Würde eine Veränderung nach dem Erlernen einer komplexen Sprachfertigkeit eine Stabilität auch nach einem längeren Zeitraum nach der Beendigung des Lerntrainings aufweisen, wäre diese Stabilität ein Hinweis auf die Möglichkeit, das Gehirn durch Lernprozesse dauerhaft zu verändern. Dazu ist es sinnvoll, zu untersuchen, wie neuronale Aktivitäten und neuronale Strukturen sich durch das Lerntraining verändern und ob solche Veränderungen auch nach Beendigung eines Lerntrainings bestehen bleiben.

Ein solches Ergebnis, welches für sehr komplexe Lerntrainings noch nicht berichtet wurde, kann so interpretiert werden, dass ein lebenslanges Lernen sich in Leistungsfähigkeit und auch in dauerhaften Veränderungen von neuronalen Aktivitäten und Hirnstrukturen ausprägen würde. Für eine Interpretation einer Veränderung durch ein komplexes Lerntraining nach einer Schädigung von Hirnstrukturen ist eine Differenzierung in Veränderungen in Leistung, Aktivierungsmustern und morphologischer Struktur von großer Bedeutung, weil damit eine aus historischer Sicht vorhandene Limitierung einer mit einer nach einem Training erworbenen Leistungssteigerung einhergehenden strukturellen Veränderung aufgehoben werden kann. Solch eine neue Sichtweise auf die Möglichkeit einer leistungsrelevanten Veränderung von Aktivierungsmustern und Hirnstruktur würde wesentlich optimistischere Prognosen nach Hirnschädigungen begründen können.

Menschen müssen sich an sich verändernde Umstände anpassen, nicht nur in ihren ersten Lebensabschnitten, sondern während der gesamten Lebenszeit. Ansprüche, die sich in früheren Lebensabschnitten stellten, können sich bis zum diametralen Gegenteil umkehren und stellen Anforderungen an das menschliche Gehirn bis an die Grenzen seiner Leistungsfähigkeit mit der Anpassung an neue Erfordernisse und dem Erwerb vollständig neuartiger Inhalte. Diese Anforderungen stellen sich täglich jedem Menschen. Neurologische Krankheitsbilder können diese Anforderungen an eine Anpassungsfähigkeit der geistigen Leistung noch drastisch verstärken. Die Adaptation an neue Anforderungen an die kognitive Leistungsfähigkeit ist essentiell

nicht nur für gesunde, sondern insbesondere für Menschen, die sich in der unkomfortablen Lage einer Minderung ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit durch Krankheiten wiederfinden. Letztere sind diejenigen, die den Experten Fragen stellen werden, die kaum mit einer einfachen Antwort befriedigend zu beantworten und doch nachvollziehbar sind, da sie die tiefsten emotionalen Zustände berühren: Werde ich wieder so sein wie vorher? Wie lange muss ich in diesen unerfreulichen Zustand bleiben? Kann die Funktionstüchtigkeit meines Gehirns wiederhergestellt werden?

Effekte von Neuroplastizität wurden in einigen Studien (Kassubek et al, 2011; Draganski et al, 2004; Kourtzi & Betts, 2005; Zhang & Kourtzi 2010) beschrieben, jedoch das Wissen in den Neurowissenschaften darüber ist noch weit von einem umfassenden Verständnis entfernt, besonders in der Frage nach der Stabilität dieser Effekte. In dieser Arbeit wird eine Studie dargestellt, in der Effekte durch ein Lernprogramm, den Kriterien einer neuronalen Reorganisation entsprechend, in einem Zeitraum von mehreren Monaten untersucht wird. Da die Kosten von neuropsychologischen Rehabilitationsmaßnahmen nach neurologischen Erkrankungen beachtenswert sind, ist es sinnvoll, die Langzeiteffekte und die Stabilität von Lerntrainings zu untersuchen. Diese Informationen können eine reliablere Einschätzung von Kosten und Nutzen von Lernprogrammen in allen Zusammenhängen von Lernvorgängen über Rehabilitation hinaus wie Schule, Studium und Bildung ermöglichen.

Es wurde ein Vielzahl von Studien zu Veränderungen von Hirnaktivitätsmustern und Hirnstrukturen nach Lerntrainings veröffentlicht, die sich für die neurobiologische Interpretation auf Studien zu der Neurobiologie des Lernens aus Tier- und Humanstudien beziehen. Übersichten finden sich über Tierstudien in Ming & Song (2011) und über Humanstudien in Valkanova et al. (2014). Aus diesen Studien zu den Grundlagen von Lernprozessen wurden verschiedene durch Lernen ausgelöste Veränderungen beschrieben, deren Übertragbarkeit auf neurobiologische Veränderungen nach Lerntrainings im menschlichen Hirn plausibel erscheint. Thesen zu der Erklärung von morphologischen Veränderungen im menschlichen Hirn beinhalten eine Sprossung von Synapsen, Dendriten und Axonen oder eine Integration adulter neonataler Neurone aus der subventrikulären Zone und aus dem Gyrus dentatus. Jedoch legen sich die Autoren der Studien zu Lernprozessen im menschlichen Hirn nur in Ausnahmefällen auf eine der beschriebenen Kausalitäten der Veränderungen nach Lerntrainings fest (Yau und So, 2014). Bei einer umfassenden Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus Tier- und Humanstudien

erscheint jedoch die Festlegung auf eine Kausalität der Veränderungen im menschlichen Hirn nach Lerntrainings durchaus möglich. Dazu ist eine umfassende Betrachtung der Studien zu neurobiologischen Veränderungen nach Lernprozessen in Tier- und Humanstudien nötig.

## **2. Wissenstand von Neuroplastizität und Lernen**

### **2.1 Neurobiologische Prozesse der Neuroplastizität**

Um die Effekte von Veränderungen im menschlichen Gehirn in Struktur, Funktion und Leistungsfähigkeit nach komplexen Lerntrainings nachvollziehen und interpretieren zu können, ist es nötig, sowohl die neurobiologischen Verläufe aus Tierstudien als auch aus den humanen Studien einzubeziehen. Die Erkenntnisse der neurobiologischen Veränderungen nach Lernprozessen aus Tier- und Humanstudien ergänzen sich, weil in den Tierstudien wesentlich invasivere und irreversible Interventionen möglich sind und somit zu Erkenntnissen führen, die in Humanexperimenten aus ethischen Gründen nicht zu erhalten sind, aber trotzdem in der Interpretation der Ergebnisse der Humanstudien essentiell sein können.

So ist es kaum möglich, die Veränderungen nach Lerntrainings im menschlichen Gehirn zu neurobiologischen Mechanismen zuzuordnen, ohne die Erkenntnisse aus Tierstudien einzubeziehen. Angesichts der Menge an Studien zu den Veränderungen im menschlichen Gehirn nach Lerntrainings ist die Zahl der Studien, die sich auf einen Mechanismus für die strukturellen Veränderungen im menschlichen Gehirn als Erklärung für ihre gefundenen Veränderungen festlegen, sehr klein. Dieses Fehlen einer Festlegung auf eine Erklärung der strukturellen Veränderungen ist nicht einfach nachzuvollziehen, weil zu den neurobiologischen Vorgängen aus Tierversuchen und aus Humanstudien eine Vielzahl von Charakteristika beschrieben wurden, nach denen eine solche Festlegung durchaus vorstellbar ist.

Ohne eine solche Übersicht können für die Interpretation der Veränderungen nach Lerntrainings nicht sämtliche Details gewichtet werden, die zu einer wahrscheinlichen Erklärung der Effekte berücksichtigt werden müssen. Um Ergebnisse aus Lernstudien auf die neurobiologischen Mechanismen der Neuroplastizität interpretieren zu können, ob neuroplastische Vorgänge für die spezifische

Lernintervention eine Veränderung von Synapsen oder Neuronen darstellen, ist es nötig, eine möglichst umfassende Übersicht über die Studien zu Neuroplastizität aus Tier- und Humanstudien zu erhalten, um eine Abwägung der Wahrscheinlichkeiten der neurobiologischen Mechanismen vornehmen zu können.

Dazu ist es nötig, die Tier- und Humanstudien zu den Lokalisationen von adulter Neurogenese, den Lokalisationen der Ziele der Migration, die Zeitverläufe der Phasen von Neurogenese, Migration und Integration, und die Mechanismen der Integration einzubeziehen. Sollen Lokalisationen, die in einer Lernstudie gefunden wurden, auf eine Plausibilität beurteilt werden, ist es sinnvoll, möglichst umfassend die Ergebnisse von Tier- und Humanstudien nicht nur zu diesen Lokalisationen zu berücksichtigen. Wenn eine Stabilität von Veränderungen nach neuroplastischen Prozessen interpretiert werden soll, ist es hilfreich, Studien zu berücksichtigen, die ein Überleben von adult geborenen Neuronen untersuchten, auch wenn die Lokalisationen nicht kongruent mit der zu interpretierenden Studie ist. Die Zahl der Studien zur Überlebensdauer adult geborener Neuronen im menschlichen Hirn ist sehr klein, so dass die Erkenntnisse aus Tierstudien ergänzende Information liefern. Auch wenn ein direkter Bezug solcher Studien auf die Fragen zu den Zeitverläufen und Lokalisationen nicht sofort offensichtlich erscheint, können die Ergebnisse dazu verwendet werden, eine wahrscheinliche Erklärung der Mechanismen einer Veränderung durch Neuroplastizität nach einer Lernintervention zu formulieren.

Obwohl eine Abwägung nach aktueller Studienlage durchaus möglich wäre, findet sich in den meisten Lernstudien dazu keine explizite Aussage.

Hebb beschrieb schon 1949, dass, wenn eine Erregung eines Neurons durch eine axonale Übertragung auf ein anderes Neuron sich mehrfach wiederholt, eine solche dauerhafte Erregung zu Wachstums- oder metabolischen Prozessen in einer oder in beiden Zellen führt mit der Folge einer Erhöhung der Effizienz in der Erregung eines Aktionspotentials in dem aktiviertem Neuron. Die dauerhafte Wiederholung der Verbindungen zwischen dieser beiden Neuronen bedingt eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass diese beiden Neuronen miteinander interagieren. Nach Hebb (1949) führt somit eine Wiederholung von Aktionen zu einer Veränderung von synaptischen Übertragungen zwischen spezifischen Neuronen.

## Humanstudien

Im menschlichen erwachsenen Gehirn wurde nachgewiesen, dass in der subgranulären Zone des Gyrus dentatus und im anterioren Anteil der subventrikulären Zone Neurogenese stattfindet (Eriksson et al., 1998). Neu generierte Neuronen aus der subgranulären Zone wandern zur Granulationsschicht des Gyrus dentatus. Von dort werden axonale Verbindungen zur CA3-Region des Hippocampus gebildet. Aus der subventrikulären Zone wandern neu gebildete Neurone zum Bulbus olfaktorius und werden dort zu Interneuronen. Diese neu generierten Neurone werden verbunden durch synaptische Kontakte mit den umgebenden Neuronen und überleben im menschlichen Gehirn ca. zwei Jahre lang (Eriksson et al., 1998). Nach Spalding et al. (2013) ist die Neurogenese im Hippocampus des erwachsenen menschlichen Gehirns gut belegt, jedoch nicht eindeutig geklärt, ob und in welchem Ausmaß die hippocampale Neurogenese im erwachsenen Gehirn sich auf die Leistungsfähigkeit auswirkt. Spalding et al. (2013) untersuchten den Altersverlauf der Bildung menschlichen adulten Neuronen im Hippocampus durch die Messung des Kohlenstoffisotops  $^{14}\text{C}$  in genomischer DNA hippocampaler Zellen. Die Methode der Altersbestimmung hippocampaler Zellen nutzt einen Anstieg der Konzentration von  $^{14}\text{C}$ -Kohlenstoffisotopen in den Jahren 1955 bis zum Jahr 1963, verursacht durch oberirdische Nuklearbombenerprobungen. Vor den Erprobungen lagen niedrige und sehr konstante Konzentrationen von  $^{14}\text{C}$  in der Atmosphäre vor, nach diesen Nuklearbombenerprobungen war ein drastischer Anstieg zu verzeichnen. Im Jahr 1963 wurde ein internationales Verbot für oberirdische Nuklearbombenversuche vereinbart, nach dieser fiel die  $^{14}\text{C}$ -Konzentration wieder ab.  $^{14}\text{C}$ -Isotope in der Atmosphäre wandeln sich mit Sauerstoff zu  $\text{CO}_2$  um, welches durch den Stoffwechsel von Pflanzen in die Nahrungskette aufgenommen wird und bis in den menschlichen Organismus gelangt. Die Ergebnisse der Untersuchungen mit der  $^{14}\text{C}$ -Isotop-Konzentrationsanalyse sind bislang nicht von anderen Autorengruppen oder anderen Messmethoden bestätigt worden und sind deshalb noch kritisch zu bewerten, können aber nicht ignoriert werden und zogen in die aktuelle Diskussion über adulte Neurogenese ein (Ming & Song, 2011). Spalding et al. (2013) beschrieben mit der Messung der  $^{14}\text{C}$ -Konzentration Modelle der Dynamik des neuronale Zellaustauschs im Hippocampus. Eine Modellvorstellung, nach der ein Austausch im gesamten Hippocampus stattfindet, zeigte sich unwahrscheinlicher als ein Modell, nachdem nur in einem Teil

der hippocampalen Formation ein großer Teil der Neurone ausgetauscht wird, hingegen in den übrigen Teile des Hippocampus nur wenige Neuronen ausgetauscht werden. Nach den Messungen von Spalding et al. (2013) entspricht der Anteil der ausgetauschten Neuronen dem Anteil von Neuronen, den der Gyrus dentatus in der hippocampalen Formation einnimmt. Nach Spalding et al. (2013) ist das Modell einer sehr umfassenden Neurogenese in einer Subpopulation plausibler als ein Modell einer schwachen Neurogenese in sämtlichen hippocampalen Zellpopulationen. Im Gyrus dentatus werden demnach ca. 51% der Neuronen kontinuierlich erneuert, nicht-neuronale Zellen werden nur zu 3,5% erneuert. Eine Altersabhängigkeit in der Aktivität neurogenetischer Prozesse wurde von Spalding beschrieben, jedoch als deutlich schwächer als die Altersabhängigkeit in der hippocampalen Neurogenese von Nagern dargestellt. Die Autoren schildern die neurogenetische Aktivität als einen Austausch auf Populationsniveau statt auf einem Niveau des Austausches einzelner Neuronen. Der Austausch von Neuronenpopulationen erreicht mit 35% eine Größe, die der Anteil von Neuronen im Gyrus dentatus von sämtlichen Neuronen des Hippocampus annimmt. Nach Spalding et al. (2013) kann angenommen werden, dass der größte Teil der menschlichen Neuronen im Gyrus dentatus ausgetauscht werden. Dieses Ausmaß neuronalen Austausches unterscheidet sich deutlich von dem Grad des neuronalen Austausches im Gehirn von Nagern, welcher ca. 10% erreicht. Neonatale adulte Neuronen leben kürzer als die vorbestehenden Neuronenpopulationen, was dazu führt, dass es eine Unterzahl mittelalter Neuronen im Gyrus dentatus gibt. Spalding et al. (2013) geben eine mittlere Überlebenszeit von 7,1 Jahren für neonatale adulte Neuronen an, welche somit nur ein Zehntel der Lebenszeit vorbestehender Neuronen erreicht. Die Integration neonataler Neuronen im Gyrus dentatus übertrifft drastisch die Integration neonataler Neuronen im Bulbus olfactorius, obwohl die Bildung von Neuroblasten im Bulbus olfactorius und im Gyrus dentatus sehr ähnlich sind. Spalding et al. (2013) kommen zu dem Schluss, dass die Neurogenese im Gyrus dentatus nicht einer reinen Funktion eines Ersatzes von Neuronen, sondern spezifischen Funktionen dient. Ein direkter Nachweis für einen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit des menschlichen Gehirns durch Neurogenese im Gyrus dentatus ist damit noch nicht geführt, Spalding et al. (2013) sehen aber in dem signifikanten Unterschied zwischen den hohen Raten von Neurogenese im menschlichen Gyrus dentatus zu den Raten von Neurogenese im Gyrus dentatus im Nagerhirn, für das gesicherte Erkenntnisse der Steigerung der Leistungsfähigkeit vorliegen, einen indirekten Beleg für einen Einfluss der adulten Neurogenese im menschlichen Gyrus dentatus auf die Leistungsfähigkeit.

## Tierstudien

Vor fünfzig Jahren wurden erste Hinweise auf eine adulte Neurogenese beschrieben (Altman, 1962). Neuere Studien zu Neuroplastizität (Ge, Sailor et al. 2008) beschrieben, dass Erfahrungen zu einer Elimination von Synapsen im Kortex von Mäusen zu einer neuen Formation und führt in Zeiträumen einiger Wochen als eine Folge von Anpassungen neuronale Netzwerke an diese Erfahrungen. Diese Theorien über Neuroplastizität nehmen an, dass neuronale Reorganisation in der Plastizität der Synapsen stattfindet, die neuronale Netzwerke verändert und anpasst als die neurobiologische Basis eines Lernprozesses. So wird angenommen, dass das Erlernen neuer Fähigkeiten und die Vertiefung dieser neuen Fähigkeiten Effekte von Neuroplastizität auch im erwachsenen Gehirn induzieren. Diese Vorstellungen sind jedoch in den Details der Befunde nicht eindeutig belegt. Studien, in denen nach Lerntrainings Faktoren von Neurogenese untersucht wurden, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen von Zusammenhängen zwischen Lernleistung und Neurogenese (Taupin & Gage, 2002, Taupin, 2005). Übersichten der Tierstudien finden sich in Ma et al. (2009) und in Jin (2016).

## Unterschiedliche Phasen in der adulten Neurogenese

Leistungssteigerungen und neurobiologische Veränderungen durch Lerntrainings weisen in Tierstudien unterschiedliche Effekte in verschiedenen Phasen auf (Zhao, Denk et al., 2008). Diese Unterschiede können in der Interpretation von Studien zu Neuroplastizität im menschlichen Hirn auf die Auswirkungen non-linearer Verläufe hinweisen.

Die Neurogenese findet im gesamten Altersverlauf statt. In Tierstudien (in Übersicht bei Taupin & Gage, 2002, Taupin, 2005) wird berichtet, dass es einen Abfall mit ansteigendem Alter, eine Steigerung durch eine Erhöhung des Östrogenspiegels und genetische Einflüsse auf die Anzahl neu generierter Neurone gibt. Ebenso wurde in Tierstudien der Effekt der Umgebung auf die Neurogenese untersucht. Es wurden die Neurogenese fördernde Faktoren wie physische Aktivität, Lerntrainings, eine neue oder vielfältige Umgebung, Ernährung sowie hemmende Faktoren wie Stress, sensorische und soziale Deprivation und Alkohol. Eine neurologische Pathologie wie ein Schädel-Hirn-Trauma oder ein Schlaganfall führen ebenso zu einer Steigerung der Neurogenese (Taupin & Gage, 2002, Taupin, 2005). Nach Tierstudien wurde ein Zusammenhang von hippocampaler Neurogenese und einem Lerntraining und einer nachfolgenden Leistungssteigerung beschrieben. Ambrogini et al. (2004)

beschrieben, dass nach einem Lerntraining ein Abfall der Anzahl neu generierter Neurone im Gyrus dentatus beobachtet wurde, demzufolge ein Lerntraining eine Reduktion in hippocampaler Neurogenese bewirkt und dass eine verstärkte hippocampale Neurogenese ohne Effekt auf eine Lernleistung oder eine Gedächtnisfunktion blieb (Ambrogini et al., 2004). Die Belege für einen Zusammenhang zwischen Neurogenese in der subgranulären Zone und einem Lerntraining wird beschrieben im Nagerhirn für Lerninhalte, die hippocampal verarbeitet werden, die also komplexe Fähigkeiten betreffen (Zhao, Deng et al., 2008). Danach reicht ein Training, welches nur auf Wiederholungen basiert, nicht aus, ein Überleben der neu entwickelten Neurone zu induzieren, es muss ein Lernen sein, welches von der Qualität und Komplexität nur mit einer Gedächtnisleistung bewältigt werden kann und somit hippocampale Regionen aktivieren muss. Diese Effekte eines Lerntrainings sind jedoch nicht in allen Phasen des Lernens gleichartig. In der frühen Lernphase mit steilerem Anstieg einer Leistungssteigerung fand sich keine erhöhte Zellproliferation. In der späten Phase eines Lerntrainings, bei der ein Leistungsanstieg nicht mehr sichtbar war, stieg die neuronale Zellproliferation an bei verminderter Überleben der in der frühen Lernphase neu gebildeten Neuronen. Demnach wäre eine hohe Kongruenz im Zeitverlauf der Veränderungen neuronaler Aktivität in fMRT-Aktivierungen, der morphologischer Veränderungen und der kognitiven Leistungssteigerungen nicht zwangsläufig zu erwarten. Die Zeitverläufe der jeweiligen maximalen Unterschiede zu den Ausgangszuständen wären nicht simultan, sondern deutlich voneinander verschoben. Diese Verschiebungen müssen in der Interpretation von Zusammenhängen von Veränderungen von fMRT-Aktivierungsmustern mit VBM-Veränderungen und mit Kognitionsleistungssteigerungen, die demnach nicht linear verlaufen, berücksichtigt werden.

### Spezifität von adulter Neurogenese

Nach den Tierstudien erfüllt adulte Neurogenese nicht den Zweck eines allgemeinen Ersatzes von Neuronen. Die adulte Neurogenese findet zielgerichtet nach einem Bedürfnis nach Anpassung in spezifischen Regionen statt. Diese Erkenntnisse aus Tierstudien (Ambrogini et al., 2004; Zhao, Denk et al., 2008, Ge, Sailor et al., 2008) wurden übertragen auf die Interpretation von Humanstudien.

Die Neubildung von Neuronen in der subgranulären Zone im Hirn von Nagern wird beschrieben als abhängig von Faktoren wie Lebensalter und Lernstadium. Die

Beschränkung auf räumliche Lerninhalte, die auf hippocampale Aktivierung zielen, weist eine Kongruenz zu der Definition von neuronaler Reorganisation in Neuroplastizität auf, die zwischen der Beschleunigung vorhandener Fähigkeiten und dem Erwerb vorher nicht vorhandener komplexer Fähigkeiten unterscheidet (Kelly & Garavan, 2005). Neurogenese im erwachsenen Gehirn und die Integration neuer Neuronen in Funktionsabläufe ist nach Ming & Song (2011) sehr stark abhängig von der Aufgabenqualität. Diese Effekte von Neurogenese und Integration sind demnach alleinig für Aufgaben mit hippocampaler Aktivierung nachweisbar. Die Autoren beschreiben, dass die im erwachsenen Gehirn neu gebildeten Neurone in beiden Hippocampi vorzugsweise durch räumliche Gedächtnisaufgaben aktiviert werden. Neu gebildete Neurone haben im Hippocampus eine inhibitorische Funktion auf schon bestehende neuronale Kreisläufe im Gyrus dentatus. Die Frage, auf welche Weise einige wenige neonatalen Neurone sich auf die Funktionsweise komplexer Hirnleistungen auswirken können, beantworten Ming & Song (2011) damit, dass die neugebildeten Neurone selektiv aktiviert werden, diese lokale Kreisläufe inhibieren, andere vorbestehende Kreisläufe z.B. zu selektiven Subtypen von Interneuronen verändern und disinhibierend wirken. Im Gyrus dentatus wurde durch die Veränderung vorbestehender Kreisläufe durch neugebildete Neurone eine Aktivierung von erwachsenen Neuronen im kontralateralen Gyrus dentatus gefunden. Nach Ge, Sailor et al. (2008) ist die Neurogenese im erwachsenen Gehirn ein Prozess der Umwandlung von adulten Stammzellen zu neuen Neuronen und deren Integration in die vorbestehenden neuronalen Kreisläufe. Diese Neurogenese ist die Basis für eine Regeneration und eine im Erwachsenenalter fortbestehende Fähigkeit zur Anpassung an neue Umweltbedingungen. Nach Ge, Sailor et al. (2008) ist die strategische Integration neonataler Neurone sogar notwendig für spezifische Anpassungen an Hirnfunktionen. Jedoch ist noch nicht eindeutig beschrieben worden, auf welche Weise neonatale Neurone in die Kreisläufe eingebunden werden, dass diese eine so essentielle Funktion in diesen Kreisläufen übernehmen können. Eine Erkenntnis dazu ist die Modulation der Integration der neonatalen Neuronen durch den Grad der Aktivität innerhalb des betreffenden vorbestehenden neuronalen Kreislaufs. Ge, Sailor et al. (2008) fokussieren ihre Darstellung dieser neuroplastischen Vorgänge auf den Hippocampus im erwachsenen Gehirn von Mäusen. Die untersuchten Bestandteile neuroplastischer Vorgänge sind die Charakteristika von zeitlichem Ablauf, und die Effekte von Graden einer Aktivität eines neuronalen Kreislaufs auf die Ausschüttung von Neurotransmittern wie  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) und Glutaminsäure. Ge, Sailor et al. (2008) untersuchten

Neurogenese im adulten Hippocampus. Demnach werden neu geborene Neurone im erwachsenen Hippocampus integriert, wenn diese eine tonische Aktivierung durch in der Umgebung vorhandene GABA-Moleküle, nachfolgend durch GABA ausgelöstes dendritischen synaptischen Input, einem nachfolgenden dendritischen glutamatergen Input und einem folgenden durch GABA ausgelöstem perisomatischem Input. Die bis zur endgültigen Reifung vorliegenden Unterschiede der neonatalen adulten Neurone zu den reifen Neuronen weisen nach Ge, Sailor et al. (2008) darauf hin, dass die adulten neonatalen Neuronen eine spezifische Funktionalität aufweisen, die darin besteht, dass eine Integration einen ausgesuchten strategischen Zweck erfüllen soll. Damit ist die Integration kein Mechanismus einer reinen Ersetzung vorbestehender Neurone, sondern eine durch die Umgebungsanforderungen ausgelöste, an diese angepasste Neubildung und Integration in die vorbestehenden neuronalen Kreisläufe und deren grundlegende Anpassung an sich verändernde Umgebungsvariablen. Als Fazit beschreiben Ge, Sailor et al. (2008), dass nach diesen Erkenntnissen Neurogenese vorrangig nicht einer Ersetzung verlorener Neuronen dient, sondern einen kontinuierlichen Prozess einer fortbestehenden Weiterentwicklung im erwachsenen Gehirn beinhaltet als eine Anpassung an sich verändernde Umgebungsfaktoren über das gesamte Lebensalter im Mausmodell.

Die Erkenntnisse von Ge, Sailor et al. (2008) sind der Beleg, dass Neurogenese im erwachsenen Hirn abhängig ist von Veränderungen der Anforderungen an die kognitive Leistungsfähigkeit. Somit dienen diese Erkenntnisse als Beleg für humane Lernstudien wie die vorliegende, dass eine anspruchsvolle Lernaufgabe wie das Lernen des Morse-Alphabets eine neue Anforderung an das menschliche Hirn darstellt, die komplex genug wäre, Anpassungsmechanismen wie adulte Neurogenese zu induzieren.

Peretto & Bonfanti (2015) führen einige Hürden auf, die zwischen diesen Mechanismen und einer Übertragung in eine klinische Anwendung wie einer Behandlung einer neurologischen Erkrankung liegen. Eine Barriere für eine kurativen Prozess durch adulte Neurogenese stellt demnach das Unwissen über die Bewältigung großer Distanzen einer Migration adulter neonataler Neuronen zu den Regionen einer möglichen Integration und das rudimentäre Wissen über die Ausprägung einer Integration dar. Das geringe Wissen um die zeitlichen Perioden des Zellzyklus und den Grad der Anpassungsfähigkeit, die deutlich geringer sein können als vermutet, lassen nach (Peretto & Bonfanti, 2015) erheblichen

Interpretationsspielraum und können zu einer Überschätzung der Potentiale durch adulte Neurogenese führen. Peretto & Bonfanti (2015) unterschieden in ihrer kritischen Betrachtung der adulten Neurogenese jedoch nicht zwischen einem Zusammenhang zwischen adulter Neurogenese und Lernprozessen im gesunden Hirn und dem Zusammenhang zwischen adulter Neurogenese und der Wiederherstellung pathologischer neuronaler Schädigungen. Letzterer Zusammenhang ist deutlich komplexer und damit schwieriger nachvollziehbar als der Zusammenhang von adulter Neurogenese und einem physiologischen Lernprozess in einem gesunden Hirn, so dass die Kritik von Peretto & Bonfanti (2015) nicht einfach auf den Zusammenhang adulter Neurogenese mit Lernprozessen im gesunden Hirn übertragbar ist.

### Nicht-neuronale Effekte nach Lerntrainings

Veränderungen durch Lernvorgänge werden nicht nur durch Neuronen ausgelöst. Gliazellen nehmen im Gehirn einen beträchtlichen Raum ein und werden in der Betrachtung von Lernprozessen bislang unterbewertet. Tremblay & Majewska (2011) berichten dass, die Veränderung im Kortex durch neuroplastische Prozesse durch die Anpassung von synaptischen Strukturen in den allermeisten Fällen zwischen Neuronen und Astrozyten untersucht wurden. Bislang wenig betrachtet wurden Veränderungen in der Mikroglia, die Immunzellen des Gehirns. Mikrogliazellen sind demnach auch außerhalb pathologischer Prozesse aktiv und stehen kontinuierlich mit Axonen und Dendritenfortsätzen in Verbindung. Die Autoren berichten, dass im Gehirn von Mäusen nach einer neuen Exposition mit einer Lichtquelle signifikante Veränderungen der Mikrogliazellen gefunden wurden. Diese Veränderungen bestanden in einer neuen Regulation des perisynaptischen Raums, veränderte Kontakte mit Kombinationen von Dendritenfortsätzen und phagozytische Elimination von Synapsen. Nach diesen Ergebnissen sind Mikrogliazellen mitverantwortlich für die Modifikation und Elimination von Synapsen im Rahmen neuroplastischer Vorgänge durch alltägliche Sinneserfahrungen und für die Anpassung durch neuroplastische Vorgänge an diese alltäglichen Expositionen.

Nach Fields et al. (2014) sind Neurone alleinig verantwortlich für rasche elektrische Signalübertragungen, jedoch sind auch Prozesse, die nicht auf elektrische Signalübertragungen angewiesen sind, innerhalb kognitiver Verarbeitung denkbar.

Diese Art von Anteil an Kognitionsverarbeitung umfasst

Langzeitregulierungsprozesse und die Anpassung und Veränderung räumlicher Anordnungen. Mikrogliazellen, Astrozyten und Oligodendrozyten weisen Eigenschaften auf, die geeignet sind, in Lern- und Gedächtnisprozesse sowie in kognitive Verarbeitungsabläufe einzugreifen. Die Myelinisierung von Axonen durch Oligodendrozyten beeinflusst durch die tiefgreifende Modulation der Reizleitungsgeschwindigkeit erheblich die Oszillation und den zeitlichen Ablauf neuronaler Aktivitäten. Astrozyten verändern synaptische Übertragungswege und passen die Muster neuronaler Netzwerke an. Mikrogliazellen eliminieren Synapsen nach den aktualisierten Anforderungen und sorgen demnach ebenso für eine beständige Anpassung neuronaler Kopplungen. Somit ist die Erklärung der neurobiologischen Grundlagen von Lern- und Gedächtnisprozessen nur durch die Berücksichtigung der Potentiale von Gliazellen erfolgversprechend.

In einer Untersuchung (Blumfeld-Katzir, Pasternak et al., 2011) mit Wistar-Ratten in Altersgruppen von einem, vier und zwölf Monaten wurde analysiert, welche Veränderungen im Hippocampusvolumen, in fraktioneller Anisotropie (FA) und im apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) sowie durch Diffusion Tensor Imaging (DTI) vor und nach einem Schwimm- und Gedächtnistraining im Vergleich zu einer reinen physischen Aktivität durch Schwimmen und ohne irgendeine Aktivität zu finden waren. Nach den beiden DTI-Messungen fanden histologische Analysen statt, um mögliche Veränderungen in FA und ADC auf struktureller Basis untersuchen zu können. Nach dem Gedächtnistraining zeigte sich zwischen den Gruppen eine diskrete, nicht-signifikante Zunahme im Hippocampusvolumen. Signifikante Unterschiede fanden sich nach dem Lerntraining in ADC und in FA-Effekten in Gyrus dentatus, im cingulären Kortex, piriformen Kortex und im Corpus Callosum. Ein nur nach dem Gedächtnistraining messbarer Effekt war eine signifikante Abnahme des ADC sowie eine signifikante Zunahme der FA im Gyrus dentatus, im piriformen Kortex, Cingulum und im Corpus Callosum, während die Gruppe mit reiner Schwimmaktivität eine ADC-Abnahme und FA-Zunahmen lediglich im somatosensorischen Kortex zeigten. Dieser Effekt fand sich nicht in der Gruppe der Schwimm- und Gedächtnistrainingsaktivierung. In der Gruppe ohne Aktivitäten fanden sich keinerlei Veränderungen. Veränderungen in ADC- und FA-Werten waren altersunabhängig im Gyrus dentatus, stärker in jüngeren Gruppen im Corpus Callosum und im Cingulum. In der histologischen Untersuchung fand sich für die Gruppe mit dem Schwimm-Gedächtnistraining im Gyrus dentatus nach für Synapsen und für Astrozyten

sensitiven Markierungen signifikante Färbungen im Vergleich zu der Gruppe ohne Training. Im Corpus callosum fand sich eine signifikante Steigerung der für Myelin sensitiven Färbung. So ist im Tierversuch in dieser Studie belegt, dass ein Lerntraining sowohl eine Steigerung von kognitiver Leistung als auch eine Veränderung von Strukturen von Astrozyten, Synapsen und myelinproduzierenden Oligodendrozyten verursacht.

DeBello (2008) beschreibt, dass Veränderungen durch Lernen in sehr kleinen räumlichen Auflösungen stattfinden, diese jedoch trotz mikroskopisch kleinen strukturellen Veränderungen sich signifikant auf den Wissenserwerb und sich auf Erlernen von Fertigkeiten auswirken. Erkenntnisse aus der Bildgebung von subzellulären Strukturen im lebenden Gehirn haben dazu geführt, dass Lernprozesse vermutlich Effekte an Synapsen verursachen. Synapsen entwickeln sich beständig, sprüßen neu aus, und werden eliminiert während der gesamten Lebensspanne. Die globale Morphologie von Dendriten kann stabil sein für Zeiträume von Wochen bis zu Jahren, einzelne Dendritenfortsätze (englisch: *spines*) entwickeln sich oder verschwinden innerhalb von Stunden oder Tagen. Diese Beobachtungen gelten ebenso für axonale Knoten und axonale Verzweigungen. Nach DeBello (2008) interagieren zwar benachbarte Neuronen nicht regelhaft miteinander, können aber aufgrund des Potentials der raschen Entwicklung neuer Verbindungen unendlich viele neue Netzwerke bilden und somit auch sich strukturell an neue Anforderungen anpassen als ein Substrat eines Lernprozesses. Dieses Konzept eines sogenannten *micro-rewirings* wird von DeBello (2008) als universell und als wahrscheinlicher Mechanismus von Informationsspeicherung, Mustererkennung und Lernprozessen beschrieben. Nach Yau & So (2014) sind adulte Neurogenese und dendritische Veränderungen in der hippocampalen Plastizität nicht so eindeutig voneinander abgrenzbar, dass eine eindeutige Aussage dazu möglich wäre, ob adulte Neurogenese oder dendritische Anpassung als Substrat von Lernprozessen überwiegen. Yau & So (2014) sehen in diesen strukturellen Mechanismen ein schwierig zu trennendes Zusammenspiel. Die Ergebnisse der vorliegende Studie zur Messung von Veränderungen in kognitiver Leistung, Morphometrie und Aktivierungsmustern können unter dieser Fragestellung von Yau & So (2014) diskutiert werden, ob in der Kombination von Verhaltensdaten, morphologischen Veränderungen und Veränderungen von Aktivierungsmustern eine Zuordnung zu den Mechanismen von neuroplastischen Prozessen möglich wird.

## Humane Neurogenese im Bulbus olfactorius

Die Erkenntnisse aus Tierstudien zu Neurogenese im Bulbus olfactorius wurden ebenso übertragen auf Interpretationen neuronaler Veränderungen im menschlichen Hirn, ohne dass dazu belastbare Belege vorhanden waren (Bergmann et al., 2012).

Neurogenese ist ebenso in dem Bulbus olfactorius beschrieben worden (Nissant & Pallotto, 2011). Dort werden täglich tausende neonatale Neuronen in das bestehende Netzwerk integriert. Interessant sind dabei die Unterschiede zu der Integration neonataler adulter Neuronen im Gyrus dentatus des Hippocampus.

Die Integration granulärer Neuronen vollzieht sich im Bulbus olfactorius deutlich schneller als im Hippocampus, in dem die Integration dem perinatalen Verlauf nachgebildet wird, jedoch in einem deutlich langsameren Verlauf.

Diese Phase einer erhöhten Plastizität entspricht einer, die auch für neonatale Neuronen im Hippocampus beschrieben wurde (Nissant & Pallotto, 2011). Bevor die Theorien einer sinnvollen und erfolgreichen therapeutischen Beeinflussung neuroplastischer Prozesse zur Regeneration bei neurologischen Krankheitsbildern formuliert werden können, sind diese Bestandteile und Kausalitäten der Neurogenese noch präziser zu verstehen. Einige Autoren sahen eine echte Therapieoption in einer Transplantation neuraler Stammzellen (Bjorklund et al., 2003; Peschanski, Bachoud-Levi, & Hantraye, 2004). Auch Schwarz & Schwarz (2010) formulieren eine eher optimistische Sichtweise auf die Therapieoption neurodegenerativer Erkrankungen (Schwarz & Schwarz, 2010), räumen aber ein, dass es zu dieser optimistischen Betrachtung wenig belastbare Erkenntnisse vorliegen. Nach den Erkenntnissen von Bergmann et al. (2012) besteht jedoch ein gravierender Unterschied zwischen den Ergebnissen aus den vorbeschriebenen Tierversuchen und den Ergebnissen aus Untersuchungen am menschlichen Gehirn. Die Erkenntnisse aus den Tierstudien wurden wegen einer hypothetischen Übertragbarkeit zu Erkenntnissen aus der Neurodegenerationsforschung (Schwarz und Schwarz, 2010) auf mögliche neuroplastische Prozesse im menschlichen Bulbus factorius übertragen (Nissant & Pallotto, 2011). Die Ergebnisse der vorliegende Studie zur Messung von Veränderungen in kognitiver Leistung, Morphometrie und Aktivierungsmustern können unter dieser Fragestellung diskutiert werden, ob in der Kombination von Verhaltensdaten, morphologischen Veränderungen und Veränderungen von Aktivierungsmustern eine Zuordnung zu den Lokalisationen von neuroplastischen Prozessen möglich wird.

Einschränkungen der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Tierstudien auf Humanstudien

Die im Tierversuch gefundenen Prozesse von Neurogenese im Bulbus olfactorius wurden als plausibel für Neurogenese im menschlichen Gehirn angenommen, weil die olfaktorische Leistungsfähigkeit einen deutlichen Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankung aufweist. Bergmann et al. (2012) beschreiben, dass im erwachsenen menschlichen Gehirn ein drastischer Abfall von migratorischen Neuroblasten, die in die Richtung des Bulbus olfactorius wandern, im Vergleich zur Neurogenese im Bulbus olfactorius des unreifen menschlichen Gehirn gefunden wurde. Bergmann et al. (2012) untersuchten das Alter von Neuronen im Bulbus olfactorius des erwachsenen Gehirns über den Gehalt des Kohlenstoff-Isotops 14-C. Im Kontrast zu der lebenslangen Neurogenese in Nicht-Primaten fanden sich nur sehr wenige neonatale Neuronen im Bulbus olfactorius des menschlichen Gehirns. Bergmann et al. (2012) kamen zu dem Schluss, dass angesichts dieser sehr geringen Anzahl neonataler Neuronen im menschlichen Bulbus olfactorius eine Integration und eine nachfolgende Auswirkung auf die Leistungsfähigkeit des menschlichen Gehirns sehr unwahrscheinlich sei, was in einem deutlichen Gegensatz zu den bislang angenommenen Zusammenhängen von Neurodegeneration wie in der Alzheimer-Demenz und im Morbus Parkinson mit olfaktorischen Leistungen steht, nach denen die im Tierversuch gefundene lebenslange Neurogenese und Integration auch für die Neurogenese und Integration in Leistungsausprägungen als sehr wahrscheinlich galt.

Die Übertragbarkeit der in den Tierstudien genannten Zeitverläufe neuronaler Veränderungen nach Lerntrainings von wenigen Wochen (Nissant & Pallotto, 2011) auf Veränderungen im menschlichen Hirn wurde nicht belegt, zog aber in Interpretation von Humanstudien ein, so dass Lernstudien mit Intervallen von wenigen Wochen (z.B. Ilg, Wohlschlager et al., 2008) durchgeführt wurden und Neurogenese nach Lerntrainings im menschlichen Hirn nicht explizit ausgeschlossen wurde. Eine Übersicht über diese Studien wird unten aufgeführt.

## 2.2 Faktoren der Neuroplastizität im menschlichen Gehirn

Neuroplastische Prozesse im menschlichen Hirn werden beeinflusst durch Faktoren der Qualität der Veränderungen, des Schwierigkeitsniveaus der die Prozesse

auslösenden Anforderungen,, der Geschwindigkeit und die Linearität dieser Effekte, die Struktur der Veränderungen, die Lokalisationen und die Stabilität dieser Prozesse.

Neuronale Plastizität ist in den meisten Studien als ein Muster von Veränderungen in der Morphologie des Gehirns dargestellt worden. Diese Veränderungen wurden in verschiedenen Methoden untersucht, die mittels eines Anstiegs oder einer Verminderung von BOLD-Signalen, eine Expansion oder eine verminderte Ausdehnung von aktivierte Hirnregionen sowie in einer Veränderung von Volumen von Hirnregionen beschrieben werden (Draganski, Gaser et al., 2004). Diese Darstellungen der Veränderung in der Stärke und Größe von Aktivierungen im fMRT und in Volumenmessungen in Morphometrie können auf ihre Relevanz auf Kognition und Leistung nur dann interpretiert werden, wenn eine Leistungsmessung vor und nach einer Trainingsmaßnahme erfolgte und eine Veränderung in dieser Leistung einen direkten Bezug zu den Veränderungen in Aktivierungs- und Volumenmessungen aufweist. Dieser Bezug kann hergestellt werden, indem die Leistungsmessung als Stimulation in der fMRT-Messung verwendet wird.

#### Qualität der Veränderungen von neuronalen Leistungen und Fertigkeiten

Neuronale Plastizität kann unterschieden werden zwischen einer Umverteilung (Pseudo-Reorganisation) und einer echten Reorganisation (Kelly & Garavan, 2005). Nach dieser Klassifikation besteht eine Umverteilung aus einer Kombination aus einem Anstieg und einer Verminderung in regionalen Aktivierungen. Die Aktivierungen betreffen jedoch vom Beginn einer Lernphase bis zum Ende vergleichbare Lokalisationen mit einer geringfügigen Variation der aktivierte Areale. Die funktionelle Anatomie variiert über den Lernverlauf wenig.

Eine echte Reorganisation umfasst sowohl eine Aktivierung neuer Regionen und eine signifikante Veränderung des kognitiven Prozesses der neu erlernten Fähigkeit (Poldrack 2000). Jonides (2004) teilt die Auswirkungen eines Übungseffekts in die zwei zu erwartenden Effekte auf: einerseits würde eine vorher schon verfügbare Strategie durch ein Training effizienter, die Ausübung der Strategie führe deshalb zu einem niedrigeren Aktivierungsniveau, andererseits würde eine neue, vorher unbekannte Strategie durch die Trainingsintervention neu entwickelt und dadurch eine echte Reorganisation ausgelöst.

## Schwierigkeitsniveau und Domäne der Fertigkeiten

Visuoperzeptive und visuomotorische Fertigkeiten sind in meist sehr spezialisierten Arealen repräsentiert. Kelly & Garavan (2005) unterschieden von diesen Fertigkeiten der einfacheren Schwierigkeitsstufe Fertigkeiten der hohen Schwierigkeitsgrade, die kognitive Trainingsinhalte aufweisen. So fallen die meisten Studien zu Trainingsinterventionen mit motorischen und visuoperzeptiven Paradigmen in die Klasse der einfachen Schwierigkeitsstufe. Fertigkeiten mit hohen Schwierigkeitsgraden, die komplexe kognitive Anforderungen beinhalten, sind meistens in verteilten Netzwerken repräsentiert. Die Domäne und die Intensität der Intervention haben erheblichen Einfluss auf neuroplastische Effekte, wie Studien zur constrained-induced movement therapy CIMT beschreiben. Liepert, Uhde et al. (2001) verglichen Veränderungen kortikaler Repräsentationen motorischer Areale bei Patienten nach Schlaganfällen nach einer zweiwöchigen Intervention aus Standard-Physiotherapie und nach dem CIMT-Prinzip mit den Veränderungen bei ebensolchen Patienten nach einer reinen Standard-Physiotherapie über zwei Wochen und beschrieben einen wesentlich größere Steigerung motorischer Fähigkeiten, die mit einer signifikant größeren Veränderung kortikaler Repräsentationen nach der mit der CIMT kombinierten Intervention einherging.

Für das Äquivalent für CIMT in der Aphasie-Therapie CIAT (constraint-induced aphasia therapy) konnten keine systematischen Effekte in der Gruppe gefunden werden (Richter, Miltner et al., 2008). Im Gegensatz zu Trainingsmaßnahmen mit einem hohen Schwierigkeitsniveau kann ein implizites Training ebenso einen Effekt auslösen. Mit dieser Methode eines impliziten Trainings untersuchten Watanabe, Nanez et al. (2001) die Steigerung einer Fähigkeit einer Wahrnehmung von Bewegungsmustern, ohne dass mit den Probanden eine bewusste Lernprozedur vollzogen wurde. Die Autoren fanden, dass die Häufigkeit einer Wahrnehmung eines Stimulus ausreicht, um die Fähigkeit der korrekten Erkennung dieses Stimulus zu erhöhen. Dieser Effekt wurde von den Autoren als unabhängig von der Relevanz für den Alltag und von der Überschreitung einer Wahrnehmungsschwelle.

## Geschwindigkeit der Entwicklung dieser Effekte

Aussagen über die Geschwindigkeit der Entstehung von neuroplastischen Effekten sind konfundiert mit der artifiziellen Auswahl der Abstände zwischen Messungen. Da Annahmen zu Veränderungen des Gehirns erst in jüngerer Zeit den Status einer Hypothese abgelegt haben und somit erst seit kurzer Zeit zum Standardwissen der Neurowissenschaften arrivierten, wurden eher konservative Annahmen über die

Geschwindigkeit dieser Effekte zu Planung von Studien vorgenommen, was sich in sehr großen Zeitintervallen der Studien von Jahren bis Monaten zu neuroplastischen Effekten widerspiegelte (Draganski, Gaser et al., 2004). Nur wenige Studien untersuchten wesentlich kürzere Zeitintervalle von Tagen bis zu wenigen Wochen (Hempel, Giesel et al., 2004; Duffau, Capelle et al., 2003; Saur et al., 2006) und konnten für diese Intervalle Effekte nachweisen. Duffau, Capelle et al., (2003) beschrieben neuroplastische Effekte für sehr kurze Zeiträume von wenigen Tagen, die beschriebenen Effekte sind eher der Kategorie der Redistribution in komplexen Netzwerken zuzuordnen als der Entwicklung neuer Fertigkeiten (Umverteilung und Anpassung einer vorhandenen Fertigkeit, siehe Jonides ,2004).

Für die Effekte einer Reorganisation bei der Erlernung neuer Fertigkeiten sind schon aufgrund der Komplexität der Trainingsmaßnahmen zum Erwerb vorher unbekannter völlig neuer Fertigkeiten Geschwindigkeiten für diese Reorganisation nur Zeitintervallen von Wochen berichtet worden (Hempel, Giesel et al. 2004, Draganski, Gaser et al., 2004, Zhao, Deng et al., 2008; Scholz, Klein et al., 2009).

### Linearität der Veränderungen

Um einen Beschreibung des Verlaufs von zunehmender und abnehmender Rate neuroplastischer Veränderungen reichen zwei Messzeitpunkte nicht aus. Auch mit drei Messzeitpunkten ist nur eine sehr grundlegende Aussage zu der Linearität möglich. Jedoch gibt es selbst zu dieser Minimalanforderung von drei Messzeitpunkten nur sehr wenige Studien. Zudem ist in dem gesamten Zeitraum zwischen den drei Messzeitpunkten die kontinuierliche Fortführung der Intervention nötig, um den neuroplastischen Effekt im Verlauf unter unveränderter Intervention beurteilen zu können. (Linearität vs. Stabilitätskontrolle)

Eine Studie (Hempel, Giesel et al., 2004) traf zu der Linearität explizit Aussagen und kommt zu dem Ergebnis, dass mit den drei Messzeitpunkten unter kontinuierlichem Lerntraining ein Verlauf der neuroplastischen Veränderungen in einer umgekehrten U-Form beschrieben werden kann. Entsprechende Veränderungen in der BOLD-Antwort im visuellen Kortex wurden nach Lernen berichtet (Yotsumoto et al., 2008).

### Mikro- und makrostrukturelle Effekte

Neuroplastische Effekte wurden in mikro- und makrostrukturellen Effekten beschrieben (Duffau, Capelle et al., 2003), zumeist in VBM, DTI, fMRT- Studien und in Untersuchungen mittels intraoperativer kortikaler Elektrostimulation. Studien, die

mikrostrukturelle Effekte von neuroplastischen Veränderungen beschreiben, stammen in den meisten Fällen aus Studien an Tieren. Rioult-Pedotti, Friedman et al. (2000) untersuchten einen Zusammenhang von einer Abfolge von Langzeitpotenzierung und –Langzeitdepression durch Lernvorgänge im Rattenhirn. Ein anderes Modell für mikrostrukturelle Mechanismen der Neuroplastizität beschrieb DeBello (2008) im Nervensystem von Eulen als einen Vorgang einer synaptischen Neuanordnung (clustering). Paus (2010) interpretierte Erkenntnisse aus Tierversuchen zu Veränderungen in der weißen Substanz auf Veränderungen in der weißen Substanz im menschlichen Gehirn. Er kam zu dem Schluss, dass Veränderungen in Axonen und Myelin für Wachstum in weißer Substanz verantwortlich sind.

#### Effekte in speziellen Lokalisationen und in Ausdehnungen

Es wurden neuroplastische Effekte durch Lerntraining in weißer Substanz nachgewiesen (Scholz, Klein et al., 2009; Schlaug, Marchina et al., 2009; Nishio, 2009). Mechanismen der Funktionswiederherstellung wurde für bestimmte spezifische Regionen untersucht wie in Broca, Insula, SMA (Duffau, Capelle et al., 2003). Eine Verbesserung in der Erkennung von Rhythmuschwankungen nach einem Jahr Training der Musikwahrnehmungsfähigkeiten korrelierte mit einer erhöhten fMRT-Aktivierung im Hippocampus (Herdener, Esposito et al., 2010). Eine Verbesserung kognitiver Leistungen und eine Zunahme des Hippocampusvolumens wurde nach einem Sporttraining über 12 Wochen (30 Minuten an drei Tagen) für eine Gruppe von schizophrenen Patienten und Gesunde nachgewiesen (Pajonk, Wobrock et al. 2010). Eine Kontrollgruppe ohne Sporttraining zeigte keinerlei Veränderungen im Hippocampus.

Effekte einer Redistribution können nach diesen Erkenntnissen sehr schnell ablaufen in Aufgaben in höherem kognitivem Niveau, da diese in verzweigteren Netzwerken repräsentiert sind. Effekte einer echten Reorganisation mit dem Erwerb völlig neuer Strategien würden nach diesen Erkenntnissen langsamer ablaufen. Langsamere neuroplastische Verläufe sind auch dann zu erwarten, wenn die untersuchte Funktion in einer sehr spezifischen Weise repräsentiert wäre.

Der Begriff der Neuroplastizität wird für nach sehr kurzer Zeit auftretende Veränderungen ebenso verwendet wie für Effekte nach sehr langen Intervallen, für Veränderungen in den unterschiedlichsten Regionen sowie nach einfachsten und

komplexesten Trainingsparadigmen. Um die Spannbreite solcher Studien zu Neuroplastizität erkennen zu können, werden einige prägnante Studien aufgeführt.

## **2.3 Studien mit gesunden Probanden**

Es werden Studien aufgeführt, die eine Veränderung in der strukturellen oder funktionellen MRT-Messung nach einem Lerntraining untersuchten. Die Lerntrainings unterschieden sich sehr deutlich und reichten von der Übung von Wahrnehmungsfertigkeiten bis zum Erlernen komplexer kognitiver oder motorischer Fertigkeiten. Allerdings erlauben die Studien kaum Interpretationen zu den Mechanismen und Grundlagen der Neuroplastizität, weil in den allermeisten Fällen nur eine Art der Messung von Veränderungen der Fertigkeit eingesetzt wurde und nur sehr selten strukturelle und funktionelle Messungen kombiniert wurden, um verschiedene Informationsquellen vergleichen und dadurch die Grundlagen von Neuroplastizität näher beschreiben zu können.

Funktionelle Reorganisation im gesunden Hirn wurde in mehreren Studien gezeigt für verschiedene Formen des Lernens wie prozedurales Lernen, das Erlernen motorischer Fähigkeiten oder von lexikalischen Inhalten. Jedoch gibt es nur sehr wenige Studien, die longitudinal Veränderungen nach Lernprozessen mit drei oder mehr Messzeitpunkten untersuchten (Draganski, Gaser et al., 2004; Draganski, Gaser et al., 2006; Boyke, Driemeyer et al., 2008; Ilg, Wohlschlager et al., 2008).

Von diesen Studien wurde nur in sehr wenigen sowohl Veränderungen der Morphologie als auch in Hirnfunktionen gemessen.

### **Motorische Lernparadigmen**

Studien zu motorischen Lerntrainings nennen Zeiträume, nach denen neuroplastische Veränderungen gefunden wurden, von einer Stunde, einem Tag (Arima, Yanagi et al., 2011), 12 Stunden (Debas, Carrier et al., 2010), einer (Sacco, Cauda et al., 2009), drei (Hlustik, Solodkin et al., 2004; Ungerleider et al., (Karni, Meyer et al. 1995) bis zu sechs Wochen (Taubert, Lohmann et al., 2011).

Die Lernparadigmen umfassten das Erlernen von Bewegungen einzelner Finger, (Ungerleider, Doyon et al., 2002, Karni, Meyer et al., 1995), Hlustik, Solodkin et al.

2004), (Debas, Carrier et al., 2010) Hand- und Fußbewegungen (Sacco, Cauda et al., 2009), Balancierfähigkeiten (Taubert, Lohmann et al., 2011) und Zungenkraft und – motorik (Arima, Yanagi et al., 2011).

Die Veränderungen nach den Lerntrainings fanden sich im Striatum und Cerebellum (Debas et al., (Ungerleider, Doyon et al., 2002), im motorischen Kortex (Ungerleider, Doyon et al., 2002), (Hlustik, Solodkin et al., 2004) im sensorischen Kortex (Sacco, Cauda et al., 2009) , (Hlustik, Solodkin et al., 2004), im prämotorischen Kortex und der SMA (Arima, Yanagi et al. 2011, Sacco, Cauda et al., 2009) und im fronto-parietalen Netzwerk (Taubert, Lohmann et al., 2011).

Die Studien zu motorischen Lernparadigmen kamen zu den Ergebnissen, dass im kurzfristigen Verlauf eine Verminderung der Aktivierung im Sinne einer Habituation mit einer nachfolgenden Steigerung der Aktivierung in einem Zeitraum von vier Wochen beobachtet wurde (Ungerleider, Doyon et al., 2002), Karni, Meyer et al. ,1995). Arima, Yanagi et al., 2011 beschrieben einen Verlauf mit einem Anstieg einer Aktivierung nach einer Stunde, keiner Veränderung nach einer Woche sowie einem nachfolgendem Abfall der Aktivierung nach einer Woche. Es wurden Aktivierungsanstiege in für das Lernparadigma spezifischen kortikalen Regionen, aber auch Aktivierungsanstiege in unspezifischen Regionen gefunden, korrelierend mit einer verbesserten motorischen Leistungsfähigkeit (Hlustik, Solodkin et al., 2004) Nach einem motorischen Lerntraining zeigten sich Steigerungen der Konnektivität (Sacco, Cauda et al., 2009) im fronto-parietales Netzwerk (Taubert, Lohmann et al., 2011).

Nach einer Schlafphase waren Anstiege einer kortikalen Aktivierung höher als ohne eine Schlafphase (Debas, Carrier et al., 2010).

#### Wahrnehmungsspezifische Lernparadigmen

Ein Überblick über Studien zu neuroplastischen Veränderungen nach Lerntrainings zu Wahrnehmungsfähigkeiten kommt zu Zeiträumen von vierzehn Minuten (Li et al., 2006), einem Tag (Yotsumoto, Watanabe et al., 2008), drei Tagen (Kourtzi, Betts et al., 2005), vier Tagen (Hodzic, Veit et al. 2004), fünf Tagen (Gaab, Gaser et al., 2003), einer Woche (Jancke, Gaab et al., 2001) bis zu mehreren Wochen (Ilg, Wohlschlager et al. 2008, Naumer, Doehrmann et al., 2009)

Die Lernparadigmen umfassten die Steigerung von Wahrnehmungsfähigkeiten von Gerüchen (Li, Luxenberg et al., 2006), Tonfrequenzunterscheidungen (Gaab, Gaser

et al. 2003, Jancke, Gaab et al., 2001), Unterscheidung von taktilen Reizungen (Hodzic, Veit et al. 2004), das Lernen artifizieller audio-visuellen Assoziationen (Naumer, Doehrmann et al., 2009) und von Hintergrundmustern (Yotsumoto, Watanabe et al. 2008), Formen (Kourtzi, Betts et al., 2005) sowie Spiegelschriftlesen (Ilg, Wohlschlager et al., 2008; Kassubek, Schmidtke, Kimmig, Lucking, & Greenlee, 2001; Greenlee, 2014; Poldrack, 2002; Poldrack, Desmond, Glover, & Gabrieli, 1998).

Die Hirnregionen, die nach diesen wahrnehmungsspezifischen Lerntrainings Veränderungen aufwiesen, werden naturgemäß durch die Qualität der Reize bestimmt. Es fanden sich Veränderungen in Gyrus supramarginalis, im linksseitigen posterioren temporalen Gyrus und im Heschl-Gyrus (Gaab, Gaser et al., 2003), im Cerebellum (Ilg, Wohlschlager et al., 2008) sowie in occipitalen Regionen (Ilg, Wohlschlager et al. 2008; Yotsumoto, Watanabe et al. 2008; Kourtzi, Betts et al. 2005; (Frank, Reavis, Tse, & Greenlee, 2014), im primären und sekundären somatosensorischen Kortex (Hodzic, Veit et al., 2004), im Planum temporale und Planum polare sowie im sulcus temporalis superior (Jancke, Gaab et al. 2001) und im orbitofrontalen und piriformen Kortex (Li, Luxenberg et al. 2006).

Die Ergebnisse der Studien zu Neuroplastizität nach Wahrnehmungslerntrainings deuten darauf hin, dass nach dem Traininieren der Unterscheidung von Tonfrequenzen erfolgreiche Lerner mehr Aktivierungen im insularen Kortex und im orbitofrontal-hippocampalen Netzwerk zeigten als schwache Lerner (Gaab, Gaser et al. 2003) oder Aktivierungen im Planum temporale und Planum polare nach dem Training abnahmen (Jancke, Gaab et al., 2001). Das Üben von Spiegelschriftlesen führt einer Erhöhung von Aktivierungen im Kleinhirn und im visuellen Kortex, zu schwächeren Aktivierungen im rechtsseitigen superioren parietalen Kortex und zu einer benachbarten Volumenzunahme in rechtsseitigen occipitalen Kortex (Ilg, Wohlschlager et al., 2008). Nach dem Training von taktiler Diskriminationsleistung korrelierte die Leistungssteigerung mit Veränderungen der Aktivierungen im sensorischen Kortex (Hodzic, Veit et al., 2004). Das Üben in der Erkennung von Formen führte zu stärkeren Aktivierungen für Muster geringer Salienz und zu schwächerer Aktivierung im visuellen Kortex bei der Erkennung von Mustern größer Salienz (Kourtzi, Betts et al., 2005). Ein Training in der Erkennung von Düften führte zu einer stärkeren Aktivierung im orbitofrontalen und im piriformen Kortex (Li, Luxenberg et al. 2006) Nach einem Training des Erkennens von visuellen Texturen ergab sich eine Korrelation einer Leistungssteigerung mit einer Steigerung der Aktivierung im primären visuellen Kortex (V1). Die Leistungssteigerung blieb nach

Beendigung des Lerntrainings erhalten, die Steigerung der Aktivierung war nach Abschluss des Lerntrainings nicht mehr zu beobachten (Yotsumoto, Watanabe et al., 2008).

Yotsumoto, Watanabe et al. (2008) beschrieben, dass perzeptuelles Lernen einer Musterunterscheidungsleistung in sechs Lernprobanden eine Veränderung von fMRT-Aktivierungen vergleichbar zur Steigerung der Wahrnehmungsleistung zeigte. Das Lerntraining bestand aus sechs bis 14 Trainingseinheiten, von denen eine pro Tag durchgeführt wurde und nach zwei bis drei Tagen wiederholt wurden. FMRT-Messungen wurden viermalig durchgeführt vor dem Training, einen Tag nach Beginn des Trainings, zwei Wochen nach Beginn des Trainings und vier Wochen nach Ende des Trainings. Signifikante Veränderungen in den fMRT-Aktivierungen stellten sich in unterschiedlichen Hirnregionen in unterschiedlichen Verläufen dar. Die Veränderungen waren auch in der Messung einen Tag nach dem Lerntraining signifikant. Wegen der viermaligen Messungen ist eine Aussage zum zur Stabilität von Neuroplastizität möglich. Die Autoren beschrieben den in den vier Messungen charakterisierten Verlauf als zweistufig mit einem Anstieg der Aktivierung und einem Abfall, der nicht bis auf das Ausgangsniveau reichte, bei gleichbleibender Leistungsfähigkeit. Allerdings beschränkt sich diese Aussage auf die Stabilität von neuroplastischen Veränderungen auf die eine Messung mittels fMRT und Leistung für eine Wahrnehmungsfähigkeit, die lediglich schneller und zuverlässiger zur Verfügung stand als vor dem Lerntraining. Es wurde keine Fähigkeit erlernt, die vor dem Lerntraining nicht vorhanden war.

Zhang & Kourtzi (2010) trainierten 14 Probanden in der Erkennung von Konturen, während eine Kontrollgruppe identischen Stimuli lediglich exponiert wurde. Eine reine Exposition führte zu einer Verbesserung colinearer Muster ohne Unterschied, ob die Exposition mit oder ohne ein feedback-unterstütztes Training durchgeführt wurde. Eine Leistungssteigerung in der Erkennung orthogonaler Muster wurde jedoch nur nach einem feedback-unterstütztem Lerntraining gefunden, eine reine Exposition führte nicht zu einer Steigerung der Erkennungsleistung. Vergleichbar waren die Veränderungen in fMRT-Aktivierungen, die für die Erkennung orthogonaler Strukturen sich nur nach dem kontrolliertem Lerntraining signifikant veränderten, jedoch nicht nach einer reinen Exposition orthogonaler Muster. Während der Erkennung colinearer Muster gemessene fMRT-Aktivierungen waren signifikant verändert sowohl nach reiner Exposition als auch nach dem kontrollierten

Lerntraining. Nach dem Training der Erkennung colinearer Konturen wurde eine gesteigerte Aktivierung in temporalen und occipitalen Regionen gefunden. Ein Training zur Erkennung orthogonaler Konturen führte zu einer Steigerung der Aktivierung parietaler Regionen als Ausdruck eines echten Effekts eines Lerntrainings, der nicht nach einer einfachen Reizexposition zu beobachten war.

### Kognitive Lernparadigmen

Die zu der Untersuchung von neuroplastischen Effekten verwendeten Lernparadigmen unterscheiden deshalb schon, weil es sehr viele unterschiedliche Möglichkeiten der Generierung komplexer kognitiver Aufgaben gibt. Ebenso unterschiedlich sind die zu diesen Studien verwendeten Zeitintervalle, in denen in Wiederholungsmessungen neuroplastische Effekte nach kognitiven Trainingsmaßnahmen erfasst werden sollten.

In der Studie von Ilg, Wohlschlager et al. (2008) wurde nicht das Erlernen einer komplett neuen Fertigkeit gemessen, sondern die Geschwindigkeit im Lesen von Spiegelschrift. Achtzehn Probanden übten zwei Wochen täglich das Lesen eines kurzen Textes mit vereinzelt in Spiegelschrift geschriebenen Worten. Vor dem Lerntraining wurden VBM- und fMRT-Messungen mit Stimulation durch in Spiegelschrift geschriebenen Worten durchgeführt. Nach Erfüllung eines Kriteriums einer ausreichenden Lesegeschwindigkeit für in Spiegelschrift geschriebene Worte absolvierten die Lernprobanden ein zweites Mal eine fMRT- sowie eine VBM-Messung mit einer Stimulierung durch die Präsentation von Worten in Spiegelschrift. Die Leistung der Lernprobanden während der fMRT-Messungen wurde nicht kontrolliert. Nach dem Lerntraining zeigte sich eine Verringerung der Aktivierung im rechtsseitigen superioren parietalen Kortex, eine Steigerung der Aktivierung im rechtsseitigen dorsalen occipitalen Kortex sowie eine Volumenzunahme im rechtsseitigen dorsolateralen occipitalen Kortex. Die Probanden konnte ihre Spiegelschriftleistung durch das Training signifikant steigern bei konstanter Leseleistung normaler Schrift. Die Autoren können nicht belegen, dass ein gemessenes fMRT-Muster mit einer hohen Leistung zusammenhängt. Kontrollprobanden ohne ein Spiegelschriftlesetraining wurden lediglich zweimalig mittels VBM ohne eine fMRT-Messung gemessen. So können die Autoren nicht belegen, dass die Lernprobanden ein vergleichbares fMRT-Stimulationsmuster vor dem Lerntraining zeigten wie die Kontrollprobanden.

Eine andere der wenigen Studien, die fMRT-Daten mit VBM-Daten nach einem Lerntraining verglichen, untersuchten die Unterschiede zwischen 20 Probanden nach einem in der Kindheit begonnenen Musikunterricht mit 20 Probanden ohne einen solchen Unterricht (Groussard, La Joie et al., 2010). Es wurden fMRT-Aktivierungen beim Einstufen der Vertrautheit von Melodien beider Gruppen verglichen, bei der sich eine Mehraktivierung in den anterioren Areale beider Hippocampi und eine signifikant höherer Dichte grauer Substanz im linksseitigen Hippocampus bei den Musikern. Aufgrund der Querschnittsmessung sind weitergehende Interpretationen zum Verlauf von Neuroplastizität nicht möglich, allerdings wurde in dieser Studie ein kognitiv komplexes Paradigma verwendet, das über die einfachen motorischen und visuoperzeptiven Lerninhalte hinausgeht und über einen deutlich längeren Zeitraum Aussagen ermöglicht.

Schlegel, Rudelson und Tse (2012) erfassten in einer Messung pro Monat über neun Monate mittels DTI-Sequenzen die Veränderungen im Hirn von elf englischsprachigen gesunden Probanden, die einen neunmonatigen Intensivkurs zum Erlernen der chinesischen Sprache absolvierten. Die Veränderungen wurden verglichen mit einem neunmonatigen Verlauf über neun Messzeitpunkten von 16 gesunden Probanden, die kein Sprachtraining erhielten. Die Lernprobanden zeigten im Vergleich zu den Kontrollprobanden ohne Lerntraining eine progressive Veränderung in der weißen Substanz in den Faserverbindungen zwischen den traditionellen Arealen von Sprachrepräsentationen, die höchste Signifikanz der Veränderungen fand sich jedoch in Regionen untypisch für Sprachrepräsentationen wie im Genu des Corpus callosum. Die Autoren verstanden die Ergebnisse als Ausdruck einer Neuroplastizität der weißen Substanz im Lernen von sprachlichen Fähigkeiten bei Erwachsenen.

Veränderungen durch das Erlernen des Golf-Spielens wurde mittels VBM untersucht (Bezzola, Merillat et al., 2011). Elf Probanden absolvierten als unerfahrene Neulinge ein professionelles, jedoch individuelles, nicht standardisiertes Training im Umfang von 40 Stunden, welches in einem Zeitraum von 92-235 Tagen absolviert wurde, in einem Alter von 40 bis 60 Jahren. Volumenzunahmen im Vergleich zu den Werten einer Kontrollgruppe waren innerhalb der grauen Substanz in sensumotorischen Regionen auffindbar. Die Trainingsintensität korrelierte mit strukturellen Veränderungen im parieto-orbitalen Kortex. Probanden mit den höchsten

Trainingsintensitäten bestanden den Abschlusstest und wiesen die größte Volumenzunahme im parieto-occipitalen Kortex auf.

In einer Studie von Debas, Carrier et al. (2010) unterzogen sich gesunde Probanden einem Training zur Erlernung von motorischen Sequenzen und eine weitere Gruppe einem Training zum Lernen einer Zielverfolgungsaufgabe. Für jede der beiden Trainingsparadigmen wurde jeweils eine Gruppe von Probanden am Abend auf die Leistungsfähigkeit und die Aktivierung im fMRT und zwölf Stunden später am Morgen nach der Nachtruhe mit der gleichen Prozedur gemessen. Jeweils eine Vergleichsgruppe für jedes Trainingsparadigma unterzog sich der identischen Prozedur mit dem Unterschied, dass diese die erste Messung am Morgen und die zweite zwölf Stunden später am Abend absolvierten. Die Untersucher fanden, dass die Gruppe, die die motorische Sequenz erlernte, mit der Schlafphase zwischen den Messungen eine signifikante Leistungssteigerung in der motorischen Sequenz und auch eine Veränderung in der Aktivierung im Striatum zeigte im Gegensatz zu der Gruppe ohne Schlafphase während der Messungen. Der Leistungszuwachs korrelierte mit einer Veränderung Aktivierung im Cerebellum in der Gruppe mit Schlafphase. Die Gruppen, die die Zielverfolgungsaufgabe erlernten, zeigten bei einem Vergleich zwischen der Leistung nach der Schlafphase keinen Unterschied zu der Gruppe mit der Wachphase. Wurden beide Gruppen der Zielverfolgungsaufgabe zusammengefasst, zeigte sich eine signifikante Veränderung durch das Lernparadigma in der Aktivierung im Cerebellum, die mit der Leistungsverbesserung korrelierte.

Die Effekte eines extensiven achtwöchigen Trainings zu einer Gedächtnismethode mit 22 gesunden älteren Probanden wurden gemessen mittels struktureller Volumenmessung kortikaler Areale vor und nach dem Training (Engvig, Fjell et al., 2010). Es fand sich im Vergleich zu Kontrollprobanden ohne Gedächtnistraining ein Anstieg der Gedächtnisleistungen und korrelierend dazu eine Steigerung der kortikalen Schichtstärken im Gyrus fusiformis rechts und im lateralen orbitofrontalen Kortex. In dieser Studie wurde die Leistung mit einer Volumetrie verglichen, eine zusätzliche Information zur Deutung des Volumetrieeffekts auf Neuroplastizität mittels anderer Datenquellen zu war durch die Beschränkung auf die Volumenmessung nicht möglich.

Effekte eines Trainings einer visuellen Wahrnehmungsfähigkeit wurden mit Effekten durch eine häufige Konfrontation mittels visueller Stimuli verglichen (Zhang et al., 2010). Die Autoren beschrieben, dass beide Interventionen zu unterscheidbaren neuroplastischen Veränderungen führten. Veränderungen durch ein opportunistisches Lernen von typischen Regelmäßigkeiten führten zu einer verbesserten Verarbeitung der Stimuli und einer erhöhten neuronalen Sensitivität in occipito-temporalen Arealen. Die Veränderungen nach einer Verbesserung von Wahrnehmungsleistungen durch ein Lerntraining führten zu einer zusätzlichen Aktivierung parietaler Regionen. Die Trainings wurden mit jedem Probanden so oft durchgeführt, bis eine Quote von 80% der Erkennung kritischer Stimuli erreicht wurde (mindestens fünf Trainingseinheiten bis maximal 32, ein Training pro Tag). Die Studien zu neuroplastischen Effekten in gesunden Probanden kombinierten strukturelle und funktionelle Messungen, um die Effekte von Neuroplastizität näher zu untersuchen, jedoch wurden diese kombinierten Datenquellen nicht mit Lernparadigmen durchgeführt, die geeignet waren, zu einer echten Neuroplastizität zu führen, weil keine vorher unbekannte Fertigkeit neu erlernt wurde, sondern in geringem Ausmaß schon vorher vorhanden war und durch das Lerntraining lediglich verbessert wurde.

Die Zeitverläufe neuroplastischer Prozesse weisen eine sehr große Variabilität auf. Zur Einordnung der Studienergebnisse auf Effekte echter Neuroplastizität und dem dafür nach dem Wissenstand nötigen Zeitraum ist es sinnvoll, die in den Studien genannten Zeitverläufe unter diesem Aspekt zu betrachten.

Extreme der verwendeten Zeitintervalle sind Zeiträume von 15 (Groussard, La Joie et al., 2010) und zwölf Jahren (Lee, Park et al., 2010) zur Beschreibung neuroplastischer Effekte beschrieben wurde. In den meisten Fällen wurden Zeitabstände von mehr als zwei Monaten (Naumer et al., 2009), zwei Monate (Engvig, Fjell et al. 2010), Kwon et al.), oder wenige Wochen (Hempel, Giesel et al. 2004), Erickson et al., Xue et al.).

Die Studien zu Neuroplastizität, die weder reine Wahrnehmungsleistungen noch einfache motorische Leistungen untersuchen, haben zum größten Teil gemeinsam, dass Gedächtnisleistungen in den Lernparadigmen einen essentiellen Teil einnehmen. Gedächtnisfunktionen werden als Arbeitsgedächtnis oder Langzeitgedächtnis in diesen kognitiven Lernparadigmen integriert.

Ein vierwöchiges Arbeitsgedächtnistraining führte (Hempel, Giesel et al. 2004) mit 0-back, one-back- und two-back- Paradigmen durch. Nach zwei Wochen wurden

Steigerungen der Aktivierung im rechtsseitigen intraparietalen Sulcus, im superioren Parietallappen und im rechtsseitigen medialen frontalen Gyrus gefunden. Das Training wurde für weitere zwei Wochen fortgesetzt. Die Arbeitsgedächtnisleistung stieg von der ersten zur zweiten Messung signifikant an und blieb bei der dritten Messung nach vier Wochen Training stabil auf dem Niveau der zweiten Messung. Die fMRT-Aktivierung fiel in der dritten Messung signifikant vom Aktivierungsniveau der zweiten Messung ab, was einen Verlauf der Aktivierungsveränderungen durch das Lerntraining als eine umgekehrte U-Form abbildet bei konstanter Arbeitsgedächtnisleistung.

Naumer, Doehrmann et al., 2009 untersuchten Veränderungen durch das Lernen von audio-visuellen Assoziationen über 74-123 Tage und fanden eine signifikante Steigerung der fMRT-Aktivität im beidseitigen inferioren frontalen Kortex und eine trainingsbedingte zusätzliche Aktivierung im posterioren parietalen Kortex. Die Probanden erfüllten ein Kriterium von maximal einem Fehler bei 16 Assoziationen (93,75%) vor der zweiten Messung, sodass die Veränderungen der Aktivierungsmuster mit einer Leistungssteigerung durch das Lerntraining zusammenhängen.

In der Studie von Xue, Chen et al. (2006) lernten 20 Probanden nach 20 Stunden innerhalb zweier Wochen, eine Paarung von vorher unbekannten Schriftzeichen mit einer dazugehörigen Bedeutung und einem dazugehörigen Klang. Nach dem Lerntraining erreichten die Probanden eine Trefferquote von 80% und eine signifikante Verringerung der Reaktionszeiten. Es wurde ein Anstieg der Aktivierungen in einem Netzwerk von links- und rechtsseitigen Gyrus fusiformis, Cingulum, linkem Hippocampus und linkem Caudatus gefunden auch in der Bedingung des phonologischen Lerntrainings als Beleg für eine Aktivierung des Gyrus fusiformis durch eine phonologische Verarbeitung und ein phonologisches Lerntraining.

Gesunde ältere Probanden im Alter von 55-70 Jahren und junge Probanden wurden über zwei bis drei Wochen über fünf Stunden trainiert, auf Farben und Buchstaben einzeln oder simultan mit zugeordneten Reaktionstasten zu antworten (Erickson, Colcombe et al. 2007). Nachdem Reaktionszeiten signifikant sich verkürzten, wurden signifikante Steigerungen im linksseitigen ventralen präfrontalen und im dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie eine Verminderung der Aktivität im rechten ventralen präfrontalen Kortex gefunden, korrelierend mit den Leistungssteigerungen. Sowohl bei jungen als auch bei älteren Probanden war eine Leistungssteigerung mit

einer Zunahme der Asymmetrie der Aktivierungsmuster verbunden, neuroplastische Prozesse durch Lernen auch im Alter nachweisbar sind.

Eine weitere Studie, die Veränderungen durch ein Lerntraining bei älteren Probanden im Alter von 42-77 Jahren untersuchte (Engvig, Fjell et al. 2010), verwendete die Loci-Methode, bei der Gedächtnisinhalte mit gut vertrauten Räumlichkeiten verbunden werden. Probanden in einem Alter von trainierten acht Wochen die Gedächtnisstrategie. Die Gedächtnisleistungen nach dem Training korrelierten positiv mit der kortikalen Schichtdicke im Gyrus fusiformis und im orbitofrontalen Kortex.

Eine der wenigen Studien, die sich mit einem Lerntraining ohne hauptsächliche Gedächtnisleistung beschäftigen, wurde zur Untersuchung von Veränderungen in der Hypothesenbildung (Kwon, Lee et al. 2009) durchgeführt. Nach einem zweimonatigen Training zum Bilden von Hypothesen im Vergleich zum Verstehen von Hypothesen wurden signifikant stärkere Aktivierungen in den linksseitigen und rechtsseitigen superioren frontalen Gyri, im linksseitigen inferioren frontalen Gyrus sowie eine Abnahme der Aktivität im rechtsseitigen präzentralen Gyrus beschrieben bei einer signifikant gestiegenen Leistung.

Einige Querschnittstudien verglichen mittels diffusion tensor imaging oder VBM Hirnstrukturen von Probanden nach dem Erlernen einer definierten Fertigkeit mit Kontrollprobanden ohne ein Lerntraining dieser Fertigkeit. So ist kein direkter Vergleich mit Hirnstrukturen vor und nach dem Lerntraining möglich, jedoch ein indirekter, der Informationen über die Effekte sehr langwieriger Lerntrainings geben kann, welche über Längsschnittstudien kaum erfassbar wären. So werden zwei Querschnittstudien aufgeführt, die Lerninhalte aufweisen, die in Längsschnittstudien nicht in dieser Komplexität des Lerninhalts einfach replizierbar wären.

In einer Querschnittstudie wurden Probanden, die eine zwölfjährige Erfahrung in einem komplexen Strategiespiel aufwiesen, mit Probanden ohne eine solche Erfahrung mittels diffusion tensor imaging verglichen (Lee, Park et al. 2010). In den Experten fand sich mehr Anisotropie als Hinweis auf Integrität der weissen Substanz im rechtsseitigen medialen frontalen Gyrus, im rechtsseitigen superioren frontalen Gyrus, im rechtsseitigen inferioren frontalen Gyrus und im linksseitigen Temporallappen als Effekt einer vermehrten Trainings räumlicher Anforderungen. Mehr Anisotropie belegt eine stärkere Konnektivität durch stärkere axonale Verbindungen zwischen kortikalen Arealen. Unterschiede in der Aktivierung und den Volumina von Probanden mit und ohne ein mindestens fünfzehnjähriges Erlernen

eines Musikinstruments wurden von Groussard et al. (2010) gemessen. In einem Querschnittsvergleich zeigten Musiker im Vergleich zu Nichtmusikern signifikant mehr Aktivierungen im linksseitigen Motorkortex, im beidseitigen inferioren frontalen Gyrus, im superioren temporalen Gyrus, im linksseitigen inferioren parietalen Gyrus und im rechten Kleinhirn beim Wiedererkennen von Melodien. Musiker zeigten ein größeres Hirnvolumen im Vergleich zu Nichtmusikern in beiden anterioren Hippocampi und beiden parahippocampalen Gyri.

## 2.4 Studien mit Patienten

Es gibt nur wenige Studien, die systematisch Neuroplastizität in klinischen Zusammenhängen wie in Reorganisationseffekten nach Schlaganfällen und bei Hirntumoren untersuchten. Da nur ein Messzeitpunkt nicht ausreichend ist, um Veränderungen durch Neuroplastizität zu erfassen, können nur Studien mit zwei oder mehr Messzeitpunkten zur Beschreibung von Effekten von Neuroplastizität verwendet werden.

In einer Studie, die eine Reorganisation von Sprachrepräsentationen bei 14 Patienten beschreibt, wird eine Verschiebung einer schwachen Aktivierung in der linken Hemisphäre zu einer Aktivierung eines bilateralen Netzwerks mit einem Aktivierungsmaximum in eines zur Broca-Region homologen Areals in der rechten Hemisphäre dargestellt (Saur et al., 2008). Die Patienten wurden nach Entlassung und nach Rehabilitation erneut mittels des identischen Sprach-fMRT-Paradigmas gemessen. Nach 321 Tagen verschob sich das Aktivierungsmuster deutlicher in die linksseitige Hemisphäre, kontrolliert mit Korrelationen mit Sprachleistungen, was als ein Hinweis auf einen Effekt von Neuroplastizität gewertet wurde. Allerdings ist der Zeitraum für diesen Neuroplastizitätseffekt sehr groß.

Eine andere Studie, die zwei Messzeitpunkte beinhaltete, beschrieb über einen Zeitraum von zwei Jahren eine Verschiebung von Sprachrepräsentationen in fMRT-Aktivierungen von der linken Hemisphäre zur rechten nach einem niedrig-gradigen Gliom bei einem 28-jährigen Patienten mit einer sich stärker entwickelnden Sprachstörung als Beleg für eine Reorganisation bei Erwachsenen, jedoch nur zu einem kleineren Anteil der Funktion und über einen sehr langen Zeitraum

(Rosenberg, Liebling et al. 2008). Ergebnisse einer solchen Fallstudie sind nur unter Vorbehalt zu verallgemeinern.

Eine Erholung von motorischen Funktionen der Hände nach einem Schlaganfall wurde in einem Vergleich von zwei fMRT-Messungen zwei Wochen und drei Monate nach einem Schlaganfall bei zwölf Patienten beschrieben, nach dem eine signifikante Änderung im kontralesionalen Motorkortex beschrieben wird, (Askim et al. 2009), hinweisend auf eine kurze Zeitspanne für einen Effekt einer Reorganisation durch Neuroplastizität.

Eine Studie, die drei Messzeitpunkte über ein Jahr bei acht Schlaganfallpatienten mit motorischen Ausfällen beschrieb, zeigte eine kompensatorische Rekrutierung von signifikant anderen oder mehr kortikalen Hirnregionen als in einer Kontrollgruppe gesunder Probanden. Die deutlichsten Unterschiede fanden sich im posterioren Anteil des Gyrus cinguli und im supplementären motorischen Kortex. Der stärkste Effekt war zwischen den Messungen, die vier und zwölf Monate nach dem Schlaganfall durchgeführt wurden (Tombari et al., 2004).

Die fMRT-Aktivierungen von siebzehn Patienten mit Schädel-Hirn-Traumen wurden vor und nach einem vierwöchigen Aufmerksamkeitstraining gemessen. Nach diesem Aufmerksamkeitstraining wurden signifikante Steigerungen in den Aktivierungen von anterioren Gyrus cinguli, in der supplementären motorischen Area und in temporooccipitalen Regionen gefunden (Kim et al. 2009), was als ein Beleg für eine trainingsinduzierte Redistribution von Repräsentationen des visuoperzeptiven Aufmerksamkeitsnetzwerks gewertet wurde.

Die klinischen Studien geben vage Hinweise auf den einen zeitlichen Verlauf neuroplastischer Entwicklungen, jedoch nicht auf die Stabilität eines neuroplastischen Effekts, denn für Aussagen dazu sind nicht nur mindestens drei Messzeitpunkte erforderlich, sondern auch eine Erhebung von Leistungen, die diesen in fMRT-Messungen beschriebenen Veränderungen zuzuordnen sind.

Im Überblick aus dieser Studienlage wird ersichtlich, dass es nur sehr wenige Studien gibt, die ein sehr komplexes Lernparadigma über mehr als zwei Messzeitpunkte untersuchten und die dazu mehrere Datenquellen wie fMRT-Aktivierungen, VBM-Veränderungen und kognitive Leistungsmessungen kombinierten, um daraus eine Interpretation der für die neuroplastischen Veränderungen verantwortlichen Prozesse zu beschreiben.

Die Experimente 1,2 und 3 der vorliegenden Arbeit verbinden mit dem sehr umfangreichen Lerntraining, dem Erlernen des Morse-Alphabets, der Qualität einer ausreichenden Komplexität zur Induzierung echter Reorganisation (Kelly & Garavan, 2005) mit der Messung von fMRT-Aktivierungen zur Erfassung der Veränderung aktiver Lokalisationen, mit der VBM-Messung zur Messung struktureller neuroplastischer Auswirkungen und der Messung der Zunahme der Leistung einer anspruchsvollen kognitiven Fertigkeit wesentlich mehr essentielle Voraussetzungen zur Beschreibung der einer Neuroplastizität zugrunde liegenden Prozesse und deren zeitlichen Charakteristika als alle aufgezählten Studien zur Neuroplastizität. Die Messung und Abbildung neuronaler Aktivität und die Messung von Veränderungen von Hirnvolumina wird durchgeführt durch das Erfassen einer Karte der Hirnstrukturen durch Voxel. Jedes Voxel stellt die neuronale Aktivität von Koordinaten dar. Die Größe der Koordinaten wird durch die Schichtdicke der fMRT-Messungen bestimmt. Zu einer bestimmten Zeit der Messung wird eine bestimmte Aktivierung durch spezifische Stimuli gemessen und mit Messungen zu einer anderen Zeit mit definierten Kontrollstimuli unter Verwendung des Allgemeinen Linearen Modells (Friston et al., 1995) verglichen. Unterscheidet sich die Aktivierung in bestimmten Voxel zwischen diesen Bedingungen signifikant voneinander, so kann davon ausgegangen werden, dass die kognitive Verarbeitung des Aktivierungsstimulus und des Kontrollstimulus zu den Unterschieden in der Aktivierung dieser Voxel führte. Koordinaten von Voxel mit signifikant unterschiedlichen Aktivierungen bilden eine kognitive Verarbeitung durch den Aktivierungsstimulus ab im Gegensatz zu den Koordinaten, die keinen signifikanten Unterschied zwischen den Aktivierungen durch die beiden Stimuli zeigen. Somit können der Verarbeitung unterschiedlicher Stimuli bestimmten Koordinaten im Gehirn zugeordnet werden. Die Bilder von Lernern und Kontrollprobanden wurden auf identische Weise vorverarbeitet. Das Glätten erfolgte mit einer Weite von acht Millimetern bei einem halben Maximum. Vier verschiedenen Regressoren der vier Stimulusqualitäten von Worten, Buchstabenkombinationen, SOS-Signalen und Tönen wurden modelliert und geschätzt mit einem Boxcar-Modell nach dem angenommenen hämodynamischen Antwortverlauf im allgemeinen linearen Modell. In der Analyse der ersten Verarbeitungsstufe wurden T-Karten für jeden Probanden kreiert, in der der Unterschied zwischen Wort- und Buchstabenkombinationenverarbeitung zum Kontrollton dargestellt wird. In der Vorverarbeitung wurden die funktionellen Bilder zuerst bewegungskorrigiert. Hierauf wurden sie mit der strukturellen Aufnahme koregiert. Danach wurde die strukturelle

Aufnahme in grauer und weißer Substanz segmentiert, um anschließend unter Verwendung der durch die Segmentierung erhaltenen Information und des standardisierten MNI– (Montreal Neurological Institute) T1–Templates normalisiert zu werden. Die Verarbeitung auf der zweiten Ebene für Worte und Buchstabenkombinationen wurde als Zufalls-Effekt-Analyse durchgeführt:

### **3. Allgemeine Fragestellung und Ziele**

Es wurde noch keine Studie durchgeführt, die das Erlernen einer neuen komplexen kognitiven Fertigkeit als Voraussetzung für das Induzieren echter Reorganisation sowohl in der Veränderung der Morphologie, der Leistungsfähigkeit als auch in der Veränderung von Hirnfunktion longitudinal untersuchte.

Um die Frage zu beantworten, auf welchen Art, mit welchem Zeitverlauf und mit welcher Stabilität das Erlernen einer neuen Fertigkeit Struktur und Funktion von kortikalen und subkortikalen Hirnregionen verändern, wurden 16 gesunde Probanden mittels kombinierter voxel-basierter Morphometrie und fMRT-Messungen vor und nach dem Erlernen des Morse-Alphabets untersucht.

Im Morse-Alphabet werden den aus der herkömmlichen Schreibschrift bekannten Buchstaben Kombinationen aus kurzen und langen Signalen zugeordnet, die sowohl akustisch als auch visuell präsentiert werden können. Da auf diese Weise verbale Information auf sehr einfache Weise übermittelt werden können, wurde diese Kommunikationsmethode extensiv in frühen Formen technischer Kommunikation bis zur Etablierung analoger Telefone und des Sprechfunks genutzt, ist aber auch heute noch Bestandteil von Prüfungen zur Erlangung von Lizenzen für Amateurfunk oder Hochseeschifffahrt.

Der Analogismus zur Schriftsprache bietet eine faszinierende Möglichkeit, die menschliche Fähigkeit des Lernens und Verarbeitens verbaler Fähigkeiten zu untersuchen. Die Übertragbarkeit des Verwendens des Morse-Alphabets auf sprachliche Verarbeitung mit Aktivierung der Regionen sprachlicher Repräsentationen wurde schon untersucht (Maier, Hartvig et al., 2004). In dieser Studie wurden vier erfahrenen Morse-Experten auditive Morse-Signale präsentiert und die dadurch ausgelösten Aktivierungen im fMRT gemessen und mit

Aktivierungen verglichen, die durch das Lesen von Buchstaben entstanden. Es fanden sich Aktivierungen im posterioren superioren temporalen Gyrus, im posterioren superioren temporalen Sulcus und im inferioren Parietallappen für beide Bedingungen. Die Autoren beschreiben die Ergebnisse als eine Bestätigung dafür, dass die für das Erkennen von Morse-Signalen aktivierte Prozesse eine große Ähnlichkeit mit den Prozessen bei dem Lesen von Schriftsprache aufweist und somit als eine Technik zur Verwendung von Studien zu Sprachverarbeitung geeignet sind.

Die Flexibilität der sprachlichen Repräsentationen wurde schon für die auf Gomera verwendete Kommunikation durch Pfeiflaute (Silbo Gomero) untersucht (Carreiras, Lopez et al. 2005). Diese Sprache wird von Hirten verwendet, um über große Distanzen und über topographische Hürden zu kommunizieren. Probanden, die über ihre Lebenszeit vertraut mit der Übertragung von Informationen durch die Pfeiflaute waren, wurden mit Stimuli aus dieser Pfeifsprache im fMRI untersucht. Linksseitige temporale Regionen wie der superiore posteriore temporale Gyrus, die regelmäßig bei Sprachproduktion aktiviert werden, wurden beim Hören von Silbo bei den Silbo-Kennern aktiviert und bilden eine gemeinsame Aktivierung beim Hören von Silbo und spanischer Sprache. Für Probanden ohne Silbo-Kenntnisse ergab sich keine Aktivierung durch Silbo-Stimuli, die eine Gemeinsamkeit mit einer Aktivierung durch spanische Sprachstimuli aufwies. Die Autoren interpretieren die Ergebnisse als eine Adaptionsleistung der Netzwerke sprachlicher Leistungsfähigkeiten auf sehr spezifische Anforderungen.

So ist das Erlernen einer neuen Ausdrucksform wie das Erlernen des Morse-Alphabets ein ideales Modell zur Darstellung der Veränderungen von strukturellen und Aktivierungen durch ein anspruchsvolles Lerntraining.

Das Lernen einer neuen verbalen Fähigkeit beansprucht abgegrenzte Repräsentationen von sprachlichen und mnestischen Fähigkeiten und ermöglicht die Erfassung der zu diesem Lernvorgang nötigen neuralen Netzwerke. Andere Aspekte sprachlicher Lernvorgänge wurden untersucht bei dem Erlernen von logographischen Trainings (Xue, Chen et al, 2006).

In dieser Studie wurden den Probanden auditive Morse-Signale vor und nach dem Lerntraining präsentiert, die entweder die Buchstabenfolge SOS, eine sinnlose Buchstabenkombination aus drei Buchstaben oder ein aus drei Buchstaben

bestehendes Wort bedeuteten. Es wird angenommen, dass nach dem Training die vorher nicht erkennbare Wortbedeutung nun erkennbar wird, dadurch eine Änderung in der funktionellen Messung im fMRT unterschieden werden kann und auch morphologische Veränderungen kortikaler Regionen durch das Lerntraining zu diesen Funktionsveränderungen parallel gemessen werden.

Da vor dem Lerntraining lediglich die Morse-Signale für die Buchstaben „S“ und „O“ bekannt waren, konnten in der ersten Messung nur die Morse-Signale erkannt werden und die übrigen Morse-Signale nur davon unterschieden werden. Es bestand zum Zeitpunkt der ersten Messung keinerlei Möglichkeit, die Zuordnung der Morse-Signale ohne „SOS“-Bedeutung zu Wörtern oder Buchstabenkombinationen vorzunehmen. Erst nach Beendigung des Lerntrainings konnten andere Buchstaben als „S“ und „O“ erkannt werden und so unterschieden werden, welche Morse-Signale echte Worte oder Buchstabenkombinationen waren. Damit erfüllt dieses Lernparadigma die Kriterien einer echten Reorganisation, weil eine Fähigkeit erworben wurde, die vorher nicht vorhanden war, jedoch zur adäquaten Bearbeitung der Aufgabe notwendig ist. Für die Bearbeitung der Aufgabe ist es nicht hinreichend, eine vorher vorhandene Fertigkeit lediglich nach einer Trainingsmaßnahme schneller durchführen zu können als vor der Trainingsmaßnahme, wie es in einfachen Trainingsparadigmen wie Spiegelschriftlesen beschrieben wird und nicht mit einer echten Reorganisation zu verwechseln ist. Eine solche Beschleunigung schon im Ansatz vorhandener Fähigkeiten entspricht einer Umverteilung von Ressourcen (redistribution) und reicht nicht aus, um einen Effekt von Neuroplastizität vorauszusetzen (Kelly und Garavan 2005).

So kann nach dem Erlernen des Morse-Alphabets eine echte Neuorganisation im Sinne von Neuroplastizität erwarten werden, die in Regionen zu beobachten sein sollte, die essentielle Bestandteile von perzeptiven Sprachrepräsentationen sind, wie in der linksseitigen occipitalen Region, im linksseitigen superioren temporalen Gyrus, wie auch im linksseitigen inferioren parietalen und inferioren frontalen Kortex (Hickok und Poeppel 2007).

## **4. Experiment 1**

### **Leistungen und Verarbeitungen beim Erkennen von Morse-Signalen ohne Lerntraining**

#### **4.1 Einleitung und Theorie**

Das Erlernen des Morse-Alphabets weist eine große Ähnlichkeit mit alltagsrelevanten Lernprozessen auf. Das Erkennen von Morse-Signalen führt zu einer Aktivierung von kortikalen Regionen, die bei der Aktivierung regulärer Sprache genutzt werden.

Das Erlernen des Morse-Alphabets führt zu einer neuen Fertigkeit zur Erkennung von Wortstimuli und verändert die Ausprägung kognitiver Prozesse im Verhalten, die Aktivierung von zerebralen Regionen und zerebrale Strukturen. Der Analogismus zur Schriftsprache bietet eine faszinierende Möglichkeit, die menschliche Fähigkeit des Lernens und Verarbeitens verbaler Fähigkeiten zu untersuchen. Die Übertragbarkeit des Verwendens des Morse-Alphabets auf sprachliche Verarbeitung mit Aktivierung der Regionen sprachlicher Repräsentationen wurde schon untersucht (Maier, Hartvig, Green, & Stodkilde-Jorgensen, 2004). In dieser Studie wurden vier erfahrenen Morse-Experten auditive Morse-Signale präsentiert und die dadurch ausgelösten Aktivierungen im fMRI gemessen und mit Aktivierungen verglichen, die durch das Lesen von Buchstaben entstanden. Es fanden sich Aktivierungen im linksseitigen, posterioren superioren temporalen Gyrus, im linksseitigen posterioren superioren temporalen Sulcus, im linksseitigen inferioren Parietallappen und im rechtsseitigen mesialen temporalen Gyrus für beide Bedingungen. Die Autoren beschreiben die Ergebnisse als eine Bestätigung dafür, dass die für das Erkennen von Morse-Signalen aktivierten Prozesse eine große Ähnlichkeit mit den Prozessen bei dem Lesen von Schriftsprache aufweist und somit als eine Technik zur Verwendung von Studien zu Sprachverarbeitung geeignet sind.

Im Experiment 1 wurde im Gegensatz zur Studie von Maier, Hartvig, Green, & Stodkilde-Jorgensen, (2004) deutlich komplexere Stimuli verwendet. Maier et al. (2004) verwendeten eine semantische Entscheidungsaufgabe. Sie präsentierten den Morse-Experten auditive und visuelle Morse-Signale von Substantiven, die die Morse-Experten in die Kategorie Lebensmittel zuordnen sollten und auditive und visuelle Morse-Signale von Konsonanten, in deren Reihen folge die Morse-Experten

Doppelkonsonanten entdecken sollten und. Als Kontrollbedingung wurden Töne und graphische Muster ohne semantische Bedeutung gezeigt, in denen eine Markierung entdeckt werden sollte.

Im Experiment 1 unterschieden die Probanden zwischen drei verschiedenen Stimuli in Morse-Signalen. Es wurden Morse-Signale von 40 Worten, 40 Buchstabenkombinationen und 40 SOS-Signale sowie 40 Töne präsentiert. Die verwendeten Worte und Buchstabenkombinationen sind im Anhang 2 aufgelistet. Da die Probanden in der ersten Messung keine Morsekenntnisse aufwiesen, wurden ihnen die Morse-Signale für die Buchstaben „S“ und „O“ so gezeigt, dass die Probanden die SOS-Signale erkennen konnten. Somit bestand in der ersten Messung die Aufgabe, die SOS-Signale von den Worten und den Buchstabenkombinationen zu unterscheiden. Die Aufgabe erforderte eine genaue Registrierung der Signale, weil Worte und Buchstabenkombinationen teilweise die Buchstaben „S“ und „O“ enthielten und die Aufgabe nur lösbar war, wenn in den Stimuli für Worte und Buchstabenkombinationen die Reihenfolge enthaltender Signale für die Buchstaben „S“ und „O“ lückenlos registriert wurden.

Würde ein Proband diese Aufgabe unzuverlässig bearbeiten, würde sich die Anzahl der falsch positiven Antworten auf die SOS-Signale deutlich an die Anzahl richtiger Antworten auf SOS-Signale annähern.

## 4.2 Hypothesen

$H_0$ -Hypothesen: Während der Entschlüsselung von Morse-Signalen ergibt sich ein Aktivierungsmuster, welches keine Aktivierung von Sprachrepräsentationen zeigt.

Während der Entschlüsselung von Morse-Signalen ergibt sich kein Leistungsunterschied in der Unterscheidung der Stimuli mit der Bedeutung eines SOS-Signals von den Morse-Signalen der Wortstimuli und den sinnlosen Buchstabenkombinationen.

$H_1$ -Hypothesen: Während der Entschlüsselung von Morse-Signalen ergibt sich ein Aktivierungsmuster, welches eine Aktivierung von Sprachrepräsentationen zeigt.

Während der Entschlüsselung von Morse-Signalen ergibt sich ein signifikanter Leistungsunterschied in der Unterscheidung der Stimuli mit der Bedeutung eines SOS-Signals von den Morse-Signalen der Wortstimuli und den sinnlosen Buchstabenkombinationen.

Zeigen die Probanden eine signifikante Unterscheidung der Stimuli mit der Bedeutung eines SOS-Signals im Vergleich zu den Signalen der Wortstimuli und den sinnlosen Buchstabenkombinationen, belegt diese Unterscheidung, dass schon in der ersten Messung eine relevante kognitive Leistungsfähigkeit aktiviert wurde und die Probanden somit im Rahmen ihrer Möglichkeiten in der Bearbeitung dieser Aufgabe schon vor Absolvierung des Lerntrainings über die gesamte Zeit der ersten Messung die Entschlüsselung der Buchstaben „S“ und „O“ durchführten und sämtliche Stimuli in Morse-Signalen voneinander unterschieden.

## **4. 3 Methoden**

### **4.3.1. Probanden**

31 Probanden (13 weiblich, 18 männlich; mittleres Alter=29.1 Jahre, Standardabweichung=6.8) nahmen an dem ersten Experiment teil. Die Probanden wurden aus dem Familien- und Kollegenkreis rekrutiert. Somit konnte trotz des erheblichen Aufwands, der mit der Durchführung dieses und der beiden nachfolgenden Experimente verbunden war, eine möglichst niedrige Rate von Studienabbrüchern erreicht werden. Die Art der Stimulationen und der Messungen wurden vor jeder Messung ausführlich erklärt. Alle Probanden erklärten schriftlich ihre Zustimmung zu der Untersuchung. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission geprüft und genehmigt

### **4.3.2 Messprozeduren**

#### **4.3.2.1 Verhaltensdatenerhebung**

Den Probanden wurden ein Stimulusset aus 40 Morse-Signalen für Drei-Buchstaben-Worte, 40 Morse-Signalen für Kombinationen aus drei Buchstaben ohne Bedeutung, 40 Morse-Signalen mit der Bedeutung „SOS“ sowie 40 Tönen während der fMRT-Messung präsentiert. Da die Probanden in der ersten Messung keine

Morsekenntnisse aufwiesen, wurden ihnen die Morse-Signale für die Buchstaben „S“ und „O“ so gezeigt, dass die Probanden die SOS-Signale erkennen konnten. Somit bestand in der ersten Messung die Aufgabe, die SOS-Signale von den Worten und den sinnlosen Buchstabenkombinationen zu unterscheiden. Mit diesem Kenntnisstand konnten die Kategorien Worte und sinnlosen Buchstabenkombinationen nicht unterschieden werden. Da den Probanden nach der Instruktion diese Limitierung bewusst war, wurde bei der Erkennung, dass kein SOS-Signal vorlag, zufällig eine der Antworten für die Kategorie Wort oder die Kategorie sinnlosen Buchstabenkombination gewählt. Somit war keine unterschiedliche Auswertung der richtigen Antworten zwischen den Kategorien Wort und Buchstabenkombination sowie in der Messung der falsch positiven Antworten zwischen diesen beiden Kategorien sinnvoll. Zum Vergleich zur Leistung in der Erkennung der SOS-Signale mit der Leistung durch Ausschluss aus der Kategorie SOS-Signal in die Kategorien Wort und Buchstabenkombinationen wurden die Treffer der Kategorien Wort und Buchstabenkombinationen addiert und halbiert, ebenso wurde für die Anzahl falsch positiver Antworten verfahren. Eine Übersicht über die Stimuli und deren Reihenfolge ist in der Tabelle 9.3 im Anhang 2 zu finden.

Die Stimuli wurden auditiv präsentiert über ein kernspin-kompatibles Audiogerät (MR Confon). Die Probanden lagen auf dem Rücken. Auf einer scheibenförmigen Leinwand wurde ein schwarzes Fixierkreuz auf hellem Hintergrund projiziert, welches vor der Präsentation eines auditiven Stimulus für die Dauer einer Sekunde durch ein grünes Kreuz ersetzt wurde. Die akustische Stimuluspräsentation dauerte im Mittel 3.3 Sekunden (3.11 bis 3.92 Sekunden). Die Probanden wurden angewiesen, nach der Präsentation eine von vier Tasten zu drücken (Taste 1 für ein Wort, Taste 2 für eine sinnlose Buchstabenkombination, Taste 3 für SOS, Taste 4 für den Kontrollton), mit denen sie den zuvor präsentierten Stimulus in eine von vier Kategorien von Wort, Buchstabenkombination, SOS-Signal oder einen Ton einordnen konnten. Der Ton (4 kHz, Dauer 3.5 Sekunden) diente als möglichst einfacher Kontrollstimulus für eine auditive Stimulation. Von jeder Stimulusqualität wurden 40 Signale präsentiert.

Vor der ersten Messung wurde sowohl den Lernprobanden als auch den Kontrollprobanden die Morse-Signale für die Buchstaben „S“ und „O“ mehrfach präsentiert, bis diese die Signale eindeutig zuordnen konnten. Somit konnte auch ohne eine Kenntnis des Morse-Alphabets eine durchgängige Erkennung der Morse-Signale durchgeführt werden, um die Zeichenfolge für „SOS“ zu identifizieren.

#### **4.3.2.2 fMRT-Messungen und statistische Analysemethoden**

Die fMRT-Daten wurden mit dem Programm SPM8 (Institute of Neurology, London), welches auf Matlab 7.1 (Mathworks, Sherborn, MA, USA) basiert, vorverarbeitet und analysiert. Jedes Set von EPI-Bildern wurde auf das erste Bild räumlich registriert.

Die Messung von funktionellen Magnetresonanzbildern (fMRT) wurde mit einem Siemens Sonata 1.5 Tesla Kernspintomographiegerät (Siemens Erlangen) durchgeführt. Es wurden Echo-Planar-Sequenzen (EPI) gemessen mit einer Acht-Kanal-Spule für die Signalerfassung. Um eine Beeinflussung der Aktivierung durch die Präsentation der Morse-Signale mit einer Aktivierung durch das Geräusch des Kernspintomographen zu vermeiden, wurde die Methode des zeitversetzten Messens (sparse-imaging) benutzt mit einer Messwiederholzeit TR von insgesamt 17 Sekunden, so dass während der auditiven Präsentation der Morse-Signale kein Geräusch des Kernspintomographiegeräts diese Präsentation stören konnte (TE 50 ms, 42 Schichten, Kippwinkel 90°; Gaab et al. 2006). Der Zeitpunkt der Datenerhebung wurde so gewählt, dass die BOLD-Antwort ihre Maximum erreicht hatte. Diese Messmethode führt nach Gaab et al. (2006) zu einer zuverlässigen Erfassung der BOLD-Antwort. Die Zeitraum zwischen der Reizpräsentation und dem Beginn der Messung, der nach Gaab et al. (2006) mit vier Sekunden sein sollte, konnte mit der Messwiederholzeit von 17 Sekunden zuverlässig eingehalten werden. Es wurden 161 Volumina gemessen, die erste Volumenmessung wurde verworfen und wurde nicht in den Analysen berücksichtigt.

Die Bilder von Lernern und Kontrollprobanden wurden auf identische Weise vorverarbeitet. Das Glätten erfolgte mit einer Weite von acht Millimetern bei einem halben Maximum.

Vier verschiedenen Regressoren der vier Stimulusqualitäten von Worten, Buchstabenkombinationen, SOS-Signalen und Tönen wurden modelliert und geschätzt mit einem Boxcar-Modell nach dem angenommenen hämodynamischen Antwortverlauf im allgemeinen linearen Modell (Friston et al., 1995). In der Analyse der ersten Verarbeitungsstufe wurden T-Karten für jeden Probanden kreiert, in der

der Unterschied zwischen Wort- und Buchstabenkombinationenverarbeitung zum Kontrollton dargestellt wird. Die Verarbeitung auf der zweiten Ebene für SOS-Signale, Worte und Buchstabenkombinationen wurde als Zufalls-Effekt-Analyse durchgeführt. Die anatomische Zuordnung der Aktivierungsmuster wurde gemäß dem AAL-Atlas mit der xjview-Toolbox ([www.alivelearn.net/xjview8](http://www.alivelearn.net/xjview8)) in SPM8 vorgenommen. Die graphische Präsentation der Aktivierungsmuster wurde mit mricron ([www.mricro.com](http://www.mricro.com)) verarbeitet.

## 4.4 Ergebnisse

### 4.4.1 Verhaltensdaten

Die Leistung war größer in der Erkennung der SOS-Signale mit einem Mittelwert von 31.4 Treffern (Standardabweichung=14.0) als die Leistung in der Erkennung von Wörtern und Buchstabenkombinationen mit einem Mittelwert von 16.6 (Standardabweichung=5.3). Der Unterschied zwischen der Erkennung der SOS-Signale und der Erkennung von Wörtern und Buchstabenkombinationen war signifikant ( $t=7.045$ ,  $df=21$ ,  $p<0.0001$ ).

Auch der Unterschied zwischen der Anzahl falsch positiver Antworten auf SOS-Signale (Mittelwert=1.1, Standardabweichung 3.2) und der Anzahl falsch positiver auf Worte und Buchstaben (Mittelwert=15.3, Standardabweichung=7.2) ist signifikant ( $t=7.7$ ,  $df=21$ ,  $p<.0001$ ).

Da die Anzahl falsch positiver Antworten eine verlässliche Einschätzung über die Zuverlässigkeit der Leistungen bietet, ist ein Unterschied zwischen der Anzahl falsch positiver Antworten ebenso ein Beleg für die Unterschiede in den Erkennungsleistungen der unterschiedlichen Stimuli. Wenn eine Erkennungsleistung zwar hoch, aber unzuverlässig wäre, würde diese Leistungsausprägung durch eine Annäherung der Anzahl der falsch positiven Antworten an die Anzahl der richtigen Antworten auffallen. Ein solches Muster ist in Abb.1 für die Anzahl richtiger Antworten und die Anzahl falsch positiver Antworten für die Kategorien Worte und Buchstabenkombinationen ersichtlich, nicht jedoch für die Anzahl der richtigen Antworten und die Anzahl falsch positiver Antworten für sie SOS-Signale.

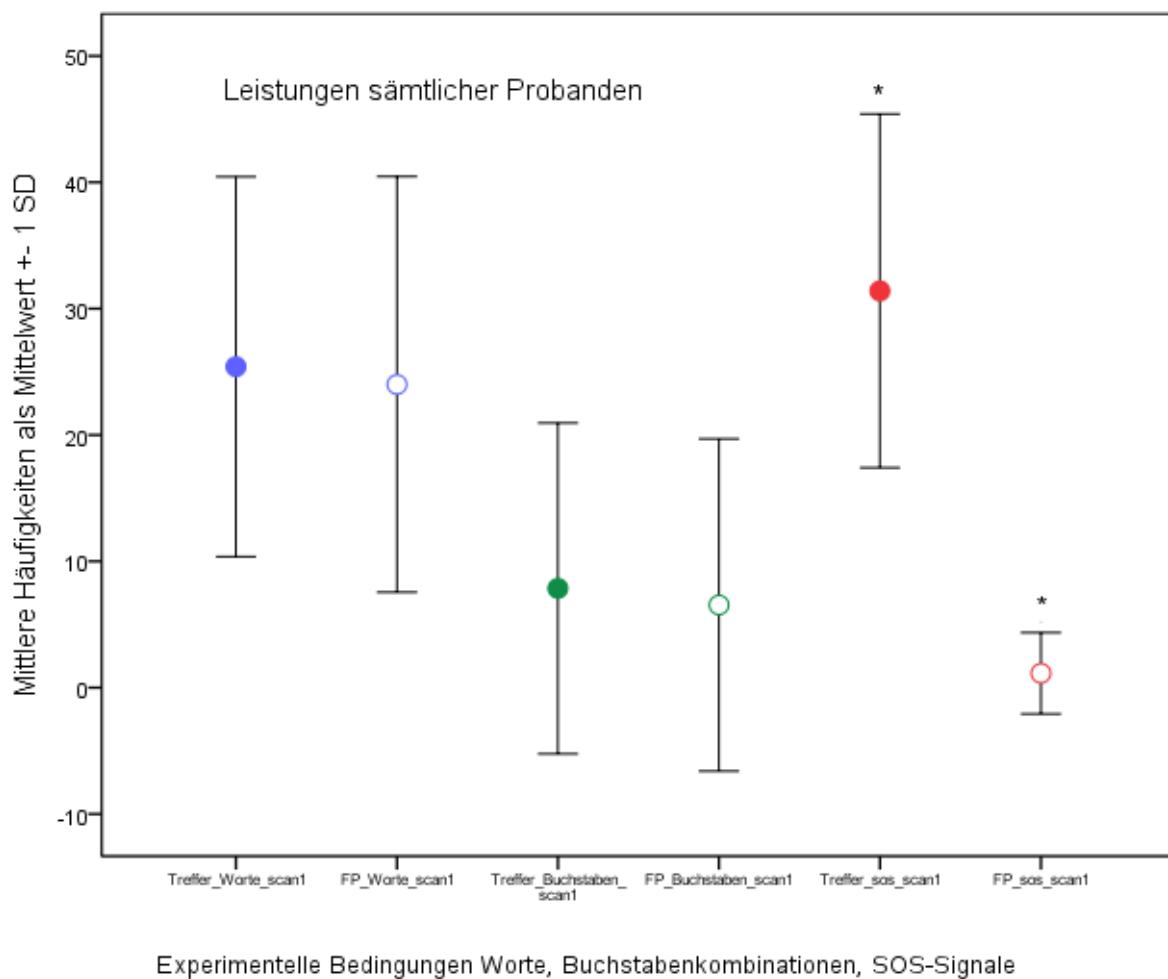
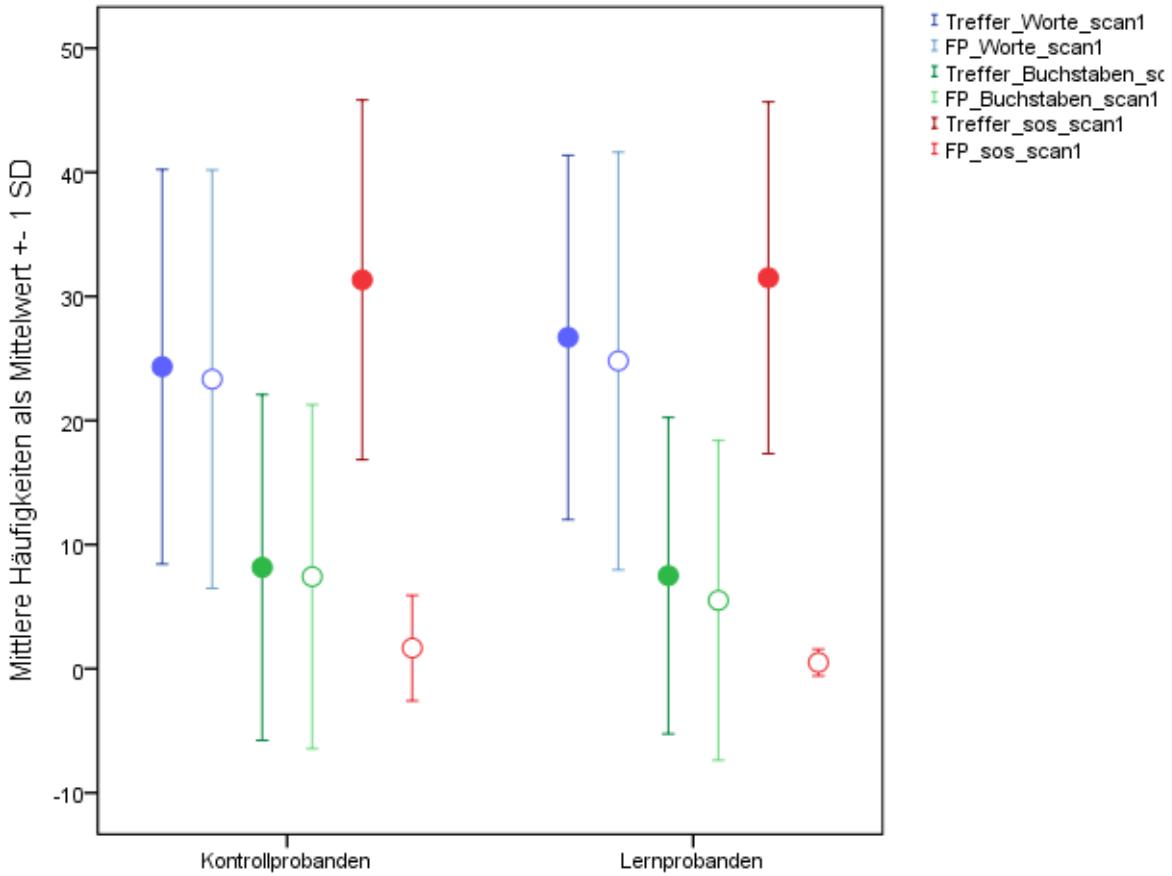


Abbildung 1. Anzahl richtiger Antworten und falsch positiver Antworten als die Morse-Signale von Wörtern, Buchstabenkombinationen und SOS-Signalen der 31 Probanden. Die mittleren Häufigkeiten der richtigen und falsch positiven Antworten werden angezeigt, die unteren und oberen Begrenzungen zeigen die Standardabweichungen der richtigen und falsch positiven Antworten an.

Es ergab sich kein Unterschied in den Erkennungsleistungen sowohl in der Erkennung von SOS-Signalen, von Wörtern und Buchstabenkombinationen zwischen den Probanden, die nach der ersten Messung ein Lerntraining begannen, im Vergleich zu den Probanden, die kein Lerntraining nach der ersten Messung begannen (Abb. 2).



Experimentelle Bedingungen Worte, Buchstabenkombinationen und SOS-Signale über beide Gruppen

Abb. 2

Anzahl richtiger Antworten und falsch positiver Antworten als die Morse-Signale von Wörtern, Buchstabenkombinationen und SOS-Signalen getrennt für 16 Probanden, die nach der ersten Messung ein Lerntrainingsprogramm begannen und 15 Kontrollprobanden ohne nachfolgendes Lerntraining. Die mittleren Häufigkeiten der richtigen und falsch positiven Antworten werden angezeigt, die unteren und oberen Begrenzungen zeigen die Standardabweichungen der richtigen und falsch positiven Antworten an.

#### 4.4.2 fMRT-Ergebnisse

Im Vergleich zur Aktivierung durch Töne zeigten sich Mehraktivierungen während der Präsentation der SOS-Signale in einem vorwiegend linksseitigen parietalen Cluster, bestehend aus Aktivierungen im linksseitigen Präcuneus, im linksseitigen posterioren und mesialen Gyrus cingulum sowie einem mesialen, vorwiegend linksseitigen frontalen Cluster aus Aktivierungen im linksseitigen und rechtsseitigen superioren

frontalen Gyrus, im mesialen frontalen Gyrus und in der rechtsseitigen supplementär-motorischen Area (Tabelle 1, Abb. 3). Die Aktivierung im parietalen Cluster war signifikant, die Aktivierung in den frontalen Regionen erreichte nicht die herkömmliche Signifikanzschwelle ( $p=.093$ ).

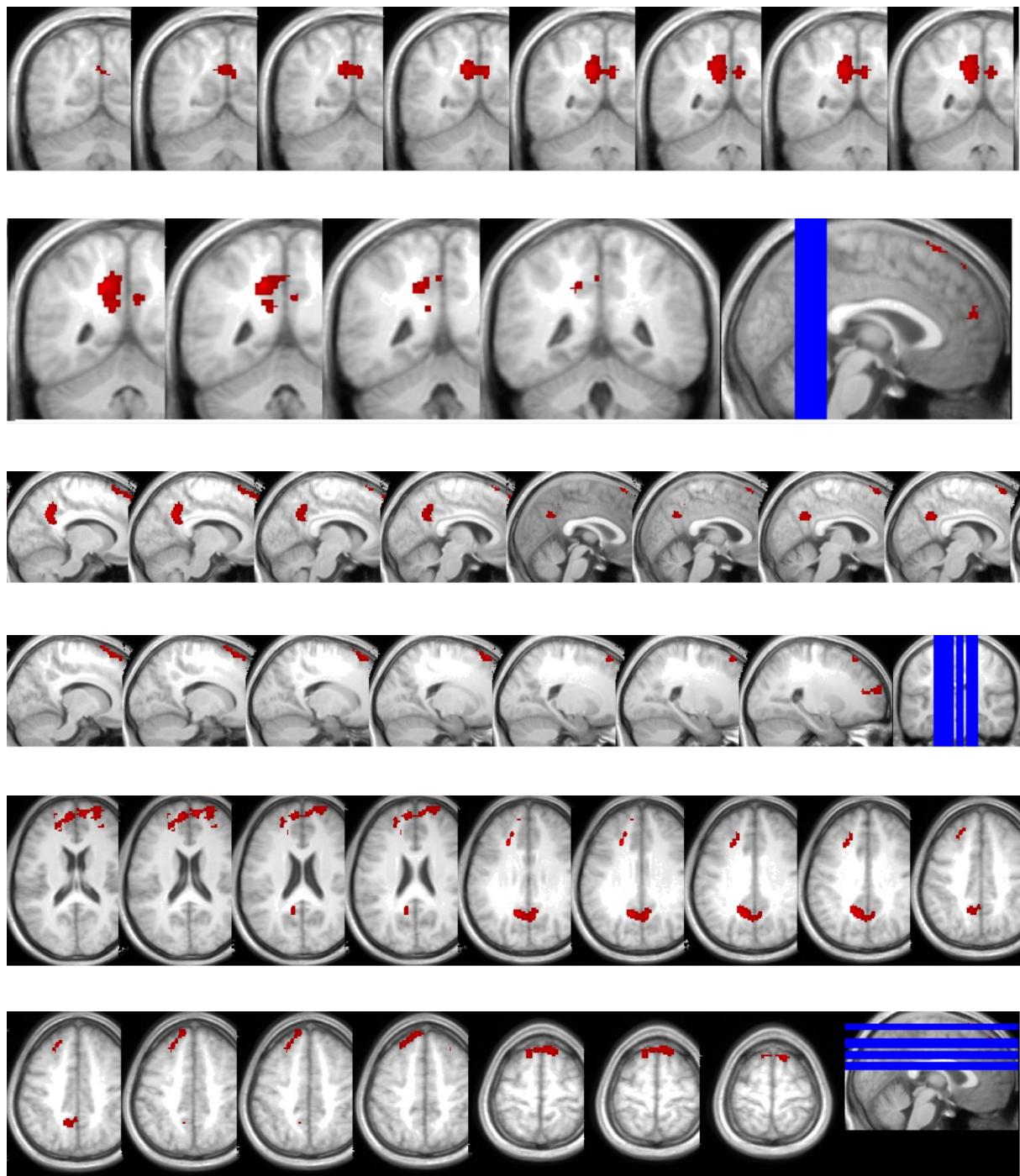


Abb. 3

fMRT-Aktivierungsmuster sämtlicher 31 Probanden beim Erkennen der SOS-Signale im Vergleich zur Aktivierung durch den Ton. Die blauen Balken geben die Schnittebenen mit signifikanten Aktivierungsarealen an. Die coronaren Schnitte zeigen die MNI-Koordinaten  $y = -63$  bis  $-45$ . Die sagittalen Schnitte zeigen die MNI-Koordinaten  $x = -27$  bis  $+27$ . Die axialen Schnitte zeigen die MNI-Koordinaten  $z = 16$

bis 66. Nicht markierte Areale weisen keine signifikanten Aktivierungen auf und werden nicht dargestellt.

Tabelle 1

fMRI- Aktivierungen sämtlicher 31 Probanden während der Präsentation der SOS-Signale im Vergleich zur Präsentation der Töne

Region	MNI-		Cluster- größe bei $p>0.001$	z-Werte	korri- gierte p-Werte	
	Koordinaten					
	x	y	z	k		
linksseitiger Präcuneus, linksseitiger posteriorer und mesialer Gyrus cingulum	-22	22	30	1583	4.12	p<.001
linksseitiger und rechtsseitiger superiorer frontaler Gyrus, mesialer frontaler Gyrus, rechtsseitige supplementär-motorische Area	-16	-52	-36	528	3.90	p=0.093

#### **4.5. Bewertung der Hypothesen**

$H_0$ -Hypothesen: Während der Entschlüsselung von Morse-Signalen ergibt sich ein Aktivierungsmuster, welches keine Aktivierung von Sprachrepräsentationen zeigt.

Während der Entschlüsselung von Morse-Signalen ergibt sich kein Leistungsunterschied in der Unterscheidung der Stimuli mit der Bedeutung eines SOS-Signals von den Morse-Signalen der Wortstimuli und den Buchstabenkombinationen.

$H_1$ -Hypothesen: Während der Entschlüsselung von Morse-Signalen ergibt sich ein Aktivierungsmuster, welches eine Aktivierung von Sprachrepräsentationen zeigt.

Während der Entschlüsselung von Morse-Signalen ergab sich ein signifikanter Leistungsunterschied in der Unterscheidung der Stimuli mit der Bedeutung eines SOS-Signals von den Morse-Signalen der Wortstimuli und den Buchstabenkombinationen.

Die Probanden zeigten eine signifikant bessere Leistung in der Unterscheidung der Stimuli mit der Bedeutung eines SOS-Signals im Vergleich zu den Signalen der Wortstimuli und den sinnlosen Buchstabenkombinationen. Diese Unterscheidung belegt, dass schon in der ersten Messung eine relevante kognitive Leistungsfähigkeit aktiviert wurde und die Probanden somit im Rahmen ihrer Möglichkeiten in der Bearbeitung dieser Aufgabe schon vor Absolvierung des Lerntrainings über die gesamte Zeit der ersten Messung die Unterscheidung zwischen den SOS-Signalen und den anderen Morse-Signalen leisten konnten.

#### **4.6 Diskussion**

Mit den Ergebnissen der Verhaltensdaten ist eindeutig belegt, dass die Stimuli, die nach dem Wissensstand der Probanden sicher zu bearbeiten waren, deutlich genauer erkannt wurden als die Stimuli, die nur von den SOS-Signalen abgegrenzt werden konnten. Worte und Buchstabenkombinationen, die einen oder mehrere

Buchstaben „O“ oder „S“ enthielten, konnten teilweise entschlüsselt werden, Worte und Buchstabenkombinationen, die weder einen Buchstaben „S“ oder „O“ enthielten, konnten nicht entschlüsselt werden. Jedoch waren die Aufgaben mit den Kenntnissen der Morse-Signale „S“ und „O“ vollständig lösbar durch den Ausschluss, dass bei der Entschlüsselung der unterschiedlichen SOS-, Wort- und Buchstabenkombinationsstimuli für den Zielreiz die Buchstaben „S“ und „O“ ausschließlich in der Reihenfolge SOS folgten. Somit war die Unterscheidung zwischen den SOS-Signalen, den Wörtern und den Buchstabenkombinationen sicher möglich, auch wenn diese eines oder mehrere Morse-Signale der Buchstaben „S“ und „O“ enthielten. Allerdings konnten mit diesem Kenntnisstand nicht zwischen den Wort- und den Buchstabenkombinationsstimuli unterschieden werden. In den Mittelwerten von richtigen Antworten auf Wortstimuli und Buchstaben-Kombinationsstimuli ergab sich kein signifikanter Unterschied, ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl falsch positiver Antworten auf Wortstimuli und der Anzahl falsch positiver Antworten auf Buchstabenkombinationsstimuli.

Die im Vergleich zur Aktivierung durch den Ton gefundene Aktivierung des Précuneus durch die SOS-Signale ist zu verstehen bei Betrachtung der Erkenntnisse aus neuroanatomischen Studien zum Précuneus. Der Précuneus übernimmt in Verbindung mit dem posterioren Gyrus cinguli eine essentielle Rolle in der Aufmerksamkeitssteuerung (Vogt & Laureys, 2005) und in Gedächtnisprozessen in Verbindung mit dem linksseitigen präfrontalen Kortex (Lundstrom et al., 2003; Sadigh-Eteghad, Majdi, Farhoudi, Talebi, & Mahmoudi, 2014). Der linksseitige Précuneus und der linksseitige präfrontale Kortex stellten sich während der Präsentation der SOS-Signale aktiviert dar. In einer Studie, die die Aktivierung durch Gestensprache untersuchte, fanden sich Aktivierungsmuster im linksseitigen parietalen Kortex, die auch den linksseitigen Précuneus einschlossen (Jednorog et al., 2015). Die Verarbeitung von Gestensprache weist eine ähnliche Abstraktion von Sprache auf wie die Verarbeitung von Morse-Signalen.

Die Aktivierung des linksseitigen Précuneus war signifikant, die Aktivierung im linksseitigen präfrontalen Kortex erreichte jedoch nicht die Schwelle zur herkömmlichen Signifikanz und muss unter Vorbehalt interpretiert werden.

Während der Entschlüsselung der Morse-Signale mussten die Probanden Signale dreier Buchstaben wahrnehmen, aus dem Gedächtnis die Signale dem Buchstaben zuordnen, diese Buchstabenfolge im Gedächtnis speichern und dann entscheiden, ob die Kombination einem SOS-Signal entsprach oder der anderen Kategorie zuzuordnen war. Diese Sequenz an kognitiven und mnestischen Leistungen adäquat über die 40 Präsentationen von SOS-Signalen, 40 Morse-Signale von Worten, 40 Morse-Signalen von Buchstabenkombinationen sowie 40 Tönen im MRT-Scanner aufrecht zu erhalten, erforderten eine im Vergleich zur Kontrollbedingung relativ hohe Konzentration auf die Aufgabe, die zu relativ größeren Aktivierung des linksseitigen Précuneus und im linksseitigen präfrontalen Kortex führte. Wie in den Verhaltensdaten abzulesen ist, wurde diese komplexe Aufgabe konsistent von den Probanden geleistet, was belegt, dass durch die aktivierte Regionen eine dauerhafte und zuverlässige Bearbeitung der Aufgabe ermöglicht wurde.

Somit kann die  $H_0$ -Hypothese der unterschiedslosen Bearbeitung der Morse-Signale abgelehnt werden: Es ergab sich einerseits ein signifikanter Unterschied zwischen der Erkennung der SOS-Signale und der Morse-Signale für Worte und andererseits zwischen der Erkennung der SOS-Signale und der Morse-Signale für Buchstabenkombinationen.

Die  $H_0$ -Hypothese, dass sich während der Entschlüsselung von Morse-Signalen ergibt sich kein Aktivierungsmuster ergab, welches eine Aktivierung von Sprachrepräsentationen zeigt, ist nur teilweise abzulehnen. Die Aktivierungen sind nicht eindeutig einer reinen Sprachverarbeitung zuzuordnen, auch wenn die Aktivierungen sich im Vergleich zu den Tönen ausschließlich in der linksseitigen Hemisphäre fanden. Jedoch fand sich ein Aktivierungsmuster, welches einem Muster bei der Erkennung von Gestensprache (Jednorog et al., 2015) ähnelte. Somit zeigte sich eine Überschneidung mit Aktivierungsmustern, die durch eine Abstraktion von Sprachleistungen ausgelöst wurden und damit eine Relevanz für die Verarbeitung sprachähnlicher Leistungen zeigten.

Die zu der fMRI-Messungen zusätzlich durchgeführte T1-Messung diente lediglich zur Erfassung der Ausgangswerte vor dem Beginn des Lerntrainings für nachfolgende VBM-Auswertungen. Diese Messungen wurden erst nach dem Lerntraining ausgewertet.

## **5. Experiment 2**

### **Funktionelle und strukturelle Neuroplastizität nach dem Erlernen des Morse-Alphabets**

#### **5.1 Einleitung und Theorie**

Im Experiment 2 wurden den Probanden nach dem Lerntraining auditive Morse-Signale präsentiert, die wie in Experiment 1 entweder die Buchstabenfolge SOS, eine sinnlose Buchstabenkombination aus drei Buchstaben oder ein aus drei Buchstaben bestehendes Wort bedeuteten. Es wird angenommen, dass nach dem Training die vorher nicht erkennbare Wortbedeutung nun erkennbar wird, dadurch eine Änderung in der funktionellen Messung im fMRT unterschieden werden kann und auch morphologische Veränderungen kortikaler Regionen durch das Lerntraining zu diesen Funktionsveränderungen parallel gemessen werden.

Da vor dem Lerntraining lediglich die Morse-Signale für die Buchstaben „S“ und „O“ bekannt waren, konnten in der ersten Messung nur die Morse-Signale erkannt werden und die übrigen Morse-Signale nur davon unterschieden werden. Es bestand zum Zeitpunkt der ersten Messung keinerlei Möglichkeit, die Zuordnung der Morse-Signale ohne „SOS“-Bedeutung zu Wörtern oder Buchstabenkombinationen vorzunehmen. Erst nach Beendigung des Lerntrainings konnten andere Buchstaben als „S“ und „O“ erkannt werden und so unterschieden werden, welche Morse-Signale echte Worte oder Buchstabenkombinationen waren. Damit erfüllt dieses Lernparadigma die Kriterien einer echten Reorganisation, weil eine Fähigkeit erworben wurde, die vorher nicht vorhanden war, jedoch zur adäquaten Bearbeitung der Aufgabe notwendig ist. Für die Bearbeitung der Aufgabe ist es nicht hinreichend, eine vorher vorhandene Fertigkeit lediglich nach einer Trainingsmaßnahme schneller durchführen zu können als vor der Trainingsmaßnahme, wie es in einfachen Trainingsparadigmen wie Spiegelschriftlesen beschrieben wird, die nicht mit Veränderungen einer echten Reorganisation zu verwechseln sind. Eine solche Beschleunigung schon im Ansatz vorhandener Fähigkeiten entspricht einer

Umverteilung von Ressourcen (redistribution) und reicht nicht aus, um einen Effekt von Neuroplastizität vorauszusetzen (Kelly und Garavan 2005).

So kann nach dem Erlernen des Morse-Alphabets eine echte Neuorganisation im Sinne von Neuroplastizität erwarten werden, die in Regionen zu beobachten sein sollte, die essentielle Bestandteile von perzeptiven Sprachrepräsentationen darstellen (Hickok & Poeppel 2007).

Ein Teil der Ergebnisse des Experiments 2 wurde schon publiziert (Schmidt-Wilcke, Rosengarth, Luerding, Bogdahn, & Greenlee, 2010).

## **5.2 Hypothesen**

$H_0$ -Hypothesen:

Nach einem Training, welches ein Erlernen einer neuen Fertigkeit zur Unterscheidung von Worten im Morse-Code von sinnlosen Buchstabenreihen ermöglicht, ist in einer zweiten Messung keine Veränderung in den Leistungen in dieser Fertigkeit im Vergleich zur ersten Messung und im Vergleich zu Kontrollprobanden ohne ein Lerntraining zu finden.

Nach einem Training, welches ein Erlernen einer neuen Fertigkeit zur Unterscheidung von Worten im Morse-Code von sinnlosen Buchstabenreihen ermöglicht, ist in einer zweiten Messung keine Veränderung in den fMRI-Aktivierungen im Vergleich zur ersten Messung und im Vergleich zu Kontrollprobanden ohne ein Lerntraining zu finden.

Nach einem Training, welches ein Erlernen einer neuen Fertigkeit zur Unterscheidung von Worten im Morse-Code von sinnlosen Buchstabenreihen ermöglicht, ist in einer zweiten Messung keine Veränderung in den VBM-Messungen im Vergleich zur ersten Messung und im Vergleich zu Kontrollprobanden ohne ein Lerntraining zu finden.

$H_1$ -Hypothesen:

Nach dem Training kann im Vergleich zu Kontrollprobanden ohne ein Lerntraining eine Fertigkeit ausgeübt werden zur Unterscheidung von Worten im Morse-Code von

sinnlosen Buchstabenreihen, die vorher nicht ausübar war, als Voraussetzung eines neuroplastischen Effekts.

Nach dem Lerntraining kann bei Ausübung der Erkennung von Morse-Code eine signifikant größere Aktivierung sprachrelevanter Hirnareale der linksseitigen Hemisphäre in der zweiten Messung im Vergleich zur ersten Messung im fMRT und im Vergleich zu Kontrollprobanden ohne ein Lerntraining nachgewiesen werden.

Nach dem Lerntraining sind morphologische Veränderungen in sprachrelevanten Hirnarealen in der zweiten Messung im Vergleich zur ersten Messung und im Vergleich zu Kontrollprobanden ohne ein Lerntraining in VBM-Daten nachweisbar.

## **5.3 Methoden**

### **5.3.1 Probanden**

Die zweite Messung absolvierten 15 Kontrollprobanden und 16 Lernprobanden nach dem Lerntraining, welches im Durchschnitt 4 Monate dauerte (minimal 2.5, maximal 8 Monate, Standardabweichung=2.2). Die Lerner unterschieden sich weder im Geschlecht (Lernprobanden: 7 weiblich, 9 männlich; Kontrollprobanden: 6 weiblich, 9 männlich,  $\chi^2=0.16$ ,  $p=.56$ ) noch im Alter (Mittelwert=30.1 Jahre, Standardabweichung=7.9) von den Kontrollprobanden (Mittelwert=28.6 Jahre, Standardabweichung=5.5).

Die 16 Kontrollprobanden wurden in einem vergleichbaren Zeitabstand gemessen von im Mittel 3.9 Monaten (Standardabweichung=5.5, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen;  $p=.61$ ) zum zweiten Mal gemessen. Die Art der Stimulationen und der Messungen wurden vor jeder Messung ausführlich erklärt. Alle Probanden erklärten schriftlich ihre Zustimmung zu der Untersuchung. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission geprüft und genehmigt.

### **5.3.2 Lern und Messprozeduren**

Nach der ersten Messung wurde den Lernern eine Compact-Disk (CD) mit einem Lernprogramm übergeben (Der Morselehrgang aus dem Klassenzimmer, E. Moltrecht). Das Lernprogramm besteht aus 18 Lektionen, in denen die Lerner üben,

auditiv präsentierte Morse-Signale (kurze und lange Töne) in Buchstaben, Zahlen, Satzzeichen und Rufzeichen zu entschlüsseln. Die Lektionen beinhalten das Entschlüsseln von Zeichen für Buchstaben und andere Zeichen in Gruppen zu fünf Zeichen und das Dekodieren von Texten. Zum Ende des Lerntrainings waren die Lerner in der Lage, mindestens dreißig Buchstaben in der Minute zu entschlüsseln. Das Lerntraining beinhaltete nicht, selbst Morse-Signale zu geben. Da der Klang der Morse-Signale des Lernprogramms sich geringfügig von dem Klang der Morse-Signale, die im MRT-Gerät präsentiert wurden, unterschieden, wurden den Lernern zwei Wochen vor der zweiten Messung ein Programm ausgehändigt (oggi-soft), welches Buchstaben in Morse-Signale übersetzt mit einer Liste von Drei-Buchstaben-Worten, die zu einer letzten Lektion verwendet wurden. In diesen zwei Wochen wurden Lerner an eine Geschwindigkeit von 50 Buchstaben in der Minute innerhalb von Sätzen aus drei Zeichen gewöhnt. Zugleich wurde von den Lernern geübt, schnell zu entscheiden, ob ein Satz aus drei Zeichen einem existierenden Wort, eine Buchstabenkombination ohne Bedeutung oder einem „SOS“ entspricht. Nachdem die Probanden nach der zweiten Messung den Scanner verließen, wurde ihnen ein Fragebogen ausgehändigt, mit dem eine Wiedererkennung der im Scanner präsentierten Worte prüfte. In dem Fragebogen sollten aus 70 Wörtern, jeweils aus drei Buchstaben bestehend, die 40 Wörter aus dem Gedächtnis ausgewählt werden, die vorher im Scanner präsentiert wurden. Damit wurde sofort nach Beendigung der zweiten Messung offensichtlich, ob Morse-Signale von Wörtern entschlüsselt werden konnten. Da die Beantwortung nach Abschluss der zweiten Messung und nach Präsentation der Gesamtmenge der Stimuli von zusätzlich 40 Buchstabenkombinationen und 40 SOS-Signalen aus dem Gedächtnis bearbeitet werden musste und nicht direkt nach einer Präsentation eines Wortes, war die Leistung geringer als die im Scanner gemessene Leistung in der Erkennung der Wörter. Nur die im Scanner gemessen Erkennungsleistungen wurden für die weiteren Analysen verwendet.

### **5.3.3 Verhaltensdatenerhebung**

Die Prozeduren entsprachen denen des Experiments 1. Die Stimuli wurden auditiv präsentiert über ein kernspin-kompatibles Audiogerät (MR Confon). Die Probanden lagen auf dem Rücken. Auf einer scheibenförmigen Leinwand wurde ein schwarzes Fixierkreuz auf hellen Hintergrund projiziert, welches vor der Präsentation eines

auditiven Stimulus für die Dauer einer Sekunde durch ein grünes Kreuz ersetzt wurde. Die akustische Stimuluspräsentation dauerte im Mittel 3.3 Sekunden (3.11 bis 3.92 Sekunden). Die Probanden wurden angewiesen, nach der Präsentation eine von vier Tasten zu drücken (Taste 1 für ein Wort, Taste 2 für eine Buchstabenkombination, Taste 3 für SOS, Taste 4 für den Kontrollton), mit denen sie den zuvor präsentierten Stimulus in eine von vier Kategorien von Wort, Buchstabenkombination, SOS-Signal oder einen Ton einordnen konnten. Der Ton (4 kHz, Dauer 3.5 Sekunden) diente als möglichst einfacher Kontrollstimulus für eine auditive Stimulation. Von jeder Stimulusqualität wurden 40 Signale präsentiert.

In der ersten Messung konnten die Probanden lediglich unterscheiden, ob die Morse-Signale einem SOS-Signal oder anderen Buchstabenreihen entsprachen oder ein Ton zuzuordnen war, was über den gesamten Messzeitraum die volle Aufmerksamkeit erforderte. Diese Aufgabe war für die Kontrollprobanden für beide Messzeitpunkte identisch. Die Lernprobanden jedoch waren nach erfolgreichem Abschluss des Lerntrainings in der Lage, während der zweiten Messung sämtliche Morse-Signale Buchstaben und damit auch sämtliche präsentierten Morse-Signale den vier Kategorien zuzuordnen. Morse-Signale für Satzzeichen oder Zahlen wurden nicht präsentiert. Während der Messung konnte die Leistung in der Reizzuordnung auf einer Anzeige der Tastatursteuerung (Lumitouch) kontrolliert werden.

Die Anzahl von richtigen Antworten und Fehlzuordnungen über die Tasten wurde in der Präsentationssoftware in einer Datei erfasst, so dass jeder Tastendruck mit einem vorher dargebotenen Stimulus in Verbindung gebracht werden konnte.

Bevor die Probanden in den Scanner gelegt wurden, wurden an einem Schreibtisch in sehr schneller Abfolge Morse-Signale über einen Lautsprecher präsentiert. Die Lernprobanden entschlüsselten 24 Sätze aus drei Zeichen, die mit einer Geschwindigkeit von 50 Zeichen in der Minute innerhalb der Drei-Zeichen-Einheit mit einer Pause von einer Sekunde zwischen den drei Zeichen-Einheiten (mittlere Geschwindigkeit 36 Zeichen in der Minute) präsentiert wurden. Die Probanden setzten die sehr kurzfristig hintereinander folgenden kurzen und langen Töne simultan in Buchstaben um. Später im Scanner war die Präsentation durch die sparse-imaging-Methode deutlich langsamer, so dass dort eine höhere Leistung erzielt wurde. Nur diese im Scanner ermittelten Leistungen wurden für die weiteren Analysen verwendet. Um zu verhindern, dass Probanden in die zweite Messung eingeschlossen werden, ohne eine ausreichendes Lernniveau erreicht zu haben,

wurde eine eher schwierigere Aufgabe verwendet, bevor eine zu einfache Aufgabe die Einordnung in einen ausreichenden Lernerfolg zu insensitiv gestaltet hätte.

Die Trefferquoten der Reaktionen auf die Morse-Signale für Worte, Buchstabenkombinationen und SOS-Signale wurden mittels Wilcoxon-Tests für nichtparametrische Vergleiche berechnet, weil die Anzahl vergleichbarer Fälle aufgrund von Datenverlusten wegen technischer Probleme reduziert war (die Portansteuerung wechselte nach Neustart des Systems).

### **5.3.4 MRT-Datenerhebung**

#### **5.3.4.1 fMRT-Messungen und statistische Analysemethoden**

Die fMRT- und die VBM-Daten wurden mit dem Programm SPM5 (Institute of Neurology, London), welches auf Matlab 7.1 (Mathworks, Sherborn, MA, USA) basiert, vorverarbeitet und analysiert. Jedes Set von EPI-Bildern wurde auf das erste Bild angepasst.

Die Messung von funktionellen Magnetresonanzbildern (fMRT) wurde mit einem Siemens Sonata 1.5 Tesla Kernspintomographiegerät (Siemens Erlangen) durchgeführt. Es wurden Echo-Planar-Sequenzen (EPI) gemessen mit einer Acht-Kanal-Spule für die Signalerfassung. Um eine Beeinflussung der Aktivierung durch die Präsentation der Morse-Signale mit einer Aktivierung durch das Geräusch des Kernspintomographen zu vermeiden, wurde die Methode des zeitversetzten Messens (sparse-imaging) benutzt mit einer Messwiederholzeit TR von insgesamt 17 Sekunden, so dass während der auditiven Präsentation der Morse-Signale kein Geräusch des Kernspintomographiegeräts diese Präsentation stören konnte (TE 50 ms, 42 Schichten, Kippwinkel 90°), (Gaab, Gaser et al. 2006). Der Zeitpunkt der Datenerhebung wurde so gewählt, dass die BOLD-Antwort ihre Maximum erreicht hatte. Diese Messmethode führt nach Gaab et al. (2006) zu einer zuverlässigen Erfassung der BOLD-Antwort. Die Zeitraum zwischen der Reizpräsentation und dem Beginn der Messung, der nach Gaab et al. (2006) mit vier Sekunden sein sollte, konnte mit der Messwiederholzeit von 17 Sekunden zuverlässig eingehalten werden. Es wurden 161 Volumina gemessen, die erste Volumenmessung wurde verworfen und wurde nicht in den Analysen berücksichtigt.

Die Bilder von Lernern und Kontrollprobanden wurden auf identische Weise vorverarbeitet. Das Glätten erfolgte mit einer Weite von acht Millimetern bei einem halben Maximum.

Vier verschiedenen Regressoren der vier Stimulusqualitäten von Worten, Buchstabenkombinationen, SOS-Signalen und Tönen wurden modelliert und geschätzt mit einem Boxcar-Modell nach dem angenommenen hämodynamischen Antwortverlauf im allgemeinen linearen Modell (Friston et al., 1995). In der Analyse der ersten Verarbeitungsstufe wurden T-Karten für jeden Probanden kreiert, in der der Unterschied zwischen Wort- und Buchstabenkombinationenverarbeitung zum Kontrollton dargestellt wird.

Die Verarbeitung auf der zweiten Ebene für Worte und Buchstabenkombinationen wurde als Zufalls-Effekt-Analyse durchgeführt:

1. Vergleich im T-Test für Messwiederholung während der Wort- und Buchstabenreihenverarbeitung mit der Verarbeitung des Kontrolltons in der zweiten Messung nur in der Lerngruppe, um die neuronalen Korrelate der Morse-Kode-Entschlüsselung abzubilden.
2. Vergleich zwischen der Verarbeitung von Worten und der Verarbeitung von Buchstabenkombinationen mittels T-Tests für gepaarte Stichproben in der zweiten Messung der Lerngruppe im Vergleich zur ersten Messung im Vergleich mit der Kontrollgruppe, um den Unterschied zwischen einer Erkennung von Worten und Buchstabenkombinationen über beide Messzeitpunkte und über beide Gruppen in einer Interaktionsanalyse [Messung 2 (Worte/Buchstabenkombinationen > Ton)] > [Messung 1 (Worte/Buchstabenkombinationen > Ton)], zu beschreiben.
3. Vergleich der neuronalen Aktivität über den ersten und den zweiten Messzeitpunkt zwischen Lernern und Kontrollprobanden für jeden einzelnen Stimulus Worte, Buchstabenkombinationen, SOS-Signal und Kontrollton, um über die Messzeitpunkte in der Lerngruppe eine Änderung der Aktivierung für die vier Stimuli zu beschreiben (Varianzanalyse für Messwiederholungen, Konjunktionsanalyse).

Die statistische Signifikanz wurde im ersten Schritt bestimmt mit der Verwendung einer Schwelle von  $p < 0.001$  auf der Voxel-Ebene, unkorrigiert für multiple Vergleiche. Auf der Cluster-Ebene wurden Ergebnisse dann als signifikant gewertet, wenn diese eine Ausdehnungsschwelle von  $p < 0.05$ , korrigiert, überschritten. Nur Ergebnisse, die

nach der Korrektur für multiple Vergleiche die Signifikanzschwelle überschritten, werden berichtet. Die anatomische Zuordnung der Aktivitätslokalisierungen wurde durch die Extension MSU der-SPM5-Software vorgenommen. Weiterhin wurde eine relative Veränderung der Signalstärke (*percent signal change*) für Regionen berechnet, die als Regionen speziellen Interesses (*regions of interest*) in der Hypothese der Studienplanung genannt wurden, mit der SPM5-Extension MarsBaR (<http://marsbar.sourceforge.net/>) für post-hoc-Analysen. MarsBaR erlaubt die Extraktion von Daten aus vorher definierten Regionen speziellen Interesses, in welchen dann nur für diese Region eine Veränderung des Signals berechnet wird. Der Prozentsatz an Signalveränderung im Précuneus, im beidseitigen Gyrus supramarginalis und im linksseitigen occipitotemporalen Gyrus in der Entzifferung der Morse-Signale wurden zur Korrelation mittels SPSS16 mit VBM-Daten und mit den Verhaltensdaten der Lerngruppe verwendet. Die graphische Präsentation der Aktivierungsmuster wurde mit mricron ([www.mricon.com](http://www.mricon.com)) verarbeitet.

### **5.3.4.2 VBM-Messung und statistische Analysemethoden**

Die voxel-basierte Morphometrie wurde entwickelt, um regionale Unterschiede in Grauwerten verschiedener Hirnregionen zu vergleichen und Korrelationen zwischen unabhängigen variablen und Grauwerten in einer oder verschiedenen Gruppen zu untersuchen, in dem für einzelne Voxel Statistiken mit Gauss-Zufallsfeldern gerechnet werden. Am Ende jeder MRT-Messung wurde eine strukturelle T1-gewichtete Aufnahme (TR 1880 ms, TE 3.93 ms, Kippwinkel 15 Grad, Matrix 256x192) mit 176 sagittalen Schichten in einer Breite von 1mm und einer definierten Voxelgröße von 1x1x1mm als Referenz der Lokalisationen der fMRT-Aktivierungen angefertigt. Weder die Lern- noch die Kontrollprobanden wiesen Hinweise auf morphologische Abnormalitäten auf. Die strukturellen Bilder wurden mit der im SPM arbeitenden VBM-Werkzeug, entwickelt von C.Gaser, vorverarbeitet, welche eine Koregistrierung, eine räumliche Normalisierung, eine Segmentierung in graue Substanz, weiße Substanz und in Liquorräume und eine räumliche Glättung mit einem Gauss- Kern von 12 mm voller Weite bei einem halben Maximum für strukturelle Daten umfasste.

Es wurde ein zweifaktorielles Design benutzt, in dem zwei Messzeitpunkte (Messung 1 mit Messung 2) und zwei Gruppen (Lerner und Kontrollprobanden) miteinander

verglichen werden. Dadurch ist ein Vergleich über die verschiedenen Messzeitpunkte für jede Gruppe getrennt möglich (gepaarter T-Test) und auch eine Untersuchungen von Veränderungen über mehrere Messzeitpunkte in einer Gruppe im Vergleich zur anderen Gruppe (Zeitpunkt-Gruppe- Interaktionen). Um Effekte in den Übergängen von grauer zu weißer Substanz zu vermeiden und um homogener Voxelcluster zu erhalten, wurden alle Voxel mit einem Grauwert von unter 0.2 (von einem maximalen Wert von 1.0) ausgeschlossen. Im ersten Schritt wurde eine Schwelle (Threshold) von  $p<0.001$ , unkorrigiert für multiple Vergleiche, verwendet.

Um das Problem der multiplen Vergleiche zu berücksichtigen, wurden Ergebnis als signifikant bewertet, die entweder auf dem Clusterniveau (Ausdehnungsschwelle,  $p<0.05$  korrigiert) oder auf dem Niveau der Spitzenwerte (Schwellenwert  $p<0.05$ ). Die Ausdehnungsschwelle wurde für die Anisotropie der Glättung korrigiert mit einer in SPM5 implementierten Methode für Berechnungen in occipito-temporalen Regionen, im superioren temporalen Gyrus, im inferioren parietalen Kortex und im inferioren frontalen Gyrus als Regionen speziellen Interesses (ROI) durchgeführt. Nur Ergebnisse, die nach der Korrektur für multiple Vergleiche die Signifikanzschwelle überschreiten, werden berichtet und diskutiert.

Um Korrelationen von Veränderungen in den Werten aus der VBM für weiße und graue Substanz mit Verhaltensdaten zu berechnen, wurden Grauwerte für graue Substanz (und weiße Substanz) verwendet, die aus dem Unterschied der intraindividuellen Veränderungen vor und nach dem Lerntraining berechnet wurden. Dazu wurde die VOI-Funktion in SPM5 benutzt. Die graphische Präsentation der signifikanten Veränderungen wurde mit mricron ([www.mricro.com](http://www.mricro.com)) verarbeitet.

## 5.4 Ergebnisse

### 5.4.1 Verhaltensdaten

Die 15 Probanden der Lerngruppe absolvierte vor der zweiten Messung eine Aufgabe, in der die Lernprobanden eine Abfolge von Morse-Signalen entschlüsselten, die in der Geschwindigkeit der Abfolge der im Scanner genutzten Geschwindigkeit und Signaleinteilung in Buchstabeneinheiten von drei Buchstaben angepasst war. Damit wurde der Erfolg des Lerntrainings für die Bewältigung der im Scanner präsentierten Aufgabe überprüft. Im Mittel wurden von den 69 im Morse-Code

präsentierten Buchstaben 46 (66.7%) richtig erkannt (n=12, Standardabweichung=13.5, Minimum=23, Maximum=65 Buchstaben).

In der Befragung durch den Fragebogen zur Wiedererkennung der Wortstimuli nach der zweiten Messung erreichten die Lernprobanden eine mittlere Trefferanzahl von 29.6 (42.2%, n=16, Standardabweichung=6.1, Minimum=15, Maximum=38, falsch positive M=2.7, Standardabweichung=2.79).

#### **5.4.1.1. Vergleiche zwischen den Gruppen**

Eine Übersicht der Anzahl der richtigen und falsch positiven Antworten ist in der Tabelle 2 zu finden.

##### Worte und Buchstabenkombinationen

Lerner erreichten in der ersten Messung in der Erkennung von Wörtern und Buchstabenkombinationen eine Trefferanzahl von 34.2 (43%), was vergleichbar ist mit der Trefferanzahl von 32.5 (41%) in der Kontrollgruppe ( $p=.92$ ). Nach Absolvierung des Lerntrainings war es der Lerngruppe im Gegensatz zu der Kontrollgruppe möglich, die SOS-Signale von Wörtern und von Buchstabenkombinationen voneinander zu unterscheiden, so dass die Lerngruppe in der zweiten Messung eine Trefferanzahl von 70.9 (89%) in der Erkennung von Wörtern und Buchstabenkombinationen, die Kontrollgruppe mit 40.3 (50%) jedoch signifikant weniger Treffer( $p<.0001$ , parametrisch  $p<.0001$ ) erreichten.

Der Vergleich von falsch positiven Antworten bei den Antworten auf Worte und Buchstabenkombinationen, dargestellt in Abb. 4, ergibt für die erste Messung keinen signifikanten Unterschied ( $p=.82$ ) zwischen der Lern- (30.3 falsch positive, 38%) und der Kontrollgruppe (30.8 falsch positive, 39%). In der zweiten Messung erreichte die Lerngruppe mit einer Anzahl von 7.6 falsch positiven (10%) signifikant weniger ( $p=.001$ , parametrisch  $p < .0001$ ) als die Kontrollgruppe mit einer Anzahl von 31.1 (39%).

##### SOS-Signale

Sowohl Lerner als auch Kontrollprobanden wurden vor der ersten Messung mit den Morse-Signalen für die Buchstaben „S“ und „O“ vertraut gemacht, so dass die Morse-

Signale mit der Bedeutung „SOS“ sicher erkannt wurden. Da die Morse-Signale der anderen Buchstaben für beide Gruppen nicht bekannt waren, konnten die Morse-Signale der Worte und Buchstabenkombinationen nicht entschlüsselt werden, eine Unterscheidung zwischen dem SOS-Signal und den Signalen für Worte und Buchstabenkombinationen war jedoch eindeutig möglich.

Von den vierzig SOS-Signalen erreichten in der ersten Messung Lerner 31.5 Treffer (79%), vergleichbar mit der Anzahl von Treffern der Kontrollprobanden (31.3 Treffer, 78%,  $p= .87$ ). In der zweiten Messung steigerten Lerner die Leistung auf 39.3 (98%), wiederum vergleichbar mit der Leistung der Kontrollprobanden (38.2 Treffer, 96%,  $p=.95$ ), gezeigt in Abb. 5.

Die mittlere Anzahl von falsch positiven Antworten auf SOS-Signale war in der ersten Messung für die Lerngruppe mit 0.5 falsch positiven (1%) vergleichbar mit der Anzahl von 1.7(4%) der falsch positiven der Kontrollgruppe ( $p= 0.5$ ).

In der zweiten Messung ergaben sich für die Lerngruppe 0 falsch positive (0%) für die SOS-Signale, in der Kontrollgruppe wurden 0.8 (2%) falsch positive gezählt, was signifikant mehr falsch positive Antworten in der Kontrollgruppe ergibt ( $p=0.04$ , parametrisch .000).

Da die Schwierigkeit, ein Morse-Signal als SOS-Signal einzuordnen, sowohl für die Lerngruppe als auch für die Kontrollgruppe sehr gering war, ist von einem Deckeneffekt auszugehen, nach dem der Unterschied als nicht bedeutsam interpretiert werden kann. Aufgrund des geringen Schwierigkeitsgrads in der Erkennung der SOS-Signale entsteht ein Bodeneffekt in der Messung der Anzahl falscher Antworten, so dass eine statistische Analyse nicht interpretiert werden kann.

### **5.1.1.2 Vergleiche innerhalb der Gruppen**

Mit Mann-Whitney U-Tests für Messwiederholungen wurde innerhalb der Gruppen die Leistungen über bei Messzeitpunkte verglichen.

Lerngruppe

Worte und Buchstabenkombinationen

Innerhalb der Lerngruppe war der Unterschied in der Anzahl der Treffer für Worte und Buchstabenkombinationen zwischen der ersten (34.2, 43%) und der zweiten Messung (70.9, 89%) ebenso signifikant ( $p<.005$ , parametrisch  $p<.0001$ ) wie auch der Unterschied in der Anzahl falsch positiver Antworten ( $p<.009$ , parametrisch  $p < .001$ ) der ersten Messung (30.3, 38%) und der zweiten Messung (7.6, 10%).

### SOS-Signale

Wird die Trefferanzahl von 31.5 (79%) in der Erkennung der SOS-Signale der Lerngruppe des ersten Durchgangs mit der Trefferanzahl von 39.3 (98%) des zweiten Durchgangs verglichen, kann ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p<.05$ , parametrisch  $p = .11$ ). Im Vergleich der Anzahl falsch positiver Antworten von 0.5 (0%) auf SOS-Signale der Lerngruppe in der ersten Messung mit den falsch positiven der zweiten Messung von 0 (0%) ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=.18$ ).

Da die Schwierigkeit, ein Morse-Signal als SOS-Signal einzuordnen, sowohl in der ersten Messung als auch in der zweiten Messung sehr gering war, ist von einem Deckeneffekt auszugehen, nach dem der Unterschied als nicht bedeutsam interpretiert werden kann. Aufgrund des geringen Schwierigkeitsgrads in der Erkennung der SOS-Signale entsteht ein Bodeneffekt in der Messung der Anzahl falscher Antworten, so dass eine statistische Analyse nicht interpretiert werden kann.

### Kontrollgruppe

#### Worte und Buchstabenkombinationen

Die Trefferanzahl von 32.5 (41%) für Worte und Buchstabenkombinationen der ersten Messung unterschied sich nicht ( $p=.07$ , parametrisch  $.09$ ) von der Trefferanzahl der zweiten Messung von 40.3 (50%). Die Anzahl falsch positiver Antworten von 30.8 (39%) in der ersten Messung war ebenso vergleichbar ( $p=.55$  parametrisch  $.33$ ) mit der Anzahl falsch positiver von 31.1 (39%).

### SOS-Signale

Im Vergleich der Trefferanzahl der ersten Messung von 31.3 (78%) der SOS-Erkennung in der Kontrollprobandengruppe mit der zweiten Messung von 38.2 (96%) war der Unterschied nicht signifikant ( $p=0.25$  parametrisch  $.22$ ). Für die Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl von 1.7 (4%) falsch positiver Antworten auf SOS-Signale der ersten Messung und Anzahl von 0.8 (2%) der zweiten Messung ( $p=.32$ , parametrisch  $.30$ ).

Tabelle 2

Anzahl der richtigen und falsch positiven Reaktionen auf Worte und Buchstabenkombinationen und SOS-Signale der 15 Lernprobanden

Deskriptive Statistik					
	N	Minim-	Maxi-	Mittel-	Standard-
		um	um	wert	abweichung
Richtige Worte/	8	26	40	36.75	4.59
Buchstaben					
scan 1					
Falsch positive	8	1	42	32	14.33
Worte/Buchsta-					
ben scan 1					
Richtige Worte/	14	52	79	70.29	7.78
Buchstaben					
scan 2					
Falsch positive	14	0	28	8.29	7.41
Worte/Buchsta-					
ben scan 2					
Richtige SOS	8	10	40	34.25	10.32
scan 1					
Falsch positive	8	0	3	.63	1.19
SOS scan 1					
Richtige SOS	14	36	40	39.15	1.41
scan 2					
Falsch positive	14	0	0	0	0
scan 2					

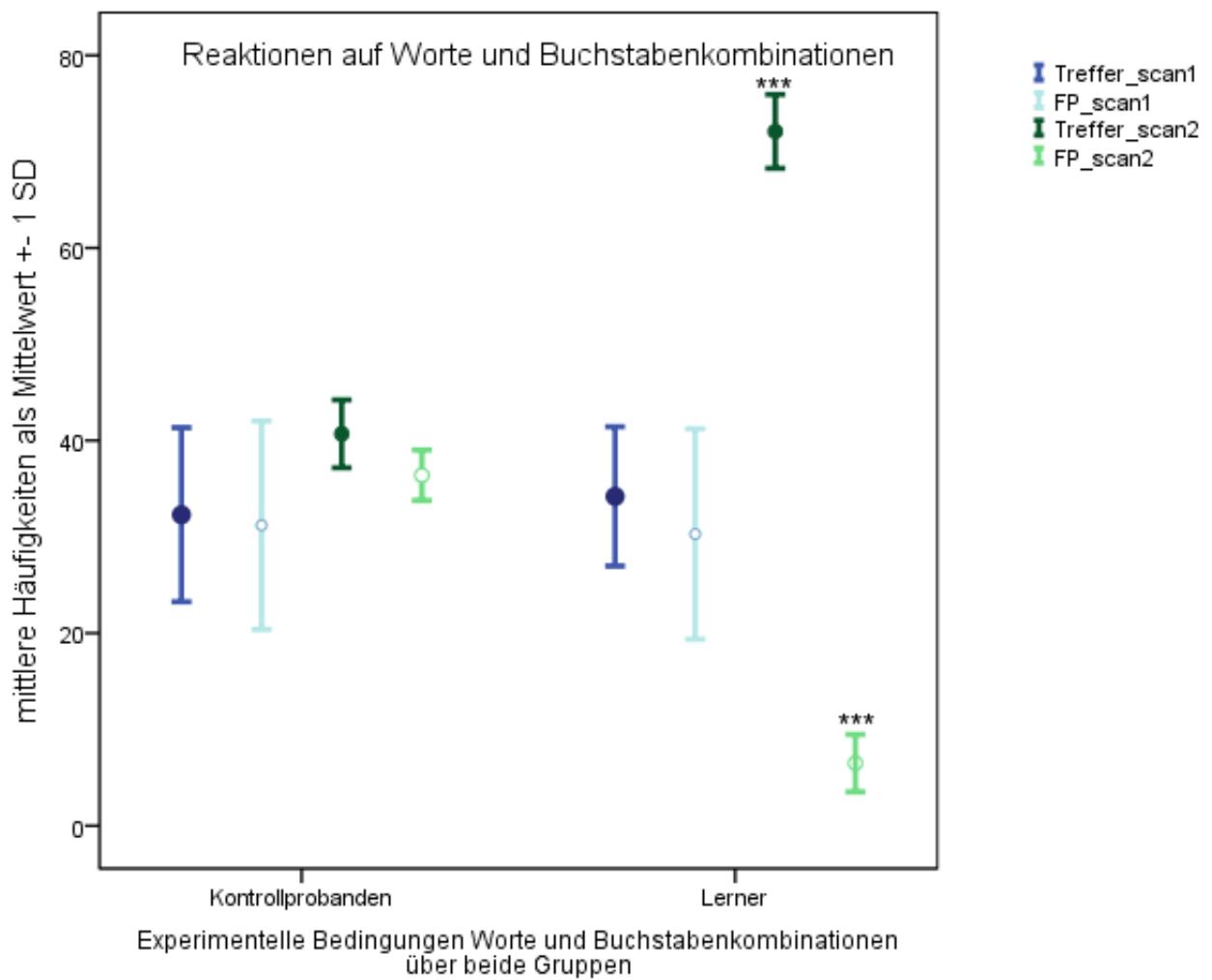


Abb. 4

Vergleich der 15 Probanden der Lerngruppe und der 16 Probanden der Kontrollgruppe über die erste und zweite Messung in den Reaktionen auf Worte und Buchstabenkombinationen. Die mittleren Häufigkeiten der richtigen und falsch positiven Antworten werden angezeigt, die unteren und oberen Begrenzungen zeigen die Standardabweichungen der richtigen und falsch positiven Antworten an.

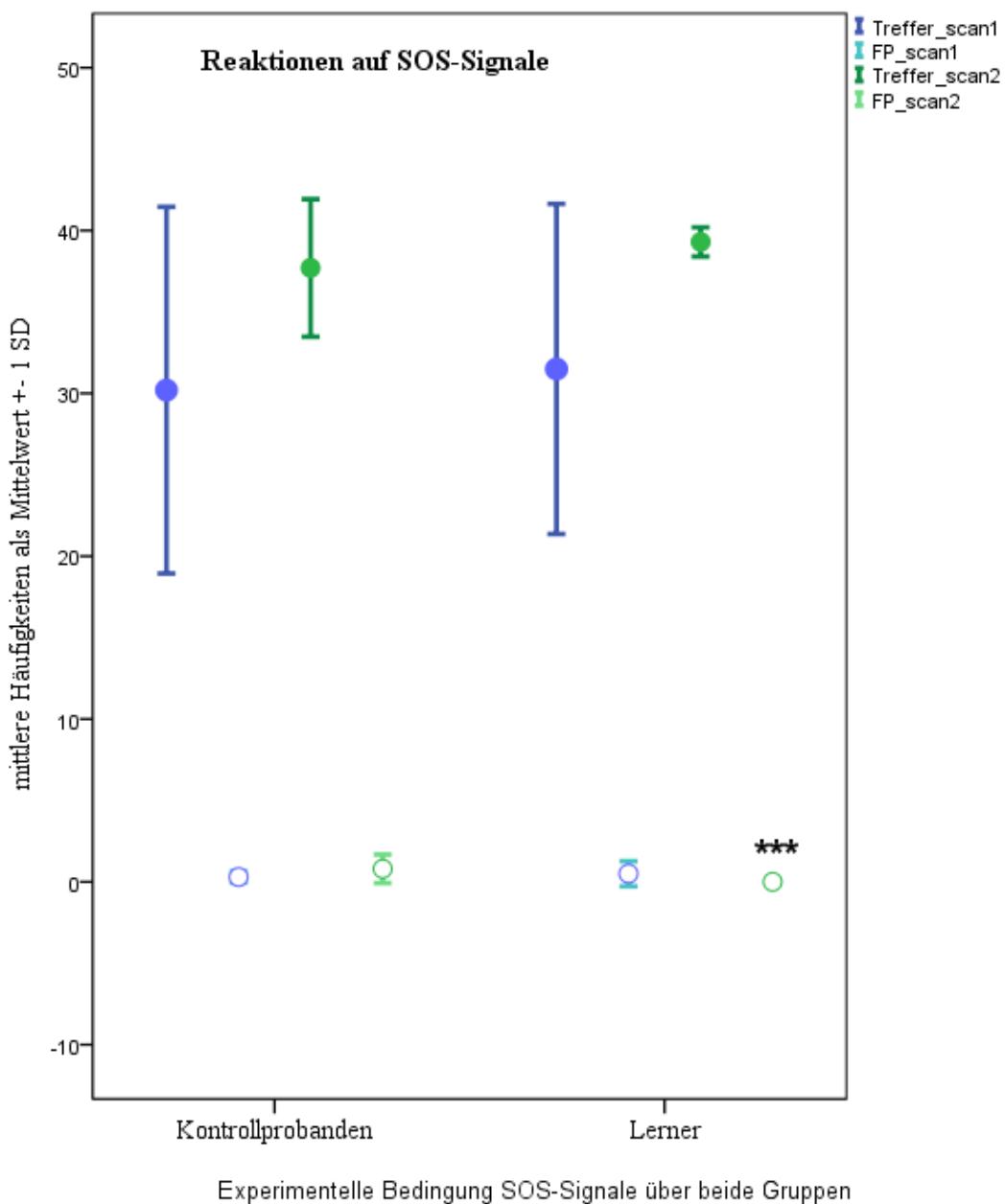


Abb. 5

Vergleich der 15 Probanden der Lerngruppe und der 16 Probanden der Kontrollgruppe über die erste und zweite Messung in den Reaktionen auf SOS-Signale. Die Signifikanz in dem Vergleich der falsch positiven Reaktionen der Lerngruppe ist nur in dem Vergleich zwischen der Lern- und der Kontrollgruppe zu finden. Im Vergleich der falsch positiven Reaktionen der Lerngruppe der ersten mit der zweiten Messung ist der Unterschied nicht signifikant. Die mittleren Häufigkeiten der richtigen und falsch positiven Antworten werden angezeigt, die unteren und oberen Begrenzungen zeigen die Standardabweichungen der richtigen und falsch positiven Antworten an.

## **5.4.2. MRT-Messergebnisse**

### **5.4.2.1 fMRT-Ergebnisse**

1. Nach dem Training zeigten die Lerner bei der Erkennung von Worten und Buchstabenkombinationen im Vergleich zum Ton eine neuronale Aktivität im Précuneus und posterioren Gyrus cinguli beidseits, im superioren temporalen Gyrus und Gyrus supramarginalis beidseits, im medialen frontalen Gyrus und superioren frontalen Gyrus beidseits sowie im linksseitigen mesialen frontalen Gyrus (Details sind in Tabelle 3 und Abb. 6 zu finden).
2. Im Vergleich der Gruppen im Längsschnitt zeigten die Lerner signifikant mehr Aktivität als die Kontrollprobanden bei der Stimulation durch Worte und Buchstabenkombinationen (relativ zu den Tönen im Vergleich der zweiten Messung zur ersten Messung) im Précuneus, im posterioren Cingulum beidseits, im superioren temporalen Gyrus/Gyrus supramarginalis beidseits, im rechtsseitigen Gyrus fusiformis, im linksseitigen mittleren occipitalen Gyrus, im medialen frontalen Gyrus beidseits und im linksseitigen superioren frontalen Gyrus. Die gesamte Analyse ergab ein der ersten Analyse sehr vergleichbares Muster der neuronalen Aktivität mit zusätzlichen Aktivierungen im rechtsseitigen Gyrus fusiformis, im linksseitigen mittleren occipitalen Gyrus und im vorderen Teil des linksseitigen mittleren temporalen Gyrus.
3. Eine gemeinsame Aktivierung durch die Stimuli fand sich im inferioren, linksseitigen sowie mesialen temporalen Gyrus und im rechtsseitigen anterioren Gyrus cinguli bei den Lernern in der zweiten Messung, die nicht in der Kontrollgruppe gefunden wurde.

Tabelle 3

Vergleich der fMRT-Aktivierungen der 15 Lernprobanden und der 16 Kontrollprobanden der ersten und der zweiten Messung

Region	Hemisphäre	Brodmann area	MNI-Koordinaten in mm (peak within a cluster)				Größe bei p < 0.001	z – Werte voxel -Level	korrigierte p - Werte cluster- Level						
			x	y	z	k									
<b>Analyse 1</b>															
Lerner; Worte und Buchstabenkombinationen > Ton; scan2															
Precuneus, posteriorer Gyrus															
cinguli	L und R	BA 31	-8	-50	42	3228	5.08	< 0.001							
mittlerer temporaler Gyrus, superiorer temporaler Gyrus,	R	BA 39/40	58	-58	14	3294	4.96	< 0.001							
Gyrus supramarginalis, inferiorer Parietallappen															
mittlerer temporaler Gyrus, superiorer temporaler Gyrus,	L	BA 39/40	-44	-58	28	2070	4.79	< 0.001							
Gyrus supramarginalis, Gyrus angularis															
mesialer frontaler Gyrus, superiorer frontaler Gyrus	R und L	BA 9/10	6	52	8	1606	5.91	< 0.001							
mittlerer frontaler Gyrus	L	BA 8	-38	20	48	263	5.25	< 0.001							
Gyrus präzentralis, postzentraler Gyrus	L	BA 3/4	-40	-26	58	404	4.96	< 0.001							
Insula, Nucleus lentiformis	L		-34	-16	14	137	4.37	0.048							
Gyrus fusiformis	R	BA 19/37	30	-56	-12	193	4.07	0.011							
<b>Analyse 2</b>															
Lerner > Kontrollen; Worte und Buchstabenkombinationen > Ton; scan															
2 > scan 1															
Precuneus, posteriorer Gyrus cinguli															
	L und R	BA 7/31	-8	-50	40	775	5.22	< 0.001							

superiorer temporaler Gyrus,		BA							
Gyrus supramarginalis	R	22/37/39	60	-58	14	314	4.31	0.001	
mittlerer temporaler Gyrus									
superiorer temporaler Gyrus,									
Gyrus angularis	L	BA 39	-46	-68	34	709	4.52	< 0.001	
Gyrus supramarginalis,									
mittlerer temporaler									
Gyrus									
mesialer frontaler Gyrus	L und R	BA 9/10/11	-2	-54	-10	539	4.91	< 0.001	
Lobus paracentralis/mesialer									
frontaler Gyrus	L	BA 5/6	6	-32	64	229	3.88	0.005	
Gyrus präzentralis/									
postzentraler Gyrus	L	BA 3	-42	-14	32	232	4.68	0.004	
Gyrus cinguli/Lobus									
paracentralis	R	BA 24/31	8	-26	44	186	3.99	0.014	

### Analyse 3

Konjunktionsanalyse: alle 4 stimuli scan 2 >

scan 1

anteriorer Gyrus cinguli	R	BA 24	4	56	12	288	5.45	0.001	
mittlerer/inferiorer temporaler							< 0.05 FWE	< 0.001	
Gyrus	L			-51	-51	-6	75	correc.	uncorrected

Abkürzungen: BA: Brodmann Area, L: links, R: rechts

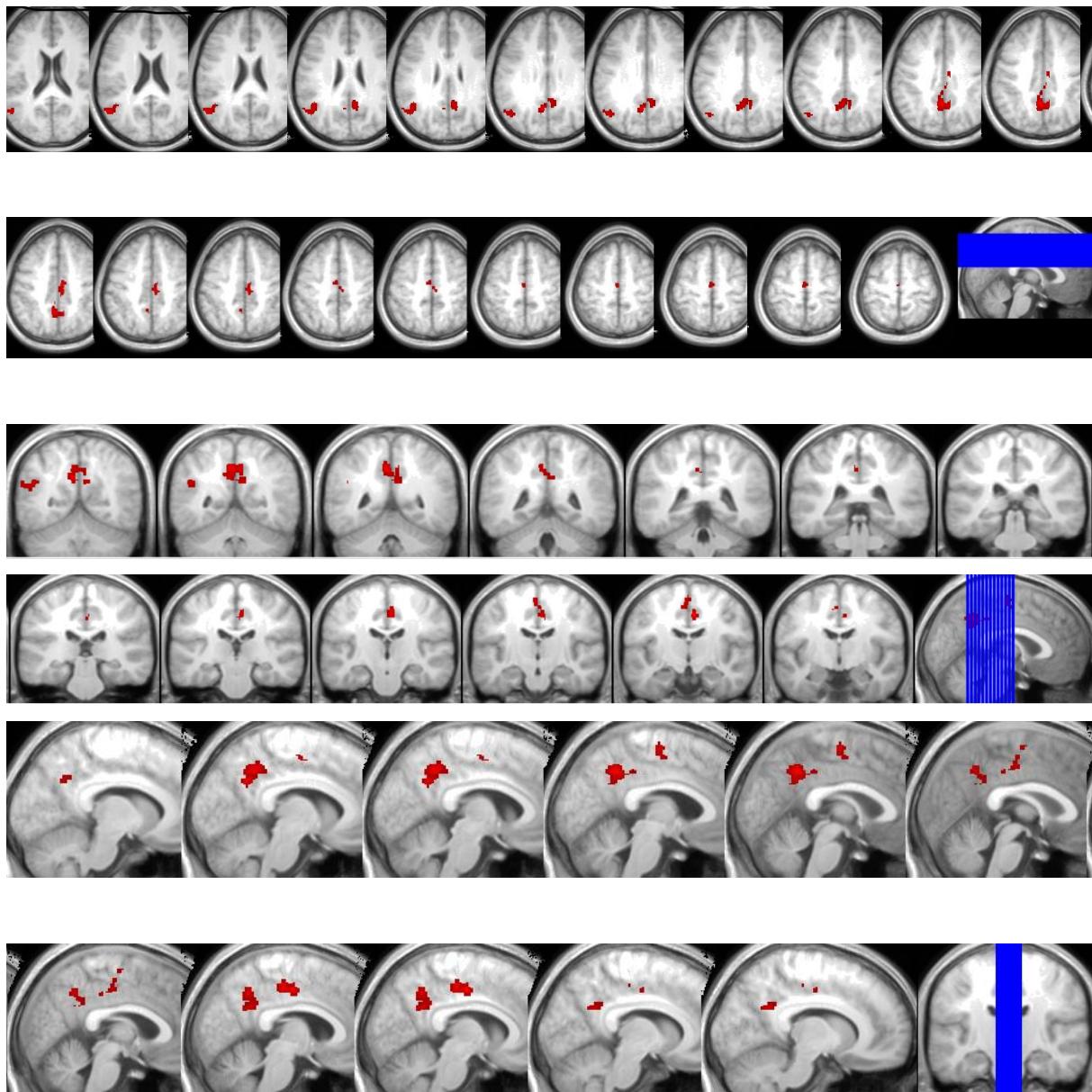


Abb. 6

fMRI-Aktivierungen der 15 Lernprobanden im Vergleich zu den 16 Kontrollprobanden bei der Erkennung von Wörtern und Buchstabenkombinationen zwischen der ersten und der zweiten Messung bei Lernprobanden. Die blauen Balken geben die Schnittebenen mit signifikanten Aktivierungen an. Die coronaren Schnitte beginnen mit den MNI-Koordinaten  $y = -57$  bis  $-9$ . Die sagittalen Schnitte beginnen mit den MNI-Koordinaten  $x = -11$  bis  $+11$ . Die axialen Schnitte beginnen mit den MNI-Koordinaten  $z = 16$  bis  $66$ . Schnittebenen ohne Markierung weisen keine signifikante Aktivierungen auf und werden nicht dargestellt.

#### 5.4.2.2 VBM-Ergebnisse

Die Beurteilung der strukturellen Anatomie der individuellen MR-Bilder ergab bei keinem der Probanden einen Hinweis auf morphologische Abnormalitäten. Der Vergleich der Grauwerte für graue Substanz vor und nach dem Lerntraining zeigte einen signifikanten Anstieg in der linksseitigen Occipitalregion (Gyrus fusiformis) in der Lerngruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese signifikante Veränderung in der grauen Substanz korrelierte nicht signifikant mit dem percent signal change im Précuneus, im Gyrus supramarginalis oder im rechtsseitigen Gyrus fusiformis der zweiten Messung ( $r=0.31$ ,  $p=0.24$ ) (Tabelle 4, Abb. 7).

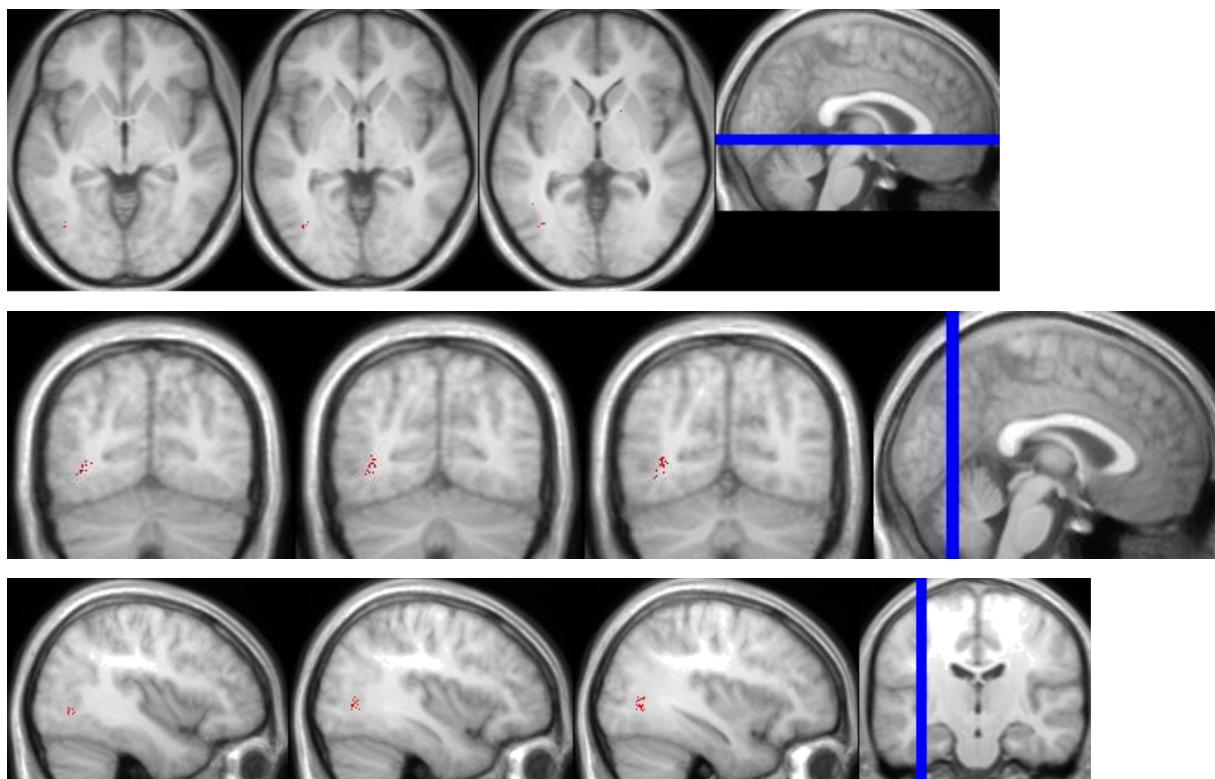


Abb. 7  
VBM-Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten Messung im Vergleich von 15 Lernprobanden zu 16 Kontrollprobanden. Die blauen Balken geben die Schnittebenen mit signifikanten Volumenunterschieden an. Die coronaren Schnitte beginnen mit den MNI-Koordinaten  $y = -71$  bis  $-67$ . Die sagittalen Schnitte beginnen mit den MNI-Koordinaten  $x = -39$  bis  $+36$ . Die axialen Schnitte beginnen mit den MNI-Koordinaten  $z = -6$  bis  $-3$ . Schnittebenen ohne Markierung weisen keine signifikanten Volumenunterschied auf und werden nicht dargestellt.

Tabelle 4

VBM-Vergleich zwischen der ersten und der zweiten Messung

Region	MNI-	Cluster- größe bei p<0.001	z-		korrigierte p-Werte	
			Werte			
			x	y		
<hr/>						
Interaktionsanalyse						
Anstieg grauer Substanz bei Lernen im Vergleich zu Kontrollprobanden	Gyrus fusiformis	-41 -51 -9	809	4.37	p<.01	
links						

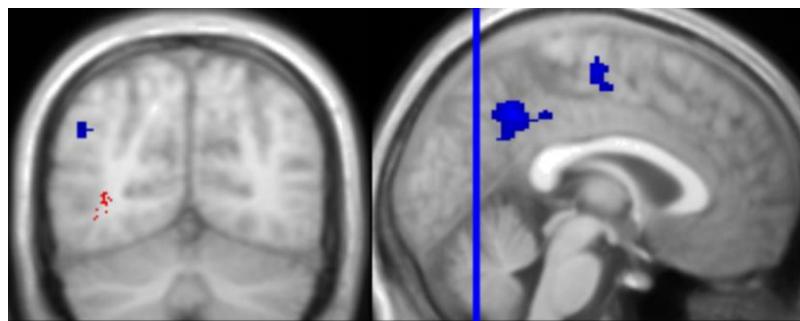


Abb. 8

VBM-Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten Messung (rot) in der Nähe der fMRT-Veränderungen zwischen der ersten und der zweiten Messung (blau), y-MNI-Koordinate y= -67. Die Schicht würde ausgewählt, um den Abstand der fMRT-Aktivierungen und der VBM-Veränderungen zu zeigen, die ausgewählte Schicht ist nicht geeignet, die Volumina der fMRT-Aktivierungen in umfassender Größe einzuschätzen.

## **5.5 Bewertung der Hypothesen**

$H_0$ -Hypothesen: Nach einem Training, welches ein Erlernen einer neuen Fertigkeit zur Unterscheidung von Worten im Morse-Code von sinnlosen Buchstabenreihen ermöglicht, ist in einer zweiten Messung keine Veränderung in den Leistungen in dieser Fertigkeit im Vergleich zur ersten Messung zu finden.

Nach einem Training, welches ein Erlernen einer neuen Fertigkeit zur Unterscheidung von Worten im Morse-Code von sinnlosen Buchstabenreihen ermöglicht, ist in einer zweiten Messung keine Veränderung in den fMRT-Aktivierungen im Vergleich zur ersten Messung zu finden.

Nach einem Training, welches ein Erlernen einer neuen Fertigkeit zur Unterscheidung von Worten im Morse-Code von sinnlosen Buchstabenreihen ermöglicht, ist in einer zweiten Messung keine Veränderung in den VBM-Messungen im Vergleich zur ersten Messung zu finden.

$H_1$ -Hypothesen: Nach dem Training kann eine Fertigkeit zur Unterscheidung von Worten im Morse-Code von sinnlosen Buchstabenreihen ausgeübt werden, die vorher nicht ausübbbar war, als Voraussetzung eines neuroplastischen Effekts.

Nach dem Lerntraining kann bei Ausübung der Fertigkeit zur Unterscheidung von Worten im Morse-Code von sinnlosen Buchstabenreihen eine signifikant andere Aktivierung in der zweiten Messung im Vergleich zur ersten Messung in den fMRT-Aktivierungsmustern nachgewiesen werden.

Nach dem Lerntraining zur Unterscheidung von Worten im Morse-Code von sinnlosen Buchstabenreihen sind morphologische Veränderungen in der in der zweiten Messung im Vergleich zur ersten Messung in VBM-Daten nachweisbar.

Allen  $H_1$ -Hypothesen kann zugestimmt werden, alle  $H_0$ -Hypothesen sind abzulehnen. Die in der zweiten Messung festgestellte Leistung war signifikant besser als die in der ersten Messung erhobene Leistung im Vergleich zu den Leistungen der Kontrollgruppe in der zweiten Messung. Die fMRT-Aktivierungen der zweiten Messung unterschieden sich signifikant von der fMRT-Aktivierung der ersten

Messung im Vergleich zu den Aktivierungen der Kontrollgruppe in der zweiten Messung. Die VBM-Werte der zweiten Messung unterschieden sich signifikant von der VBM-Werten der ersten Messung im Vergleich zu den Vergleichen innerhalb der Kontrollgruppe.

## 5.6 Diskussion

In diesem Experiment wurde eine Veränderung von Hirnfunktionen und von Hirnmorphologie beschrieben durch ein Lerntraining sprachlicher Fähigkeiten. Da das Lernparadigma eine Komplexität aufwies wie ein Lernen alltagsrelevanter Sprachkompetenzen, erfüllt das Paradigma die Anforderung einer echten Reorganisation mit dem Erwerb neuer Kenntnisse und einhergehender signifikanter Leistungssteigerung, einer signifikanten funktionellen Reorganisation und signifikanter morphologischer Veränderungen. Nach dem Abschluss des Lerntrainings löste in der zweiten Messung die Präsentation des zur ersten Messung identischen Stimulussets eine neurale Aktivierung eines neuen Aktivierungsmusters aus, welches für die Sprachrezeption und das Sprachgedächtnis essentiell sind, wie im inferioren parietalen Kortex, im mesialen parietalen Kortex (Precuneus, posteriorer Gyrus cinguli) und im mesialen frontalen Kortex. Gleichzeitig wurde eine Zunahme der Dichte der grauen Substanz im linksseitigen occipitalen Kortex in der Lerngruppe im Vergleich zu den Kontrollprobanden gefunden. In der Literaturübersicht fanden sich sehr wenige Studien, die Veränderungen von Leistungsfähigkeit, Morphologie und Aktivierungsmustern simultan untersuchten. Von diesen wenigen Studien verwendeten sehr wenige Studien ein Lernparadigma, hoher Komplexität, welches eine echte Neuorganisation von Hirnstrukturen induzieren würde, wie es nach Kelly und Garavan (2005) erforderlich wäre.

Mit der Untersuchung über drei Messzeitpunkte, dem Einsatz eines ausreichend komplexen Lernparadigma wie das Erlernen des Morse-Alphabets und der Kombination von Leistungsmessung, Messung von Aktivierungsmustern und Morphologie stellt diese Studie einen Einzelfall dar, insbesondere durch die Verwendung eines Lernparadigmas einer sprachlichen Funktion, welches eine Vergleichbarkeit zu dem Erlernen sprachlicher Fähigkeiten erlaubt.

Die signifikanten Steigerungen in den Verhaltensdaten belegen, dass die vorher unbekannte Fertigkeit nach dem Lerntraining erfolgreich ausgeübt werden konnte. Da Lerner Kontrollprobanden zum Zeitpunkt der ersten Messung zwar ein SOS-Signal von Worten und Buchstabenkombinationen selektieren konnten, aber nicht das Wissen hatten, um zwischen Worten und Buchstabenkombinationen zu unterscheiden, war eine Trefferquote für die Unterscheidung zwischen Worten und Buchstabenkombinationen oberhalb der Ratewahrscheinlichkeit nicht zu erwarten. So wurde für Trefferquote für korrekte Antworten für Worte und Buchstabenkombinationen die Summe aus den Treffern für Worte und Buchstabenkombinationen gebildet. Da den Lernern und Kontrollprobanden bewusst war, dass die Signale für Worte und Buchstabenkombinationen für sie nicht zu entschlüsseln waren, bevorzugten sie eine Taste für beide Stimulus-Typen und wechselten nur für SOS-Signale oder Töne zu anderen Antworttasten. So können für Worte und Buchstabenkombinationen in der ersten Messung für die Trefferquoten um 50% Treffer und 50% falsch positive erwartet werden, wenn aus Ermangelung der Morse-Alphabet-Kenntnisse nicht zwischen Worten und Buchstabenkombinationen, aber zwischen Kontrollton, SOS und dem Morse-Stimulus-Typus, der kein SOS bedeutet (Wort und Buchstabenkombination) unterschieden werden kann.

Die Leistung war sowohl in der Anzahl der richtigen Antworten als auch in der Anzahl falsch positiver Antworten nachweisbar.

Die Leistung konnte sowohl während der fMRT-Messung im Scanner in vergleichbarem Maße abgerufen werden wie in dem Leistungstest vor der zweiten Messung und der Fragebogenerhebungen nach der zweiten Messung. In der Aufgabe vor der zweiten Messung, in der die Lernprobanden eine Abfolge von Morse-Signalen entschlüsselten, die in der Geschwindigkeit der Abfolge der im Scanner genutzten Geschwindigkeit und Signaleinteilung in Buchstabeneinheiten von drei Buchstaben angepasst war, erreichten die Lernprobanden eine ähnliche Leistungsfähigkeit wie danach während der fMRT-Messung. Die große Spannweite in der Anzahl richtiger Antworten in der Testung vor der zweiten MRT-Messung weist auf eine große Schwankung im Lernerfolg der Lernprobanden hin, ist aber unabhängig von diesem Lernerfolg auch ein Effekt der hohen Aufgabenschwierigkeit der Erkennung der Morse-Signale in dieser Geschwindigkeit. Im Fragebogen, der nach der zweiten Messung bearbeitet wurde, zeigte sich eine ebenso vergleichbare Leistung.

Da in der Anzahl der richtigen Antworten auf die SOS-Signale zwischen den Lernprobanden und den Kontrollprobanden keine signifikanten Unterschiede in der zweiten Messung gefunden wurden, kann davon ausgegangen werden, dass beide Gruppen gleichermaßen die Aufgaben zuverlässig bearbeiteten. Eine unterschiedliche Leistungsmotivation zwischen den beiden Gruppen ist damit unwahrscheinlich. In beiden Gruppen wurden während der gesamten Messdauer, die durch die Präsentation der 160 Stimuli, durch sparse-imaging langsam präsentiert, eine Stunde beanspruchte, die Aufgaben konsequent bearbeitet und die Aufmerksamkeit durchgängig aufrecht erhalten.

#### Erkenntnisse aus den fMRI-Daten

Durch das Lernen neuer Fähigkeiten wurden Veränderungen beidseitig in der temporo-parieto-occipitalen Verbindung, im mesialen parietalen Kortex (Precuneus und posteriorer Gyrus cinguli) sowie bilateral im mesialen frontalen Kortex und in der linksseitigen präzentralen Region gefunden. Die Aktivierung des mesialen frontalen Kortex und der linksseitigen präzentralen Region sind spezifisch für auditive Perzeption und Gedächtnisabruf.

Die temporo-parieto-occipitale Verbindung ist aktiviert in der Verarbeitung spezifischer auditiver und sprachlicher Reize (Gaab, Gaser et al. 2003; Booth et al., 2004; Price, 2000 (Dehaene-Lambertz et al., 2005) sowie von Gedächtnisleistungen (Daselaar et al., 2009; Hickok, Buchsbaum, Humphries, & Muftuler, 2003). Neuronale Aktivität im superioren temporalen Gyrus wird beschrieben für die Rezeption sprachähnlicher Stimuli wie für Morse-Signale (Maier, Hartvig, Green, & Stodkilde-Jorgensen, 2004) und für Silbo-Gomeiro-Pfeifsprache (Carreiras, Lopez, Rivero, & Corina, 2005). In diesen beiden Studien zeigten sich Aktivierungen deutlicher in anterioren Regionen als in der Aktivierung im Experiment 2. Das Aktivierungsmaximum in der temporo-parieto-occipitalen Verbindung projizierte zum Gyrus supramarginalis, zum Gyrus angularis, bis zum posterioren superioren temporalen Gyrus und zum mesialen temporalen Gyrus. Aktivierungen im inferioren parietalen Kortex wurden für semantische Verarbeitung beschrieben (Richardson & Price 2009).

Nach Leech, Holt et al. (2009) und Hickok und Poeppel (2004) bilden der posteriore Anteil des superioren temporalen Gyrus und der angrenzende Teil des Gyrus supramarginalis eine auditorisch-motorische Verbindung bei der Aufrechterhaltung

phonologischer Information und des verbalen Arbeitsgedächtnisses im Sinne der phonologischen Schleife nach Baddeley (2003). Während der Entschlüsselung der Morse-Signale wurde ebenso neurale Aktivierung im rechtsseitigen Gyrus fusiformis gefunden. Der rechtsseitige Gyrus fusiformis wurde beschrieben als eine Region, die beim Lesen durch die Buchstabe-nach Buchstabe-Methode rekrutiert wird (Cohen, Martinaud et al. 2003).

Im Längsschnitt war am deutlichsten eine neue Aktivierung im linksseitigen Precuneus und im posterioren Gyrus cinguli nach dem Lerntraining aufgetreten. Auch wenn die Probanden der Lerngruppe ein extensives Lerntraining zur Entschlüsselung der Morse-Signale absolvierten, stellte die Aufgabe im Scanner trotzdem eine Herausforderung dar. So ist nicht anzunehmen, dass die Lernprobanden die Entschlüsselung im Scanner durch eine automatisierte Verarbeitung oder einen automatisierten Abruf bewältigen konnten. Somit ist die neurale Aktivität im Präcuneus und im posterioren Gyrus cinguli ein Effekt der bewussten schrittweisen phonologischen Entschlüsselung der einzelnen akustischen Morse-Signale.

Im Experiment 2 wurden Aktivierungen im linksseitigen mesialen und inferioren temporalen Gyrus während der Entschlüsselung der Morse-Signale für Worte, für Buchstabenkombinationen, für SOS-Signale und für Töne nur in der Lerngruppe nach dem Lerntraining gefunden. Dieses Aktivierungsmuster befand sich in Nachbarschaft zur Region, die nach dem Lerntraining einen signifikanten Anstieg des Volumens in der grauen Substanz aufwies. Für die linksseitige occipito-temporale Region ist beschrieben worden, dass diese in semantischen Entscheidungen nach sowohl akustischer als auch visueller Stimulipräsentation involviert sind (Cohen, Jobert et al. 2004; Flowers, Jones et al. 2004; Cone, Burman et al. 2008).

#### Erkenntnisse aus den morphologischen Daten

Eine Vergrößerung der Dichte grauer Substanz wurde in den Probanden der Lerngruppe in einer Region gefunden, die vom occipito-temporalen Kortex zum Gyrus fusiformis und bis zur subgyralen weißen Substanz des inferioren temporalen Gyrus reichte. Dieser Cluster projizierte nah zur *visual-word-form-area*, wie diese von Dehaene, Le Clec et al. (2002), Cohen, Martinaud et al. (2003) genannt wurde und zur einer Region, die zu einer modalübergreifenden Wortverarbeitung wie Schriftsprache gerechnet wird (Cohen, Jobert et al. 2004) Die Prozesse des Erwerbs

der Buchstabenrepräsentationen von gesprochenen Worten und von BOLD-Aktivierungen in einer orthographisch-phonematischen Interferenz zeigten sich im linksseitigen Gyrus fusiformis und im linksseitigen inferioren temporalen Gyrus, wenn die Probanden während einer fMRI-Messung Worte lasen, die zwar orthographisch sich reimten, aber phonematisch sich nicht reimten, im Gegensatz zum Lesen von Wörtern, die sowohl orthographisch als auch phonematisch sich reimten (Cone, Burman et al. 2008).

Im Experiment 2 fand sich keine eindeutige Überschneidung der funktionellen Veränderungen in den BOLD-Aktivierungsmustern mit den morphologischen Veränderungen in den VBM-Daten (Abb. 8), somit fand sich kein eindeutiger Beleg für einen direkten Zusammenhang zwischen angestiegener BOLD-Aktivierung und gesteigerter synaptischer Dichte, was zu einer morphologischen Veränderung und einer funktionellen Veränderung in einer gemeinsamen Region geführt hätte.

Auch wenn keine direkte Überschneidung in der Veränderung der Dichte in der grauen Substanz mit Veränderungen in der neuronalen Aktivität zu finden war, waren jedoch beide Lokalisationen benachbart. Die Koordinaten der maximalen Veränderungen waren um 10 Millimetern voneinander entfernt. Bei einer Senkung der Schwelle signifikanter Signalveränderungen konnte eine sehr minimale Überschneidung gefunden werden.

Die Ergebnisse einer Studie, die ein dem Experiment 2 sehr ähnliches Design verwendete (Ilg, Wohlschlager et al. 2008), ergaben einen Anstieg in der Dichte grauer Substanz im rechtsseitigen dorsolateralen occipitalen Kortex innerhalb eines großen Musters einer BOLD-Aktivierung während des Lesens von Spiegelschrift. Auch in dieser Studie lagen die durch die Übung der Leistung im Spiegelschriftlesen ausgelösten Veränderungen in der neuronalen Aktivität und in der Veränderung der Dichte der grauen Substanz in einem Abstand von 18 Millimetern voneinander. Beim Erlernen einer visuokonstruktiven Aufgabe in heranwachsenden Mädchen fand sich ebenso keine Überschneidung von Veränderungen in der kortikalen Dichte mit Veränderungen in den Aktivierungsmustern (Haier, Karama et al. 2009).

Eine einfache Erklärung des Abstands der morphologischen Veränderung und der Veränderung in der neuronalen Aktivität ist, dass die morphologischen Veränderungen durch einen Teil des Lerntrainings ausgelöst wurde, die nicht einen

deutlichen Anteil in der Aufgabe während der BOLD-Messung darstellte. Das schriftliche Protokollieren der nach den Morse-Signalen erkannten Buchstaben war kein Teil des im Scanner verwendeten fMRT-Paradigmas. Buchstabenschreiben und Buchstabenvorstellung führt zu einer Aktivierung im linksseitigen Gyrus fusiformis (James und Gauthier 2006) und zu einer hypothethischen Reorganisation in dieser Region. Dieser Teil in der Verarbeitung der Morse-Signalerkennung wurde während der Messung im Scanner im Gegensatz zur schriftlichen Bearbeitung während des Lerntrainings mental geleistet. Valkanova et al. (2014) beschrieben, dass nach den vorliegenden Studien strukturelle Veränderungen nicht in einem vergleichbaren Zeitraum zu beobachten sind wie funktionelle Veränderungen und Leistungssteigerungen. So ist nachvollziehbar, dass die Studien, die eine zeitliche oder räumliche Annäherung von strukturellen Veränderungen wie in der voxelbasierten Morphometrie zu funktionellen Veränderungen in den fMRT-Mustern zu den Ausnahmen gehören (Ilg et al., 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2010).

Eine bekannte Hürde in der Messung von Veränderungen durch Lernprozesse ist, dass die Messung regionaler neuronaler Aktivität lediglich auf der Differenzierung zwischen einer Aktivierungsbedingung und einer Kontrollbedingung beruht, die nicht alle lerninduzierten Prozesse erfassen muss. Nach vorherigen Lernstudien zeigte sich, dass die Autoren auch andere oder zusätzliche Erklärungen als synaptische Reorganisation wie Angiogenese oder kapilläre Veränderungen vermuten (Ilg et al. 2008).

Diese Fragen werden sich stellen bei dem Verständnis der neuronalen und morphologischen Prozesse nach Lerntrainings, welche aktuell meistens mittels einfacher BOLD-Effekte untersucht werden, ohne zusätzliche Annahmen zu Veränderungen im regionalen Blutfluss zu berücksichtigen. Es ist denkbar, dass Veränderungen in der grauen Substanz nachfolgend Veränderungen in regionalen Funktionen und in den Aktivierungsmustern der BOLD-Messungen auslösen. Die Ergebnisse des Experiments 2 belegen nicht nur neuronale Plastizität durch funktionelle Reorganisation und morphologische Veränderungen nach dem Erlernen einer neuen Fertigkeit, sondern auch, dass nach einem Lerntraining verschiedene Aspekte eines neuroplastischen Prozesses in einer definierten Region, jedoch nicht zwangsläufig in der identischen Lokalisation beschrieben werden konnten.

Die von Kohler, Williams, Stanton, Cameron, & Greenough (2011) beschriebenen Zeitverläufe mit mindestens sechs Monaten für eine Neurogenese und Integration neonataler Neuronen im Primatenhirn liegen über dem Verlauf im Experiment 2 und über den Zeitverläufen, die in den meisten Lernstudien untersucht wurden. Damit ist eine Erklärung zu neuroplastischen Entwicklungen nach Lerntrainings durch eine adulte Neurogenese nicht wahrscheinlich. Lediglich neuroplastische Veränderungen in Studien mit Messintervallen von über einem Jahr sind demnach mit dem zeitlichen Verlauf der menschlichen adulten Neurogenese vereinbar. Die neuroplastischen Effekte sämtlicher Studien mit Messintervallen von sechs Monaten oder weniger sind auf andere strukturelle Veränderungen zurückzuführen. Diese anderen strukturellen Veränderungen wären nach Paus (2010) und DeBello (2008) synaptische Anpassungen und Effekte, wie sie in Studien zu glialen Veränderungen beschrieben werden (Fields et al., 2014; Morris, Clark, Zinn, & Vissel, 2013; Tremblay & Majewska, 2011). Diese Effekte wurden auch in sehr kurzen Messintervallen gefunden, die dem Zeitverlauf im Experiment 2 und den Zeitverläufen anderer Lernstudien entsprechen. Somit ist eine signifikante Leistungssteigerung auch ohne eine adulte Neurogenese vorstellbar durch andere strukturelle Adaptationen.

Die Zeitabstände, die sich durch das Erlernen des Morse-Alphabets ergaben, lagen im Mittel unter dem Zeitraum von sechs Monaten, so dass für diese Art des Lernens und für die Veränderungen in Aktivierungsmustern und Morphometrie ebenso wie für die meisten Lernstudien keine Effekte einer Neurogenese als Erklärung plausibel wären.

Thomas und Baker (2013) führen eine Reihe von Kriterien auf, nach denen die Zuverlässigkeit von Ergebnissen zu neuroplastischen Effekten nach Lerntrainings sicher einzuordnen sind. Demnach wären die Effekte von strukturelle Veränderungen nach Lerntrainings dann bewiesen, wenn die Interventionen replizierbar wären, die Veränderungen mit Steigerungen der trainierten Leistungsfähigkeit korrelieren würden, die Belege der Effekte eine Robustheit aufweisen, die Alternativerklärungen ausschließen könne und die MRT-Messparameter und MRT-Vearbeitungsmethoden von Normalisierung und Glättung zuverlässig falsch positive Resultate vermeiden würde.

Nach Thomas & Baker (2013) wäre eine auf das Lernparadigma zurückzuführende Neuroplastizität erst dann bewiesen, wenn die Kontrollgruppe statt ohne eine Trainingsmaßnahme wie in dieser Studie, zwischen den Messungen wie die

Lerngruppe ein qualitativ anderes Training erhalten hätte, welches zu einer anderen Qualität von Veränderungen der Leistungsfähigkeit, Morphologie und Aktivierungsmustern hätte führen müssen. Die Aktivierungsmuster sollten nach Thomas & Baker (2013) neuroanatomisch eindeutig interpretierbar sein sowohl für die in der Lerngruppe gemessenen morphologischen Veränderungen als auch für die in der Kontrollgruppe gefundenen morphologischen Veränderungen. Nur mit dieser Differenzierung wäre nach Thomas & Baker (2013) eine neuroplastische Veränderung durch ein spezifisches Lerntraining nachgewiesen. Diese Voraussetzungen liegen für diese Studie nicht vor. Somit erfüllt nach Thomas & Baker (2013) diese Studie nicht den Grad einer optimalen Evidenz für neuroplastische Veränderungen nach einem Lerntraining, weil die Probanden der Kontrollgruppe keine Intervention zwischen der ersten und der zweiten Messung erhielten. Für den Vergleich von Messzeitpunkt 1 mit dem Messzeitpunkt 2 konnten keine signifikanten Korrelationen der strukturellen Veränderungen und der Leistungsfähigkeit in der gelernten Fertigkeit gefunden werden, solche Korrelationen wurden erst mit den Daten aus dem Experiment 3 möglich. Thomas und Baker (2013) zitieren die Publikation (Schmidt-Wilcke et al., 2010), die einen Teil der Ergebnisse des Experiments 2 beschreibt, und bewerten die MRT-Messparameter und MRT-Analysemethoden als zuverlässig.

Nach Thomas & Baker (2013) sind die Ergebnisse der Studien, die die Kriterien nicht erfüllen, nicht so zu werten, dass damit kein Effekt eines Lerntrainings auf neuroplastische Effekte belegt werden konnte, sondern dass Alternativerklärungen für diese Effekte nicht ausgeschlossen werden können.

## **6. Experiment 3**

### **Stabilität von funktioneller und struktureller Neuroplastizität im Abstand nach dem Erlernen des Morse-Alphabets**

#### **6.1 Einleitung und Theorie**

Es ist nicht vorhersehbar, ob nach Beendigung eines Lerntrainings nach einem Abstand die gelernte Fertigkeit, insbesondere eine sehr komplexe Fertigkeit, weiterhin zuverlässig zur Verfügung stehen bleibt. Ebenso ist nicht vorhersehbar, ob neuroplastische Veränderungen, wie sie im Experiment 2 nach dem Erlernen einer komplexen Fertigkeit beschrieben wurden, ebenso bestehen bleiben oder sich rasch zurück entwickeln. Die Stabilität neuroplastischer Veränderungen ist kaum systematisch untersucht, insbesondere nicht für neuroplastische Veränderungen nach komplexen Lerntrainings. Gerade für komplexe Lerntrainings ist eine ökonomische Abschätzung der Dauerhaftigkeit der Lerneffekte und der neuroplastischen Folgen der Lerneffekte interessant.

Es gibt nur eine sehr geringe Anzahl von Studien, die Neuroplastizität nach Lerntrainings mit mehr als zwei Messzeitpunkten untersuchten, die Anzahl von Studien, die Neuroplastizität nach Lerntrainings mit komplexen Lernparadigmen mit mehr als zwei Messzeitpunkten untersuchten, ist noch geringer.

Im Experiment 3 soll untersucht werden, ob die im Experiment 2 produzierten morphologischen Veränderungen und die Veränderungen in den Aktivierungsmustern sowie die Leistung in der gelernten Fertigkeit der Lerngruppe auch nach einer Zeit einer Inaktivität bestehen blieben oder sich zurück entwickelt haben. Die Messungen von fMRT-Aktivierungen und VBM-Daten im Experiment dienen dazu, die fMRT-Muster und die VBM-Daten aus den Experimenten 1 und 2 zu vergleichen, um eine Aussage dazu zu erhalten, ob die fMRT-Muster und die VBM-Daten des Experiments 3 näher an den Ergebnissen des Experiments 1 liegen oder eine größere Ähnlichkeit mit den fMRT-Aktivierungen und den VBM-Daten des Experiments 2 aufweisen. Die Verhaltensdaten der dritten Messung werden mit denen der ersten und zweiten Messung verglichen. Die Stabilität des Lerneffekts kann überprüft werden, indem verglichen wird, ob die Leistung der dritten Messung eine größere Nähe zu zweiten Messung aufweist als zur ersten Messung.

## **6.2 Hypothesen**

$H_0$ -Hypothesen:

Nach Abschluss des Trainings und einem zeitlichen Abstand zu dem Training, welches ein Erlernen einer neuen Fertigkeit zur Unterscheidung von Worten im Morse-Code von sinnlosen Buchstabenreihen ermöglicht, ist in einer dritten Messung keine Veränderung in den Leistungen in dieser Fertigkeit im Vergleich zur ersten Messung zu finden.

Nach Abschluss des Trainings und einem zeitlichen Abstand, welches ein Erlernen einer neuen Fertigkeit zur Unterscheidung von Worten im Morse-Code von sinnlosen Buchstabenreihen ermöglicht, ist in einer dritten Messung keine Veränderung in den fMRT-Aktivierungen im Vergleich zur ersten Messung zu finden.

Nach Abschluss des Trainings und einem zeitlichen Abstand, welches ein Erlernen einer neuen Fertigkeit zur Unterscheidung von Worten im Morse-Code von sinnlosen Buchstabenreihen ermöglicht, ist in einer dritten Messung keine Veränderung in den VBM-Messungen im Vergleich zur ersten Messung zu finden.

$H_1$ -Hypothesen:

Nach Abschluss des Trainings und einem zeitlichen Abstand kann diese Fertigkeit weiterhin ausgeübt werden, die vorher nicht ausübbbar war, als Voraussetzung eines neuroplastischen Effekts.

Nach Abschluss des Trainings und einem zeitlichen Abstand kann bei Ausübung der Fertigkeit eine signifikant höhere Aktivierung in der dritten Messung im Vergleich zur ersten Messung in den fMRT-Aktivierungsmustern nachgewiesen werden.

Nach Abschluss des Trainings und einem zeitlichen Abstand sind morphologische Veränderungen in der dritten Messung im Vergleich zur ersten Messung in VBM-Daten nachweisbar.

## **6.3 Methoden**

### **6.3.1. Probanden**

Die zweite Messung absolvierten 15 Kontrollprobanden und 16 Lernprobanden nach dem Lerntraining, welches im Durchschnitt 4 Monate dauerte (minimal 2.5, maximal 8 Monate, Standardabweichung=2.2). Von den 16 Lernprobanden beendeten 14 Lernprobanden das Lerntraining nach der zweiten Messung und wurden im Experiment 3 zu einem dritten Zeitpunkt gemessen (6 weiblich, 8 männlich; mittleres Alter 29.7 Jahre, Standardabweichung= 8.14) mit dem identischen Stimulusset des ersten und des zweiten Experiments, bestehend aus 40 Morse-Signals von Drei-Buchstaben-Worten, 40 Morse-Signalen dreier Buchstabenkombinationen ohne Bedeutung, 40 Morse-Signalen mit der Buchstabenfolge SOS und 40 Tönen. Das Intervall zwischen der zweiten und der dritten Messung betrug im Mittel 5.1 Monate (Spannweite 3-8 Monate, SD= 1.5). Der Abstand unterschied sich nicht vom Abstand zwischen der ersten und zweiten Messung ( $p=0.316$ ).

### **6.3.2 Messprozeduren**

Die Prozedur im Experiment 3 war identisch mit der Prozedur des Experiments 2. Die Stimuli wurden auditiv präsentiert über ein kernspin-kompatibles Audiogerät (MR Confon). Die Probanden lagen auf dem Rücken. Auf einer Leinwand wurde ein schwarzes Fixierkreuz auf hellem Hintergrund projiziert, welches vor der Präsentation eines auditiven Stimulus für die Dauer einer Sekunde durch ein grünes Kreuz ersetzt wurde. Die Stimuluspräsentation dauerte im Mittel 3.3 Sekunden (3.11 bis 3.92 Sekunden). Die Probanden wurden angewiesen, nach der Präsentation eine von vier Tasten zu drücken (Taste 1 für ein Wort, Taste 2 für eine Buchstabenkombination, Taste 3 für SOS, Taste 4 für den Kontrollton), mit denen sie den zuvor präsentierten Stimulus in eine von vier Kategorien von Wort, Buchstabenkombination, SOS-Signal oder einen Ton einordnen konnten. Der Ton (4 kHz, Dauer 3.5 Sekunden) diente als möglichst einfacher Kontrollstimulus für eine auditive Stimulation. Von jeder Stimulusqualität wurden 40 Signale präsentiert.

### **6.3.3 Verhaltensdatenerhebung**

Vor der ersten Messung wurde sowohl den Lernprobanden als auch den Kontrollprobanden die Morse-Signale für die Buchstaben „S“ und „O“ mehrfach präsentiert, bis diese die Signale eindeutig zuordnen konnten. In der ersten Messung konnten die Probanden lediglich unterscheiden, ob die Morse-Signale einem SOS-Signal oder anderen Buchstabenkombinationen entsprachen oder ein Ton zuzuordnen war, was über den gesamten Messzeitraum die volle Aufmerksamkeit erforderte. Diese Aufgabe war für die Kontrollprobanden für beide Messzeitpunkte identisch. Die Lernprobanden jedoch waren nach erfolgreichem Abschluss des Lerntrainings in der Lage, während der zweiten Messung sämtliche Morse-Signale Buchstaben und damit auch sämtliche präsentierten Morse-Signale den vier Kategorien zuzuordnen. Morse-Signale für Satzzeichen oder Zahlen wurden nicht präsentiert. Während der Messung konnte die Leistung in der Signalzuordnung auf einer Anzeige der Tastatursteuerung (Lumitouch) kontrolliert werden.

Die Anzahl von richtigen Antworten und Fehlzuordnungen über die Tasten wurde in der Präsentationssoftware in einer Datei erfasst, so dass jeder Tastendruck mit einem vorher dargebotenen Stimulus in Verbindung gebracht werden konnte.

Die Verhaltensdaten der dritten Messung wurden mit denen der ersten und der zweiten Messung verglichen. Die Stabilität des Lerneffekts kann überprüft werden, indem verglichen wird, ob die Leistung der dritten Messung eine größere Nähe zu zweiten Messung aufwies als zur ersten Messung.

Die Trefferquoten der Reaktionen auf die Morse-Signale für Worte, Buchstabenkombinationen und SOS-Signale wurden mittels Wilcoxon-Tests für nichtparametrische Vergleiche berechnet, weil die Anzahl vergleichbarer Fälle aufgrund von Datenverlusten wegen technischer Probleme reduziert war.

### **6.3.4 MRT-Datenerhebung**

#### **6.3.4.1 fMRT-Messungen und statistische Analysemethoden**

Die fMRT- und die VBM-Daten wurden mit dem Programm SPM8 (Institute of Neurology, London), welches auf Matlab 7.1 (Mathworks, Sherborn, MA, USA)

basiert, vorverarbeitet und analysiert. Jedes Set von EPI-Bildern wurde auf das erste Bild angepasst.

Die Messung von funktionellen Magnetresonanzbildern (fMRT) wurde mit einem Siemens Sonata 1.5 Tesla Kernspintomographiegerät (Siemens, Erlangen) durchgeführt. Es wurden Echo-Planar-Sequenzen (EPI) gemessen mit einer Acht-Kanal-Spule für die Gradientensteuerung und die Signalerfassung. Um eine Beeinflussung der Aktivierung durch die Präsentation der Morse-Signale mit einer Aktivierung durch das Geräusch des Kernspintomographen zu vermeiden, wurde die Methode des zeitversetzten Messens (sparse-imaging) benutzt mit einer Messwiederholzeit TR von 17 Sekunden, so dass während der auditiven Präsentation der Morse-Signale kein Geräusch des Kernspintomographiegeräts diese Präsentation stören konnte (TE 50ms, 42 Schichten, Kippwinkel 90°), (Gaab, Gaser et al. 2006). Der Zeitpunkt der Datenerhebung wurde so gewählt, dass die BOLD-Antwort ihre Maximum erreicht hatte. Diese Messmethode führt nach Gaab et al. (2006) zu einer zuverlässigen Erfassung der BOLD-Antwort. Die Zeitraum zwischen der Reizpräsentation und dem Beginn der Messung, der nach Gaab et al. (2006) mit vier Sekunden sein sollte, konnte mit der Messwiederholzeit von 17 Sekunden zuverlässig eingehalten werden. Es wurden 161 Volumina gemessen, die erste Volumenmessung wurde verworfen und wurde nicht in den Analysen berücksichtigt.

Die Bilder von Lernern und Kontrollprobanden wurden auf identische Weise vorverarbeitet. Das Glätten erfolgte mit einer Weite von acht Millimetern bei einem halben Maximum.

Vier verschiedenen Regressoren der vier Stimulusqualitäten von Wörtern, Buchstabenkombinationen, SOS-Signalen und Tönen wurden modelliert und geschätzt mit einem Boxcar-Modell nach dem angenommenen hämodynamischen Antwortverlauf im allgemeinen linearen Modell (Friston et al., 1995). In der Analyse der ersten Verarbeitungsstufe wurden T-Karten für jeden Probanden kreiert, in der der Unterschied zwischen Wort- und Buchstabenkombinationenverarbeitung zum Kontrollton dargestellt wird.

Die Verarbeitung auf der zweiten Ebene für Worte und Buchstabenkombinationen wurde als Zufalls-Effekt-Analyse durchgeführt:

1. Vergleich im T-Test für Messwiederholung während der Wort- und Buchstabenkombinationenverarbeitung mit der Verarbeitung des Kontrolltons in der zweiten Messung nur in der Lerngruppe, um die neuronalen Korrelate der Morse-Kode-Entschlüsselung abzubilden
2. Vergleich zwischen der Verarbeitung von Worten mit der Verarbeitung von Buchstabenkombinationen mittels T-Tests für gepaarte Stichproben in der zweiten Messung nur in der Lerngruppe, um den Unterschied zwischen einer Erkennung von Morse-Signalen mit einem semantischen Inhalt und Morse-Signalen gleicher Komplexität, jedoch ohne semantischen Inhalts zu beschreiben.
3. Vergleich der neuronalen Aktivität über den ersten und den dritten sowie über den zweiten und dritten Messzeitpunkt in der Lerngruppe in dem Kontrast von Wort- und Buchstabenkombinationen gegenüber dem Kontrollton in einer Interaktionsanalyse [Messung 2 (Worte/Buchstabenkombinationen > Ton)] > [Messung 1 (Worte/Buchstabenkombinationen > Ton)], um die Veränderung in der neuronalen Aktivität der Wort- und Buchstabenreihenerkennung über die Messzeitpunkte zu beschreiben.

Die statistische Signifikanz wurde im ersten Schritt bestimmt mit der Verwendung einer Schwelle von  $p < 0.001$  auf der Voxel-Ebene, unkorrigiert für multiple Vergleiche. Auf der Cluster-Ebene wurden Ergebnisse dann als signifikant gewertet, wenn diese eine Ausdehnungsschwelle von  $p < 0.05$ , korrigiert, überschritten. Nur Ergebnisse, die nach der Korrektur für multiple Vergleiche die Signifikanzschwelle überschritten, werden berichtet. Die anatomische Zuordnung der Aktivierungsmuster wurde gemäß dem AAL-Atlas mit der xjview-Toolbox ([www.alivelearn.net/xjview8](http://www.alivelearn.net/xjview8)) in SPM8 vorgenommen. Weiterhin wurde eine relative Veränderung der Signalstärke (percent signal change) für Regionen berechnet, die als Regionen speziellen Interesses (ROI) in der Hypothese der Studienplanung genannt wurden, mit der SPM8-Extension MarsBaR (<http://marsbar.sourceforge.net/>) für post-hoc-Analysen. MarsBaR erlaubt die Extraktion von Daten aus vorher definierten Regionen speziellen Interesses, in welchen dann nur für diese Region eine Veränderung des Signals berechnet wird. Der Prozentsatz an Signalveränderung im Präcuneus, im beidseitigen Gyrus supramarginalis und im linksseitigen occipitotemporalen Gyrus in der Entzifferung der Morse-Signale wurden zur Korrelation mittels SPSS16 mit VBM-Daten und mit den

Verhaltensdaten der Lerngruppe verwendet. Die graphische Präsentation der Aktivierungsmuster wurde mit mricron ([www.mricro.com](http://www.mricro.com)) verarbeitet.

### **6.3.4.2 VBM-Messung und statistische Analysemethoden**

Die voxel-basierte Morphometrie wurde entwickelt, um regionale Unterschiede in Grauwerten verschiedener Hirnregionen zu vergleichen und Korrelationen zwischen unabhängigen Variablen und Grauwerten in einer oder verschiedenen Gruppen zu untersuchen, in dem für einzelne Voxel Statistiken mit Gauss-Zufallsfeldern gerechnet werden. Am Ende jeder MRT-Messung wurde eine strukturelle T1-gewichtete Aufnahme (TR 1880 ms, TE 3.93 ms, Kippwinkel 15 Grad, Matrix 256x192) mit 176 sagittalen Schichten in einer Breite von 1mm und einer definierten Voxelgröße von 1x1x1mm als Referenz der Lokalisationen der fMRT-Aktivierungen angefertigt. Keine Probanden wiesen Hinweise auf morphologische Abnormalitäten auf. Die strukturellen Bilder wurden mit der im SPM arbeitenden VBM-Werkzeug, entwickelt von C.Gaser, vorverarbeitet, welche eine Koregistrierung, eine räumliche Normalisierung, eine Segmentierung in graue Substanz, weiße Substanz und in Liquorräume und eine räumliche Glättung mit einem Gauss-Kern von 12mm voller Weite bei einem halben Maximum für strukturelle Daten umfasste.

Es wurde ein zweifaktorielles Design benutzt, in dem jeweils zwei Messzeitpunkte (Messung 1 mit Messung 3, Messung 2 mit Messung 3) der Lerngruppe miteinander verglichen werden. Dadurch ist ein Vergleich über die verschiedenen Messzeitpunkte für jede Gruppe getrennt möglich (gepaarter T-Test) und auch eine Untersuchungen von Veränderungen über mehrere Messzeitpunkte in einer Gruppe im Vergleich zur anderen Gruppe (Zeitpunkt-Gruppe- Interaktionen). Um Effekte in den Übergängen von grauer zu weißer Substanz zu vermeiden und um homogenere Voxelcluster zu erhalten, wurden alle Voxel mit einem Grauwert von unter 0,2 (von einem maximalen Wert von 1,0) ausgeschlossen. Im ersten Schritt wurde eine Schwelle (Threshold) von  $p < 0,001$ , unkorrigiert für multiple Vergleiche, verwendet.

Um das Problem der multiplen Vergleiche zu berücksichtigen, wurden Ergebnisse als signifikant bewertet, die entweder auf dem Clusterniveau (Ausdehnungsschwelle,  $p < 0,05$  korrigiert) oder auf dem Niveau der Spitzenwerte (Schwellenwert  $p < 0,05$ ). Die Ausdehnungsschwelle wurde für die Anisotropie der Glättung korrigiert mit einer von

C. Gaser in SPM5 implementierten Methode von Hayasaka, S., K. L. Phan, et al. (2004) Berechnungen in occipito-temporalen Regionen, im superioren temporalen Gyrus, im inferioren parietalen Kortex und im inferioren frontalen Gyrus als Regionen speziellen Interesses (*region of interest*) durchgeführt. Nur Ergebnisse, die nach der Korrektur für multiple Vergleiche die Signifikanzschwelle überschreiten, werden berichtet und diskutiert.

Um Korrelationen von Veränderungen in den Werten aus der VBM für weiße und graue Substanz mit Verhaltensdaten zu berechnen, wurden Grauwerte für graue Substanz (und weiße Substanz) verwendet, die aus dem Unterschied der intraindividuellen Veränderungen vor und nach dem Lerntest berechnet wurden. Die anatomische Zuordnung der signifikanten Veränderungen wurde gemäß dem AAL-Atlas mit der xjview-Toolbox ([www.alivelearn.net/xjview8](http://www.alivelearn.net/xjview8)) in SPM8 vorgenommen. Die graphische Präsentation der signifikanten Veränderungen wurde mit mricron ([www.mricro.com](http://www.mricro.com)) verarbeitet.

Die Lerngruppe absolvierte ein drittes Mal eine Messung zu einem Zeitpunkt, der dem Abstand zwischen erster und zweiter Messung für jeden Lernprobanden angepasst war. Die Verhaltensdaten der dritten Messung wurden mit denen der ersten und zweiten Messung verglichen. Die Stabilität des Lerneffekts kann überprüft werden, indem verglichen wird, ob die Leistung der dritten Messung eine größere Nähe zu zweiten Messung aufweist als zur ersten Messung. Dazu wurden Wilcoxon-Tests für Messwiederholungen angewendet.

## **6.4. Ergebnisse**

### **6.4.1 Verhaltensdaten**

#### **6.4.1.1 Vergleich von Messung 2 mit Messung 3**

Sämtliche Verhaltensdaten werden in Tabelle 5 gezeigt. Im Vergleich der Trefferanzahl von 70.9 (89%) für Wort und Buchstabenkombinationen der zweiten Messung mit der Anzahl der Treffer in der dritten Messung von 62.7 (79%) erreichte die Lerngruppe signifikant weniger Treffer ( $p < .001$  parametrisch  $p < .0001$ ). Die Anzahl falsch positiver Antworten von 7.6 (10%) auf Worte und Buchstabenkombinationen aus der zweiten Messung unterschied sich signifikant von der Anzahl falsch positiver

von 16.9 (21%) aus der dritten Messung ( $p<.001$  parametrisch  $p<.0001$ ), dargestellt in Abb. 9.

Auf die SOS-Signale antwortete die Lerngruppe in der zweiten Messung mit 39.3 (98%) Treffern ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den Treffern von 39.5 (99%) auf SOS-Signale während der dritten Messung ( $p=.4$  parametrisch  $p=.31$ ). Auch die Anzahl falsch positiver Antworten auf SOS-Signale von 0 (0%) aus der zweiten Messung unterschieden sich nicht ( $p=1$ ) von der Anzahl falsch positiver in der dritten Messung von 0 (0%), gezeigt in Abb. 10. Aufgrund des geringen Schwierigkeitsgrads in der Erkennung der SOS-Signale entsteht ein Deckeneffekt in der Messung der Anzahl richtiger Antworten und ein Bodeneffekt in der Messung der Anzahl falscher Antworten, so dass eine statistische Analyse nicht interpretiert werden kann.

Tabelle 5

Anzahl der richtigen und falsch positiven Reaktionen auf Worte und Buchstabenkombinationen und SOS-Signale der 15 Lernprobanden sämtlicher 3 Messungen

Deskriptive Statistik					
	N	Minim-	Maxi-	Mittel-	Standard-
		mum	mum	wert	abweichung
Richtige Worte/	8	26	40	36.75	4.59
Buchstaben					
scan 1					
Falsch positive Worte/	8	1	42	32.00	14.33
Buchstaben					
scan 1					
Richtige Worte/	14	52	79	70.29	7.78
Buchstaben					
scan 2					

Falsch positive Worte/	14	0	28	8.29	7.41
Buchstaben					
scan 2					
Richtige Worte/	14	51	73	62.79	7.85
Buchstaben					
scan 3					
Falsch positive Worte/	14	7	29	18.00	6.92
Buchstaben					
scan 3					
Richtige SOS	8	10	40	34.25	10.32
scan 1					
Falsch positive SOS	8	0	3	.63	1.19
scan 1					
Richtige SOS	14	36	40	39.14	1.41
scan 2					
Falsch positive	14	0	0	0	0
scan2					
Richtige SOS	14	37	40	39.50	.85
scan 3					
Falsch positive SOS	14	0	0	0	0
scan3					

#### **6.4.1.2 Vergleich von Messung 1 mit Messung 3**

Im Vergleich der Trefferanzahl von 34.2 (43%) für Wort und Buchstabenkombinationen der ersten Messung mit der Anzahl der Treffer in der dritten Messung von 62.7 (79%) erreichte die Lerngruppe in der dritten Messung signifikant mehr Treffer ( $p<.01$  parametrisch  $p<.0001$ ). Die Anzahl falsch positiver Antworten von 30.3 (38%) auf Worte und Buchstabenkombinationen aus der ersten Messung unterschied sich nicht signifikant von der Anzahl falsch positiver von 16.9 (21%) aus der dritten Messung ( $p<.07$  parametrisch  $p=.12$ ), gezeigt in Abb. 9.

Auf die SOS-Signale antwortete die Lerngruppe in der ersten Messung mit 31.5 (79%) Treffern mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Treffern von 39.5 (99%) auf SOS-Signale während der dritten Messung ( $p=.04$  parametrisch  $p=.18$ ). Die Anzahl falsch positiver Antworten auf SOS-Signale von 0.5 (0%) aus der ersten Messung unterschieden sich nicht signifikant ( $p=.18$ ) von der Anzahl falsch positiver in der dritten Messung von 0 (0%), dargestellt in Abb. 10. Aufgrund des geringen Schwierigkeitsgrads in der Erkennung der SOS-Signale entsteht ein Deckeneffekt in der Messung der Anzahl richtiger Antworten und ein Bodeneffekt in der Messung der Anzahl falscher Antworten, so dass eine statistische Analyse nicht interpretiert werden kann.

Bonferroni-Korrektur für sämtliche Vergleiche über alle Messungen

Werden die zwölf Vergleiche parametrisch gerechnet, wäre nach der Bonferroni-Korrektur die Signifikanzgrenze bei 0.0043 zuziehen, um ein allgemeines Signifikanzniveau von 0.05 für alle Vergleiche zu erhalten. Somit können die signifikanten Vergleiche aus den Verhaltensdaten auch nach der Bonferroni-Korrektur als signifikant betrachtet werden bis auf die Vergleiche für die Anzahl von Treffern für SOS-Signale in der Lerngruppe zwischen der ersten und zweiten Messung ( $p<.05$ , parametrisch  $p=.11$ ) und der ersten und dritten Messung ( $p<.04$ , parametrisch  $p=.18$ ). Da die Analyse für die SOS-Signale durch Boden- und Deckeneffekte nicht interpretierbar waren, ist der Ausschluss der Vergleiche nach der Bonferroni-Korrektur unerheblich.

Weitere statistische Analysen wurden wegen der Decken- und Bodeneffekte nicht durchgeführt.

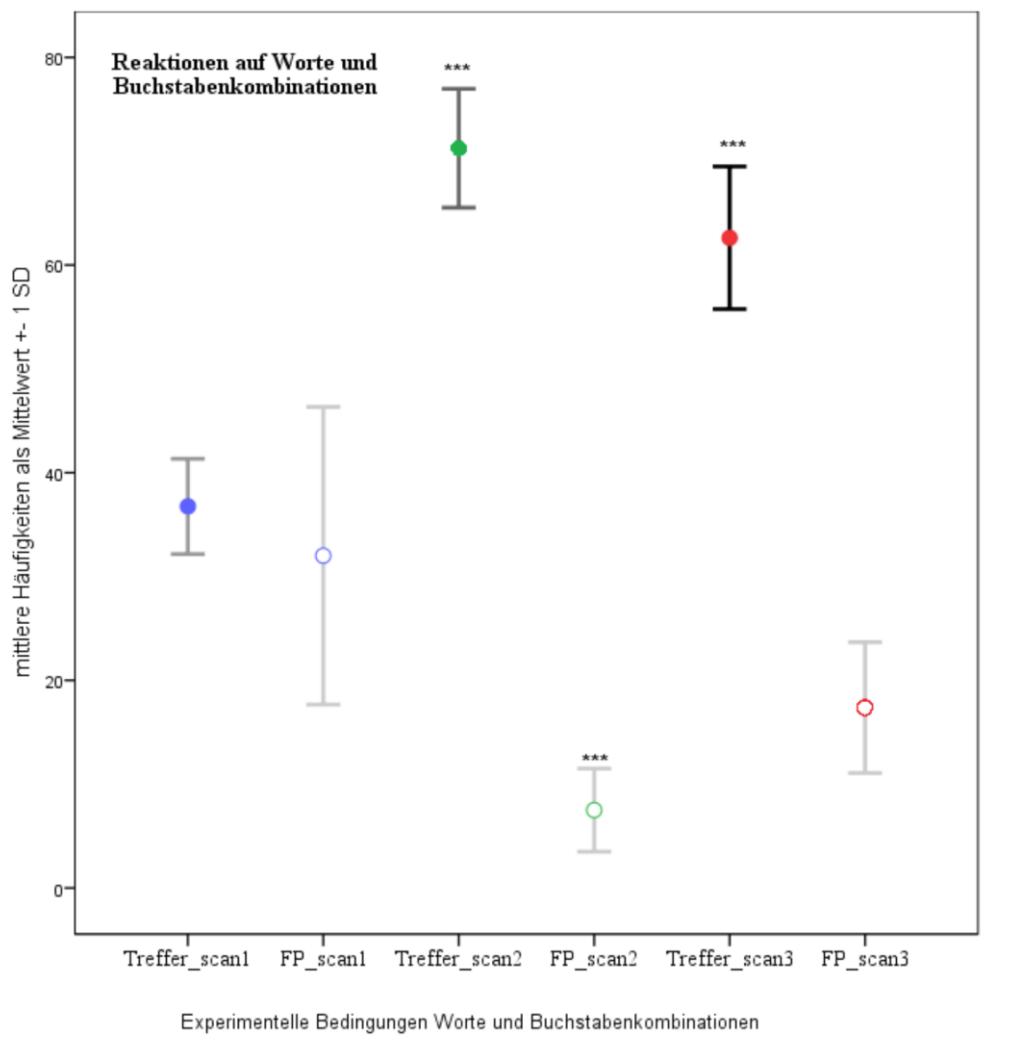


Abb. 9

Vergleich der 15 Probanden der Lerngruppe über die erste, zweite und dritte Messung in den Reaktionen auf Worte und Buchstabenkombinationen. Der Vergleich der Trefferanzahl der zweiten Messung mit der ersten Messung war ebenso signifikant wie der Vergleich mit der dritten Messung. Die mittleren Häufigkeiten der richtigen und falsch positiven Antworten werden angezeigt, die unteren und oberen Begrenzungen zeigen die Standardabweichungen der richtigen und falsch positiven Antworten an.

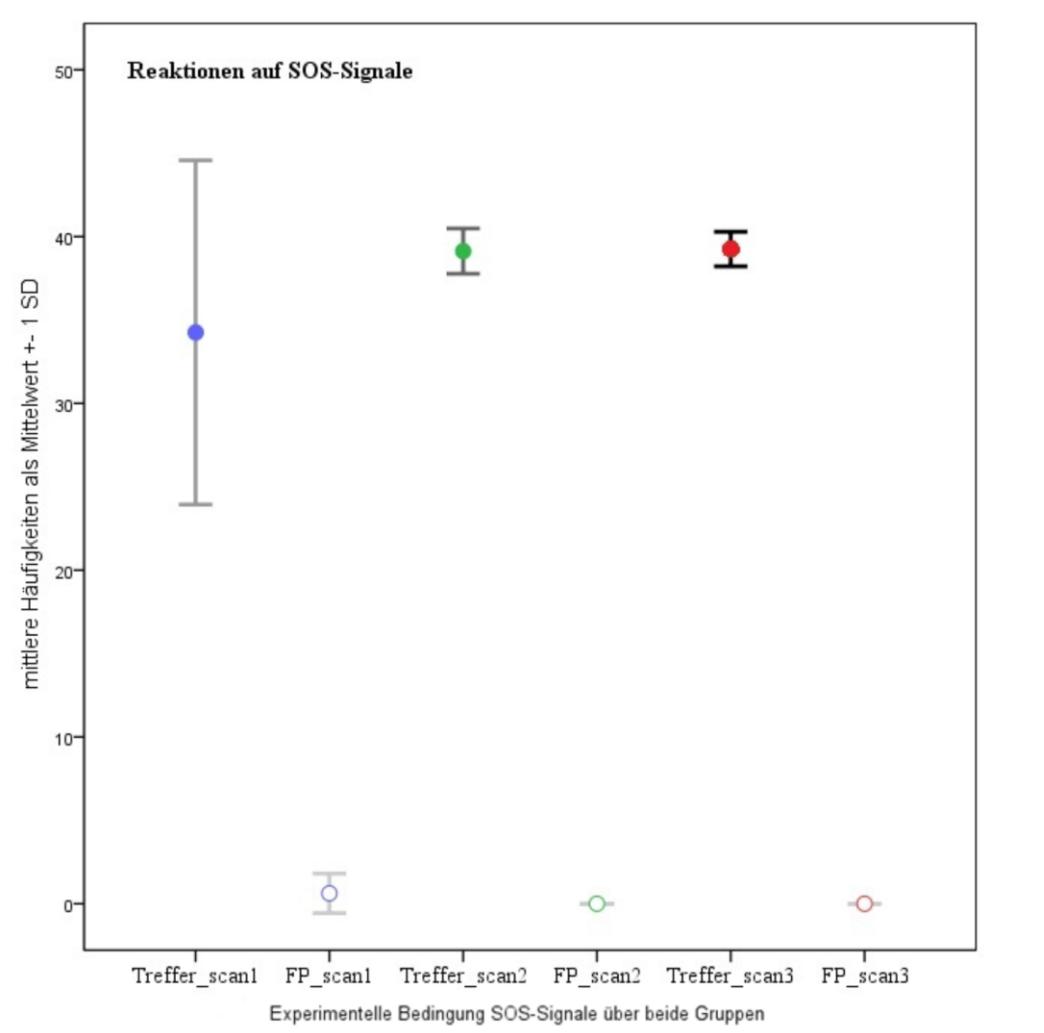


Abb. 10

Vergleich der 15 Probanden Lerngruppe über die erste, zweite und dritte Messung in den Reaktionen auf SOS-Signale. Die Deckeneffekte werden erkennbar für den Vergleich der richtigen Antworten, die Bodeneffekte werden deutlich für den Vergleich der falsch positiven Antworten. Die mittleren Häufigkeiten der richtigen und falsch positiven Antworten werden angezeigt, die unteren und oberen Begrenzungen zeigen die Standardabweichungen der richtigen und falsch positiven Antworten an.

## **6.4.2 MRT-Messergebnisse**

### **6.4.2.1 fMRT-Ergebnisse**

#### **6.4.2.1.1 Vergleich von Messung 2 mit Messung 3**

Bei einer Berechnung des Kontrastes der Mehraktivierung der dritten Messung im Vergleich zur zweiten Messung zeigten sich keinerlei signifikanten Unterschiede in den BOLD-Aktivierungsmustern bei der Erkennung von Wörtern und Buchstabenkombinationen.

#### **6.4.2.2 Vergleich von Messung 1 mit Messung 3**

Im Vergleich der in der dritten Messung gefundenen Aktivierungen zu den Aktivierungen in der ersten Messung zeigten die 15 Lernprobanden signifikant mehr Aktivierungen im linksseitigen und rechtsseitigen posterioren Cingulum und im Precuneus, im linkseitigen mesialen temporalen Gyrus, in linksseitigen superioren temporalen Gyrus, im linksseitigen und rechtsseitigen Gyrus angularis, im linksseitigen Gyrus supramarginalis, im linksseitigen mesialen frontalen und linksseitigen superioren frontalen Gyrus.

Dieses Muster weist große Ähnlichkeit mit dem Aktivierungsmuster auf, welches im Vergleich der ersten und der zweiten Messung beschrieben wurde, besonders die erhöhte Aktivierung beidseits im Cingulum, Präcuneus und im mittleren frontalen Gyrus, im linksseitigen mesialen superioren frontalen Gyrus, im linksseitigen mesialen superioren temporalen Gyrus, im linksseitigen und rechtsseitigen Gyrus supramarginalis und im linksseitigen und rechtsseitigen Gyrus angularis sowie im linksseitigen präzentralen und postzentralen Gyrus (Tabelle 6, Abb. 11).

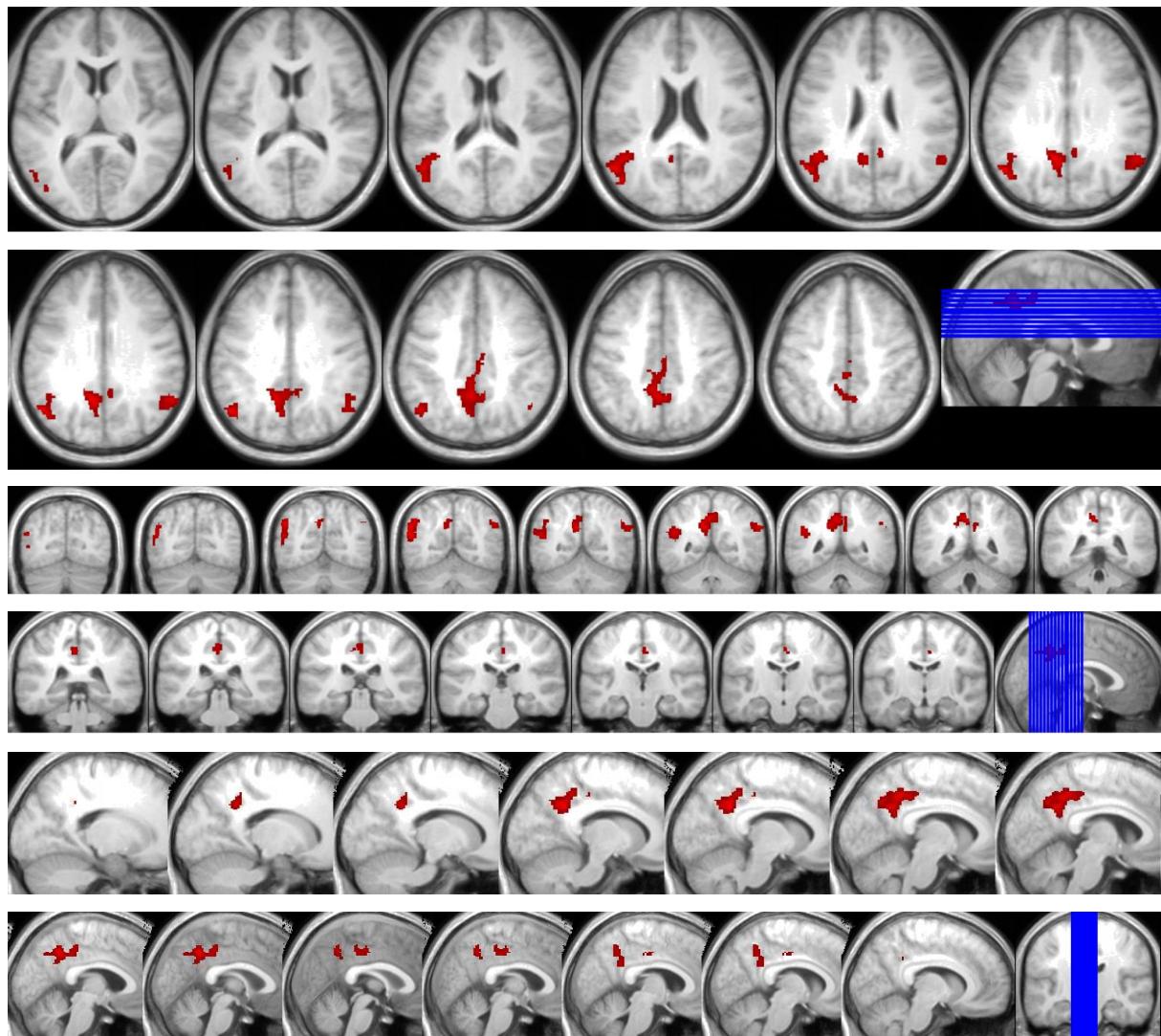


Abb. 11

fMRT-Aktivierungen der 15 Lernprobanden bei der Erkennung von Worten und Buchstabenkombinationen zwischen der ersten und der dritten Messung. Die blauen Balken geben die Schnittebenen der Areale mit signifikanten Aktivierungen an. Die coronaren Schnitte beginnen mit MNI-Koordinaten  $y = -74$  bis  $-15$ . Die sagittalen Schnitte beginnen mit dem, MNI-Koordinaten  $x = -17$  bis  $+9$ . Die axialen Schnitte beginnen mit den MNI-Koordinaten  $z = +9$  bis  $+46$ . Schnittebenen ohne Markierung weisen keine Areale mit signifikanten Aktivierungen auf und werden nicht dargestellt.

**Tabelle 6**  
Vergleich der fMRT-Aktivierungen der 15 Lernprobanden der ersten und der dritten  
Messung

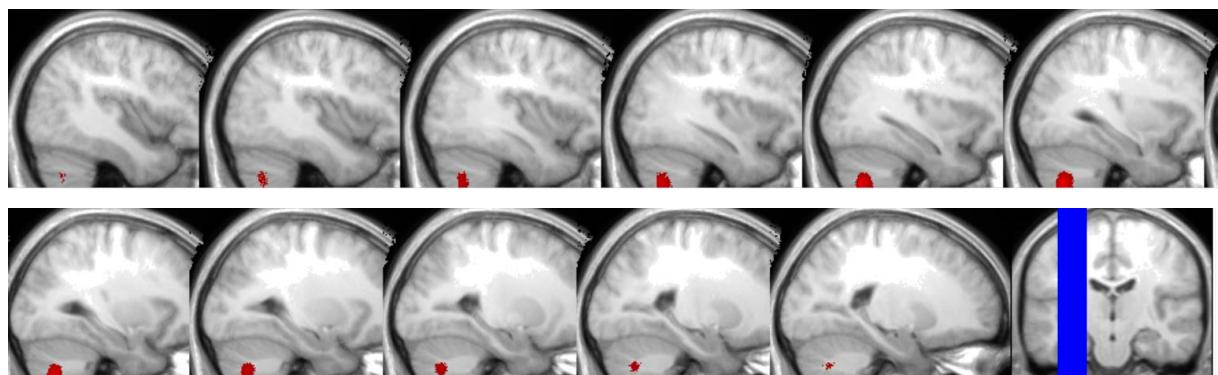
Region	Hemis-	Cluster-				
	phäre	MNI-Koordinaten		größe	z - Werte	korrigiert
	(peak within a cluster)	a	bei 0,001	p < Level	voxel- p - Werte	cluster- Level
	x	y	z	k		
Worte und Buchstabenkombinationen > Ton;						
Messung 3 > Messung 1						
Präcuneus, mesiales Cingulum	L	-12	-52	32 859	4.92	< 0.001
superiorer temporaler Gyrus,						
Gyrus angularis,						
Gyrus supramarginalis	L	-52	-62	32 683	5.57	< 0.001
mittlerer temporaler Gyrus						
Gyrus angularis,						
gyrus supramarginalis	R	58	-54	30 197	4.41	< 0.001

Abkürzungen: L: links, R: rechts

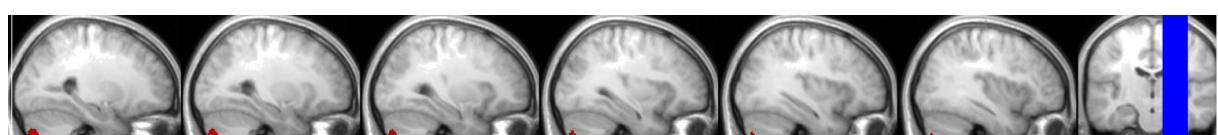
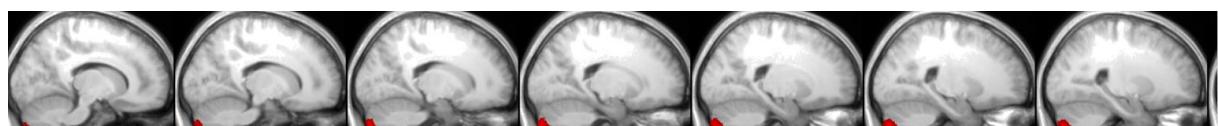
## 6.4.2.2 VBM-Ergebnisse

### 6.4.2.2.1 Vergleich von Messung 2 mit Messung 3

Der Vergleich der Grauwerte für graue Substanz zwischen der zweiten und der dritten Messung ergab signifikante Unterschiede, wenn eine Filterung für eine Signifikanzschwelle von  $p= 0.05$  verwendet wurde, im linksseitigen und rechtsseitigen Cerebellum (Tabelle 7, Abb. 12). Der Vergleich zeigt die Regionen, die eine signifikante Zunahme der grauen Substanz aufwiesen.



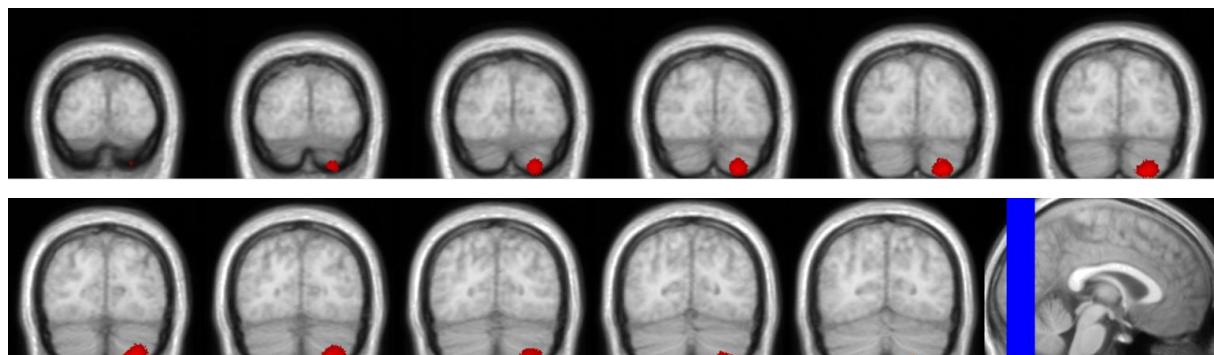
- a) Die sagittalen Schnitte der linksseitigen Hemisphäre beginnen mit MNI-Koordinaten  $x= -41$  bis  $-19$ .



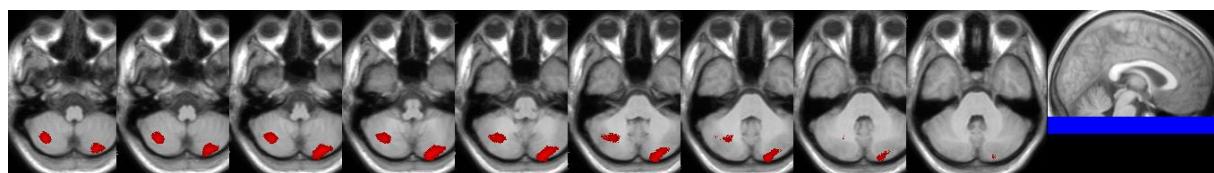
- b) Die sagittalen Schnitte der rechtsseitigen Hemisphäre beginnen mit MNI-Koordinaten  $x= +13$  bis  $+36$ .



c) Die coronaren Schnitte der linksseitigen Hemisphäre beginnen mit MNI-Koordinaten  $y = -69$  bis  $-61$ .



d) Die coronaren Schnitte der rechtsseitigen Hemisphäre beginnen mit dem MNI-Koordinaten  $y = -93$  bis  $-73$ .



e) Die axialen Schnitte beginnen mit MNI-Koordinaten  $z = -49$  bis  $-37$ .

Abb. 12  
VBM-Unterschiede zwischen der zweiten und der dritten Messung der 15 Lernprobanden. Die blauen Balken geben Schnittebenen der Areale mit signifikanten Volumenzunahmen an. Schnittebenen ohne Markierung weisen keine Areale mit signifikanten Volumenzunahmen auf und werden nicht dargestellt.

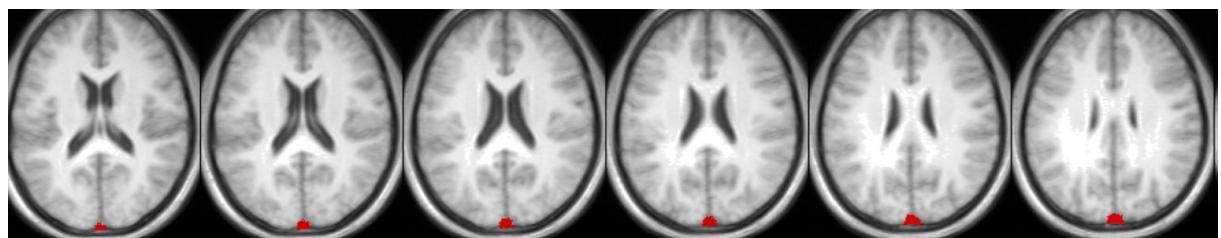
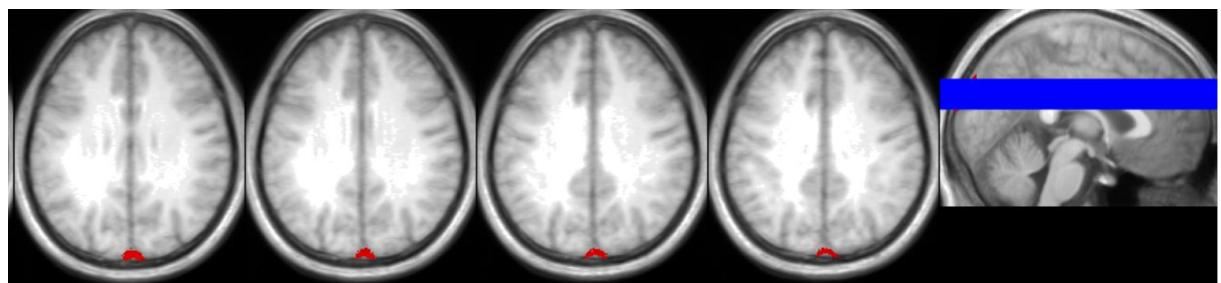
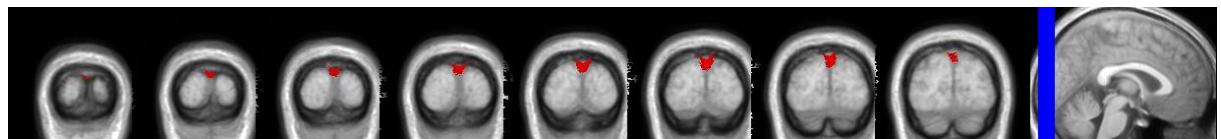
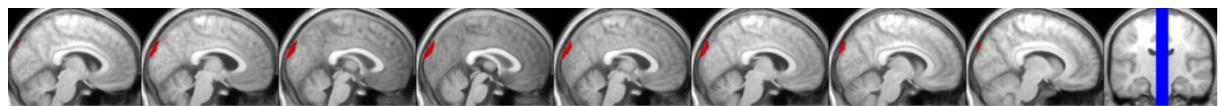
Tabelle 7

VBM-Vergleich der 15 Lernprobanden zwischen der zweiten und der dritten Messung

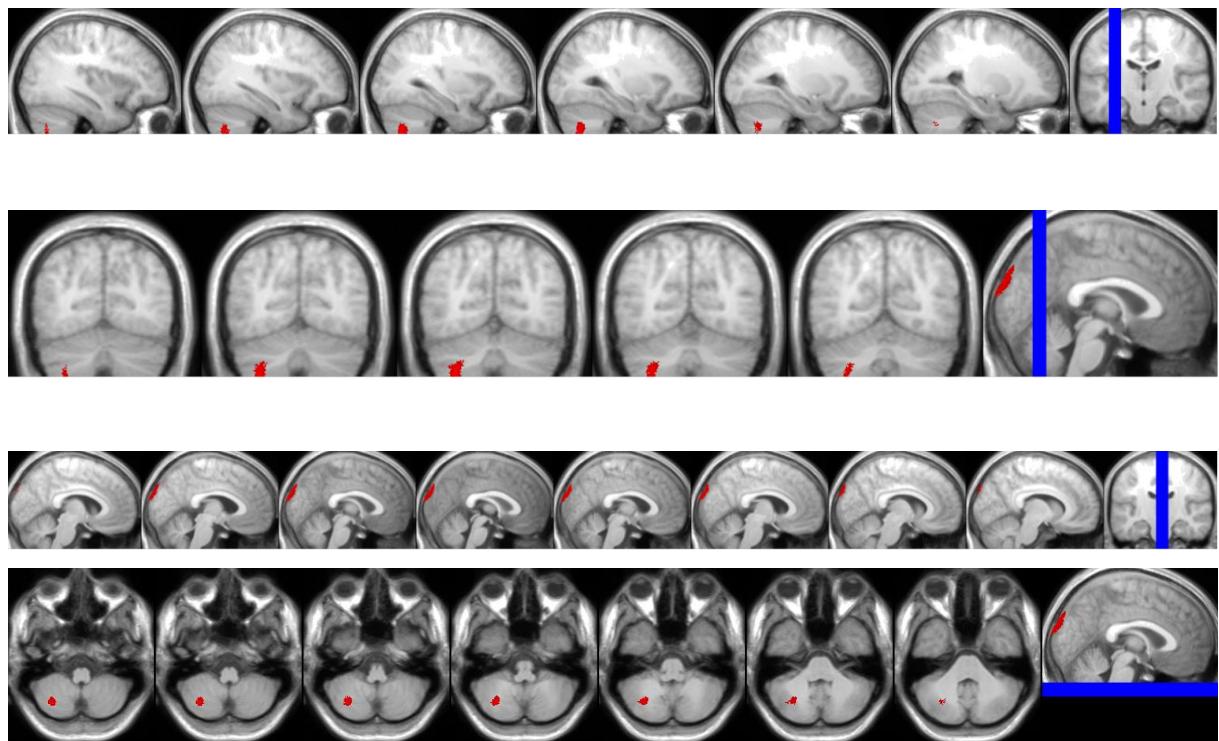
Region	MNI- Koordinaten			Cluster-	z-Werte	korrigierte p-Werte
	x	y	z	größe bei p>0.001		
				k		
Cerebellum rechtsseitig	23	-82	-47	3021	4.21	P<.001
	19	-88	-43	2049	4.10	
Cerebellum linksseitig	-32	-68	-49	2049		p<.001
	-40	-54	-41		4.45	

#### 6.4.2.2.1 Vergleich von Messung 1 mit Messung 3

Der Vergleich der Grauwerte für graue Substanz der 15 Lernprobanden zwischen der ersten und der dritten Messung ergab signifikante Unterschiede, wenn eine Filterung für eine Signifikanzschwelle von  $p= 0.05$  verwendet wurde, im rechtsseitigen Cerebellum und im mesialen Occipitallappen (Tabelle 8, Abb. 13). Der Vergleich zeigt die Regionen, die eine signifikante Zunahme der grauen Substanz aufwiesen.



Die coronaren Schnitte beginnen mit den MNI-Koordinaten  $y = -103$  bis  $-89$ . Die sagittalen Schnitte beginnen mit dem  $x$ -Abschnitt  $75$  und enden mit MNI-Koordinaten  $x = -4$  bis  $+10$ . Die axialen Schnitte beginnen mit dem MNI-Koordinaten  $z=14$  bis  $38$ . Die Region im mesialen Occipitallappen ist prädestiniert für Artefakte, es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Befund nicht real ist. Die blauen Balken geben Schnittebenen der Areale mit signifikanten Volumenzunahmen an. Schnittebenen ohne Markierung weisen keine Areale mit signifikanten Volumenzunahmen auf und werden nicht dargestellt.



Die coronaren Schnitte beginnen mit MNI-Koordinaten  $y = -70$  bis  $-62$ . Die sagittalen Schnitte entsprechen die MNI-Koordinaten  $x = -35$  bis  $-25$ . Die axialen Schnitte beginnen mit MNI-Koordinaten  $z = -49$  und enden mit  $z = -39$ . Die blauen Balken geben Schnittebenen der Areale mit signifikanten Volumenzunahmen an. Schnittebenen ohne Markierung weisen keine Areale mit signifikanten Volumenzunahmen auf und werden nicht dargestellt.

Abb. 13  
VBM-Unterschiede der 15 Lernprobanden zwischen der ersten und der dritten Messung im Vergleich von Lernprobanden zu Kontrollprobanden.

Tabelle 8

VBM-Vergleich der 15 Lernprobanden zwischen der ersten und der dritten Messung

Region	MNI- Koordinaten			Cluster-	z- größe bei p>0.001	korri- gierte p- Werte
	x	y	z	k		
Cerebellum	-33	-68	-47	847	3.68	p<.001
linksseitig						
mesialer/	5	-96	27	1477	3.56	p<.001
linksseitiger						
Cuneus,						
mesialer						
superiorer						
Occipitallappen						

#### 6.4.2.3 Korrelationen von fMRT-Daten mit Verhaltensdaten

Korrelationen von fMRT-Daten und Verhaltensdaten der zweiten Messung

Die Regionen, die im Vergleich zwischen der ersten und der zweiten Messung sich als signifikant unterschiedlich aktiviert erwiesen, wurden für eine Analyse einer prozentualen Veränderung der Signalstärke zwischen der zweiten und der dritten Messung ausgewählt. Diese relativen Veränderungen der fMRT-Aktivierungen wurden mit der Anzahl der richtigen Antworten für die Erkennung von Wörtern und Buchstabenkombinationen der zweiten Messung korreliert.

Die Veränderung der fMRT-Aktivierung im rechten mesialen occipitalen Gyrus korrelierte positiv mit der Leistung in der zweiten Messung ( $r=0.624$ ,  $p=0.023$ ). In den supplementären Abbildungen wird ein scatter-plot der Korrelation aufgeführt (siehe Anhang 1, Abb. S1).

Korrelationen der fMRT-Daten und Verhaltensdaten der 15 Lernprobanden der dritten Messung

Die Leistung in der dritten Messung korrelierte negativ mit der Veränderung im linksseitigen mesialen temporalen Gyrus ( $r=-0.678$ ,  $p=0.011$ ). In den supplementären Abbildungen (Anhang 1, Abb S2) wird ein scatter-plot der Korrelation aufgeführt .

Korrelationen der fMRT-Daten der 15 Lernprobanden und den Differenzen der Verhaltensdaten der zweiten und dritten Messung

Der Unterschied in der Anzahl richtiger Antworten zwischen der zweiten und der dritten Messung wurde berechnet, indem die Anzahl der richtigen Antworten der dritten Messung von der Anzahl der richtigen Antworten der zweiten Messung abgezogen wurde. Ein positiver Differenzwert würde bedeuten, dass kein Verlust an Leistung auftrat und somit eine Stabilität der Leistung beschreiben. Ein negativer Differenzwert würde einen Verlust an Leistungsfähigkeit beschreiben. Die Spannweite der Differenzwerte betrug -17 bis +1, Mittelwert=-7, Standardabweichung=5.3).

Es ergaben sich signifikante Korrelationen der relativen Veränderung des fMRT-Signals der dritten Messung im Cingulum ( $r=0.557$ ,  $p=0.048$ ) und im rechten superioren frontalen Gyrus ( $r=0.763$ ,  $p=0.002$ ) mit den Differenzen der Verhaltensdaten (Anhang 1, Abb. S3 und S4). Der logarithmische Zusammenhang (Anhang 1, Abb. S5) zwischen der Differenz der Anzahl richtiger Antworten mit der relativen Veränderung des fMRT-Signals in der dritten Messung im rechtsseitigen superioren frontalen Gyrus betrug  $R^2=0.718$  ( $p<0.001$ ).

Relative Veränderungen des fMRT-Signals in der zweiten Messung im rechten superioren frontalen Gyrus ( $r=0.663$ ,  $p=0.013$ ) korrelierten mit der Differenz der Leistungsmessungen. In den supplementären Abbildungen (Anhang 1, Abb.S6) wird ein scatter-plot der Korrelation aufgeführt.

Positive Korrelationen zeigen einen Zusammenhang mit einer Stabilität der Leistung mit einer höheren Aktivierung in diesen Regionen, so dass diese Regionen signifikant zum erfolgreichen Erkennen der Morse-Signale beitrugen.

## **6.5. Bewertung der Hypothesen**

$H_0$ -Hypothesen: Nachdem das Lerntraining abgeschlossen wurde, kann nach einem dem Lerntraining entsprechenden Zeitraum in einer dritten Messung eine Veränderung in der Morse-Signalerkennung im Vergleich zu ersten Messung nicht nachgewiesen werden.

Nachdem das Lerntraining abgeschlossen wurde, kann nach einem dem Lerntraining entsprechenden Zeitraum in einer dritten Messung eine zerebrale Veränderung im fMRT im Vergleich zu ersten Messung nicht nachgewiesen werden.

Nachdem das Lerntraining abgeschlossen wurde, kann nach einem dem Lerntraining entsprechenden Zeitraum in einer dritten Messung eine zerebrale Veränderung in den VBM-Daten im Vergleich zu ersten Messung nicht nachgewiesen werden.

$H_1$ -Hypothesen: Nachdem das Lerntraining abgeschlossen wurde, kann nach einem dem Lerntraining entsprechenden Zeitraum in einer dritten Messung eine Veränderung in der Morse-Signalerkennung im Vergleich zu ersten Messung nachgewiesen werden.

Nachdem das Lerntraining abgeschlossen wurde, kann nach einem dem Lerntraining entsprechenden Zeitraum in einer dritten Messung eine zerebrale Veränderung in den fMRT-Aktivierungsmustern im Vergleich zu ersten Messung nachgewiesen werden.

Nachdem das Lerntraining abgeschlossen wurde, kann nach einem dem Lerntraining entsprechenden Zeitraum in einer dritten Messung eine zerebrale Veränderung in VBM-Daten im Vergleich zu ersten Messung nachgewiesen werden.

Allen  $H_1$ -Hypothesen kann zugestimmt werden, alle  $H_0$ -Hypothesen sind abzulehnen. Die in der dritten Messung festgestellte Leistung war signifikant besser als die in der ersten Messung erhobene Leistung. Die fMRT-Aktivierungen der dritten Messung unterschieden sich signifikant von der fMRT-Aktivierung der ersten Messung. Die VBM-Werte der dritten Messung unterschieden sich signifikant von den VBM-Werten der ersten Messung.

## 6.6. Diskussion

### Verhaltensdaten der drei Messungen

Da sämtliche Trefferquoten in der Entdeckung der SOS-Signale sich nicht unterschieden, kann angenommen werden, dass das Ausmaß an der Aufmerksamkeitsleistung über alle drei Messungen sich glichen. Wegen Decken- und Bodeneffekten sind statische Analysen nicht interpretierbar.

Die Trefferquote für Worte und Buchstabenkombinationen im der dritten Messung war signifikant schwächer als in der zweiten Messung, jedoch signifikant besser als in der ersten Messung in einer Position zwischen der ersten und der zweiten Messung. Da die mittlere Trefferquote der dritten Messung deutlich näher an der Trefferquote der zweiten Messung liegt als an der Trefferquote der ersten Messung, spricht dieser Vergleich für eine Stabilität des neuroplastischen Effekts in einem Zeitraum vergleichbar mit dem Zeitraum des Lerntrainings. Es kann angenommen werden, dass entweder die Fähigkeit stabil blieb trotz einer mehr oder weniger ausgeprägten Phase einer Passivität oder aber das Training induzierte eine generalisierte kognitive Flexibilität, welche in anderen Kontexten alltäglicher Anforderungen genutzt und in einem aktivierte Modus zwischen der zweiten und der dritten Messung gehalten wurde. Eine kognitive Flexibilität würde einen schnellen Abruf des gelernten Wissens aus einem passiven Zustand ermöglichen, als ein Argument für einen Effekt der Neuroplastizität, der aus einem aufgabenspezifischen Anteil und einer unspezifischen Beschleunigung des Aktivierens früher genutzter Fähigkeiten besteht.

Entweder blieb die gelernte Fertigkeit stabil über den Abstand zwischen der zweiten und der dritten Messung, obwohl das Wissen in einem passiven Zustand oder wenig aktiviert war, oder das Lerntraining induzierte eine eher generelle kognitive Flexibilität,

die in dem Zwischenraum zwischen der zweiten und der dritten Messung in anderen Kontexten aktiv genutzt wurde und dazu führte, dass die zwischen der zweiten und dritten Messung ungenutzte Fertigkeit aus dem passiven Zustand sehr rasch aktivierbar war. Die Annahmen würden auf ein Zusammenspiel von aufgabenspezifischen neuroplastischen Veränderung und aufgabenunabhängigen neuroplastischen Veränderungen hinweisen.

### fMRT-Daten

Die Ähnlichkeit der Aktivierungsmuster der fMRT-Messungen zwischen der zweiten und der dritten Messung belegt die Stabilität der kortikalen Veränderungen durch das Lerntraining auch für einen längeren Zeitraum nach Beendigung des Lerntrainings.

Die Stabilität wurde ebenso in der Leistungsfähigkeit in der Erkennung der Morse-Signale gefunden, nachdem der Unterschied zwischen der Leistungsfähigkeit der dritten und der ersten Messung signifikant blieb. Ein solcher Effekt einer Stabilität einer kortikalen Veränderung und einer Stabilität einer vorher nicht vorhandenen Leistungsfähigkeit über einen Zeitraum mehrerer Monate nach Beendigung des Lerntrainings wurde bislang für solch komplexe Lerninhalte noch nicht beschrieben.

Eine vermehrte Aktivierung in der dritten Messung im Vergleich zur ersten Messung und im Vergleich zur zweiten Messung fanden sich in der linksseitigen Hemisphäre, kongruent mit der Annahme, dass die akustische Entschlüsselung der Morse-Signale eine sprachliche Aufgabe darstellt.

In der zweiten und dritten Messung fanden sich Aktivierungen in Regionen, die auch zum default mode network zugerechnet werden. Einige Studien (Ino, Nakai et al. 2011; Sestieri, Corbetta et al. 2011) berichten, dass Hirnregionen sowohl zum default mode network, als auch zu Gedächtnisrepräsentationen zugeordnet werden können, insbesonders der Precuneus und das posteriore Cingulum. Diese Regionen wurden während eines Gedächtnisabrufs aktiviert, während frontale Anteile des default mode networks deaktiviert wurden (Sestieri, Corbetta et al. 2011), hinweisend auf ein ungenaues Konzept von Funktionen des default mode networks.

Vatansever, Menon et al (2015) und Karahanoglu and Van De Ville (2015) zählen zum default mode network den posterioren cingulären Kortex, mediale superiore frontale Areale und den linksseitigen und rechtsseitigen Gyrus angularis. Nach Vatansever, Menon et al. (2015) ist der Wissensstand zum default mode network umfassend, dennoch sind die Erklärungen zum Einfluß auf Hirnfunktionen noch

unzureichend. Studien zu Hirnfunktionen berichten über eine Kombination von Hirnregionen, die während einer Aktivierung zielgerichteter Aktionen deaktiviert wurden. Diese Kombination von Regionen des posterioren Cingulums, des medialen superiorem präfrontalen Kortex und der linksseitigen und rechtsseitigen angularen Gyri wurden zum *default mode of brain function* gerechnet. Durch fMRT-Untersuchungen zum Ruhezustand des Hirns wurde eine synchrone Oszillation dieser Hirnregionen beschrieben, die als Netzwerk während einer Phase einer Inaktivität verbunden sind. Die Bestandteile sind nicht nur funktionell, sondern auch strukturell miteinander verbunden.

Durch die unscharfe Definition des Konzepts des default-mode-Netzwerks kann auch der Einfluss auf die Messergebnisse nicht ausreichend präzise beurteilt werden. Während des Erkennens von Morse-Signalen wurden auch frontale Areale aktiviert. Eine zusätzliche Aktivierung frontaler Regionen ist nicht bei einfachen kognitiven Paradigmen zu erwarten, sondern nur in kognitivfordernden Paradigmen.

Parietallappenfunktionen sind sehr heterogen, sie übernehmen unter anderem in Gedächtnisfunktionen definierte Aufgaben, wie der Precuneus, der posteriore cinguläre Kortex und der posteriore parietale Kortex zusammen mit dem mesialen frontalen Kortex (Daselaar et al., 2009; Huijbers, Pennartz, & Daselaar, 2010). Aktivierungen dieses Netzwerks wurden als notwendig für einen erfolgreichen Gedächtnisabruf identifiziert. Dieses sehr selektiv für Gedächtnisabruf zuständige Netzwerk wurde auch in der durch die Morse-Signal-Erkennung aktivierten Regionen in der zweiten und der dritten Messung gefunden, was auf den Einsatz dieser Gedächtnisfunktion während der Erkennung von Morse-Signalen und auch eine stabile Aktivierung dieses Netzwerks über Monate nach dem Lerntraining hinweist. Neuroplastische Effekte durch das Lerntraining waren auch nach Beendigung stabil ohne eine kontinuierliche Fortführung dieses Lerntrainings auffindbar.

Daselaar et al. (2009) beschrieben, dass der ventrale parietale Kortex signifikant deutlicher während einer Abrufaufgabe aktiviert wurde. Die Aktivität war in der posterioren mittleren Region und im bilateralen ventralen parietalen Kortex größer in Durchgängen, in denen ohne Erfolg Information encodiert wurde, hinweisend auf einen Zusammenhang zwischen Aktivierung im ventralen parietalen Kortex und Abruf im Gegensatz zur Enkodierung.

Huijbers et al. (2010) differenzierten die Funktionen der posterioren medianen Regionen zwischen dem retrosplenialen Kortex als aktiviert in Funktionen des

episodischen Gedächtnisses und dem Precuneus als deaktiviert in Abrufprozessen. So ist die Aufgabe der posterioren Regionen in Gedächtnisprozessen charakterisiert als die Ausführung von Abrufprozessen und nicht in Enkodierungsfunktionen. Eine signifikante Aktivierung von parietalen Regionen während der Dekodierung von Morse-Signalen mit dem Abruf des gelernten Wissens bildete die erfolgreiche Arbeit der Erkennung von Morse-Signalen und den Abruf der gelernten Morse-Signal-Buchstaben-Zugehörigkeit ab, die essentiell für eine korrekte Lösung der Aufgaben in dem fMRT-Paradigma sind. Das Erlernen des Morse-Alphabets beanspruchte neben einer sprachlichen Komponente erheblich Gedächtnisstrukturen.

Die Aktivierungen gaben somit wieder, dass die Beanspruchung von Gedächtnisrepräsentationen eine der deutlichsten Aktivierungen darstellte. Der Befund, dass die Aktivierungsmuster nicht vorwiegend in der sprachdominanten linksseitigen Hemisphäre gefunden wurden, weist auf einen wesentlich größeren Anteil an Aktivierung durch Leistungen des Gedächtnisabrufs hin als auf eine Aktivierung sprachlicher Repräsentationen.

Im Vergleich zur ersten Messung zeigte sich in der dritten Messung eine signifikant stärkere Aktivierung im mittleren mesialen frontalen und im superioren frontalen Gyrus, im linksseitigen lateralen und mesialen parietalen Kortex, im linksseitigen und rechtsseitigen posteriorem Cingulum und im linksseitigen und rechtsseitigen Precuneus. In der ANOVA zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der zweiten und dritten Messung im parietalen Kortex (Gyrus supramarginalis, MNI: -52, -62, 32).

Die negative Korrelation mit den Leistungen in der Erkennung der Worte und Buchstabenkombinationen mit den relativen Signalveränderungen im linksseitigen mesialen temporalen Gyrus in der dritten Messung weist auf eine zusätzliche Belastung durch die neu erworbene Kenntnis zur Erkennung der Morse-Signale, die nicht routiniert lösbar war.

Die positive Korrelation der Dekodierleistung mit der relativen Signalveränderung der zweiten Messung im rechtsseitigen mesialen Occipitallappen belegt eine bessere Dekodierleistung bei einer höheren Aktivierung in dieser Region. Die positive Korrelation der Differenzen der Erkennungsleistungen belegt weiterhin einen Zusammenhang mit der Stabilität der Leistung mit einer höheren Aktivierung dieser

Region, so trägt der rechtsseitige mesiale Occipitallappen signifikant zur Leistungsfähigkeit zur korrekten Erkennung von Morse-Signalen bei.

### VBM-Daten

Nach Valkanova et al. (2014) ist es nicht zu erwarten, dass die Lokalisationen morphologischer Veränderungen und die Lokalisationen der Veränderungen in fMRT-Aktivierungen sich annähern. Eine solche Annäherung ist nach den Autoren eher eine Ausnahme, die aber in einigen Lernstudien wiederholbar eine Nähe, aber keine lokalisatorischen Überschneidungen erbrachte (Ilg et al., 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2010). Damit ergibt sich, dass die morphologischen Veränderungen und die Veränderungen in den fMRT-Aktivierungsmustern unterschiedliche Qualitäten und unterschiedliche Zeitverläufe der Veränderungen durch Lerntrainings erfassen.

Die Zunahme des Volumens der grauen Substanz im mesialen rechtsseitigen Occipitallappen nach Lernvorgängen ist nicht zu erwarten und somit auch nicht einfach zu deuten. Die Lokalisation ist typisch für einen Segmentierungsartefakt. Trotz der Signifikanz ist nicht auszuschließen, dass der Befund nicht real ist. Zu occipitalen Veränderungen nach Lernprozessen gibt es sehr wenig Vorbefunde. In einer Studie (Schinazi, Nardi, Newcombe, Shipley, & Epstein, 2013) wurde eine Zunahme des Volumens im posterioren Kortex nach einem Lerntraining berichtet, die im Gegensatz zu einer Volumenzunahme im Hippocampus mit einer schlechteren Lernleistung korrelierte. So sind Veränderungen von Volumina im occipitalen und posterioren Kortex nach Lerntrainings zu beobachten, aber in ihrer Ausprägung nicht eindeutig mit einer Steigerung einer Leistungsfähigkeit in Verbindung zu bringen.

## 6.7 Cerebellum, Kognition und Lernen

Die gefundenen Veränderungen von Volumina im Cerebellum nach dem Erlernen des Morse-Alphabets sind nicht erwartet worden. Die Bedeutung der Veränderungen im Cerebellum für Effekte von Neuroplastizität nach einem sprachliche Fähigkeiten erfordernde Lerntraining wird nur erkennbar bei einer Zusammenschau der aktuellen Studien zu kognitiven Repräsentationen in cerebellären Arealen.

Nach Valkanova et al. (2014) ist nach den bislang vorliegenden Studien zu strukturellen Veränderungen nach Lerntrainings nicht geklärt, ob Korrelationen mit Leistungszuwachsen mit den strukturellen Veränderungen eindeutige Belege für eine anhaltende Neuroplastizität sind. Aus der Übersicht dieser Studien geht eher daraus hervor, dass eine solche Linearität eine zu grobe Vereinfachung der neuroplastischen Prozesse darstellt.

Die Autoren beschrieben, dass es ist nicht möglich sei, eine eindeutige Unterscheidung zwischen exzitatorischer Aktivierung und inhibitorischer Aktivierung im fMRT zu trennen, was eine Kongruenz in den strukturellen und funktionellen Veränderungen unwahrscheinlich erscheinen lässt. Ebenso beschrieben Valkanova et al (2014), dass sich nach den vorliegenden Studien kein Konsens ergab, dass strukturelle Veränderungen in einem vergleichbaren Zeitraum zu beobachten sind wie funktionelle Veränderungen und Leistungssteigerungen. So ist nachvollziehbar, dass die Studien, die eine zeitliche oder räumliche Annäherung von strukturellen Veränderungen wie in der voxelbasierten Morphometrie zu funktionellen Veränderungen in den fMRT-Mustern zu den Ausnahmen gehören (Ilg et al., 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2010). Zu den unterschiedlichen zeitlichen Verläufen dieser Maße Struktur, Aktivierungsmuster und Leistungsfähigkeit ist ein nicht-linearer Verlauf anzunehmen. Hempel et al. (2004) beschrieben einen Verlauf in Form einer umgekehrten U-Form.

In dieser Studie fanden sich im Vergleich zwischen den zweiten und dritten Messungen in der strukturellen Analyse cerebelläre Veränderungen, die sich nicht in den Veränderungen der fMRT-Aktivierungsmuster wiederfanden. In der Übersicht über cerebelläre Repräsentationen von Lernvorgängen ist eindeutig belegt, dass Lerntrainings erheblich auf cerebelläre Beteiligungen beruhen, insbesondere Lernparadigmen sehr hoher Komplexität. So ist nach Valkanova et al. (2014) eine zeitliche und lokalisatorische Kongruenz nach komplexen Lerntrainings nicht zu erwarten. Dennoch konnte im Vergleich zwischen der ersten und der zweiten Messung eine Annäherung der strukturellen Veränderung zu der Veränderung der funktionellen Aktivierungsmuster gefunden werden, was im Vergleich zwischen der zweiten und dritten Messung nicht zwangsläufig replizierbar sein muss.

Eingeschränkt werden die Aussagen von Valkanova et al. (2014) dadurch, dass in ihrer Auflistung von Lernstudien nicht eindeutig unterschieden wird zwischen Lernstudien, die das Erlernen einer völlig neuen Fertigkeit wie das Erlernen des Morse-Alphabets beinhalten und Lernstudien, die eine vorher schon vorhandene

Fertigkeit in Schnelligkeit oder Präzision verbessern. In der Auflistung werden Studien dargestellt, die kein Erlernen komplett neuer Fertigkeiten untersuchen. Diese Unterscheidung ermöglicht die Aussage, ob Veränderungen nach Lerntrainings eine Effekt einer echten Neuroplastizität oder eine reine Beschleunigung eines unveränderten Netzwerks abbilden (Kelly & Garavan, 2005). Ohne eine solche Unterscheidung ist der Bezug der Aussagen von Valkanova et al. (2014) auf echte Neuroplastizität nicht eindeutig anwendbar. Nach Kelly & Garavan (2005) ist ein Kriterium für einen genuinen Effekt durch Neuroplastizität eine durch ein Lerntraining induzierte Veränderung der Netzwerke mit einer Rekrutierung von kortikalen Arealen, die vor dem Lerntraining nicht auffindbar war. Werden in die Bewertung der Sensitivität von Lernstudien auf die Darstellung von Neuroplastizität Studien herangezogen, die lediglich vorbestehende Fertigkeiten beschleunigen, ist diese Bewertung nur eingeschränkt gültig.

Auch nach Beendigung des Lerntrainings waren strukturelle Veränderungen in den VBM-Daten zu erkennen. Die Veränderungen im Volumen im Cerebellum zwischen den zweiten und dritten Messzeitpunkten sind zwar als eine unspezifische Veränderung zu werten, sind jedoch vor dem Hintergrund der Beteiligung cerebellärer Areale in Prozessen wie Arbeitsgedächtnis (Strick, Dum et al. 2009; Boehringer, Macher et al. 2012) als relevant für die Bewältigung der Morse-Signal-Erkennung zu werten.

Entgegen der klassischen Darstellung der Funktionen des Cerebellums, dass das Cerebellum nur für motorische Kontrolle und Koordination zuständig ist, sind die letzten Studien mittels Bildgebungsmethoden, Verhaltensanalysen und Untersuchungen neuroanatomischer Strukturen zu neuen Ergebnissen gekommen (Bostan, Dum, & Strick, 2013; Baumann et al., 2015). Transneuronales Tracing zeigte, dass Verbindungen vom Cerebellum zu einer sehr großen Anzahl neokortikaler Arealen reichen, insbesondere zum präfrontalen und posterioren parietalen Kortex. Das Cerebellum ist durch efferente und afferente Bahnen mit den Basalganglien im Sinne eines engen Netzwerks verbunden. Somit ergeben sich eindeutige neuroanatomische Beweise für die Beteiligung des Cerebellums in kognitiven Prozessen in einem Netzwerk mit dem präfrontalen und posterioren parietalen Kortex und in den Prozessen, die typischerweise den Basalganglien zugeschrieben werden.

Tomlinson, Davis, Morgan, & Bracewell (2013) stellten dar, dass das Cerebellum hauptsächlich in sprachlichen Arbeitsgedächtnisinhalten involviert ist. Nach den Autoren wurde wiederholt beschrieben, dass nach cerebellären Läsionen Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses zu erwarten sind. Ebenso ist wiederholt beschrieben worden, dass Bildgebungsstudien, die Paradigmen zu Arbeitsgedächtnisfunktionen beinhalten, regelmäßig für diese Aufgaben spezifische cerebelläre Aktivierungsmuster fanden. Damit ist nach Tomlinson, Davis, Morgan, & Bracewell (2013) die Repräsentation von spezifischen Arbeitsgedächtnisleistungen innerhalb cerebellärer Regionen unstrittig. Unsicher ist nach den dazu durchgeführten Studien, ob eine signifikante Lateralisierung zwischen einer stärkeren Einbindung rechtsseitiger cerebellärer in verbalen Aufgaben und eine deutlichere Aktivierung linksseitiger cerebellärer Regionen durch visuoperzeptiver Stimuli auffindbar ist. Die Autoren untersuchten die Lateralisierung der Repräsentationen innerhalb der linksseitigen und rechtsseitigen cerebellären Regionen mittels kontinuierlicher theta-burst-Stimulation. Es wurde untersucht, ob signifikante Unterschiede in der Leistungsfähigkeit nach dieser Stimulation zwischen den beiden Typen von Stimuli und den beiden cerebellären Hemisphären nachweisbar waren. Die Leistungsfähigkeit war nach Stimulation der rechten cerebellären Hemisphäre deutlich geringer für verbale Aufgaben im Vergleich zur Leistungsfähigkeit nach Stimulation der linken cerebellären Hemisphäre. Die Leistungsfähigkeit in visuoperzeptiven Aufgaben unterschied sich weder nach der Stimulation der linken cerebellären Hemisphäre noch nach Stimulation der rechten cerebellären Hemisphäre. Somit kommen die Autoren zu dem Schluss, dass speziell für Aufgaben, die phonologische Komponenten, insbesonders phonologisches Enkodieren beinhalten, dass eher die rechtsseitige cerebelläre Hemisphäre eine essentielle Leistung beiträgt.

In den Ergebnissen der ersten Studien, die funktionelle Bildgebung zur Untersuchung von kognitiven Prozessen benutzten, fanden sich sehr häufig Aktivierungen im Cerebellum, die mit einer motorischen Anforderungen nicht erklärt werden konnten (Buckner, 2013). Diese wiederholbaren Befunde führten zu einer neuen Sichtweise auf die bislang gültige Einschätzung der im Cerebellum repräsentierten Funktionen. Diese traditionelle Einschätzungen cerebellärer Funktionen beschränkten sich auf die Planung und Ausführung motorischer Aufgaben. Nachdem diese Befunde der funktionellen Bildgebung zu ähnlichen Interpretationen führten wie die Erkenntnisse aus Läsionsstudien, musste die bis dahin gültige Meinung zu cerebellären

Funktionen radikal verändert werden. Nach den aktuellen Kenntnissen konnte replizierbar eine systematische Verbindung unterschiedlicher cerebellärer Regionen zu kortikalen Arealen dargestellt werden. Die für kortikale Areale gefundenen Asymmetrien von sprachlichen Leistungen und Aufmerksamkeitsleistungen konnten in den Verbindungen zwischen Cerebellum und Kortex ebenso beschrieben werden. Demnach ist eine Beteiligung des Cerebellums in multiplen Funktionsbereichen anzunehmen.

Das Cerebellum ist mit den kontralateralen kortikalen Hemisphären verbunden durch zwei polysynaptische Kreisläufe (Buckner, 2013). Einer dieser Kreisläufe ist ein afferenter Zugang, der vom Kortex über Pons zur kontralateralen Kleinhirnhemisphäre kreuzt. Der andere Weg ist eine efferente Verbindung, die von tieferen Kernen des Cerebellums zum Thalamus und von dort zum Kortex projiziert. Da es keine monosynaptische Verbindung zwischen Cerebellum und Kortex gibt, wurde lange die kortiko-cerebelläre Verbindung übersehen. Im Vergleich zu anderen Methoden der Kognitionsforschung wie invasiven physiologischen Messungen ist die Möglichkeit, das gesamte Hirn einschließlich des Cerebellums zu erfassen, ein erheblicher Vorteil für PET- und fMRT-Messungen. Diese sind zwar keine direkten Messungen neuronaler Aktivität, bieten jedoch als einzige Methode die Möglichkeit, den gesamten Neokortex gleichzeitig mit dem Cerebellum innerhalb kognitiver Prozesse darzustellen. So ist es nach Buckner (2013) gut nachvollziehbar, dass erst mit den Methoden der funktionellen Bildgebung die Bedeutung des Cerebellums untersucht werden konnte. Nach dem Autor wurde schon in PET-Studien eine neben einer Aktivierung in linksseitigen neokortikalen Assoziationsarealen eine Aktivierung der rechtsseitigen Kleinhirnhemisphäre während einer verbalen Aufgabe gemessen. Eine daraufhin folgende große Anzahl von Studien, die mittels fMRT auf cerebelläre Beteiligungen in kognitiven Prozessen zielten, konnte diese cerebellären Aktivierungen für eine Vielzahl von kognitiven Domänen beschreiben. Dennoch fanden diese Erkenntnisse keine adäquate Gewichtung in der Einschätzung der Effektivität cerebellärer Beteiligungen außerhalb motorischer Fähigkeiten, solange kein eindeutiger Beweis aus einer neuroanatomischer Studie vorlag. Nach Buckner (2013) gelang dieser eindeutige neuroanatomische Beweis erst mittels einer anterograden Tracing-Technik, die eine Verbindung für definierte kognitive Netzwerke spezifische kortikale Regionen zum Cerebellum nachwiesen. Vorstudien, die retrograde Tracing-Techniken verwendeten, beschrieben einen breit verteilten Informationsfluss vom Cerebellum zu kortikalen Regionen, jedoch einen geringen

Umfang von Verbindungen zu kortikalen Regionen, die kognitive Funktionen repräsentieren. Dieser verteilte Informationsfluss ließ Raum für Alternativinterpretationen, die eine direkte Beteiligung an kognitiven Prozessen nicht beinhalteten. Durch die anterograde Tracingmethode wurde nachgewiesen, dass eine große cerebelläre Region in Nachbarschaft von Crus I und Crus II von der Area 46 des präfrontalen Kortex sowohl einen Informationsfluss erhält, als auch dorthin sendet in Form einer geschlossenen Projektionsschleife. Der cerebelläre Bestandteil dieser Projektionsschleife ist nicht involviert in die Verarbeitung motorischer Prozesse. Damit war nach Buckner (2013) der direkte Nachweis auf neuroanatomischer Basis geführt, dass innerhalb des Cerebellums für die Verarbeitung kognitiver Leistungen spezifische Regionen sowohl von präfrontalen, kognitive Fähigkeiten repräsentierenden Arealen einen Informationsfluss erhalten als auch dorthin senden.

Eine vollständige Darstellung der neuroanatomischen Zuordnungen im Cerebellum ergab, dass der Anteil des Cerebellums, der Verbindungen zu kortikalen Assoziationsarealen aufweist, den größten Anteil des gesamten Cerebellums füllt. Der größte Anteil des menschlichen Cerebellums, der zwischen den anterioren und den posterioren motorischen Repräsentationen liegt, ist mit neokortikalen Assoziationsarealen verbunden. Bis auf sehr wenige Ausnahmen entsprechen die Ausdehnungen der mit dem Neokortex verbundenen cerebellären Regionen den Ausdehnungen der damit verbundenen Netzwerke im Großhirn. Große neokortikale Netzwerke sind mit ebenso großen cerebellären Netzwerken verbunden, kleinere neokortikale mit kleineren cerebellären Netzwerken. Die beiden einzigen Ausnahmen betreffen die primären visuellen und auditiven Kortizes, welche keinerlei Entsprechungen im menschlichen Cerebellum aufweisen.

Eine weitere Parallelität zur topischen Organisation des Neokortex im menschlichen Cerebellum ist in der Asymmetrie der Repräsentation spezifischer Funktionen zu finden, wobei Asymmetrie laut Buckner (2013) als eine relative Dominanz einer cerebellären Hemisphäre für eine Funktion zu verstehen ist. Diese Dominanz geht über eine einfache kontralaterale Verbindung zwischen dem Großhirn und einer cerebellären Hemisphäre hinaus. Eine solche cerebelläre Asymmetrie entspricht einem Grad einer im Neokortex auffindbaren Asymmetrie. Diese Graduierung einer neokortikalen Asymmetrie, die individuell zwischen Personen deutlich variieren kann, ist in einer der neokortikalen Asymmetrie übereinstimmenden Grad einer

cerebellären Asymmetrie zu finden. Menschen mit einer ausgeprägten neokortikalen Asymmetrie weisen demnach eine ebenso ausgeprägte cerebelläre Asymmetrie auf. Buckner (2013) kommt zu dem Schluss, dass das Cerebellum eine zwar grobe, doch zuverlässige homotope Zuordnung zum Kortex einschließlich der Grade der Asymmetrien besitzt. Der Ursprung dieser kognitiven Repräsentation im Cerebellum kann darin vermutet werden, das analog zur Wiederholung von motorischer Handlungsplanung, die eine hohe Präzision schon der ersten Ausführung erlaubt, die kognitiven Repräsentationen im Cerebellum eine ebensolche Wiederholung und Koordinierung in der Ausführung komplexer mentaler Prozesse ermöglichen mit dem Ziel, dass diese schon in der ersten Ausführung einen hohen Perfektionsgrad erreichen, ohne auf in unökonomische Weise in der realen Außenwelt erworbenes feedback angewiesen zu sein.

Die Ergebnisse sind durchgängig einheitlich in ihren Darstellungen, dass die Prozesse, in denen das Kleinhirn involviert ist, eher sämtliche kognitiven Aktivitäten umfasst, als dass es nachweislich nicht in einer kognitiven Domäne eingeschlossen sei (Magal, 2013).

Die Rolle des Kleinhirns in sprachlichen Leistungen ist ebenso kaum bislang zur Kenntnis genommen worden. Zu dieser Frage durchgeführte Studien (De Smet, Paquier et al. 2013; Ackermann, Mathiak et al. 2007; Ackermann 2008) beschreiben einen essentiellen Anteil des Cerebellums an Lernprozessen und ausführenden und rezeptiven Prozessen von Sprache.

Somit sind die gefundenen Veränderungen von Volumina im Cerebellum nach dem Erlernen des Morse-Alphabets durchaus von Bedeutung in der Neuroplastizität durch das eindeutig sprachliche Fähigkeitenfordernde Lerntraining. Ackermann, Mathiak et al. (2007) beschreiben, dass das zur sprachdominanten Hemisphäre kontralaterale Cerebellum zu Sprachleistungen beiträgt. Nach dem Lernen des Morse-Alphabets fanden sich im Vergleich zwischen der zweiten und dritten Messung signifikante Volumenzunahmen im linksseitigen und im rechtsseitigen Cerebellum sowie im Vergleich zwischen der ersten und der dritten Messung signifikante Volumenzunahmen im rechtsseitigen Cerebellum. Nach diesen Hinweisen auf kontralaterale cerebelläre Prozesse in Sprachleistungen sind die Veränderungen nicht nur im linksseitigen, sondern auch im rechtsseitigen Cerebellum für die Anforderungen durch den Lernprozess erklärbar, einschließlich der speziellen sprachlichen Qualität des Lernparadigmas. Die Veränderungen in den

linksseitigen und rechtsseitigen Kleinhirnhälften nach dem Lerntraining in den VBM-Messungen entsprechen den in den zu Kleinhirnfunktionen veröffentlichten Studien, die eine besondere Rolle des Kleinhirns in Prozessen zuschreiben, in denen kognitive Prozesse wiederholt werden. Das verwendete Lernparadigma beinhaltete eine sehr große Anzahl von Wiederholungen, bis die Morse-Signale zuverlässig erkannt werden konnten. In den meisten Fällen wurde täglich das ausgehändigte Lernprogramm genutzt, bis nach mehreren Monaten eine ausreichende Präzision erreicht wurde. Eine über Monate dauernde Wiederholung ist in kaum einer anderen Studie zu Veränderungen durch Lernen durchgeführt worden. So kann nicht vorausgesetzt werden, dass Veränderungen im Cerebellum regelmäßig nach Lerntrainings zu beobachten sind, jedoch besonders nach Interventionen mit einer hohen Anzahl von Wiederholungen.

Nach Magal (2013) ist dem Cerebellum zu den Funktionen des Sequenzierens von motorischer Leistungen ebenso eine unübersehbare Anzahl emotionaler und kognitiver Prozesse zugeschrieben worden. Die Erkenntnisse sind laut Magal (2013) sowohl in Tierexperimenten, in physiologischen Humanstudien mittels PET, Neurophysiologie, Tracing neuronaler Konnektivität, funktioneller Bildgebung und in Läsionsstudien bestätigt worden. Die Autorin argumentiert für eine umfassendere Bewertung der Vielfältigkeit cerebellärer Funktionen, insbesondere für die Eigenschaft des Cerebellums, wiederholte Abläufe und Koinzidenzen erkennen zu können. Diese Fähigkeit besteht sowohl für sensorische, motorische, emotionale als auch für kognitive Zusammenhänge. Dieses Assoziationslernen ist typisch für das Erlernen des Morse-Alphabets, in dem der Sequenz kurzer und langer Töne mit einem Buchstaben verbunden wird. Magal (2013) berichtet aus eigener Forschung, dass das Cerebellum die Fähigkeit aufwies, zur Stabilisierung einer Steuerung einer korrekten Sequenzierung solcher erlernten Prozesse efferente Strukturen zu inhibieren. Somit nimmt das Cerebellum für das Assoziationslernen eine aktive Rolle im Erwerb der Fähigkeiten ein als auch in der Aktivierung und Nutzung dieser erworbenen Fertigkeit. Da diese Art der Beteiligung des Cerebellums sich lediglich in den VBM-Veränderungen findet und nicht in den fMRT-Aktivierungen, weist auf die Langfristigkeit solcher Veränderungen durch ein Lerntraining hin, die sich einer Erfassung in der fMRT-Messung und einer signifikant unterschiedlichen Aktivierung des Cerebellums während der Kontrastbedingungen der fMRT-Aktivierungsparadigmen entzieht.

Der Anteil des Cerebellums an gesprochener Sprache in einem Netzwerk ist nach Ackermann (2008) gut bekannt. Andere sprachliche Repräsentationen des Cerebellums bestehen in Qualitäten wie dem laufenden Organisieren von Silben in einen kontinuierlichen rhythmischen gleichmäßigen Sprachfluss und in der Koordination des zeitlichen Ablaufs nicht ausgesprochener Sprache. Nach Ackermann (2008) ist eine Störung dieser vor einem Aussprechen generierten Organisation eine alternative Erklärung für kognitive und perzeptive Leistungsminderungen nach cerebellären Läsionen. Dafür spricht nach Ackermann (2008) ebenso, dass das ein für die Sprachentwicklung essentielle Gen FOXP2 auch in die Regulation der Entwicklung kortiko-cerebellärer Verbindungen eingreift.

Nach Ackermann, Mathiak, & Riecker (2007) wäre nach klassischer überholter Lehre nach cerebellären Läsionen eine Sprachstörung auf dysarthrische Beeinträchtigungen beschränkt und würde die perzeptiven und kognitiven Bestandteile nicht erfassen. Jedoch wurden in den letzten 20 Jahren nach cerebellären Läsionen isolierte Störungen in der grammatischen Verarbeitung und kognitive Sprachproduktion beschrieben. Ackermann stellt eine in Bildgebungsstudien wiederholt gefundene Verbindung vom rechtsseitigen Cerebellum zum linksseitigen dorsolateralen und medialen frontalen Kortex dar als eine Erklärung für diese bislang mit cerebellären Läsionen unerwarteten Beeinträchtigungen. Dieser Informationsfluss wird als eine sehr enge Verbindung dargestellt, die mit Arbeitsgedächtnisleistungen und sprachrezeptiven Funktionen über die klassische Funktionszuschreibung des Cerebellums weit hinausgeht. Die rechtsseitige Kleinhirnhemisphäre ist über eine Verbindung zum linksseitigen dorsolateralen präfrontalen Kortex involviert in der zeitlichen Koordination und Planung unausgesprochener Sprachinhalte bei der adäquaten Reihenfolgeplanung von Silben. Ackermann, Mathiak et al. (2007) sehen darin eine Unterfunktion exekutiver Leistungen, die in einer Reihe steht mit anderen dem Cerebellum zugeschriebenen Exekutivfunktionen wie Arbeitsgedächtnis sowie eine Beteiligung des Cerebellums in Sprachrezeption. Nach Konoike et al. (2012) ist Rhythmus ein essentieller Bestandteil in der menschlichen Kultur, besonders in der sprachlichen Kommunikation und in der Musik. Eine Verarbeitung rhythmischer Information besteht in den Schritten der Wahrnehmung rhythmischer Qualitäten, der Analyse der Sequenzen, einer Speicherung im Arbeits- und Langzeitgedächtnis und einer Modulation oder Reproduktion rhythmischer Qualitäten in der darauf folgenden aktiven Kommunikation. In Bildgebungsstudien wurden zu diesen Schritten in der

Nutzung rhythmischer Kommunikation Aktivierungen in spezifischen kortikalen Arealen gefunden. Konoike et al. (2012) untersuchten, welche fMRT-Aktivierungen während Arbeitsgedächtnisleistungen rhythmischer Information auffindbar waren. Die Autoren verwendeten dazu sowohl auditive als auch visuelle Stimuli zur Darstellung von Rhythmen. Während der Einspeicherung, des Konservierens und des Abrufs der rhythmischen Charakteristika zeigten sich Aktivierungen in den linksseitigen und rechtsseitigen inferioren Parietallappen in den linksseitigen und rechtsseitigen inferioren frontalen Gyri, in den supplementären motorischen Arealen und im Cerebellum für auditive und für visuelle Stimuli. Die gefundenen Areale sind nach Konoike et al. (2012) ebenso involviert in motorischer Koordination, was von den Autoren als eine Interaktion von Rhythmus und Motorik interpretiert wird. Rhythmuscharakteristika sind ein essentieller Bestandteil sprachlicher Kommunikation, insbesondere im Erkennen von Morse-Signalen, bei dem die Abstände der Zeichen den Abständen zwischen Buchstaben und den Abständen zwischen Wörtern zugeordnet werden müssen, um eine korrekt die sprachliche Information von Morse-Signalen erkennen zu können.

In einer Lernstudie zu perzeptuellem Lernen zeigten sich nach dem Lerntraining Veränderungen in den inferioren Anteilen beider cerebellärer Hemisphären, die eine sehr hohe Ähnlichkeit zu den Veränderungen nach dem Morse-Training in den inferioren cerebellären Regionen aufweisen (Rosengarth et al., 2013). Diese hohe Ähnlichkeit weist darauf hin, dass die cerebellären Funktionen in Lernprozessen sich nicht auf eine Modalität beschränken, sondern in Lernprozessen allgemein eine Rolle spielen. Da in der Studie zu perzeptuellem Lernen (Rosengarth et al., 2013) die Veränderungen im Cerebellum die deutlichsten strukturellen Veränderungen waren, ist die Rolle des Cerebellums weniger eine zusätzliche Komponente in strukturellen Veränderungen nach Lernen, sondern wie nach dem Morse-Lerntraining eher eine essentielle Repräsentation in Lernprozessen. Auch in dieser Studie wurden die cerebellären Veränderungen nicht erwartet und wurden post hoc interpretiert.

Nach den Erkenntnissen der aktuellsten Studien zu Sprachleistungen und Repräsentationen im Cerebellum ist der Umfang zu Beiträgen sprachlicher Leistungen bei weitem unterbewertet. Nach dem Ausmaß von überraschenden Erkenntnissen zu cerebellären Fähigkeiten ist anzunehmen, dass noch weitere unerwartete Ergebnisse zu cerebellären Repräsentationen in kognitiven Prozessen gefunden werden. So ist nach den aktuellen Erkenntnissen zu erwarten, dass bei kognitiv anspruchsvollen Paradigmen regelhaft Einflüsse der Cerebellums gefunden

werden, besonders bei sprachlichen Paradigmen, die eine große Vielfalt von Modalitäten wie Rhythmus, Inhalt und Phonematik beinhalten. Nach den Ergebnissen der aktuellen Forschung zu cerebellären Funktionen haben einige Autoren (Magal, 2013) angenommen, dass in sämtlichen kognitiven Domänen das Cerebellum beteiligt wäre. Das Gegenteil zu beweisen, wird nach diesen aktuellen Erkenntnissen einen so hohen Aufwand erfordern, dass diese Frage nicht sehr viele Forscher ansprechen wird.

## 7. Zusammenfassung und Fazit zum Zeitverlauf nach Lerntrainingsmaßnahmen

### Erkenntnisse des ersten Experiments

Während der Entschlüsselung der SOS-Morse-Signale des ersten Experiments mussten die Probanden Signale dreier Buchstaben wahrnehmen, aus dem Gedächtnis die Signale dem Buchstaben zuordnen, diese Buchstabenfolge im Gedächtnis speichern und dann entscheiden, ob die Kombination einem SOS-Signal entsprach oder der anderen Kategorie zuzuordnen war. Diese Sequenz an kognitiven und mnestischen Leistungen adäquat über die 40 Präsentationen von SOS-Signalen, 40 Morse-Signale von Worten, 40 Morse-Signalen von Buchstabenkombinationen sowie 40 Tönen im MRT-Scanner aufrecht zu erhalten, erforderten eine hohe Konzentration auf die Aufgabe, die zu relativ größeren Aktivierung des linksseitigen Précuneus und im linksseitigen präfrontalen Kortex führte. Wie in den Verhaltensdaten abzulesen ist, wurde diese komplexe Aufgabe konsistent von den Probanden geleistet, was belegt, dass durch die aktivierte Regionen eine dauerhafte und zuverlässige Bearbeitung der Aufgabe ermöglicht wurde.

Es ergab sich einerseits ein signifikanter Unterschied zwischen der Erkennung der SOS-Signale und der Morse-Signale für Worte und andererseits zwischen der Erkennung der SOS-Signale und der Morse-Signale für Buchstabenkombinationen.

Es fand sich ein Aktivierungsmuster, welches einem Muster bei der Erkennung von Gestensprache (Jednorog et al., 2015) ähnelte. Somit zeigte sich eine Überschneidung mit Aktivierungsmustern, die durch eine Abstraktion von Sprachleistungen ausgelöst wurden und damit eine Relevanz für die Verarbeitung sprachähnlicher Leistungen zeigten. Noch vor dem Beginn des Lerntrainings bearbeiteten die späteren Lernprobanden und die Kontrollprobanden eine

sprachliche Aufgabe mit einem erhöhten kognitiven Aufwand. Die Aktivierungsmessung bei der Bearbeitung dieser Aufgabe hat damit den Zweck einer Ausgangsleistungsmessung erfüllt.

#### Erkenntnisse aus den fMRI-Daten des zweiten Experiments

Durch das Lernen neuer Fähigkeiten wurden Veränderungen beidseitig in der temporo-parieto-occipitalen Verbindung, im mesialen parietalen Kortex (Precuneus und posteriorer Gyrus cinguli) sowie bilateral im mesialen frontalen Kortex und in der linksseitigen präzentralen Region gefunden. Die gefundenen signifikanten Aktivierungen sind spezifisch spezifisch für auditive Perzeption, Gedächtnisabruf und semantische Verarbeitung (Gaab, Gaser et al. 2003; Booth et al., 2004; Price, 2000 (Dehaene-Lambertz et al., 2005; Daselaar et al., 2009; Hickok, Buchsbaum, Humphries, & Muftuler, 2003; Maier, Hartvig, Green, & Stodkilde-Jorgensen, 2004; Carreiras, Lopez, Rivero, & Corina, 2005; Richardson & Price 2009). Für die linksseitige occipito-temporale Region ist beschrieben worden, dass diese in semantischen Entscheidungen nach sowohl akustischer als auch visueller Stimulipräsentation involviert sind (Cohen, Jobert et al. 2004; Flowers, Jones et al. 2004; Cone, Burman et al. 2008).

Erkenntnisse aus den morphologischen Daten des zweiten und dritten Experiments  
Eine Vergrößerung der Dichte grauer Substanz wurde in den Probanden der Lerngruppe in einer Region gefunden, die vom occipito-temporalen Kortex zum Gyrus fusiformis und bis zur subgyralen weißen Substanz des inferioren temporalen Gyrus reichte. Dieser Cluster projizierte nah zur *visual-word-form-area*, wie diese von Dehaene, Le Clec et al. (2002), Cohen, Martinaud et al. (2003) genannt wurde.

Es zeigte sich keine direkte Überschneidung in der Veränderung der Dichte in der grauen Substanz mit Veränderungen in der neuronalen Aktivität, jedoch waren beide Lokalisationen benachbart, die Koordinaten der maximalen Veränderungen waren um 10 Millimetern voneinander entfernt. Bei einer Senkung der Schwelle signifikanter Signalveränderungen konnte eine sehr minimale Überschneidung gefunden werden. Die Ergebnisse einer Studie, die ein dem Experiment 2 sehr ähnliches Design verwendete (Ilg et al., 2008), ergaben einen Anstieg in der Dichte grauer Substanz im rechtsseitigen dorsolateralen occipitalen Kortex innerhalb eines großen Musters einer BOLD-Aktivierung während des Lesens von Spiegelschrift. Auch in dieser

Studie lagen die durch die Übung der Leistung im Spiegelschriftlesen ausgelösten Veränderungen in der neuronalen Aktivität und in der Veränderung der Dichte der grauen Substanz in einem Abstand von 18 Millimetern voneinander. Beim Erlernen einer visuokonstruktiven Aufgabe in heranwachsenden Mädchen fand sich ebenso keine Überschneidung von Veränderungen in der kortikalen Dichte mit Veränderungen in den Aktivierungsmustern (Haier, Karama et al. 2009).

Eine einfache Erklärung des Abstands der morphologischen Veränderung und der Veränderung in der neuronalen Aktivität ist, dass die morphologischen Veränderungen durch einen Teil des Lerntrainings ausgelöst wurde, die nicht einen deutlichen Anteil in der Aufgabe während der BOLD-Messung darstellte. Das schriftliche Protokollieren der nach den Morse-Signalen erkannten Buchstaben war kein Teil des im Scanner verwendeten fMRT-Paradigmas. Buchstabenschreiben und Buchstabenvorstellung führt zu einer Aktivierung im linksseitigen Gyrus fusiformis (James und Gauthier 2006) und zu einer hypothethischen Reorganisation in dieser Region. Dieser Teil in der Verarbeitung der Morse-Signalerkennung wurde während der Messung im Scanner im Gegensatz zur schriftlichen Bearbeitung während des Lerntrainings mental geleistet. Valkanova et al., (2014) beschrieben, dass nach den vorliegenden Studien strukturelle Veränderungen nicht in einem vergleichbaren Zeitraum zu beobachten sind wie funktionelle Veränderungen und Leistungssteigerungen. So ist nachvollziehbar, dass die Studien, die eine zeitliche oder räumliche Annäherung von strukturellen Veränderungen wie in der voxelbasierten Morphometrie zu funktionellen Veränderungen in den fMRT-Mustern zu den Ausnahmen gehören (Ilg et al., 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2010).

Nach den Erkenntnissen aus Tierversuchen (Zhao, Denk et al., 2008) sind Lernprozesse nicht linear, so dass in verschiedenen Lernphasen auch unterschiedliche neurobiologische Prozesse zu erwarten sind. Effekte eines Lerntrainings sind nicht in allen Phasen des Lernens gleichartig. In der frühen Lernphase mit steilerem Anstieg einer Leistungssteigerung fand sich keine erhöhte Zellproliferation. In der späten Phase eines Lerntrainings, bei der ein Leistungsanstieg nicht mehr sichtbar war, stieg die neuronale Zellproliferation an bei verminderter Überleben der in der frühen Lernphase neu gebildeten Neuronen. Eine Kongruenz von fMRT-Mustern und morphologischen Mustern ist demnach als eine Ausnahme zu betrachten. Eine Annäherung der Aktivierungsmuster an die

Volumenveränderungen kann so schon als eine multimodale Messung von Neuroplastizität durch fMRT- und VBM-Messungen bewertet werden.

Eine bekannte Hürde in der Messung von Veränderungen durch Lernprozesse ist, dass die Messung regionaler neuronaler Aktivität lediglich auf der Differenzierung zwischen einer Aktivierungsbedingung und einer Kontrollbedingung beruht. Nach vorherigen Lernstudien zeigte sich, dass die Autoren auch andere oder zusätzliche Erklärungen als synaptische Reorganisation wie Angiogenese oder kapilläre Veränderungen vermuten (Ilg et al. 2008).

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass für einen längeren Zeitraum die Veränderungen in kortikalen Aktivierungen und die durch das Lerntraining erworbene Leistungsfähigkeit nachweisbar sind. Die Ergebnisse sind besonders unter den Umständen zu bewerten, dass vor dem Lerntraining die Fähigkeit nicht vorhanden war. Durch das Lerntraining wurde nicht eine rudimentär vorhandene Fähigkeit in ihrer Leistungsausprägung gesteigert, wie es in vielen Studien zu Veränderungen durch Lernen zu finden ist. Vor dem Lerntraining war lediglich als Ausgangsniveau die Kenntnis der Morse-Signale zweier Buchstaben vorhanden, um in der ersten Messung eine Ausgangsleistung erheben zu können, in dem aus den 120 Sätzen von Morse-Signalen vierzig SOS-Signale von den 80 Sätzen von Morse-Signalen ohne SOS-Bedeutung unterschieden werden sollten.

Dieses Studiendesign erlaubte einerseits eine Messung der Ausgangsleistung in einer sehr anspruchsvollen Aufgabe, die für Vergleiche mit den nachfolgenden Messungen eine sehr günstige Sensitivität bietet. Andererseits ist die Aussagekraft der Veränderungen durch dieses Lernparadigma deutlich höher als die Aussagekraft anderer Studien zu Veränderungen durch Lernen, weil die im Lerntraining erworbene Fähigkeit zur Entschlüsselung der Morse-Signale einen für die Lernprobanden komplett neuen Inhalt darstellt. Dieser Neuigkeitswert ist in kaum einer vorhergehenden Studie zu Veränderungen durch Lernen vorhanden. In der größten Anzahl der Studien zu Veränderungen durch Lernen werden Fähigkeiten trainiert, die in schwachen Ausprägungen schon vor dem Lerntraining vorhanden waren.

Damit ist durch das in dieser Studie verwendete Lernparadigma eine echte Neuroplastizität (Kelly & Garavan, 2005) zu erwarten. Zu diesem Effekt einer Steigerung der durch das Lerntraining erworbenen Fähigkeit von einer vor dem Training nicht vorhandenen Leistung kommt der Komplexitätsgrad des Lerntrainings hinzu, der in vorher berichteten Studien zu Veränderungen durch Lernen ebenso

kaum erreicht wird. Diese Qualität des Lernparadigmas ermöglicht die Annahme, dass durch das Lerntraining eine echte als Neuroplastizität einzustufende Veränderung von Leistungsfähigkeit und von Veränderung von Mustern kortikaler Aktivierungen ausgelöst wurde. Somit können die in dieser Studie gefundenen Aussagen über Veränderungen durch Lernen genutzt werden, um grundsätzliche Erkenntnisse und Einschätzungen zu den langfristigen Effekten neuroplastischer Vorgänge zu ziehen.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen eine Stabilität von Lerneffekten sehr komplexer Lerninhalte. Die Komplexität des Lerntrainings übersteigt bei weitem die Komplexität von Trainings von motorischen und perzeptiven Leistungen. Auch für diesen Grad von Komplexität konnte nachgewiesen werden, dass nach Beendigung dieses Lerntrainings mit einem Abstand von mehreren Monaten Leistungen und kortikale Veränderungen weiterhin zur Verfügung bestehen blieben. Die Dauerhaftigkeit der neu erlernten Fertigkeit weist darauf hin, dass durch das Lerntraining eine echte neuronale Plastizität bewirkt wurde. Eine reine Beschleunigung einer einfacheren, schon vor einem Training rudimentär vorhandenen Fertigkeit würde eine weniger hohe Stabilität aufweisen, weil keine Reorganisation, sondern strukturelle Veränderungen durch das Training ausgelöst würde (Kelly & Garavan, 2005).

Da der Grad der Komplexität des Lerntrainings eine hohe Ähnlichkeit mit den kognitiven Anforderungen des Alltags aufweist, können die Ergebnisse dieser Studie als ein Hinweis darauf genutzt werden, dass nach einem Lernen neuer komplexer Inhalte die nachfolgenden Veränderungen kortikaler funktioneller Organisation und kognitiver Leistungen auch ohne regelmäßige alltägliche Nutzung langfristig eine Leistungsfähigkeit stabil erhöhen können. Diese Erkenntnisse sind besonders von Belang für die Diskussion von langfristigen Effekten von Maßnahmen in der neurologischen Rehabilitation. Auch für die Bewertung des Nutzens von kognitiven Lern- und Fördermaßnahmen außerhalb neurologischer oder medizinischer Fragestellungen ist eine Kenntnis über langfristige Effekte von Lern- und Fördermaßnahmen noch nicht so allgemein verbreitet, dass diese konsequent in der Gestaltung von Fördermaßnahmen berücksichtigt werden.

Die Einschränkungen der Aussagekraft dieser Studie bestehen darin, dass über Zeiträume, die über den Abstand der Messungen hinausgehen, Aussagen nicht

einheitig möglich sind. So ist unklar, wie die Stabilität nach dem Zeitraum von fünf Monaten verlaufen kann. Da jedoch drei Lernprobanden Intervalle zwischen der zweiten und dritten Messung von deutlich mehr als dem mittleren Wert von fünf Monaten aufwiesen und dennoch mit Leistungen von 57 bis 72 richtigen Reaktionen in der dritten Messung in der Erkennung der Worte und Buchstabenkombinationen zeigten, die wenig über die Standardabweichung von 7.9 von der mittleren Anzahl richtiger Antworten von 62.8 abweicht, kann angenommen werden, dass kein schneller Abbau der neuroplastischen Veränderungen nach einem Zeitraum von fünf Monaten zu erwarten ist.

Das in dieser Studie untersuchte Paradigma beinhaltet ein Erlernen einer sprachähnlichen Fähigkeit. Die ausgewählte Fähigkeit, Buchstaben des Morse-Alphabets zu erlernen und aus präsentierten Morse-Codes ein Wort von Buchstabenkombinationen zu unterscheiden, erscheint auf den ersten Blick artifiziell mit wenig Bedeutung für alltägliche Anforderungen, entspricht aber von der Methodik der einfachen Zuordnung eines vorher bekannten sprachlichen Informationsbestandteils mit einem neuen Informationsbestandteil wie bei einem Lernen von Vokabeln oder dem Erlernen einer neuen Schrift. Eine solche Anforderung ist recht häufig im Alltag zu finden. Somit besteht eine Einschränkung, dass das hier untersuchte Lerntraining zwar einen deutlich sprachlichen Inhalt untersuchte und damit vorwiegend auf andere sprachliche Fragestellungen übertragen werden kann, jedoch lediglich eine Ähnlichkeit mit alltagsrelevanten Lernanforderungen aufweist. Eine Übertragbarkeit auf nichtsprachliche Lernanforderungen und eine Stabilität nichtsprachlicher Lerntrainings kann nicht direkt aus den Ergebnissen dieser Studie entnommen werden, bis zu einem Beweis eines gegenteiligen Effekts können die Ergebnisse dieser Studie doch als ein Anhalt auch für die Effekte neuroplastischer Veränderungen nichtsprachlicher Lerninhalte verwendet werden.

Die von Kohler, Williams, Stanton, Cameron, & Greenough (2011) beschriebenen Zeitverläufe mit mindestens sechs Monaten für eine Neurogenese und Integration neonataler Neuronen im Primatenhirn liegen weit über den Zeitverläufen, die in den meisten Lernstudien untersucht wurden.

Kohler, Williams, Stanton, Cameron, & Greenough (2011) untersuchten den Zeitverlauf der Reifung von neonatalen adulten Neuronen im Hirn von

nichtmenschlichen Primaten. Kohler et al. (2011) injizierten dem Nukleosid Thymidin analoges Bromdesoxyuridin BrdU, welches in der Zelle in der S-Phase des Zellzyklus in die neu synthetisierte replizierte DNA aufgenommen wird. Somit können neonatale adulte Neuronen von vorbestehenden Neuronen durch den Gehalt von BrdU in ihrer DNA unterschieden werden. Für eine definierte Probe ist eine Aussage möglich über die Größe von Anteilen an neonatalen adulten Neuronen im Vergleich zum Anteil vorbestehender Neuronen und über die Länge der Entwicklung neonataler adulter Neuronen. Die Autoren fanden eine im Vergleich zum Zeitverlauf von Nagern mindestens sechsfach verlängerte Dauer bis zur Reifung adulter neonataler Neuronen im Hirn nichtmenschlicher Primaten. Zur Einschätzung des Reifegrads der neonatalen adulten Neuronen wurde die Anzahl von dem für Neurone spezifischen cytoskeletalen Protein double-cortin (DCX) positiven Zellen und dendritischen Ästen gezählt. Nach 23 Wochen waren nach dieser Einschätzung des Reifegrads und nach der Messung der Anzahl von BrdU-markierten Neuronen kaum Neuronen zu finden, die ein Vollbild eines ausgereiften Neurons zeigten. Diese im Vergleich zu Nagern deutlich langsamere Reifung von Neuronen war in sämtlichen Kategorien einer Reifung von Neuronen zu finden wie in der Konzentration von Immunomarkern und in den Charakteristika struktureller Reifung. Nach Kohler et al. (2011) ist dieser deutliche Unterschied ebenso auffindbar in der Dauer der embryonalen Periode der Neurogenese. Diese beträgt demnach 100 Tage beim Menschen, 60 Tage beim Affen und sechs Tage bei Mäusen. Der Zyklus von Progenitorzellen von nichtmenschlichen Primaten ist zwei- bis fünfmalig verlängert im Vergleich zum Zyklus der embryonalen Phase der Neurogenese bei Nagern. Kohler et al. (2011) sehen darin eine eindeutigen Hinweis darauf, dass dieser Unterschied in der embryonischen Neurogenese zwischen Nagern und nichtmenschlichen Primaten sich in dem Unterschied der Zeitverläufe in der adulten Neurogenese zwischen Nagern und nichtmenschlichen Primaten wiederholt.

Kohler et al. (2011) führen weiter aus, dass der Unterschied einer Verlängerung der Reifung adulter neonataler Neuronen um ein sechsfaches Maß vermuten lässt, dass die Abläufe im menschlichen Hirn noch länger als sechs Monate beanspruchen. Diese Annahme würde die Gültigkeit einiger Theorien über menschliche adulte Neurogenese relativieren. Bisher wurden Analogien zwischen menschlicher adulter Neurogenese, deren Zeitverlauf und dem Zeitverlauf eines Beginns einer antidepressiven Wirkung nach Beginn einer Einnahme von

Serotoninwiederaufnahmehemmern als Hinweis auf die Wirkung der Serotoninwiederaufnahmehemmer auf die adulte Neurogenese und eine darauf folgende Abnahme einer depressiven Symptomatik als Folge einer durch adulte Neurogenese neu ermöglichten Handlungskompetenz gesehen. Diese Annahme wird durch diese Einschätzung der Zeitverläufe adulter Neurogenese im menschlichen Gehirn unplausibel.

Damit ist eine Erklärung zu neuroplastischen Entwicklungen nach Lerntrainings durch eine adulte Neurogenese nicht wahrscheinlich. Lediglich neuroplastische Veränderungen in Studien mit Messintervallen von über einem Jahr sind demnach mit dem zeitlichen Verlauf der menschlichen adulten Neurogenese vereinbar. Die neuroplastischen Effekte sämtlicher Studien mit Messintervallen von sechs Monaten oder weniger wären auf andere strukturelle Veränderungen zurückzuführen. Diese anderen strukturellen Veränderungen wären nach Paus (2010) und DeBello (2008) synaptische Anpassungen und Effekte, wie sie in Studien zu glialen Veränderungen beschrieben wurden (Fields et al., 2014; Morris, Clark, Zinn, & Vissel, 2013; Tremblay & Majewska, 2011). Die Effekte wurden auch in sehr kurzen Messintervallen gefunden. Da auch in Studien mit Messintervallen unterhalb des Abstands von sechs Monaten signifikante Leistungssteigerungen auffindbar waren, ist demnach eine durch Neuroplastizität ausgelöste signifikante Leistungssteigerung auch ohne eine adulte Neurogenese vorstellbar, nach Veränderungen außerhalb der adulten Neurogenese möglich durch andere strukturelle Adaptation. Die in Lernstudien gefundenen durch Lerntrainings von einer Dauer von unter einem Jahr ausgelösten signifikanten Veränderungen in der Morphologie bilden nach der Einschätzung des Zeitverlaufs der adulten neuronalen Neurogenese durch Kohler et al. (2011) keine Neurogenese ab.

Die Zeitabstände, die sich durch das Erlernen des Morse-Alphabets ergaben, liegen im Mittel unter dem Zeitraum von sechs Monaten, so dass für diese Art des Lernens und für die Veränderungen in Aktivierungsmustern und Morphometrie ebenso wie für die meisten Lernstudien keine Effekte einer Neurogenese als Erklärung plausibel wären. Da bislang für das menschliche Hirn lediglich in der subgranalären Zone des Gyrus dentatus eine Neurogenese mit einer signifikanten Integration nachgewiesen wurde (Spalding et al., 2013), wären demnach auch nur Veränderungen, ob morphologisch oder in Veränderungen von Aktivierungsmustern, in dieser Region um den Gyrus dentatus mit einer Veränderung durch eine adulte Neurogenese vereinbar. So weisen sowohl die Vergleiche der Zeitverläufe auf eine andere Grundlage der

Veränderungen als Neurogenese hin wie auch die Befunde, dass Regionen außerhalb des Hippocampus eine morphologische Veränderung oder eine Veränderung von Aktivierungsmustern nach einem Lerntraining aufweisen. Eine adulte Neurogenese im menschlichen Gehirn in Regionen außerhalb des Hippocampus ist bislang nicht beschrieben worden.

Gut belegt sind die Veränderungen nach Lerninterventionen in der synaptischen Anpassung von neuronalen Netzwerken. Die Anpassung durch Elimination und Bildung von Synapsen ist als ein Prozess beschrieben worden, der einen wesentlich schnelleren Zeitablauf als die der Neurogenese aufweist. Die Zeitabläufe entsprechen den Zeitabläufen der meisten Lernstudien. Damit ist diese synaptische Anpassung eine wesentlich wahrscheinlichere Erklärung für die Steigerungen der Leistungsfähigkeit, der Veränderungen in den Aktivierungsmustern und den morphologischen Veränderungen nach Lerntrainingsmaßnahmen. Das Modell für mikrostrukturelle Mechanismen der Neuroplastizität von DeBello (2008) beschreibt einen Vorgang einer synaptischen Neuanordnung (clustering). Paus (2010) interpretiert Erkenntnisse aus Tierversuchen zu Veränderungen in der weißen Substanz auf die Verteilung dieser Veränderungen im menschlichen Gehirn zwischen Effekten im Myelin und in Axonen und kommt zu dem Schluss, dass Veränderungen in Axonen und Myelin für Wachstum in weißer Substanz verantwortlich sind. Diese Modelle stehen im Einklang mit den Erkenntnissen der zeitlichen Verläufe von neuroplastischen Veränderungen durch Lernen und den zeitlichen Verläufen dieser strukturellen Anpassungen.

Der Zusammenhang von Lernintervention, Leistungssteigerung und Veränderungen von Aktivierungsmustern oder kortikalen Strukturen können als Neuroplastizität verstanden werden, auch wenn eine adulte Neurogenese als Erklärung für die Veränderungen nicht wahrscheinlich ist, sondern synaptische oder dendritische Anpassungen eine wahrscheinliche Erklärung sind. Somit kann als Grundlage von echter Neuroplastizität nach Erwerb neuer Fertigkeiten synaptische und dendritische Veränderungen vermutet werden.

Lediglich für Studien mit Lerntrainings von mindestens einem Jahr Dauer kann eine Veränderung durch adulte Neurogenese angenommen werden, jedoch nur für Lerntrainings, nach denen hippocampale Veränderungen nachgewiesen werden

konnten. Da bislang keine Nachweise von adulter Neurogenese in Regionen außerhalb des Hippocampus gefunden wurden, können solche Veränderungen von Aktivierungsmustern oder von kortikaler Struktur nicht durch adulte Neurogenese im menschlichen Gehirn erklärt werden. Die im Tierversuch nachgewiesene adulte Neurogenese im Bulbus olfactorius konnte im menschlichen Hirn nicht nachgewiesen werden (Bergmann et al., 2012). So können nach Lerntrainings gemessene Veränderungen von Aktivierungsmustern und kortikalen Strukturen in dem Bulbus olfactorius benachbarten Regionen nicht mit adulter Neurogenese erklärt werden.

Bemerkenswert ist, dass die Vorgänge einer synaptischen Veränderung zwar in sehr kurzer Zeit als Reaktion auf Anforderungen an kognitive Leistungen sich an neue Leistungsanforderungen anpassen können, aber die rasch aufgebauten Veränderungen nach den Studien zur Stabilität von Veränderungen nach Lerntrainings eine messbare Stabilität aufweisen. Die Geschwindigkeit des zeitlichen Verlaufs von Neuroplastizität ist demnach schnell in dem Erwerb einer gesteigerten Leistungsfähigkeit, aber langsamer in dem Verlust dieser erworbenen neuen Fertigkeit. Dieser zeitliche Verlauf ist belegt durch die Ergebnisse der Untersuchung zum Erlernen den Morse-Alphabets und der Beständigkeit dieser Fertigkeit nach Beendigung des Lerntrainings. Danach zeigte sich nach einem dem Abstand zwischen ersten und der zweiten Messung angepassten Zeitraum zwischen der zweiten und der dritten Messung, dass in dem Zeitraum, der benötigt wurde, um eine komplett neue Fertigkeit zu erwerben, kein vollständiger Verlust dieser Fertigkeit zu erwarten ist. Nach der dritten Messung war die Leistungsfähigkeit in der Erkennung der Morse-Signale der Leistungsfähigkeit der zweiten Messung wesentlich ähnlicher als der Leistungsfähigkeit in der ersten Messung. Nach den Erkenntnissen aus der Geschwindigkeit neuroplastischer Effekte durch synaptische Anpassung wäre zu erwarten gewesen, dass in einem dem Wissenserwerb angepasste Geschwindigkeit auch eine Rückentwicklung der Grundlagen dieser neuen Fertigkeit gemessen werden würde. Danach wäre eine größere Ähnlichkeit der Leistungsfähigkeit, der Aktivierungsmuster und der Verläufe der morphologischen Veränderungen der dritten Messung zu der ersten Messung zu erwarten gewesen. Da diese Annäherung an den Zustand vor dem Lerntraining nicht gefunden wurde, erscheinen die Gradienten von Veränderungen in der Leistungsfähigkeit, in Aktivierungsmustern und in den morphologischen Veränderungen während des Lerntrainings wesentlich steiler zu sein als der Abfall der Gradienten einer rückbildenden Veränderung der Leistungsfähigkeit, der Aktivierungsmuster und der morphologischen Veränderungen

nach Beendigung des Lerntrainings. Konsequenterweiser würde nach dieser Erkenntnis bei jedem Lerntraining, welches eine ausreichende Komplexität zur Induzierung neuroplastischer Vorgänge aufweist, auch nach Beendigung eines Lerntrainings jeweils in einem Nettovergleich ein Gewinn von Fertigkeiten resultieren, auch wenn diese nicht mehr aktuell genutzt und regelmäßig abgerufen würden. Würde ein Mensch kontinuierlich eine Lernintervention nach Abschluss einer vorhergehenden Lernintervention beginnen über einen langfristigen Zeitraum, kann eine maximal mögliche Nutzung der neuroplastischen Möglichkeiten des menschlichen Hirns und ein maximal möglicher Nettozuwinn an Fertigkeiten angenommen werden. Nach jedem Lerntraining würde eine Rückentwicklung signifikant langsamer sein als ein Erwerb einer neuen Fertigkeit, so dass eine maximal mögliche Zahl von Fertigkeiten resultieren würde, ohne dass ein kompletter Verlust erwartet werden müsste. In einem gesunden Hirn wäre durch eine kontinuierliche Reihung von Lerntrainings eine echte Nutzung der Fähigkeiten von Prozessen des Erwerbs von Wissen und Fertigkeiten der physiologischen Kapazität angemessen. Damit erscheint das Prinzip des lebenslangen Lernens zum beständigen Erhalt der geistigen Flexibilität bestätigt. Für Patienten nach neurologischen Erkrankungen würde mit Einschränkungen in der maximalen Ausprägung eines Nettozuwinns dieses Prinzip ebenso gelten, solange noch eine ausreichende hippocampale Leistungsfähigkeit zur langfristigen Konsolidierung einer Fertigkeit nach dieser neurologischen Erkrankung bestehen würde.

#### Anmerkungen:

Die Messung und Auswertung der VBM-Daten wurde mit Hilfe und Zusammenarbeit mit Dr. Tobias Schmidt-Wilcke durchgeführt.

Die Messung und Auswertung der fMRT-Daten wurde mit Hilfe und Zusammenarbeit mit Dr. Katharina Rosengarth durchgeführt. Beiden wird auf diesem Wege herzlich gedankt. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Mark W. Greenlee für die Ermöglichung des Projekts und die Unterstützung bei der Durchführung und dem Abschluss des Projekts sowie für die Unterstützung bei der Abfassung der Dissertation. Der gleiche Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Ulrich Bogdahn für die kontinuierliche Motivation und die Unterstützung des Projekts.

## 8. Literaturverzeichnis

- Ackermann, H., Mathiak, K., & Riecker, A. (2007). The contribution of the cerebellum to speech production and speech perception: clinical and functional imaging data. *Cerebellum*, 6(3), 202-213.
- Ackermann, H. (2008). Cerebellar contributions to speech production and speech perception: psycholinguistic and neurobiological perspectives. *Trends Neurosci*, 31(6), 265-272.
- Altman, J. (1962). Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*, 135(3509), 1127-1128.
- Ambrogini, P., Orsini, L., Mancini, C., Ferri, P., Ciaroni, S., & Cuppini, R. (2004). Learning may reduce neurogenesis in adult rat dentate gyrus. *Neurosci Lett*, 359(1-2)
- Arima, T., Y. Yanagi, et al. (2011). Corticomotor plasticity induced by tongue-task training in humans: a longitudinal fMRI study. *Exp Brain Res* 212(2): 199-212.
- Baddeley, A. (2003). Working memory and language: an overview. *J Commun Disord* 36(3): 189-208.
- Baumann, O., Borra, R. J., Bower, J. M., Cullen, K. E., Habas, C., Ivry, R. B., . . . Sokolov, A. A. (2015). Consensus paper: the role of the cerebellum in perceptual processes. *Cerebellum*, 14(2), 197-220.
- Bergmann, O., Liebl, J., Bernard, S., Alkass, K., Yeung, M. S., Steier, P., . . . Friesen, J. (2012). The age of olfactory bulb neurons in humans. *Neuron*, 74(4), 634-639.
- Bezzola, L., S. Merillat, et al. (2011). Training-induced neural plasticity in golf novices. *J Neurosci* 31(35): 12444-12448.
- Bjorklund, A., Dunnett, S. B., Brundin, P., Stoessl, A. J., Freed, C. R., Breeze, R. E., . . . Barker, R. (2003). Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2(7), 437-445
- Blumenfeld-Katzir, T., O. Pasternak, et al. (2011). Diffusion MRI of structural brain plasticity induced by a learning and memory task. *PLoS One* 6(6): e20678.
- Boehringer, A., K. Macher, et al. (2012). Cerebellar transcranial direct current stimulation modulates verbal working memory. *Brain Stimul*. 2013 Jul;6(4):649-53
- Booth, J. R., Burman, D. D., Meyer, J. R., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., & Mesulam, M. M. (2004). Development of brain mechanisms for processing orthographic and phonologic representations. *J Cogn Neurosci*, 16(7), 1234-1249.

- Bostan, A. C., R. P. Dum, et al. (2013). Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends Cogn Sci* 17(5): 241-254.
- Boyke, J., J. Driemeyer, et al. (2008). Training-induced brain structure changes in the elderly. *J Neurosci* 28(28): 7031-7035.
- Buckner, R. L. (2013). The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. [Neuron, 80(3), 807-815].
- Carreiras, M., J. Lopez, et al. (2005). Linguistic perception: neural processing of a whistled language. *Nature* 433(7021): 31-32.
- Cohen, L., A. Jobert, et al. (2004). Distinct unimodal and multimodal regions for word processing in the left temporal cortex. *Neuroimage* 23(4): 1256-1270.
- Cohen, L., O. Martinaud, et al. (2003). Visual word recognition in the left and right hemispheres: anatomical and functional correlates of peripheral alexias. *Cereb Cortex* 13(12): 1313-1333.
- Cone, N. E., D. D. Burman, et al. (2008). Developmental changes in brain regions involved in phonological and orthographic processing during spoken language processing. *Neuroimage* 41(2): 623-635.
- Daselaar, S. M., S. E. Prince, et al. (2009). Posterior midline and ventral parietal activity is associated with retrieval success and encoding failure. *Front Hum Neurosci* 3: 13.
- Debas, K., J. Carrier, et al. (2010). Brain plasticity related to the consolidation of motor sequence learning and motor adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(41): 17839-17844.
- DeBello, W. M. (2008). Micro-rewiring as a substrate for learning. *Trends Neurosci* 31(11): 577-584.
- Dehaene, S., H. G. Le Clec, et al. (2002). The visual word form area: a prelexical representation of visual words in the fusiform gyrus. *Neuroreport* 13(3): 321-325.
- Dehaene-Lambertz, G., Pallier, C., Serniclaes, W., Sprenger-Charolles, L., Jobert, A., & Dehaene, S. (2005). Neural correlates of switching from auditory to speech perception. *Neuroimage*, 24(1), 21-33.
- De Smet, H. J., P. Paquier, et al. (2013). The cerebellum: its role in language and related cognitive and affective functions. *Brain Lang* 127(3): 334-342.
- Draganski, B., C. Gaser, et al. (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 427(6972): 311-312.
- Draganski, B., C. Gaser, et al. (2006). Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci* 26(23): 6314-6317.

Duffau, H., L. Capelle, et al. (2003). Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(7): 901-907.

Engvig, A., A. M. Fjell, et al. (2010). Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *Neuroimage* 52(4): 1667-1676.

Erickson, K. I., S. J. Colcombe, et al. (2007). Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiol Aging* 28(2): 272-283.

Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*, 4(11), 1313-1317.

Fields, R. D., Araque, A., Johansen-Berg, H., Lim, S. S., Lynch, G., Nave, K. A., . . . Wake, H. (2014). Glial Biology in Learning and Cognition. *Neuroscientist*.

Flowers, D. L., K. Jones, et al. (2004). Attention to single letters activates left extrastriate cortex. *Neuroimage* 21(3): 829-839.

Frank, S. M., Reavis, E. A., Tse, P. U., & Greenlee, M. W. (2014). Neural mechanisms of feature conjunction learning: enduring changes in occipital cortex after a week of training.

Friston, K.J., Holmes, A.P., et al., 1995. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage* 2 (1): 45–53.

Gaab, N., C. Gaser, et al. (2003). Functional anatomy of pitch memory--an fMRT study with sparse temporal sampling. *Neuroimage* 19(4): 1417-1426.

Ge, S., K. A. Sailor, et al. (2008). Synaptic integration and plasticity of new neurons in the adult hippocampus. *J Physiol* 586(16): 3759-3765.

Greenlee, M. W. (2014). The neuronal base of perceptual learning and skill acquisition. . In S. B. e. al. (Ed.), *International Handbook of Research in Professional Learning*. (pp. 3-5-336). Dordrecht: Springer.

Gruart, A., Sanchez-Campusano, R., Fernandez-Guizan, A., & Delgado-Garcia, J. M. (2014). A Differential and Timed Contribution of Identified Hippocampal Synapses to Associative Learning in Mice. *Cereb Cortex*.

Groussard, M., R. La Joie, et al. (2010). When music and long-term memory interact: effects of musical expertise on functional and structural plasticity in the hippocampus. *PLoS One* 5(10).

Haier, R. J., S. Karama, et al. (2009). MRI assessment of cortical thickness and functional activity changes in adolescent girls following three months of practice on a visual-spatial task. *BMC Res Notes* 2: 174.

Hayasaka, S., K. L. Phan, et al. (2004). Nonstationary cluster-size inference with random field and permutation methods. *Neuroimage* 22(2): 676-687.

- Hempel, A., F. L. Giesel, et al. (2004). Plasticity of cortical activation related to working memory during training. *Am J Psychiatry* 161(4): 745-747.
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley and Sons.
- Herdener, M., F. Esposito, et al. (2010). Musical training induces functional plasticity in human hippocampus. *J Neurosci* 30(4): 1377-1384.
- Hickok, G., Buchsbaum, B., Humphries, C., & Muftuler, T. (2003). Auditory-motor interaction revealed by fMRI: speech, music, and working memory in area Spt. *J Cogn Neurosci*, 15(5), 673-682.
- Hickok, G. and D. Poeppel (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition* 92(1-2): 67-99.
- Hickok, G. and D. Poeppel (2007). The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci* 8(5): 393-402.
- Hlustik, P., A. Solodkin, et al. (2004). Cortical plasticity during three-week motor skill learning. *J Clin Neurophysiol* 21(3): 180-191.
- Hodzic, A., R. Veit, et al. (2004). Improvement and decline in tactile discrimination behavior after cortical plasticity induced by passive tactile coactivation. *J Neurosci* 24(2): 442-446.
- Huijbers, W., C. M. Pennartz, et al. (2010). Dissociating the "retrieval success" regions of the brain: effects of retrieval delay. *Neuropsychologia* 48(2): 491-497.
- Ilg, R., A. M. Wohlschlager, et al. (2008). Gray matter increase induced by practice correlates with task-specific activation: a combined functional and morphometric magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 28(16): 4210-4215.
- Ino, T., R. Nakai, et al. (2011). Brain activation during autobiographical memory retrieval with special reference to default mode network. *Open Neuroimag J* 5: 14-23.
- Jancke, L., N. Gaab, et al. (2001). Short-term functional plasticity in the human auditory cortex: an fMRT study. *Brain Res Cogn Brain Res* 12(3): 479-485.
- James, K. H. and I. Gauthier (2006). Letter processing automatically recruits a sensory-motor brain network. *Neuropsychologia* 44(14): 2937-2949.
- Jednorog, K., Bola, L., Mostowski, P., Szwed, M., Boguszewski, P. M., Marchewka, A., & Rutkowski, P. (2015). Three-dimensional grammar in the brain: Dissociating the neural correlates of natural sign language and manually coded spoken language. *Neuropsychologia*.
- Jin, X. (2016). The role of neurogenesis during development and in the adult brain. Review. *Eur J Neurosci* 1-9.

- Jonides, J. (2004). How does practice makes perfect? *Nat Neurosci* 7(1): 10-11.
- Karahanoglu, F. I., & Van De Ville, D. (2015). Transient brain activity disentangles fMRI resting-state dynamics in terms of spatially and temporally overlapping networks. *Nat Commun*, 6, 7751.
- Karni, A., G. Meyer, et al. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377(6545): 155-158.
- Kassubek, J., Schmidtke, K., Kimmig, H., Lucking, C. H., & Greenlee, M. W. (2001). Changes in cortical activation during mirror reading before and after training: an fMRI study of procedural learning. *Brain Res Cogn Brain Res*, 10(3), 207-217.
- Kelly, A. M. and H. Garavan (2005). Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice. *Cereb Cortex* 15(8): 1089-1102.
- Kohler, S. J., Williams, N. I., Stanton, G. B., Cameron, J. L., & Greenough, W. T. (2011). Maturation time of new granule cells in the dentate gyrus of adult macaque monkeys exceeds six months. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(25), 10326-10331
- Konoike, N., Kotozaki, Y., Miyachi, S., Miyauchi, C. M., Yomogida, Y., Akimoto, Y., . . . Nakamura, K. (2012). Rhythm information represented in the fronto-parieto-cerebellar motor system. *Neuroimage*, 63(1), 328-338.
- Kourtzi, Z., L. R. Betts, et al. (2005). Distributed neural plasticity for shape learning in the human visual cortex. *PLoS Biol* 3(7): e204.
- Kwon, Y. J., J. K. Lee, et al. (2009). Changes in brain activation induced by the training of hypothesis generation skills: an fMRI study. *Brain Cogn* 69(2): 391-397.
- Lee, B., J. Y. Park, et al. (2010). White matter neuroplastic changes in long-term trained players of the game of "Baduk (GO): a voxel-based diffusion-tensor imaging study. *Neuroimage* 52(1): 9-19.
- Leech, R., L. L. Holt, et al. (2009). Expertise with artificial nonspeech sounds recruits speech-sensitive cortical regions. *J Neurosci* 29(16): 5234-5239.
- Li, W., E. Luxenberg, et al. (2006). Learning to smell the roses: experience-dependent neural plasticity in human piriform and orbitofrontal cortices. *Neuron* 52(6): 1097-1108.
- Liepert, J., I. Uhde, et al. (2001). Motor cortex plasticity during forced-use therapy in stroke patients: a preliminary study. *J Neurol* 248(4): 315-321.
- Lundstrom, B. N., Petersson, K. M., Andersson, J., Johansson, M., Fransson, P., & Ingvar, M. (2003). Isolating the retrieval of imagined pictures during episodic

memory: activation of the left precuneus and left prefrontal cortex. *Neuroimage*, 20(4), 1934-1943.

Ma, DK., Bonaguidi, MA., Ming, G., Song, H. (2009). Adult neural stem cells in the mammalian central nervous system. *Cell Res*, 19(6), 672-682.

Magal, A. (2013). A hypothetical universal model of cerebellar function: reconsideration of the current dogma. *Cerebellum*, 12(5), 758-772.

Maier, J., N. V. Hartvig, et al. (2004). Reading with the ears. *Neurosci Lett* 364(3), 185-188.

Ming, G. L., & Song, H. (2011). Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*, 70(4), 687-702.

Naumer, M. J., O. Doehrmann, et al. (2009). Cortical plasticity of audio-visual object representations. *Cereb Cortex* 19(7): 1641-1653.

Nishio, T. (2009). Axonal regeneration and neural network reconstruction in mammalian CNS. *J Neurol* 256 Suppl 3: 306-309.

Nissant, A., & Pallotto, M. (2011). Integration and maturation of newborn neurons in the adult olfactory bulb--from synapses to function. *Eur J Neurosci*, 33(6), 1069-1077.

Pajonk, F. G., T. Wobrock, et al. (2010). Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67(2): 133-143.

Paus, T. (2010). Growth of white matter in the adolescent brain: myelin or axon? *Brain Cogn* 72(1): 26-35.

Peretto, P., & Bonfanti, L. (2015). Adult neurogenesis 20 years later: physiological function vs. brain repair. *Front Neurosci*, 9, 71.

Peschanski, M., Bachoud-Levi, A. C., & Hantraye, P. (2004). Integrating fetal neural transplants into a therapeutic strategy: the example of Huntington's disease. *Brain*, 127(Pt 6), 1219-1228.

Poldrack, R. A., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1998). The neural basis of visual skill learning: an fMRI study of mirror reading. *Cereb Cortex*, 8(1), 1-10.

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

Poldrack, R. A. (2002). Neural systems for perceptual skill learning. [Review]. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 1(1), 76-83.

Price, C. J. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat*, 197 Pt 3, 335-359.

Richardson, F. M., & Price, C. J. (2009). Structural MRI studies of language function in the undamaged brain. [Review]. *Brain Struct Funct*, 213(6)

- Richter, M., W. H. Miltner, et al. (2008). Association between therapy outcome and right-hemispheric activation in chronic aphasia. *Brain* 131(Pt 5): 1391-1401.
- Rioult-Pedotti, M. S., D. Friedman, et al. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 290(5491): 533-536.
- Rosenberg, K., R. Liebling, et al. (2008). Language related reorganization in adult brain with slow growing glioma: fMRI prospective case-study. *Neurocase* 14(6): 465-473.
- Rosengarth, K., Keck, I., Brandl-Ruhle, S., Frolo, J., Hufendiek, K., Greenlee, M. W., & Plank, T. (2013). Functional and structural brain modifications induced by oculomotor training in patients with age-related macular degeneration. *Front Psychol*, 4, 428.
- Sacco, K., F. Cauda, et al. (2009). Reorganization and enhanced functional connectivity of motor areas in repetitive ankle movements after training in locomotor attention. *Brain Res* 1297: 124-134.
- Sadigh-Eteghad, S., Majdi, A., Farhoudi, M., Talebi, M., & Mahmoudi, J. (2014). Different patterns of brain activation in normal aging and Alzheimer's disease from cognitive sight: meta analysis using activation likelihood estimation. [Meta-Analysis]. *J Neurol Sci*, 343(1-2), 159-166.
- Schinazi, V. R., Nardi, D., Newcombe, N. S., Shipley, T. F., & Epstein, R. A. (2013). Hippocampal size predicts rapid learning of a cognitive map in humans. *Hippocampus*, 23(6), 515-528.
- Schlaug, G., S. Marchina, et al. (2009). Evidence for plasticity in white-matter tracts of patients with chronic Broca's aphasia undergoing intense intonation-based speech therapy. *Ann N Y Acad Sci* 1169: 385-394.
- Schlegel, A. A., J. J. Rudelson, et al. (2012). White matter structure changes as adults learn a second language. *J Cogn Neurosci* 24(8): 1664-1670.
- Schmidt-Wilcke, T., Rosengarth, K., Luerding, R., Bogdahn, U., & Greenlee, M. W. (2010). Distinct patterns of functional and structural neuroplasticity associated with learning Morse code. *Neuroimage*, 51(3), 1234-1241.
- Scholz, J., M. C. Klein, et al. (2009). Training induces changes in white-matter architecture. *Nat Neurosci* 12(11): 1370-1371.
- Schwarz, S. C., & Schwarz, J. (2010). Translation of stem cell therapy for neurological diseases. *Transl Res*, 156(3), 155-160.
- Sestieri, C., M. Corbetta, et al. (2011). Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the default mode network: functional and topographic analyses. *J Neurosci* 31(12): 4407-4420.
- Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., . . . Friesen, J. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 153(6), 1219-1227

Strick, P. L., R. P. Dum, et al. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci* 32: 413-434.

Taubert, M., G. Lohmann, et al. (2011). Long-term effects of motor training on resting-state networks and underlying brain structure. *Neuroimage* 57(4): 1492-1498.

Taupin, P., & Gage, F. H. (2002). Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. . *J Neurosci Res*, 69(6), 745-749.

Taupin, P. (2005). Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system: functionality and potential clinical interest. *Med Sci Monit* 11(7): RA247-252.

Thomas, C., & Baker, C. I. (2013). Teaching an adult brain new tricks: a critical review of evidence for training-dependent structural plasticity in humans. *Neuroimage*, 73, 225-236.

Tomlinson, S. P., Davis, N. J., Morgan, H. M., & Bracewell, R. M. (2013). Cerebellar Contributions to Verbal Working Memory. *Cerebellum*. doi: 10.1007/s12311-013-0542-3

Trachtenberg, J. T., B. E. Chen, et al. (2002). Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature* 420(6917): 788-794.

Tremblay, M. E., & Majewska, A. K. (2011). A role for microglia in synaptic plasticity? *Commun Integr Biol*, 4(2), 220-222.

Ungerleider, L. G., J. Doyon, et al. (2002). Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol Learn Mem* 78(3): 553-564.

Valkanova, V., Eguia Rodriguez, R., & Ebmeier, K. P. (2014). Mind over matter - what do we know about neuroplasticity in adults? *Int Psychogeriatr*, 1-19

Vatansever, D., D. K. Menon, et al. (2015). Default mode network connectivity during task execution. *Neuroimage*.

Vogt, B. A., & Laureys, S. (2005). Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res*, 150, 205-217.

Watanabe, T., J. E. Nanez, et al. (2001). Perceptual learning without perception. *Nature* 413(6858): 844-848.

Xue, G., C. Chen, et al. (2006). Language experience shapes fusiform activation when processing a logographic artificial language: an fMRI training study. *Neuroimage* 31(3): 1315-1326.

Yau, S. Y., & So, K. F. (2014). Adult neurogenesis and dendritic remodeling in hippocampal plasticity: which one is more important? *Cell Transplant*.

Yotsumoto, Y., T. Watanabe, et al. (2008). Different dynamics of performance and brain activation in the time course of perceptual learning. *Neuron* 57(6): 827-833.

Zhang, J. and Z. Kourtzi (2010). Learning-dependent plasticity with and without training in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(30): 13503-13508.

Zhao, C., W. Deng, et al. (2008). Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 132(4): 645-660.

## 9. Anhang

### 9.1 supplementäre Abbildungen Anhang 1

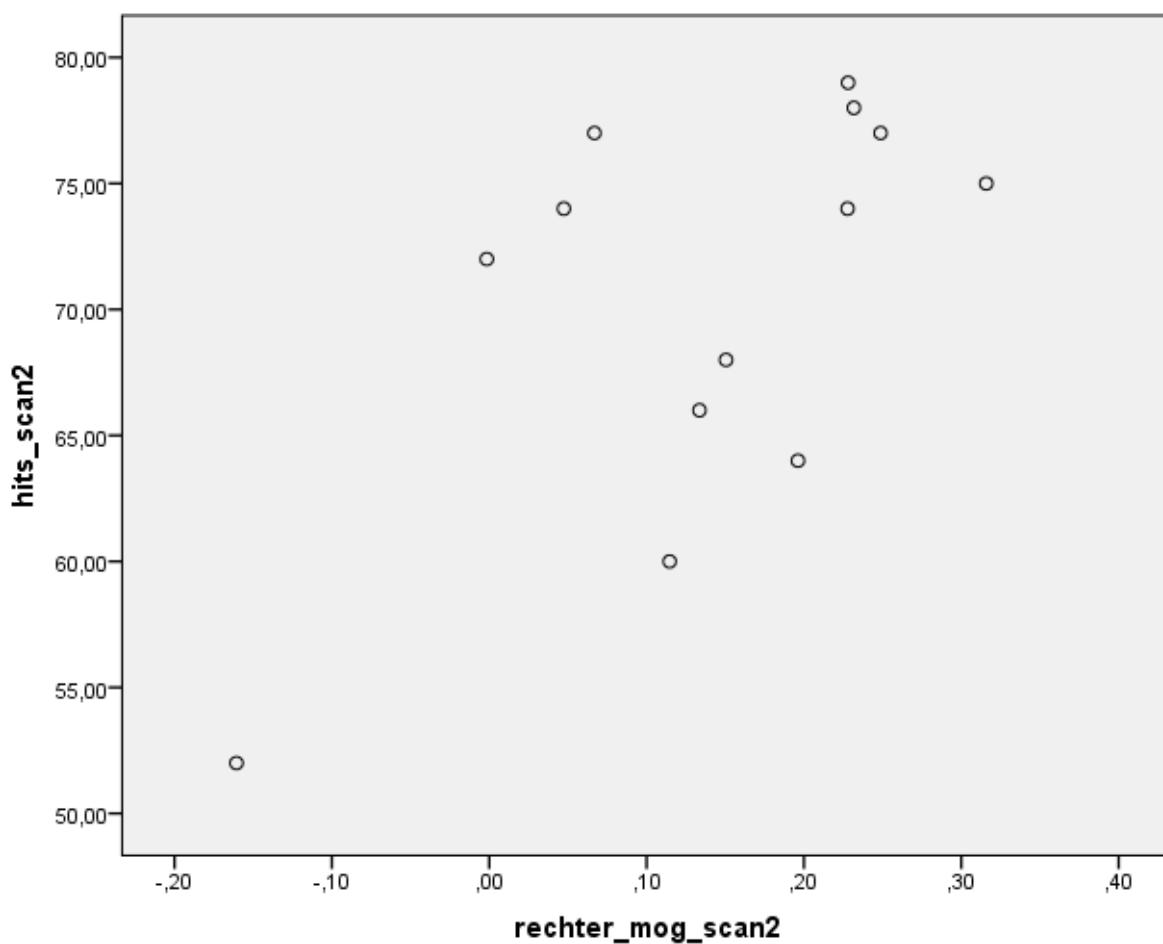


Abb. S1

Die Veränderung der fMRT-Aktivierung im rechten mesialen occipitalen Gyrus der zweiten Messung korrelierte positiv mit der Leistung in der zweiten Messung ( $r=0.624$ ,  $p=0.023$ ).

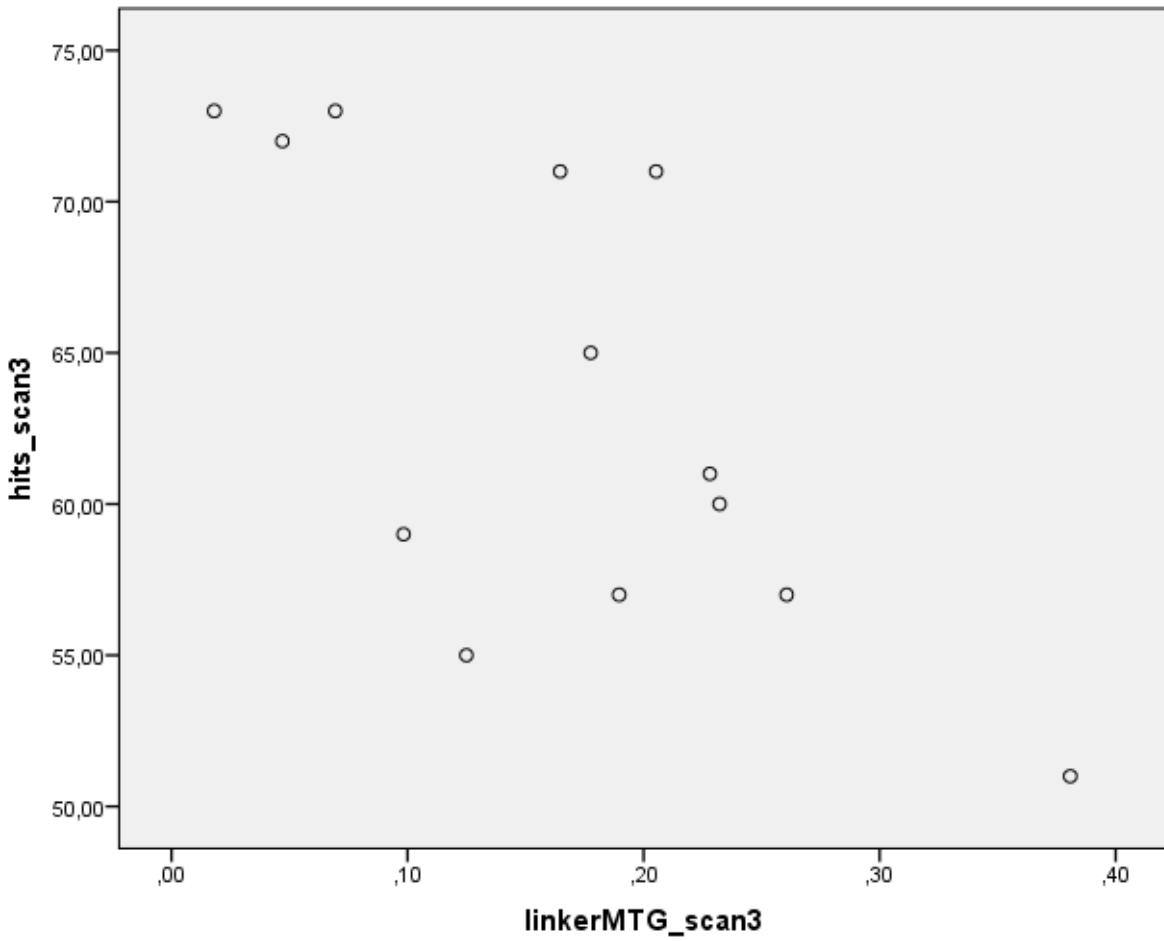


Abb. S2

Die Leistung in der dritten Messung korrelierte negativ mit der Veränderung im linksseitigen mesialen temporalen Gyrus ( $r=-0.678$ ,  $p=0.011$ ).

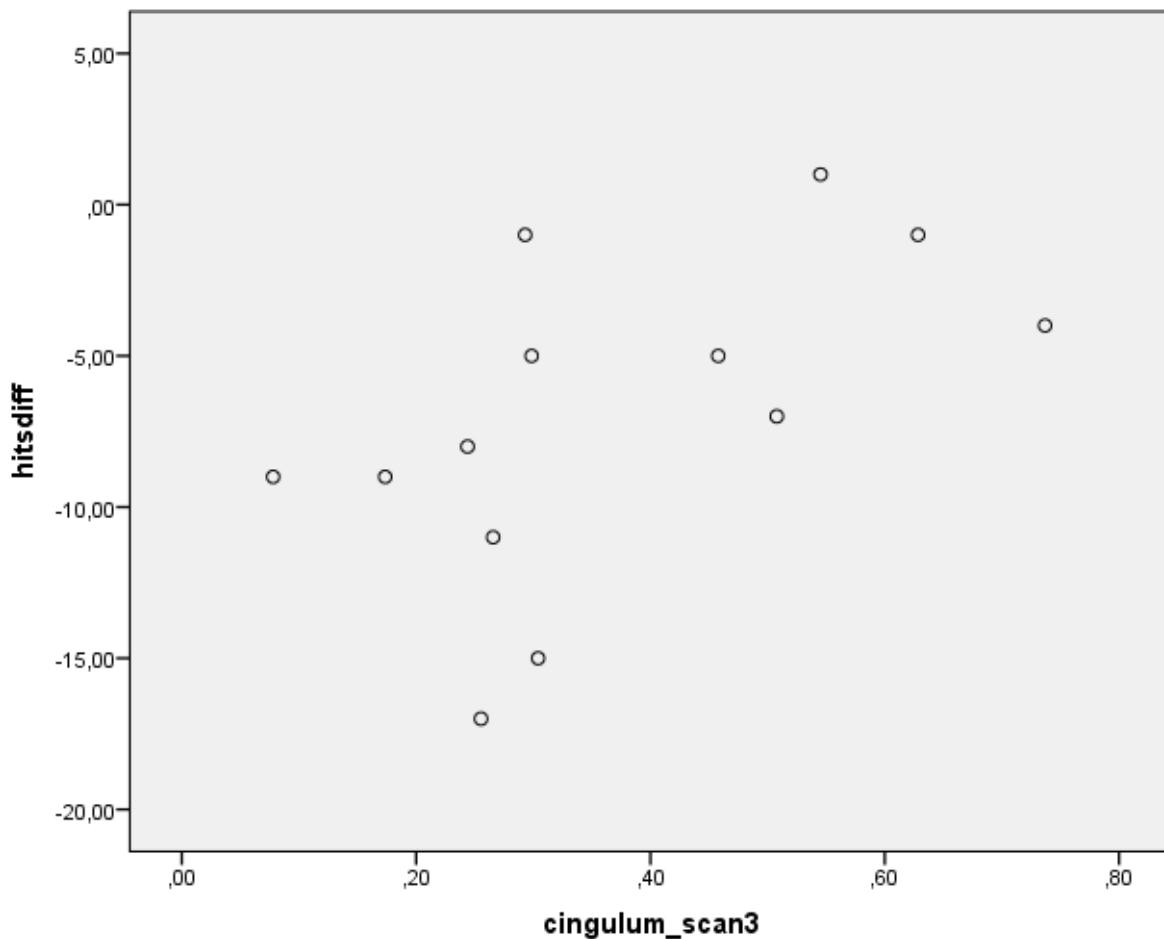


Abb. S3

Es ergab sich eine signifikante Korrelation des Differenzwerts der Anzahl richtiger Antworten mit der relativen Veränderung des fMRT-Signal in der dritten Messung im Cingulum ( $r=0.557$ ,  $p=0.048$ ). Der Unterschied in der Anzahl richtiger Antworten zwischen der zweiten und der dritten Messung wurde berechnet, indem die Anzahl der richtigen Antworten der dritten Messung von der Anzahl der richtigen Antworten der zweiten Messung abgezogen wurde. Ein positiver Differenzwert würde bedeuten, dass kein Verlust an Leistung auftrat und somit eine Stabilität der Leistung beschreiben. Ein negativer Differenzwert bedeutet einen Verlust an Leistungsfähigkeit.

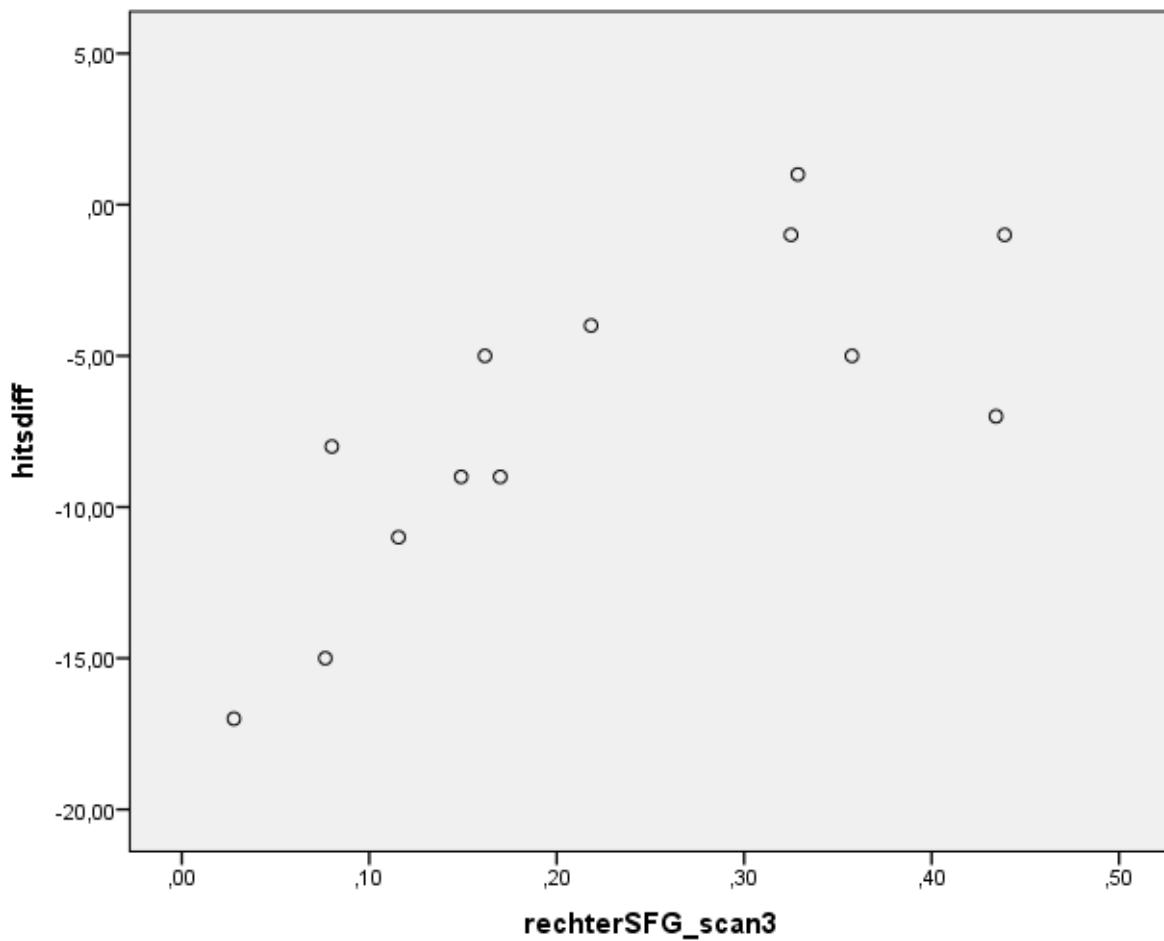


Abb. S4

Es ergab sich eine signifikante Korrelation der Differenz der Anzahl richtiger Antworten mit der relativen Veränderung des fMRT-Signal in der dritten Messung im rechten superioren frontalen Gyrus ( $r=0.763$ ,  $p=0.002$ ). Der Unterschied in der Anzahl richtiger Antworten zwischen der zweiten und der dritten Messung wurde berechnet, indem die Anzahl der richtigen Antworten der dritten Messung von der Anzahl der richtigen Antworten der zweiten Messung abgezogen wurde. Ein positiver Differenzwert würde bedeuten, dass kein Verlust an Leistung auftrat und somit eine Stabilität der Leistung beschreiben. Ein negativer Differenzwert beschreibt einen Verlust an Leistungsfähigkeit.

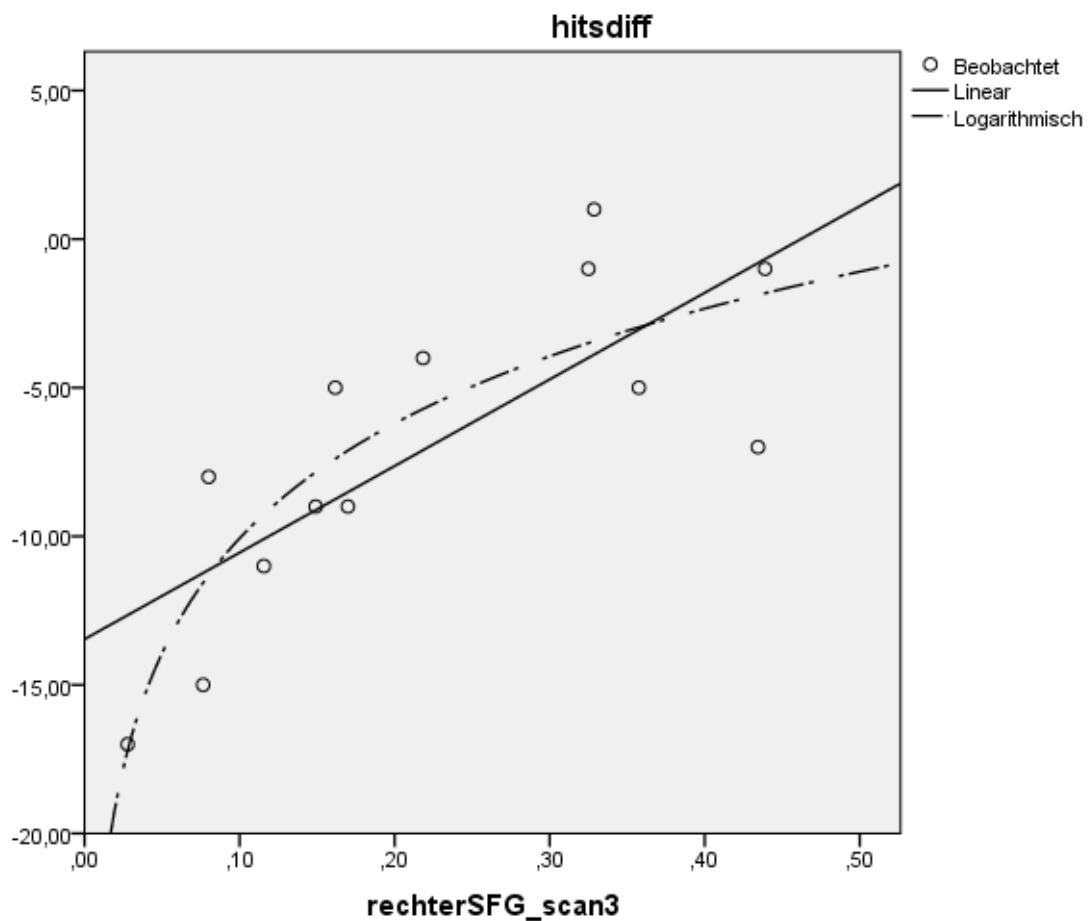


Abb. S5

Der logarithmische Zusammenhang zwischen der Differenz der Anzahl richtiger Antworten mit der relativen Veränderung des fMRT-Signals in der dritten Messung im rechtsseitigen superioren frontalen Gyrus beträgt  $R^2=0.718$  ( $p<0.001$ ). Der Unterschied in der Anzahl richtiger Antworten zwischen der zweiten und der dritten Messung wurde berechnet, indem die Anzahl der richtigen Antworten der dritten Messung von der Anzahl der richtigen Antworten der zweiten Messung abgezogen wurde. Ein positiver Differenzwert würde bedeuten, dass kein Verlust an Leistung auftrat und somit eine Stabilität der Leistung beschreiben. Ein negativer Differenzwert beschreibt einen Verlust an Leistungsfähigkeit.

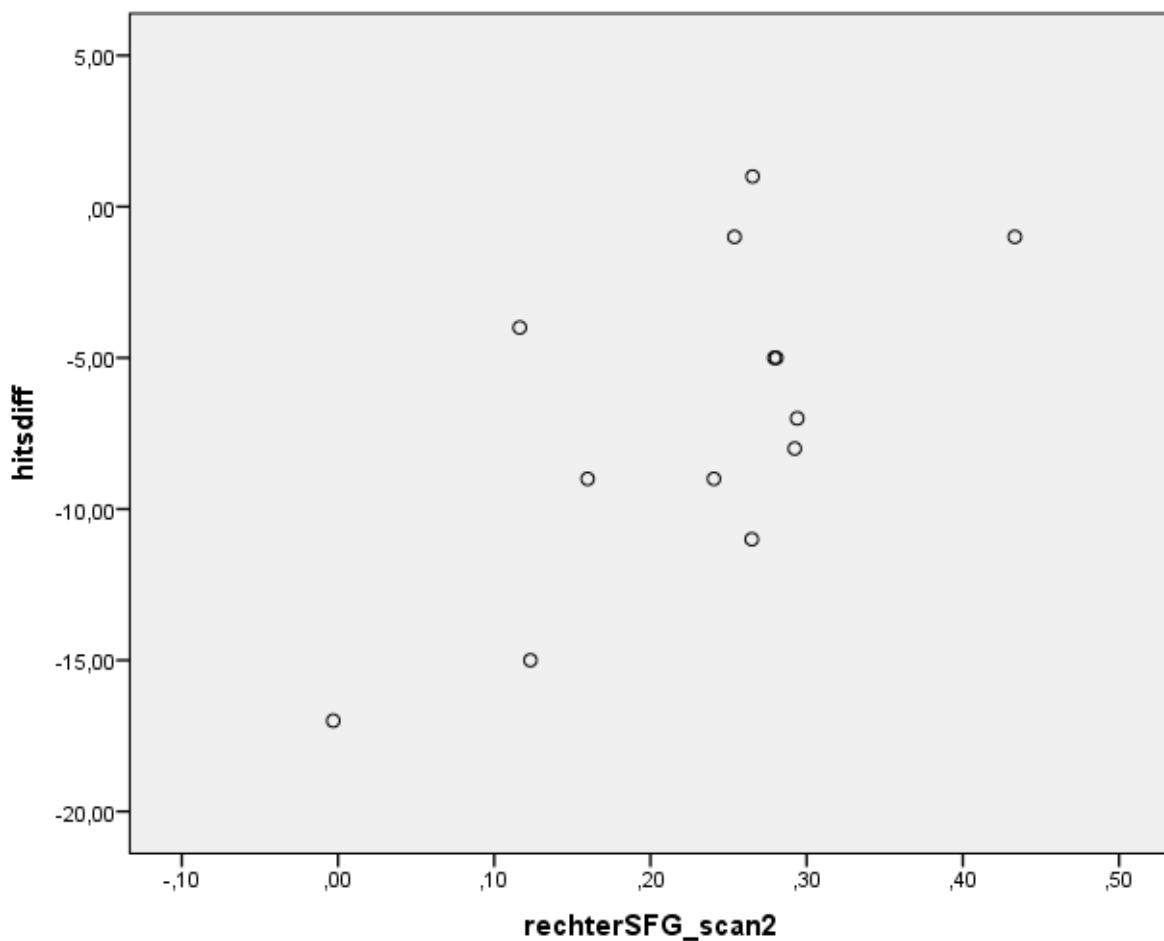


Abb. S6

Relative Veränderungen des fMRT-Signals in der zweiten Messung im rechten superioren frontalen Gyrus ( $r=0.663$ ,  $p=0.013$ ) korrelierten mit der Differenz der Leistungsmessungen. Der Unterschied in der Anzahl richtiger Antworten zwischen der zweiten und der dritten Messung wurde berechnet, indem die Anzahl der richtigen Antworten der dritten Messung von der Anzahl der richtigen Antworten der zweiten Messung abgezogen wurde. Ein positiver Differenzwert würde bedeuten, dass kein Verlust an Leistung auftrat und somit eine Stabilität der Leistung beschreiben. Ein negativer Differenzwert beschreibt einen Verlust an Leistungsfähigkeit.

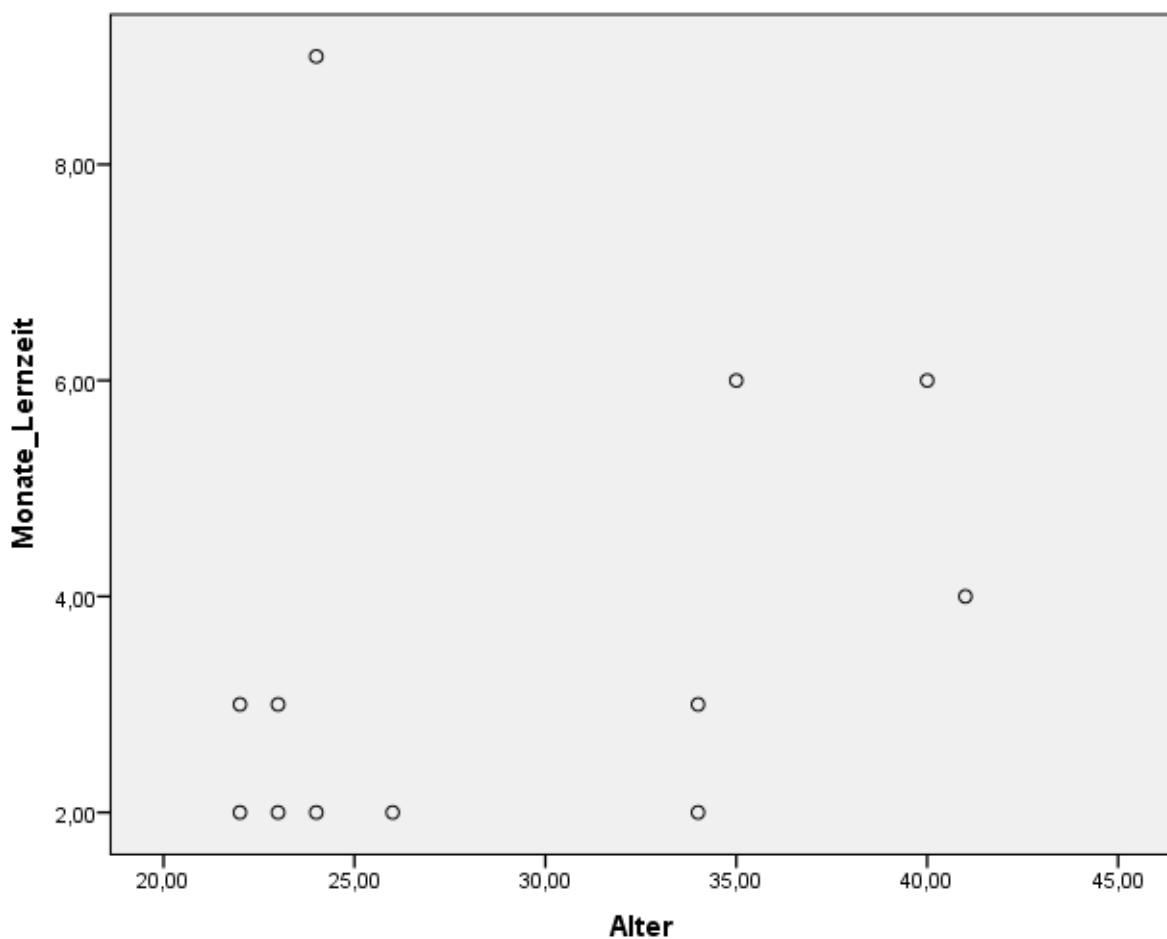


Abb. S7

Es ergaben sich keine signifikante Korrelation zwischen Alter und Lernzeit, es ist jedoch ein Trend sichtbar, dass junge Lernprobanden bis auf eine Ausnahme unter vier Monaten Lernzeit brauchten, Lernprobanden über 35 Jahren benötigten über vier Monate.

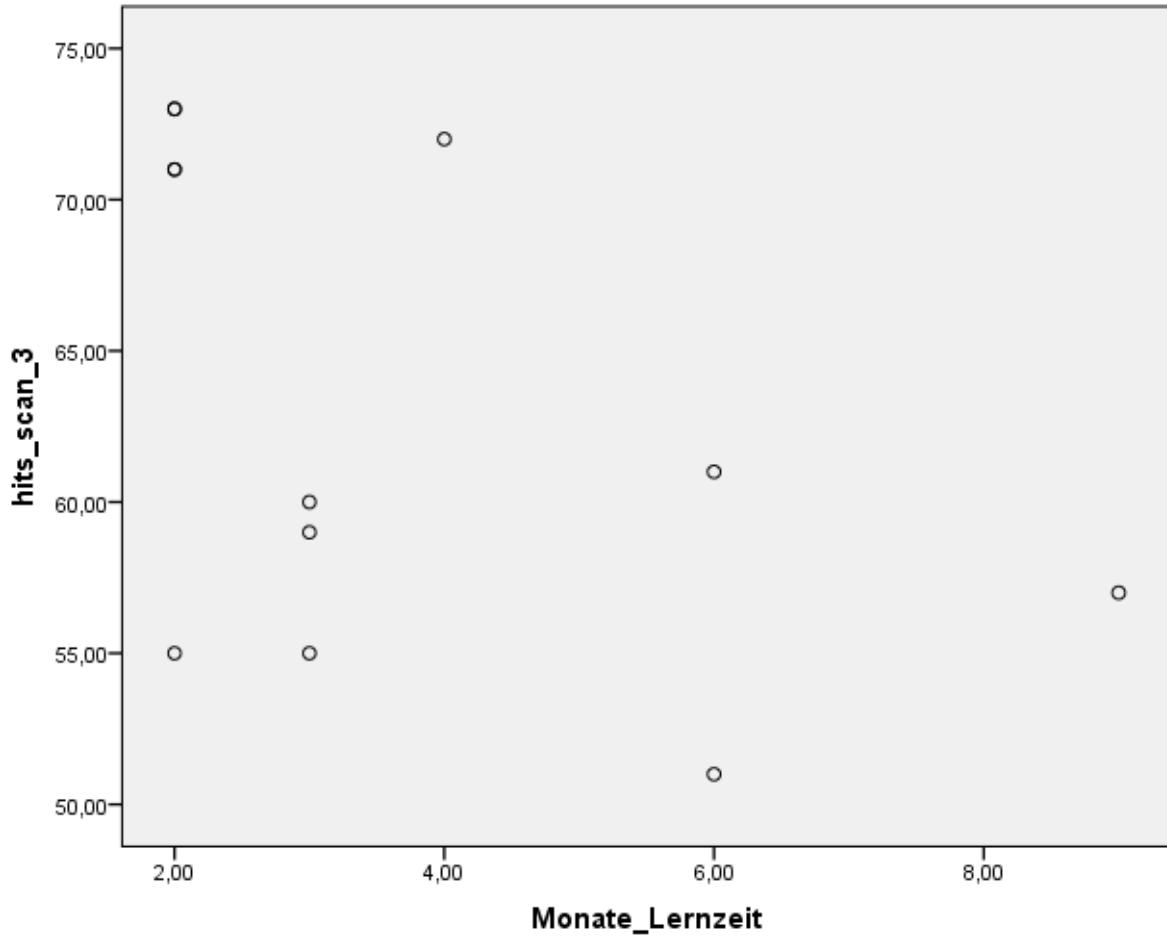


Abb. S8

Es ergaben sich keine signifikante Korrelation zwischen Lernzeit und Anzahl richtiger Antworten in der dritten Messung, es ist jedoch ein Trend sichtbar, dass eine Lernzeit über vier Monate nicht zu einer besseren Leistung führte als eine Lernzeit unter vier Monaten.

## 9.2 supplementäre Tabellen Anhang 2

Tabelle 9.3: Übersicht über die Reihenfolge der Worte, Buchstabenkombinationen, SOS-Signale und Töne während der fMRT-Messungen

Position	Stimulus	Morsezeichen	Position	Stimulus	Morsezeichen
1	sos	...---..	81	Ton	
2	Ton		82	kpe	-.-.---.
3	Rum	.----..	83	Mal	--.---..
4	Ton		84	ssg	.....--.
5	uiو	...---..	85	sos	...---..
6	sos	...---..	86	Ton	
7	Hut	.....--	87	sos	...---..
8	rgu	.---..-	88	Rad	-.-.---.
9	Ton		89	Ton	
10	Wal	.---.---.	90	sos	...---..
11	sos	...---..	91	rdu	-.-.---.
12	Uhr	.---.---.	92	afn	-.-.---.
13	sos	...---..	93	Ton	
14	Ton		94	sos	...---..
15	zsi	--.----..	95	aod	-----.
16	Ton		96	Kot	-.-.---.
17	sos	...---..	97	Ton	
18	Ton		98	sos	...---..
19	sos	...---..	99	Reh	-.-.---.
20	kze	-.-.---..	100	sos	...---..
21	Gel	-.-.---..	101	Ruf	-.-.---..
22	aiv	-.-.---.	102	gvi	-.-.---..
23	sos	...---..	103	Ton	
24	Ton		104	tlm	-.-.---.
25	sri	...-..	105	Ton	
26	gfe	--.----..	106	sos	...---..
27	sos	...---..	107	Hai	-.-.---..
28	Ton		108	sos	...---..
29	sos	...---..	109	Bau	-.-.---..
30	Tor	----..	110	Uaw	
31	sos	...---..	111	sos	...---..
32	nfa	-.-.---.	112	Ton	
33	Dom	-.-.---..	113	ktb	-.-.---..
34	Ton		114	Eck	-.-.---..
35	Sog	...---..	115	Ton	
36	sos	...---..	116	sos	...---..
37	Bus	-.-.---..	117	btp	-.-.---..
38	Ton		118	Ton	
39	ktz	-.-.---..	119	rdt	-.-.---..
40	Udk	-.-.---..	120	sos	...---..
41	Ton		121	Ode	-.-.---..

42	sos	...-....	122	Ton	
43	efg	...-..-	123	Not	-.-...
44	Oma	-----	124	tdr	--...-
45	sos	...-....	125	Ego	
46	Aal	.-...-	126	sos	...-....
47	kps	-.-....	127	Ton	
48	Ton		128	Bar	-....-.
		.....-			
49	Uhu		129	Kuh	-.-....
50	sos	...-....	130	dtu	
51	Ton		131	sos	...-....
52	Arm		132	Ort	-....-
53	sos	...-....	133	Ton	
54	Ton		134	Gin	-....-
55	lsi	.-.....	135	bka	...-....
56	sos	...-....	136	Weg	-....
57	Mus	---....	137	Ton	
58	oes	---....	138	sos	...-....
59	sos	...-....	139	Ton	
60	Heu	.....-	140	sos	...-....
61	sos	...-....	141	krt	-....-
62	mmn	----.	142	spn	...-....
63	Ton		143	Wut	-....-
64	utd	...-..-	144	Ton	
65	Ton		145	sos	...-....
66	Lot	.-....	146	sos	...-....
67	Ton		147	Ton	
68	sos	...-....	148	Tod	-....
69	Bad	.-....	149	Ton	
70	rsi	.-.....	150	rkt	-....-
71	Ton		151	Zeh	-.......
72	Sud	....-..	152	rew	-....-
73	Ton		153	sos	...-....
74	sos	...-....	154	rgt	-....-
75	ptb	...-....	155	sos	...-....
76	Ton		156	Tal	-....-
77	sos	...-....	157	pke	-....
78	Ton		158	Ton	
79	evf	...-....	159	Ton	
80	Abt	.-....	160	uiو	...-....

	Experiment 1	Experiment 2	Experiment 3
Design	Ralf Lürding, Prof. Dr. Tobias Schmidt-Wilcke, Dr. Katharina Rosengarth	Ralf Lürding, Prof. Dr. Tobias Schmidt-Wilcke, Dr. Katharina Rosengarth	Ralf Lürding, Prof. Dr. Tobias Schmidt-Wilcke, Dr. Katharina Rosengarth

Messungen	Ralf Lürding, Prof. Dr. Tobias Schmidt-Wilcke, Dr. Katharina Rosengarth	Ralf Lürding, Prof. Dr. Tobias Schmidt-Wilcke, Dr. Katharina Rosengarth	Ralf Lürding, Prof. Dr. Tobias Schmidt-Wilcke, Dr. Katharina Rosengarth
Auswertung Verhaltensdaten	Ralf Lürding	Ralf Lürding	Ralf Lürding
Auswertung fMRT	Ralf Lürding, Dr. Katharina Rosengarth	Ralf Lürding, Dr. Katharina Rosengarth	Ralf Lürding, Dr. Katharina Rosengarth
Auswertung VBM	Ralf Lürding, Prof. Dr. Tobias Schmidt-Wilcke	Ralf Lürding, Prof. Dr. Tobias Schmidt-Wilcke	Ralf Lürding, Prof. Dr. Tobias Schmidt-Wilcke
Interpretation und Diskussion	Ralf Lürding	Ralf Lürding, Prof. Dr. Tobias Schmidt-Wilcke, Dr. Katharina Rosengarth	Ralf Lürding
Manuskript- verfassung	Ralf Lürding	Ralf Lürding	Ralf Lürding
Supervision	Prof. Dr. Mark W. Greenlee	Prof. Dr. Mark W. Greenlee	Prof. Dr. Mark W. Greenlee