



„Das dynamische Gehirn Plastische Veränderungen bei Lernen und Gedächtnis“

Freitag, 25. Februar 2010, 9:00 – 16:00 Uhr

- **Programm**

- 09:00 – 10:30 Uhr
Prof. Dr. Stephan Kröger: "Wie wir Lernen und was die Neurowissenschaft dazu zu sagen hat"
- 11:00 – 12:00 Uhr
Prof. Dr. Stephan Kröger : "Neue bildgebende Verfahren – Fluch oder Segen?"
- 12:00 – 13:00 Uhr
Mittagspause
- 13:00 – 14:00 Uhr
Prof. Dr. Stephan Kröger: "Die Alzheimersche Erkrankung - Demenz durch Synapsenverlust"
- 14:30 – 16:00 Uhr
PD Dr. med. Stefanie Förderreuther: "Feststellung und Bedeutung des Hirntodes"

Ort der Veranstaltung:

Käthe-Kollwitz-Gymnasium
Nibelungenstr. 51 a
80639 München
Chemiesaal: C1

Kontakt:

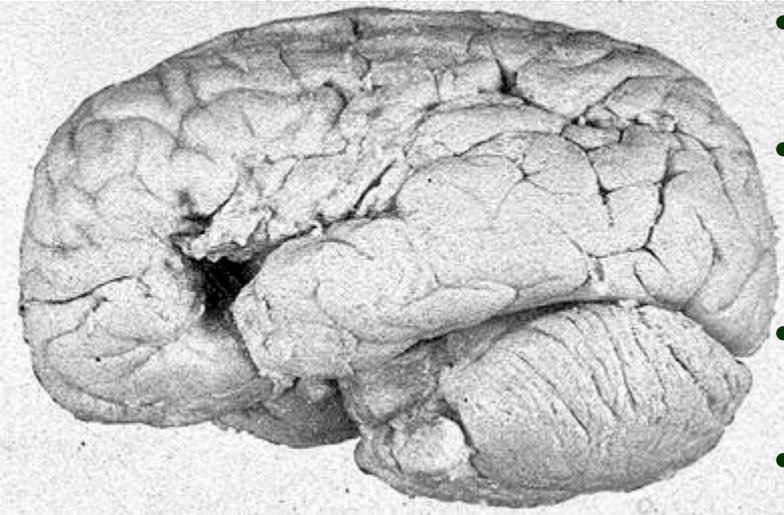
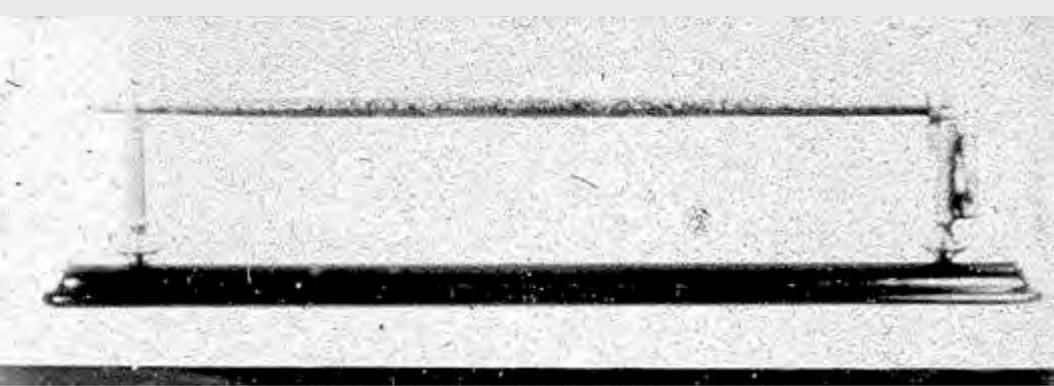
Prof. Dr. Stephan Kröger
Institut für Physiologie
Pettenkoferstrasse 12
80336 München
Tel.: 089 2180 75526
Email: skroeger@lmu.de

**Neue bildgebende Verfahren in
der Neurowissenschaft: Kann
man dem Gehirn beim Denken
zuschauen und Gedanken
lesen?:**

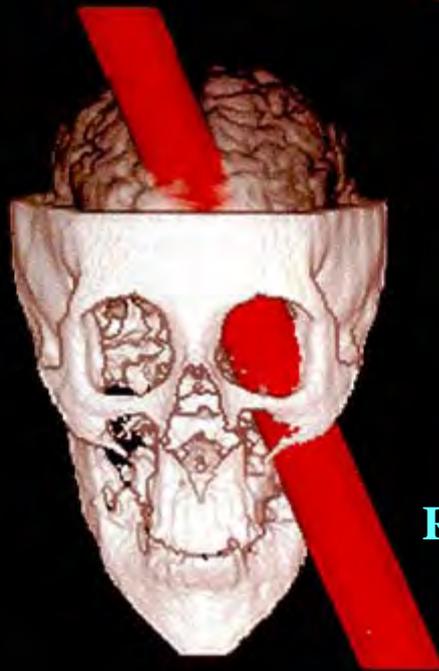
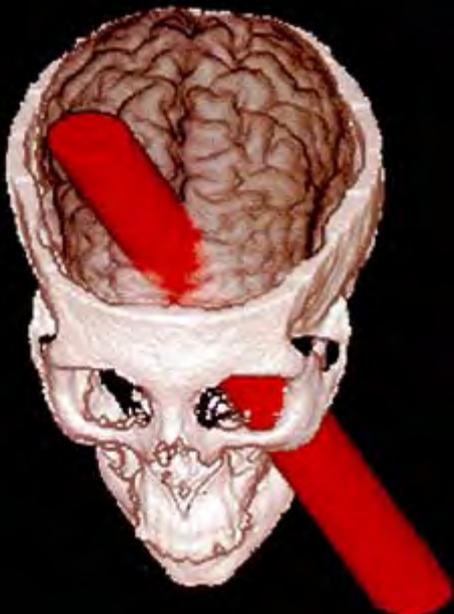
Prof. Dr. Stephan Kröger

**Ludwig-Maximilians-Universität
München**

Phineas Gage

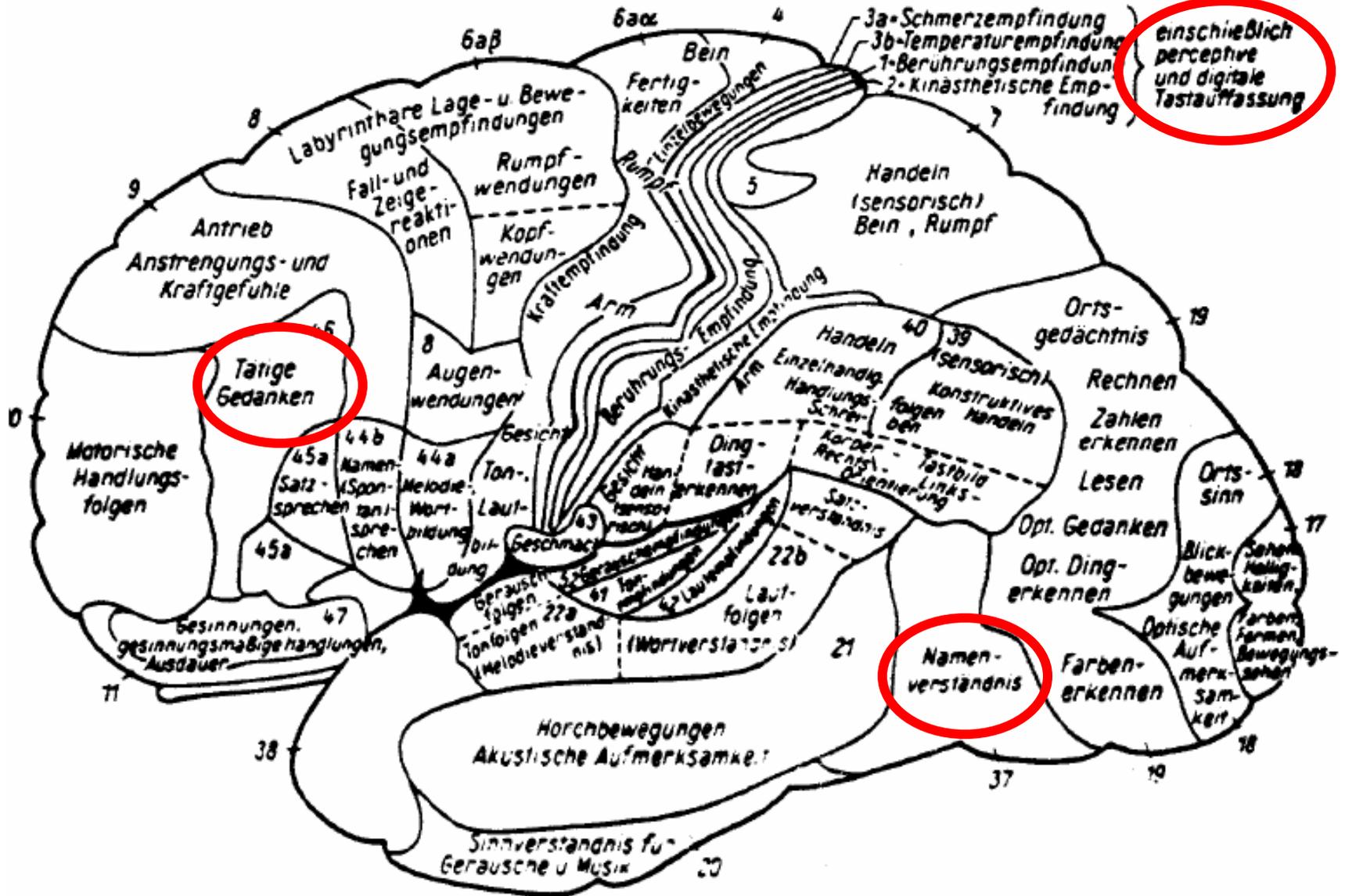


- Vorarbeiter beim Bau der trans-amerikanischen Eisenbahn
- Bei Explosionsunglück 13. September 1848 fliegt eine Eisenstange durch Jochbein und Vorderhirn
- Behandlung durch Arzt der „Harvard Medical School“ Dr. John D. Harlow
- Keine motorischen Störungen
- Aber einäugig und große **Veränderungen bei Emotionen und im Sozialverhalten** (unruhig, aufbrausend, grob, ungeduldig, gewalttätig)
- † 21.5.1860 (37 Jahre) einsam und verarmt (Kuriosität im Zirkus Barnum) an epileptischem Anfall
- „Charakter“ im Gehirn lokalisiert und nicht festgelegt

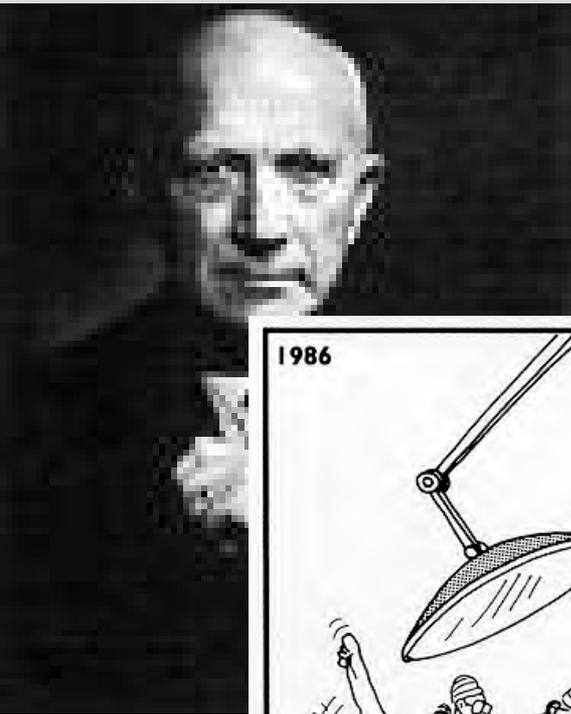


Rekonstruktion durch H. und A. Damasio

Hirnkarte (Karl Kleist, ~1934)



Wilder G. Penfield (1891-1976)

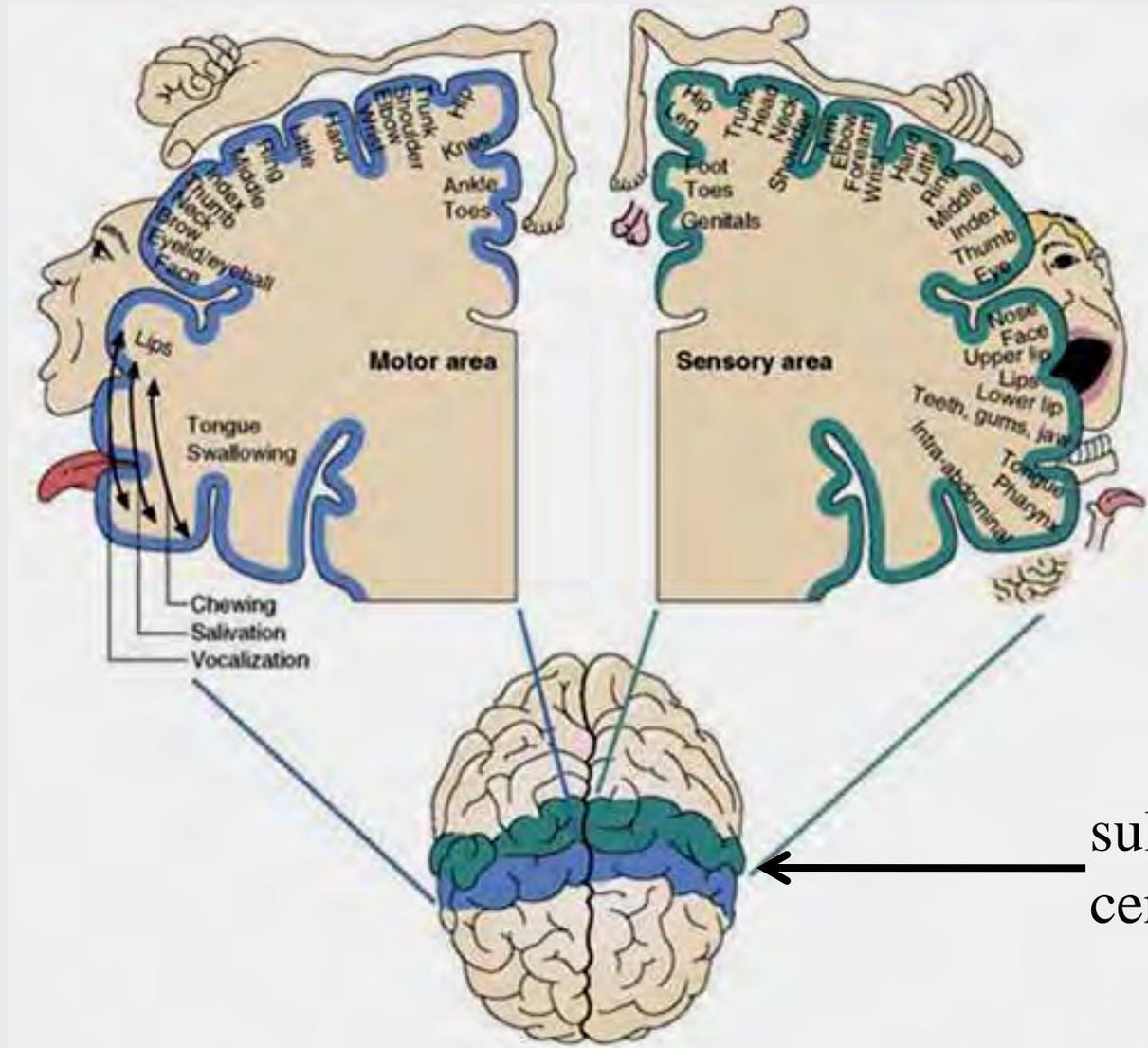


"Whoa! That was a good one! Try it, Hobbs—just poke his brain right where my finger is."

- Bei ZNS Operationen: Stimulation von verschiedenen Regionen. Meist keine Reaktion. Aber: Schwache elektrische Stimulation im Bereich des Sulcus centralis anterior: **Muskelkontraktionen**
Sulcus centralis posterior: **Sinneswahrnehmungen** in fast denselben Körperregionen

Organisation des motorischen und somatosensorischen Kortex

Sulcus
centralis
posterior



Sulcus
centralis
anterior

sulcus
centralis



sensorischer Kortex



motorischer Kortex

2 Methoden dem Gehirn beim Denken zuzuschauen:

- Beide Methoden sind nicht-invasiv
- Beide Methoden arbeiten unabhängig und unbeeinflussbar vom Patienten („objektiv“)
- Benötigen großen apparativen Aufbau (Magnet, Computer etc.) und haben hohe Kosten – sind also keine Standarduntersuchungsmethoden
- Werden nur für spezifische Probleme angewendet, weil sehr aufwendig „Es macht keinen Sinn, die Tageszeitung mit einem Mikroskop zu lesen.“ (V. Braitenberg)
- **Magnet Resonance Imaging (MRI bzw. fMRI) – Magnetresonanztomographie (MRT bzw. fMRT)**
- **Positron Emissions-Tomography (PET)**

Gedanken sichtbar machen

durch MRI

**(Magnet Resonanz Imaging oder
Kernspintomographie)**



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2003

Paul C. Lauterbur

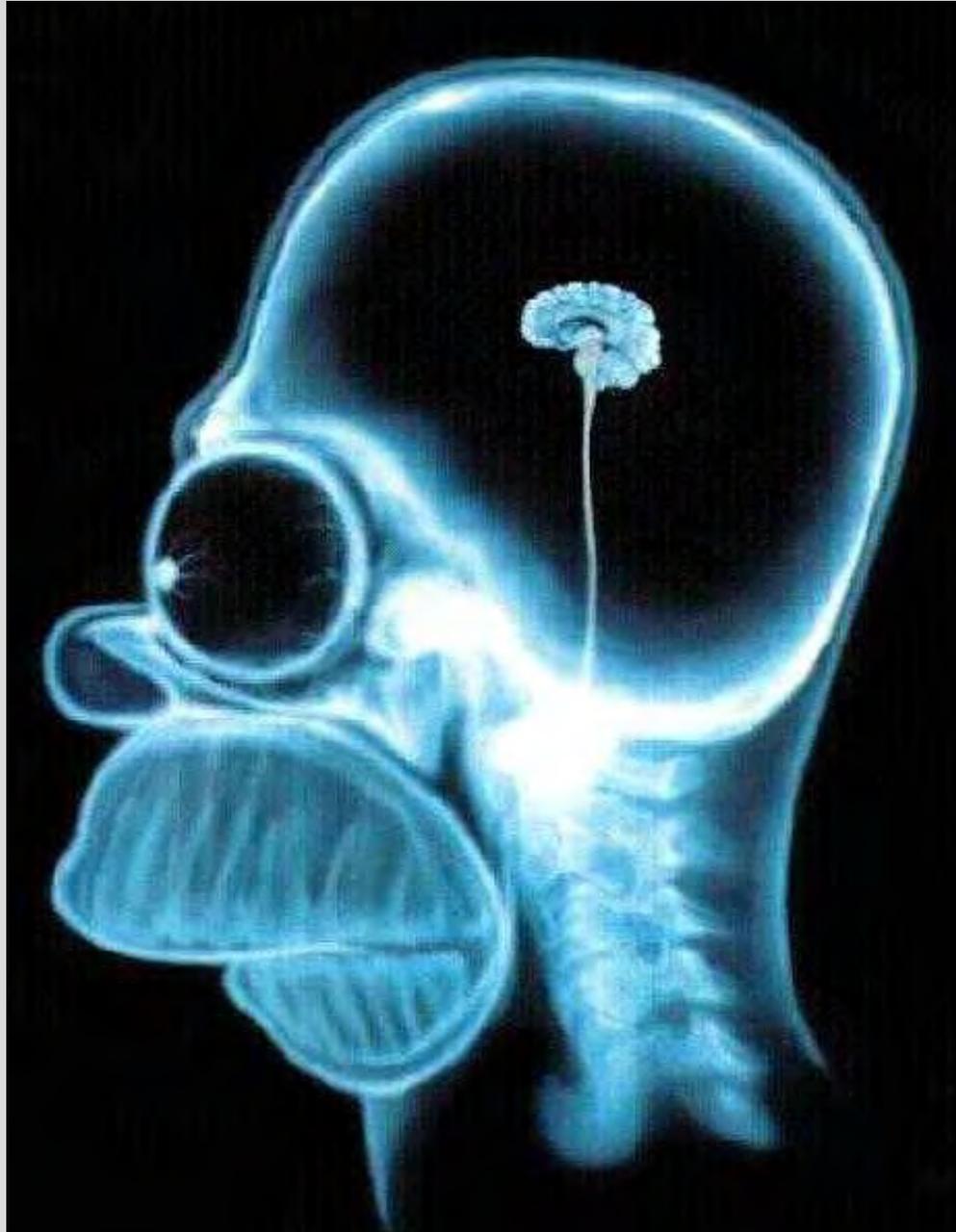


Sir Peter Mansfield



"for their discoveries concerning magnetic resonance imaging"

MRT untersucht Anatomie





Hirntumor



Magnetresonanztomographie (MRT)

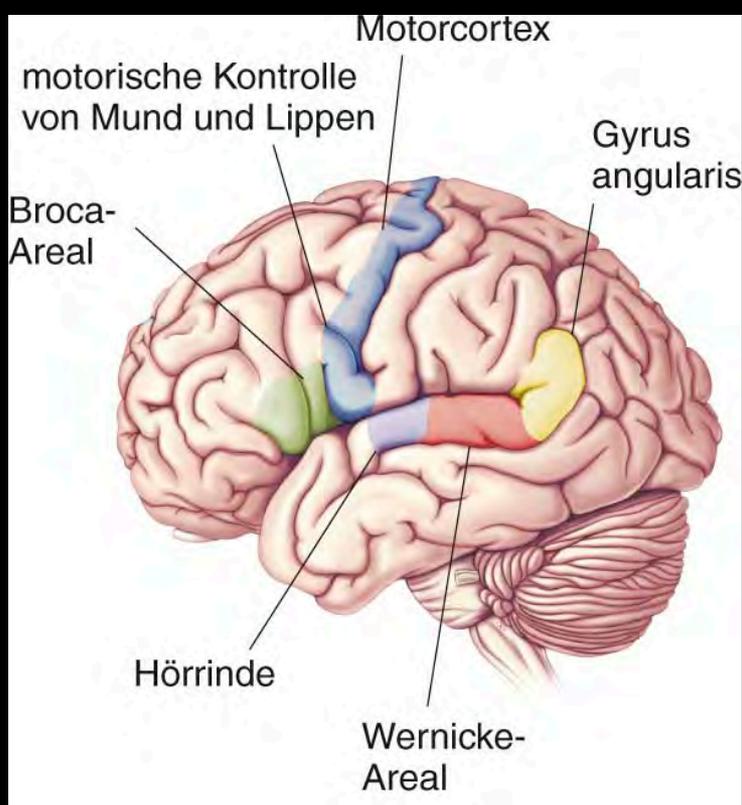
- Misst den Verbrauch von Sauerstoff bzw. Unterschiede im Blutfluss, weil oxigeniertes und deoxigeniertes Hämoglobin unterschiedliche magnetische Resonanzen haben.
- Mehr Nervenzellen aktiv – mehr O₂-Verbrauch – größeres Signal im fMRT
- maximale räumliche Auflösung: ~ 0,7 x 0,7 mm² und 1 mm Schichtdicke
- Eine **typische** fMRI Untersuchung enthält pro Voxel (55 µl): 5,5 Mio Nervenzellen mit 2-5 x 10¹⁰ Synapsen, 22 km Dendriten und 220 km Axone
- Zeitliche Auflösung: üblicherweise wenige Minuten – je nach Stärke des Magneten (max 16 Tesla; das Magnetfeld der Erde ist ~0,00005 Tesla stark)
- Dient zur strukturellen Untersuchung von vielen Organen, aber auch vom ZNS
- Vergleich Sauerstoffverbrauch im Gehirn während spezifischer Aufgaben

MRT untersucht Anatomie



fMRT untersucht Hirnfunktionen

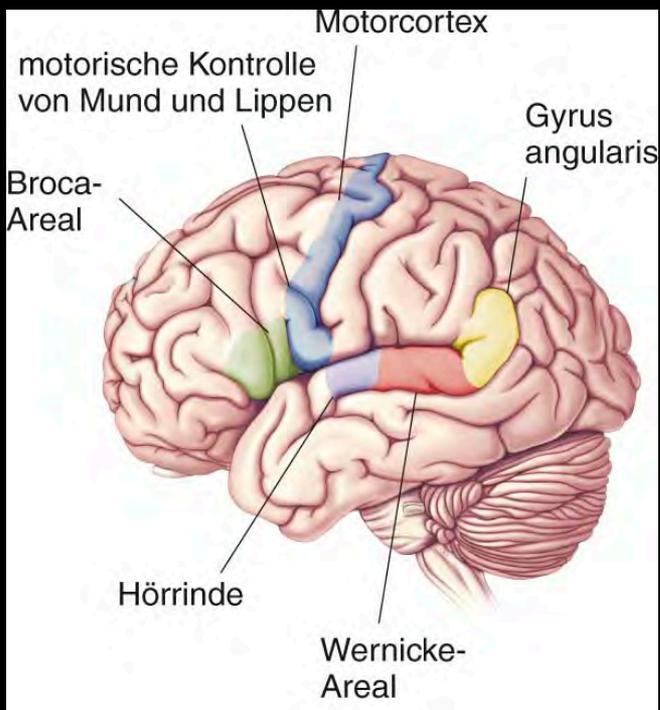




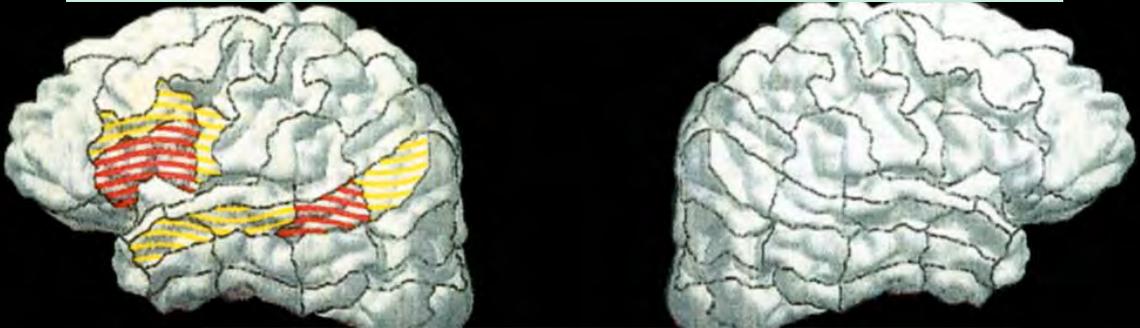
Sprachregionen und ihre Ausfälle

Aphasiearten und ihre Merkmale

Aphasieart	Ort der Hirnschädigung	Verständnis	Sprache	Nachsprechen beeinträchtigt	Wortverwechslungen
Broca-Aphasie	Motorischer Assoziationskortex des Frontallappens	gut	Stockend agrammatisch	ja	ja
Wernicke-Aphasie	Posteriorer Temporallappen	schlecht	Flüssig, grammatikalisch korrekt, sinnlos	ja	ja



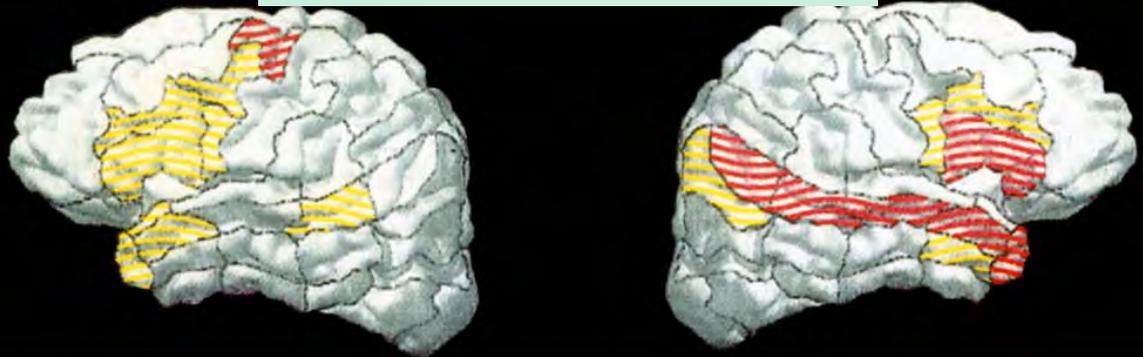
Normalpersonen lesen Sätze ihrer Muttersprache



Normalpersonen sehen Zeichensprache



Taube sehen Zeichensprache



Ein Blinder liest Braille Schrift

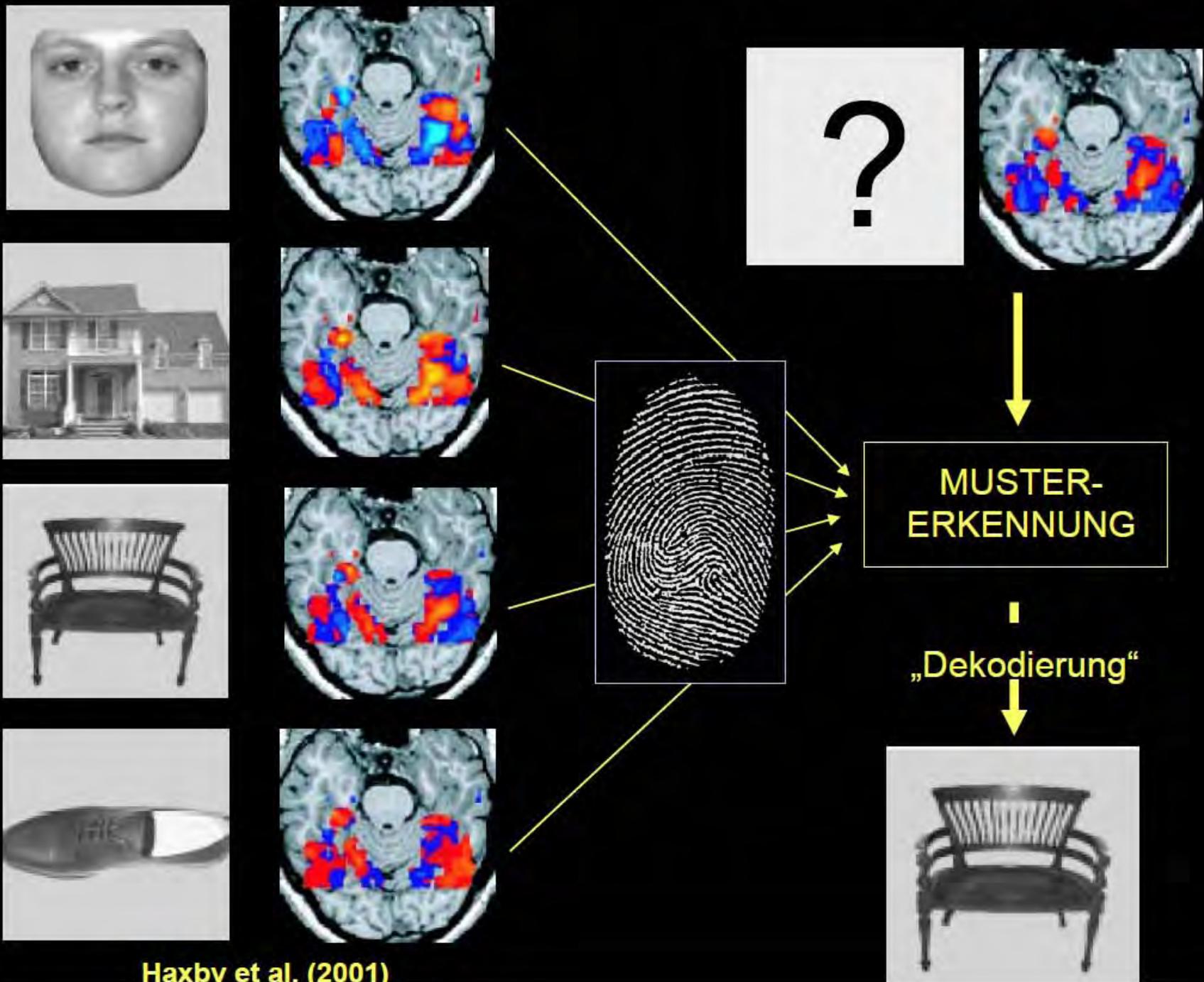
Möglichkeiten von modernen bildgebenden Methoden



- Sind Suchtkranke geheilt?
- Alkoholiker
- Heroin/Morphin Abhängige
- Pädophile
- Psychopathen
- Aggression
- Was empfinden wir bei Déjà vu Erlebnissen
- Halluzinationen
- Phantomschmerz
- Hypnose
- Diagnose Alzheimer

Können wir mit fMRT

Gedanken lesen?



Haxby et al. (2001)

Derzeit erreichbares Gedankenlesen:

- fMRI vom visuellen Kortex beim Betrachten von 1.750 unterschiedlichen Bildern und Erstellen einer Voxelkarte für jedes Bild
- Danach: 120 NEUE UND KOMPLEXE Bilder aus natürlicher Umgebung
- fMRI bei 13-maligem Anschauen dieser neuen Bilder
- Computer errechnet, welches der 120 Bilder angeschaut wurde
- Erfolg: richtige Voraussage bei 72-92 % der Bilder abhängig vom Probanden (zufällige Richtigkeit wäre nur bei 1/120 also ca. 8 %)
- Fehler meist bei sehr ähnlichen Bildern
- Nach einmaligem Anschauen ist die Genauigkeit nur zwischen 51 und 32 %.
- Decodierung ist gelungen
- Bei Vergrößerung auf 1000 Bilder – Genauigkeit liegt bei 82 %
- 120 Bilder anschauen 2 Monate später – immer noch 82 % Genauigkeit
- Gilt nur für das visuelle System – unmöglich bei komplexen z.B. emotionalen Eindrücken

Möglichkeiten moderner bildgebender Methoden

- November 2007, ein Artikel in der New York Times von 7 Neurobiologen, die Vorhersagen gemacht haben bezüglich der Stärke der Präsidentschaftskandidaten
- Nicht-entschiedenen Wählern wurden Photos von Politikern gezeigt und währenddessen mittels fMRI die Reaktion im Gehirn der Probanden gemessen
- „Barack Obama and John McCain have work to do“
- „The scans taken while subjects viewed the first set of photos and videos of Mr McCain and Mr Obama indicated a notable lack of any powerful reactions, positive or negative“. „Our findings suggest that Mr. Obama has yet to create an impression on some swing voters.“
- Obama ist derzeit Präsident der USA
- 3 Tage später: 17 Neurobiologen schreiben Gegenartikel in New York Times



Home

Product

Customers

Investors

Test Centers

Publications

About Us

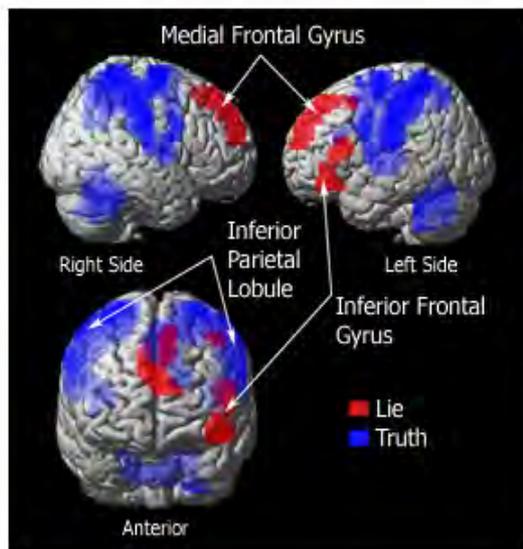
New Truth Verification Technology

No Lie MRI, Inc. provides unbiased methods for the detection of deception and other information stored in the brain.

The technology used by No Lie MRI represents the first and only direct measure of truth verification and lie detection in human history!

No Lie MRI uses techniques that:

- Bypass conscious cognitive processing
- Measure the activity of the central nervous system (brain and spinal cord) rather than the peripheral nervous system (as polygraph testing does).



<http://www.noliemri.com/>



To help identify the information of most interest to you, please let us know who you are.



Individual Customers



Lawyers / Law Firms



Corporate Customers



Government Customers



Prospective Test Centers



Prospective Investors

Steve Laken,
Vorstand von
Cephos:

„unsere Stärke
ist, daß wir
genau dort
messen, wo das
Lügen passiert“

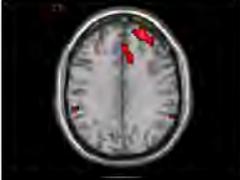
<http://www.cephoscorp.com/>

CEPHOS goal is to develop accurate tools to detect deception that are automated, non-human based, testable, published in scientific journals, and have the greatest chances for court admissibility.

Seventeen publications from scientists around the world shows lying activates discrete parts of the brain. **CEPHOS'** clinical testing has shown accuracy rates between 80-96%.

CEPHOS CORP. is the only company to have coauthored and presented numerous scientific publications and abstracts, has tested over 300 people, and has tested diverse populations.

Though **CEPHOS** is conservative in its endeavors we are committed to publishing all the data we collect and have not stipulated how the results may be used. For example, the *CBS Evening News*, *ABC Evening News* and *Associated Press* all chose **CEPHOS** for demonstrations of the technology. **CEPHOS** performed all the analysis blinded, using our proprietary, patent pending technologies and placed no stipulations on what could be done with the data.



Areas appearing in red represent activated regions of the brain when telling a lie.

CEPHOS encourages all consumers to educate themselves before being tested. Ask these questions:

- Has the company published any scientific papers supporting their accuracy claims?
- Who did they test and are they willing to share that data with you?
- How many people have they tested? And what was the background of these individuals?
- Does the testing company place stipulations on what you can do with the data? For example: will they make you sign a confidentiality agreement before being tested?
- Can they support their accuracy numbers?

For more information on testing please [click here](#).

CEPHOS . . . when truth matters

© Cephos Corp 2004 - 07

Konsequenzen für die Allgemeinheit

Jetzt und in der Zukunft

Neuroeconomics



Gründe für Entscheidungen von Konsumenten und deren Beeinflussung



Gesetzgebung „neurolaw“

- **Die Gesetzgebung bestraft im wesentlichen das Gehirn**
- **Wenn man jemanden ins Gesicht schlägt kann das sehr unterschiedliche rechtliche Konsequenzen haben:**
- **als Folge eines epileptischen Anfalls (kaum Strafe)**
- **als Betrunkener oder von einem Hirntumor betroffenen (verminderte Zurechnungsfähigkeit)**
- **als Reaktion auf einen vorherigen Schlag der Gegenseite (Notwehr)**
- **als Reaktion auf Ärger (schwere Strafe)**
- **fMRI ist noch KEINE neue CSI Methode um Strafen „objektiv“ zu untermauern, könnte es aber werden**

Das dynamische Gehirn –
Lernen und Gedächtnis

Prof. Dr. Stephan Kröger

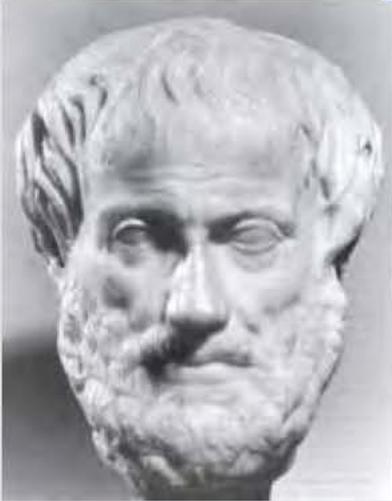
Ludwig-Maximilians-Universität
München

Das menschliche Gehirn



- Oberfläche einer gigantischen Walnuss, „cremefarben und runzelig“
- Konsistenz einer reifen Avocado
- Elektrode im Gehirn ist wie ein „Säbel im Milchreis“
- das am besten geschützte Organ (Cerebrospinalflüssigkeit, Knochen)
- macht ca. 3 % der Körpermasse aus, verbraucht aber im Ruhezustand ca. 20 % des Sauerstoffs – sehr großer Luxus.
- Die Energie wäre ausreichend für eine 30 W Glühbirne
- Trotzdem: Gehirn ist nicht teuer: 1 kg Kalbshirn kostet ca. € 14, Kalbsbraten/ -filet ist doppelt so teuer! Kalbsleber übrigens auch!

Die Funktion des Gehirns im Wandel der Zeiten



- Aristoteles (400 v Chr): "Der Sitz der Seele und die Steuerung unserer Bewegungen sind im Herzen zu suchen. Das Gehirn ist ein Organ minderer Bedeutung." Das Gehirn ist ein Kühlorgan für erhitztes Blut (daher „herzliche Grüße“, „von ganzem Herzen“, „kühler Kopf“)



- Woody Allen: „Das Gehirn ist mein zweitwichtigstes Organ“ (Der Schläfer)

Die Funktion des Gehirns heute:

- zentrales Steuerorgan für alle willentlichen und nicht-willentlichen Handlungsabläufe
- „persönliches Intranet“
- Aufnahme, Integration und Speicherung aller sensorischen Informationen, Steuerung von Verhalten
- „Sitz“ von Gefühlen, Gedanken, Bewusstsein, **Gedächtnis und Lernfähigkeit**
- Zustand des Gehirns entscheidet über Leben und Tod

- Gewicht eines menschlichen Gehirns:
~1,4 kg
- 600 km Blutgefäße
- Blutzufuhr 500-600 ml pro Minute
- Anfälligkeit des Gehirns:
- 7 Sec. ohne Blutzufuhr:
Bewusstlosigkeit;
- >8 Min.: irreversible Hirnschäden
- Schlaganfall



Würden Sie einer Hirntransplantation zustimmen?

- Würden sie zustimmen, wenn Sie das Gehirn von Albert Einstein bekämen?
- Wer würde nach einer Hirntransplantation überleben? Empfänger oder Spender des Hirns?
- Vor kurzem wurde eine 2-köpfiger Mensch geboren – eine oder zwei Personen?
- Bei Stammzelltransplantationen ins Gehirn – erhält der Empfänger Eigenschaften des Spenders?
- Gehirn und Geist sind eins
- Erkenntnisse über das Gehirn sind deshalb auch immer Erkenntnisse über uns selbst als Person und als Spezies



Woran liegt es, dass die Bedeutung des Gehirns erst so spät erkannt wurde?

- Das Gehirn ist die komplizierteste Struktur im bekannten Universum
- Diese Komplexität sieht man dem Gehirn nicht an!

Komplexität des Gehirns

- Anzahl der Nervenzellen in einem menschlichen Gehirn: ca. 10^{11} (100 Milliarden)
- Anzahl der Gliazellen: ca. 10^{12}
- Alle Fortsätze in einem Gehirn zusammen haben eine Länge von ca. 500.000 km (Erde-Mond: 380.000 km)
- Jedes durchschnittliche menschliche Gehirn hat ca. 10^{14} Synapsen
- Wie lange muss man zählen (bei einer Synapse pro Sekunde), um alle Synapsen eines normalen menschlichen Gehirns durchzuzählen?
- ca. 3 Millionen Jahre
- Wie groß ist eine Synapse?
- $\sim 0,3 \mu\text{m}$
- Wie groß wäre das Gehirn, wenn 1 Synapse = 1 cm?
- ca. 5 km lang

Nicht
alle
Gehirne
sind
gleich!!



Zahlensynästhesie

5555555555555555

5555555525555555

5555552525555555

5555525552555555

5555255555255555

5552555555525555

5525555555552555

52525252525252

5555555555555555

55555555**2**55555555

555555**2**5**2**55555555

55555**2**555**2**555555

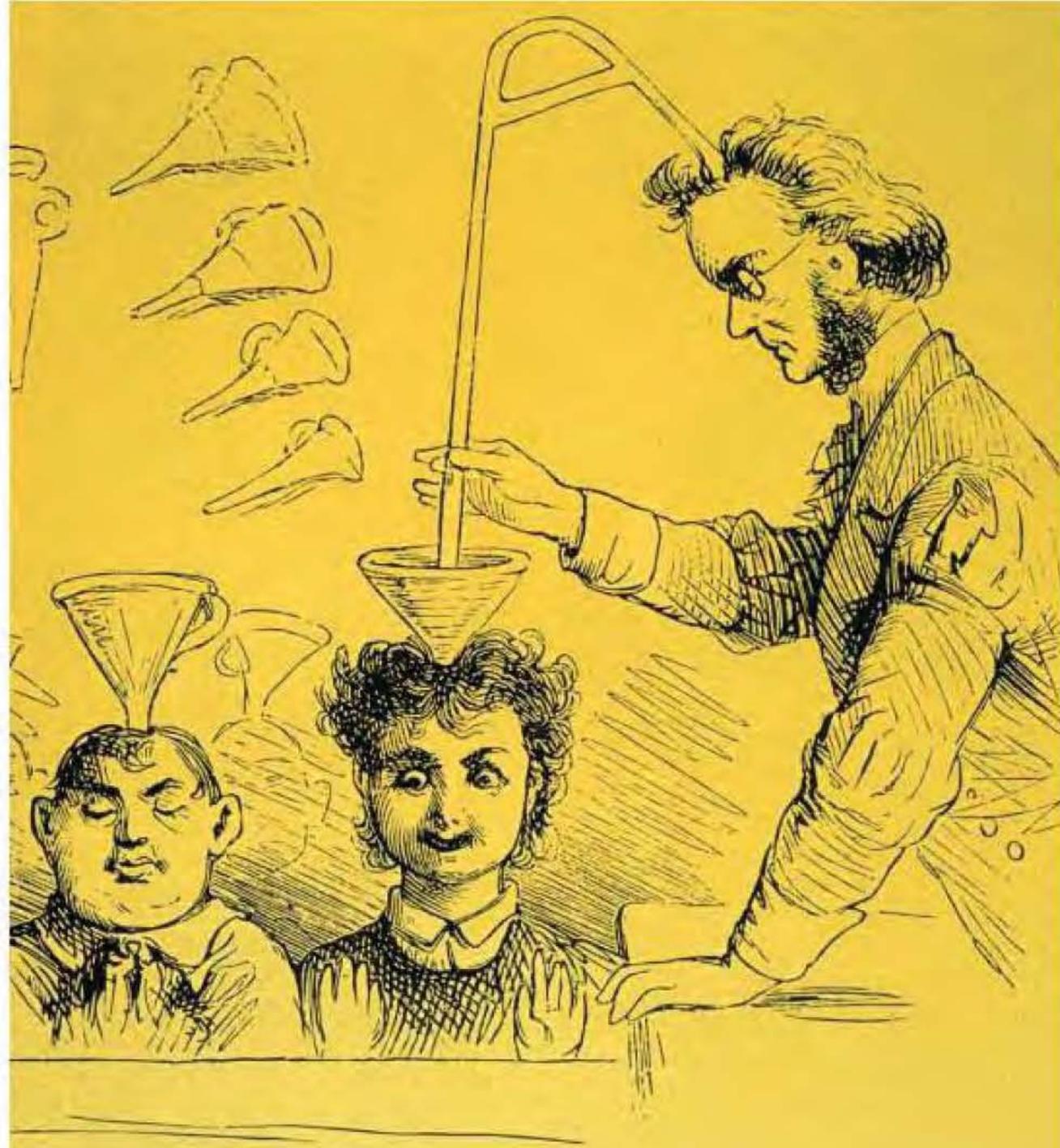
5555**2**555555**2**5555

555**2**55555555**2**555

55**2**5555555555**2**55

5**2**5**2**5**2**5**2**5**2**5**2**5**2**

Wie lernen
wir?



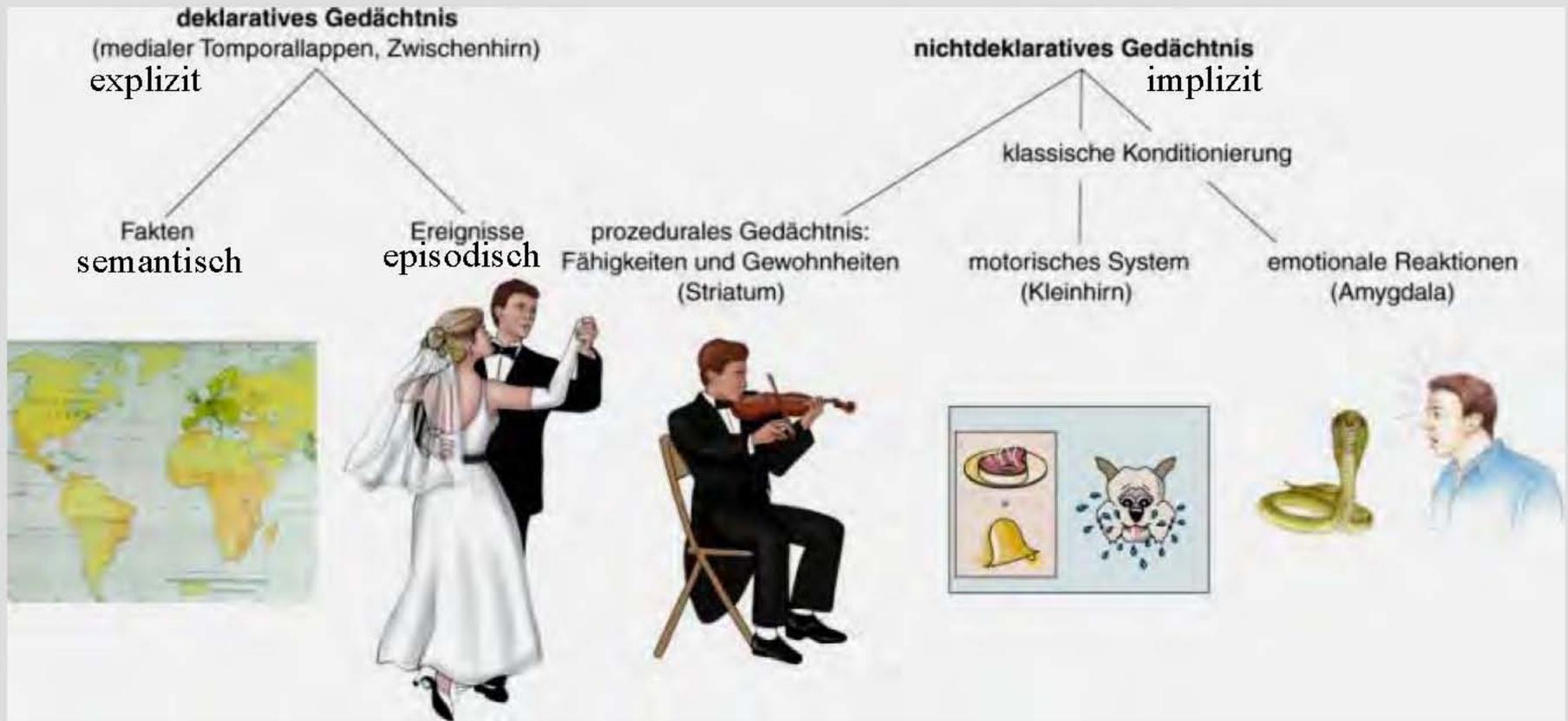
Wie können wir lernen?

- Diese Sachen funktionieren NICHT:
- Buch unter Kopfkissen
- Kassetten zum Lernen im Schlaf
- Würmer trainieren und dann das Gehirn an untrainierte Würmer verfüttern
- Es gibt keinen Taschenspielertrick schnell zu lernen
- Alle diese Wege haben einen Irrtum: Sie glauben Lernen ist etwas passives – ist es aber nicht, sondern es ist aktiv: je bunter, lustiger, intuitiver, kreativer, spiel-ähnlicher, desto besser

Der Patient H.M.

- Der am besten untersuchte Patient in der Geschichte der Neurowissenschaften
- Im Alter von 27 Jahren Verletzung des Hippocampus während einer Operation, die epileptische Anfälle mindern sollte, die aufgrund eines Fahrradunfalls im Alter von 7 Jahren aufgetreten waren (1. 9. 1953)
- Entwickelt eine schwere anterograde Amnesie
- Sein Gedächtnis war beschränkt auf die Zeit vor der Operation
- Konnte sich weder an die Operation noch an irgendetwas danach erinnern
- Die Zeit bleibt stehen bis vor der Zerstörung – Lebensweise wie in den 60er Jahren, H.M. war in der „Gegenwart gefangen“ – es gibt kein Gestern
- Er kannte sein korrektes Alter nicht und hielt sich immer für jünger, große Schwierigkeiten bei neuer Wohnung
- Kurzzeitgedächtnis ging verloren – er konnte allerdings Zahlen, sofern er sie immer wieder wiederholte, bis zu 15 Min. speichern und er konnte eine Konversation durchführen – so lange es nicht einen Themawechsel gab. Auf der anderen Seite konnte er sich an gerade gesehene Gesichter überhaupt nicht erinnern. Dabei spielte Zeit überhaupt keine Rolle, sondern nur wieviel Daten er behalten kann und wie oft wiederholt wurde! Dies führte zum Konzept des Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisses
- IQ war immer noch hoch (112)
- Er konnte neue (manuelle) Fähigkeiten erlernen, konnte sich aber nicht daran erinnern, sie gelernt zu haben (Umriss eines Sterns im Spiegel nachzeichnen)
- Gedächtnispotential war immer noch hoch, solange es um prozedurales Gedächtnis ging
- Es gibt also „mehrere verschiedene Gedächtnisse“
- ... „Every day is alone in itself...“
- H.M. starb am 2. Dezember 2008 im Alter von 82 Jahren
- Durch H.M. wird klar dass Gedächtnis eine distinkte, von anderen Fähigkeiten unterscheidbare kognitive Fähigkeit ist

Organigramm des Langzeitgedächtnisses



- Trennung der einzelnen Formen von Lernen nicht so strikt – Fahrradfahren zuerst unter „bewusster“ Kontrolle, bevor man implizit weiß, wie es geht
- Es gibt nicht ein einziges „Lernareal“ und verschiedene „Gedächtnisse“
- Ausfälle in bestimmten Bereichen des Gehirns bewirken definierte Ausfälle (H.M.)

Was ist Lernen?

Neurowissenschaft:

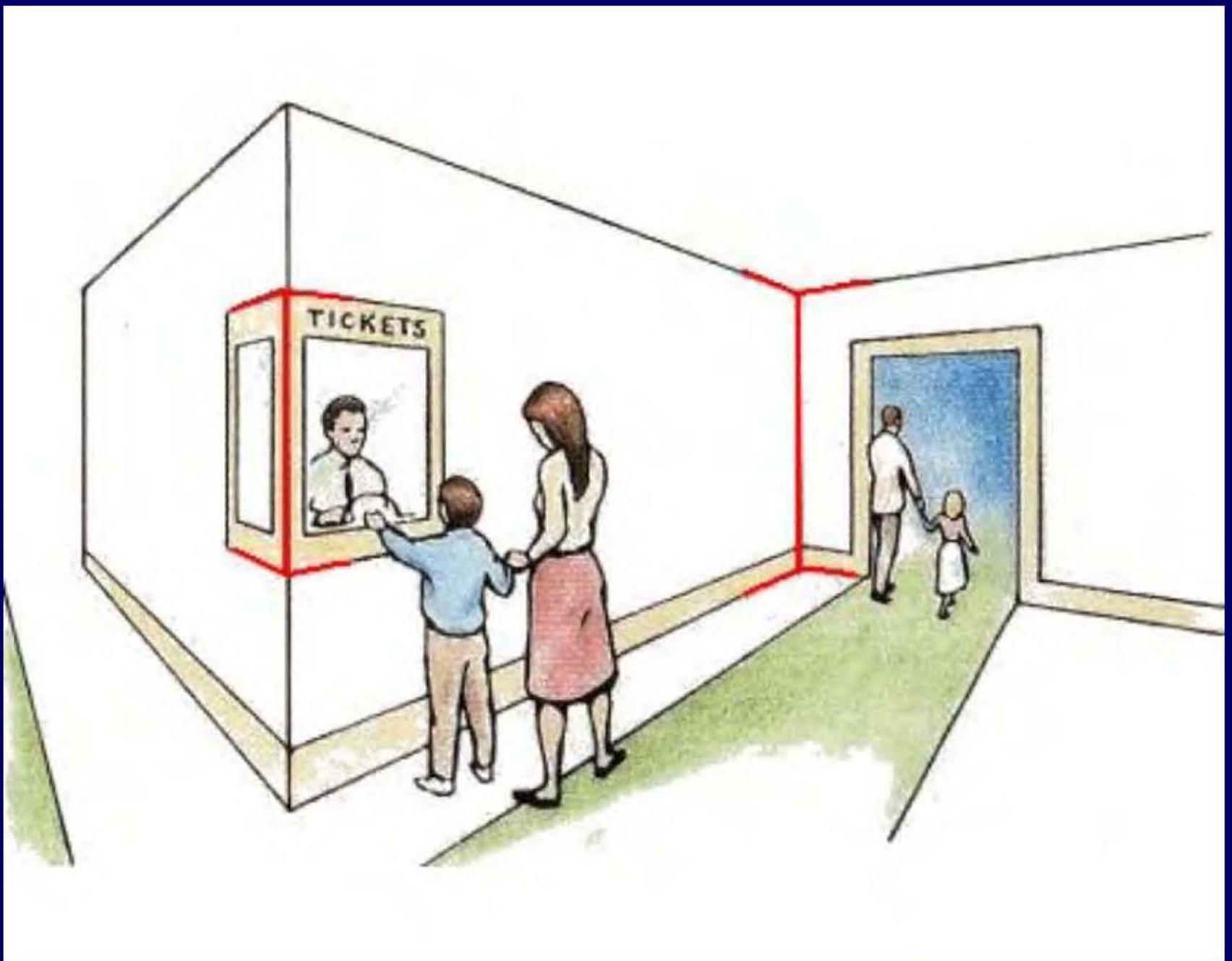
Lernen = veränderte neuronale Reaktion auf einen Reiz

- „Durch **Üben, Problemlösen, Erklären** und andere geistige **Aktivitäten** die bestehende Wissensbasis zu verändern.“ (Prof. Elsbeth Stern, MPI für Bildungsforschung, Berlin)

**Wir lernen indem wir
(uns teilweise nicht
bewusste) Regeln
aufstellen**

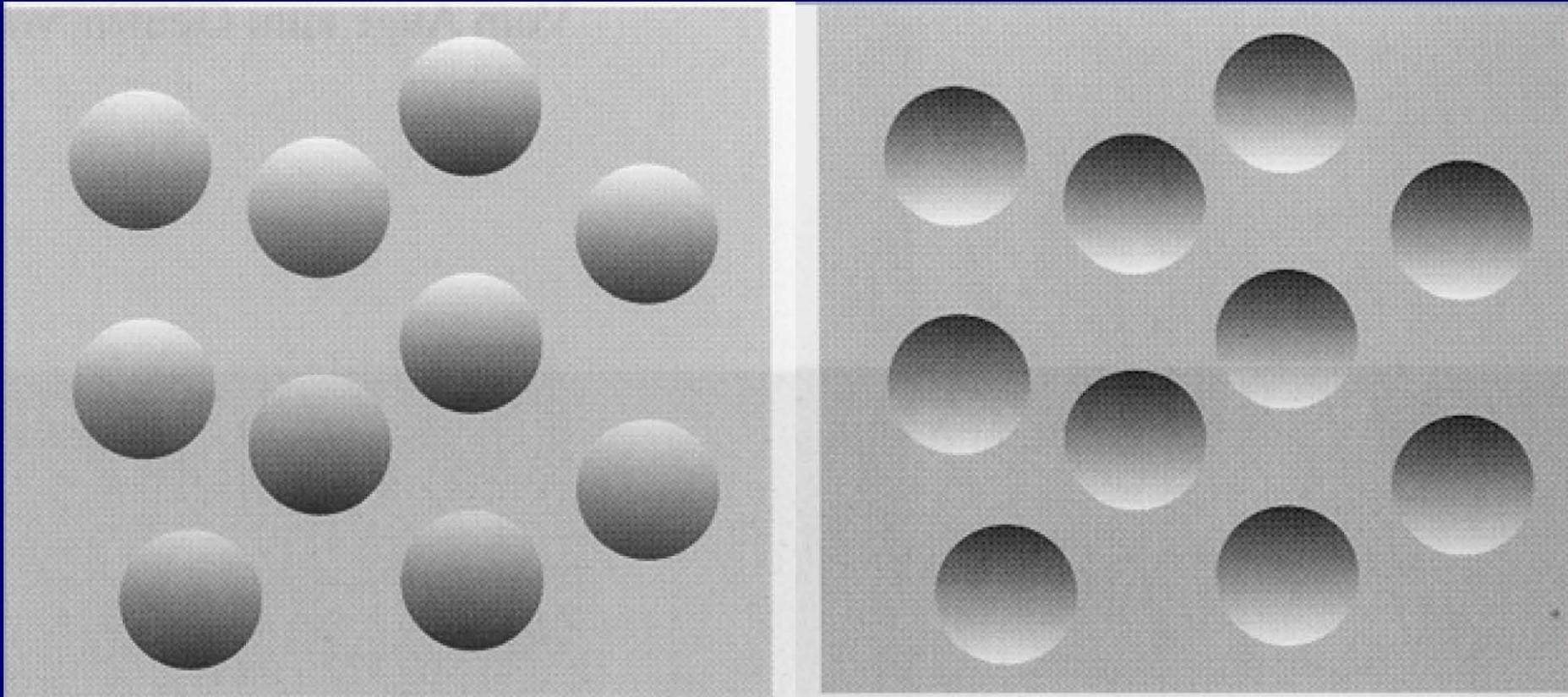
Ihr Gehirn kennt Regeln, die sie befolgen, ohne dir Regeln zu kennen!

- **„Verben, die auf –iren enden bilden ihr Partizip Perfekt ohne ge- „**
- Schneiden – geschnitten; finden – gefunden
- Rasieren – rasiert (nicht “ge-rasiert“)
- Spazieren – spaziert (nicht “ge-spaziert“)
- Quangen – gequankt
- Partieren – partiert
- Sie können Verben beugen, die es gar nicht gibt – also existiert kein Tabelle mit definierten Regeln im Kopf – sondern allgemeine Sprachbenutzung muss im Kopf sein
- Durch viele Beispiele hat das Gehirn die Regeln selbst generiert. Gehirn lernt langsam – und was immer wieder gelernt wird, bleibt haften
- Beispiel nach M. Spitzer „Lernen“ Spektrum Verlag (2002)

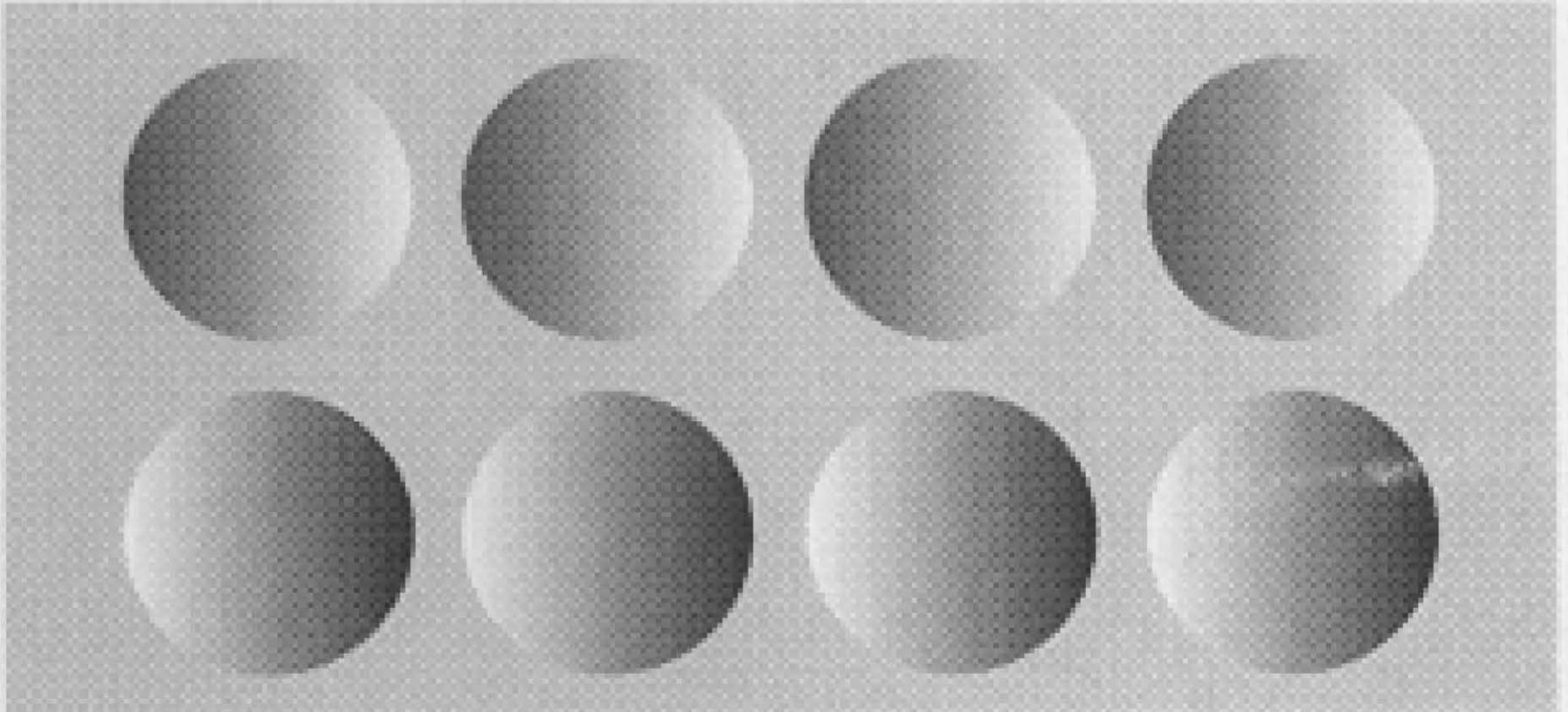


Bewohner von runden Häusern haben diese Illusion nicht

Die Leistung des Gehirns ist abhängig von unserer Erfahrung

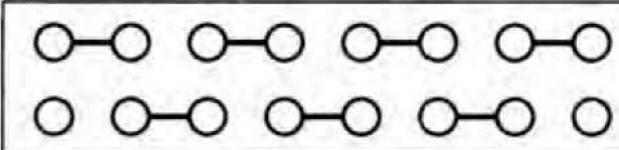


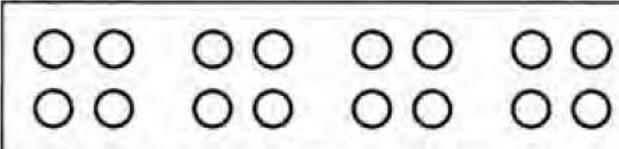
Die Leistung des Gehirns ist abhängig von unserer Erfahrung

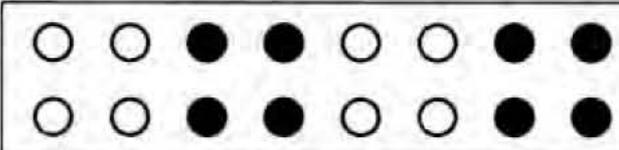


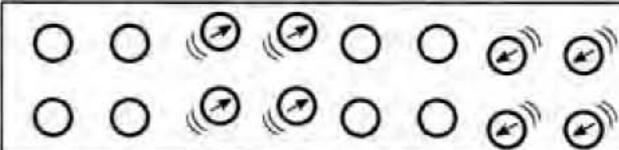


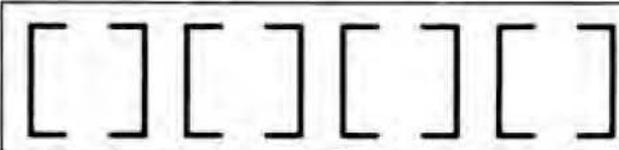
KOPF-ARBEIT

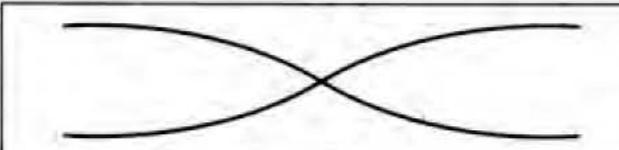
A  Kontinuität

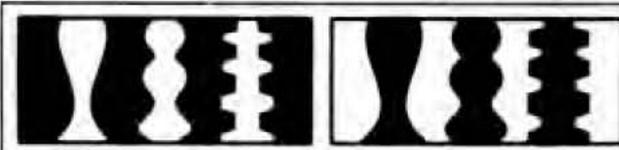
B  Nähe

C  Ähnlichkeit

D  "Gemeinsames Schicksal"

E  Geschlossenheit

F  "Gute Fortsetzung"

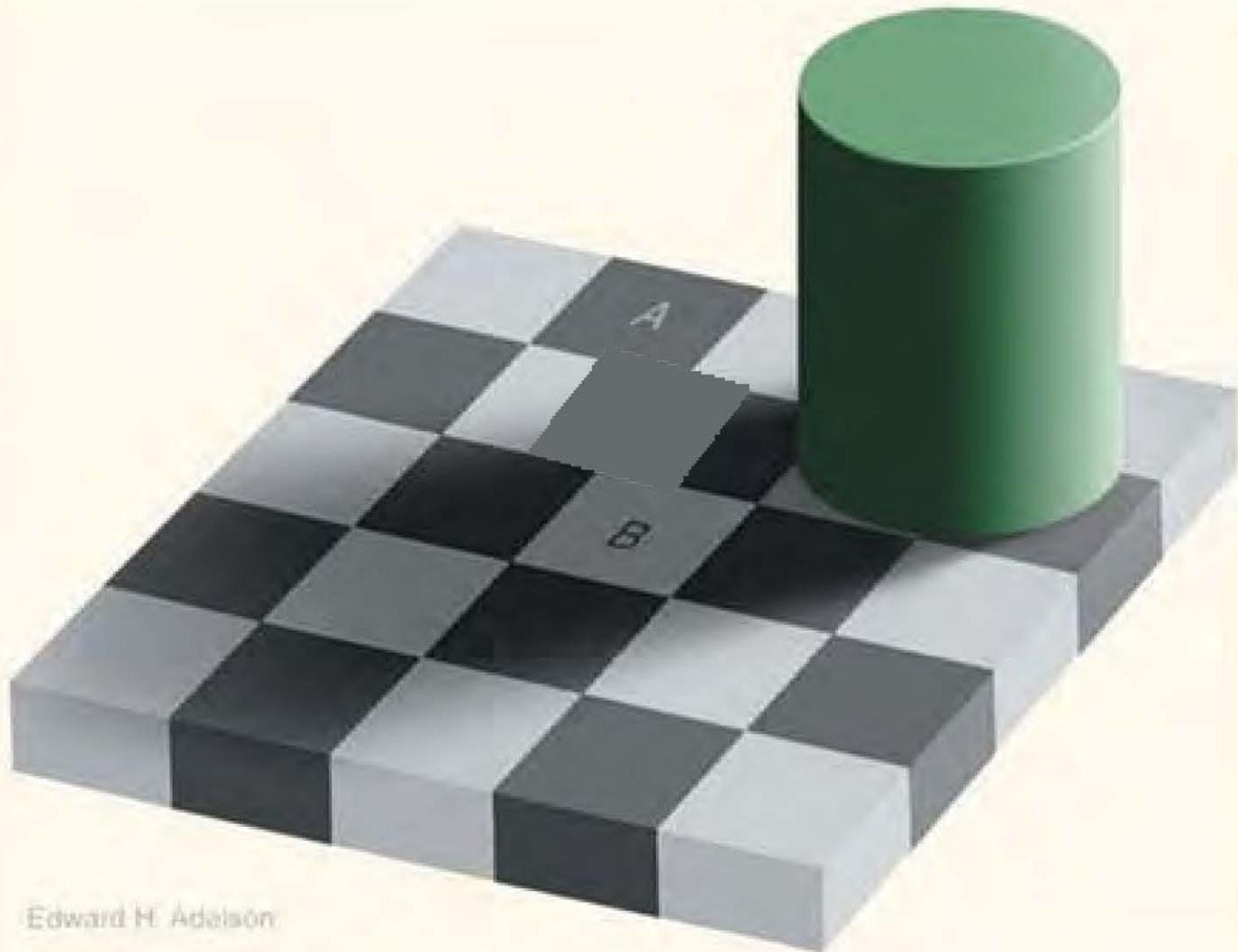
G  Symmetrie

**Regeln
beim
„visuellen
Lernen“

„Bindungs-
problem“**

Wir haben bestimmte
Dinge **NICHT** gelernt

Das Gehirn arbeitet nicht objektiv



Edward H. Adelson

Was passiert im Gehirn,
wenn wir lernen?

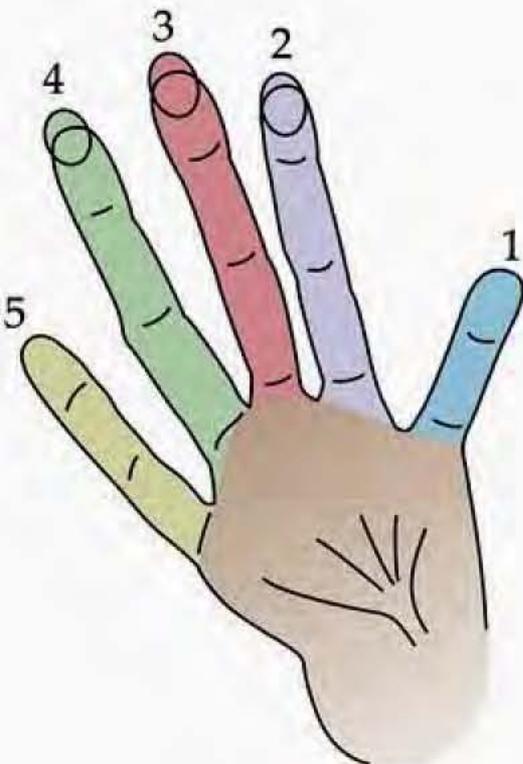
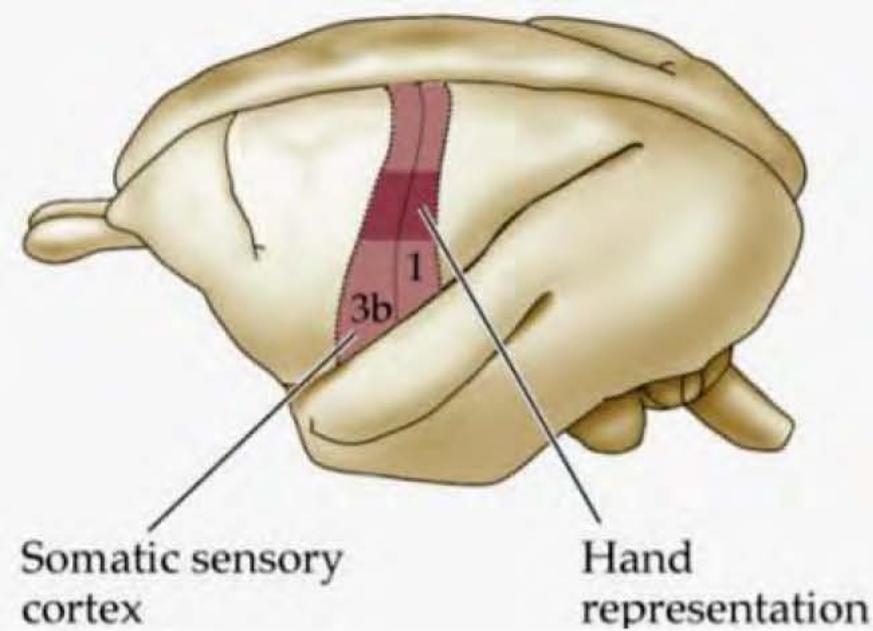
Lernen

- Lernen besteht aus Veränderungen im Zentralnervensystem aufgrund von Erfahrung.
- Die Veränderungen sind physisch, aber derzeit im Detail noch nicht direkt sichtbar zu machen, weil einzelne Synapsen nur sehr klein sind.

Lernen bewirkt physische Veränderungen im Gehirn

- Kurzzeitgedächtnis: Synapsen bereits existierender Verschaltungen werden empfindlicher/effizienter
- Langzeitgedächtnis: Mehr spezifische Synapsen werden ausgebildet und Neuverschaltungen werden angelegt
- PLASTIZITÄT des Gehirns

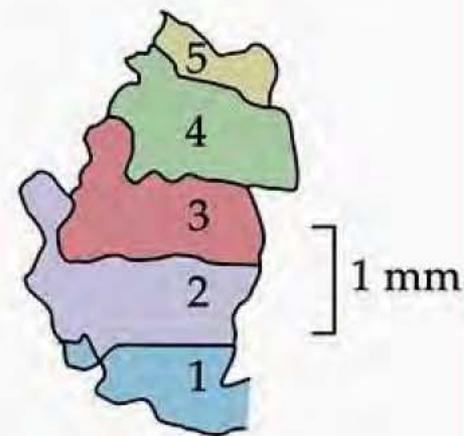
Erfahrungsab- hängige Modifikation des Gehirns



Before differential stimulation



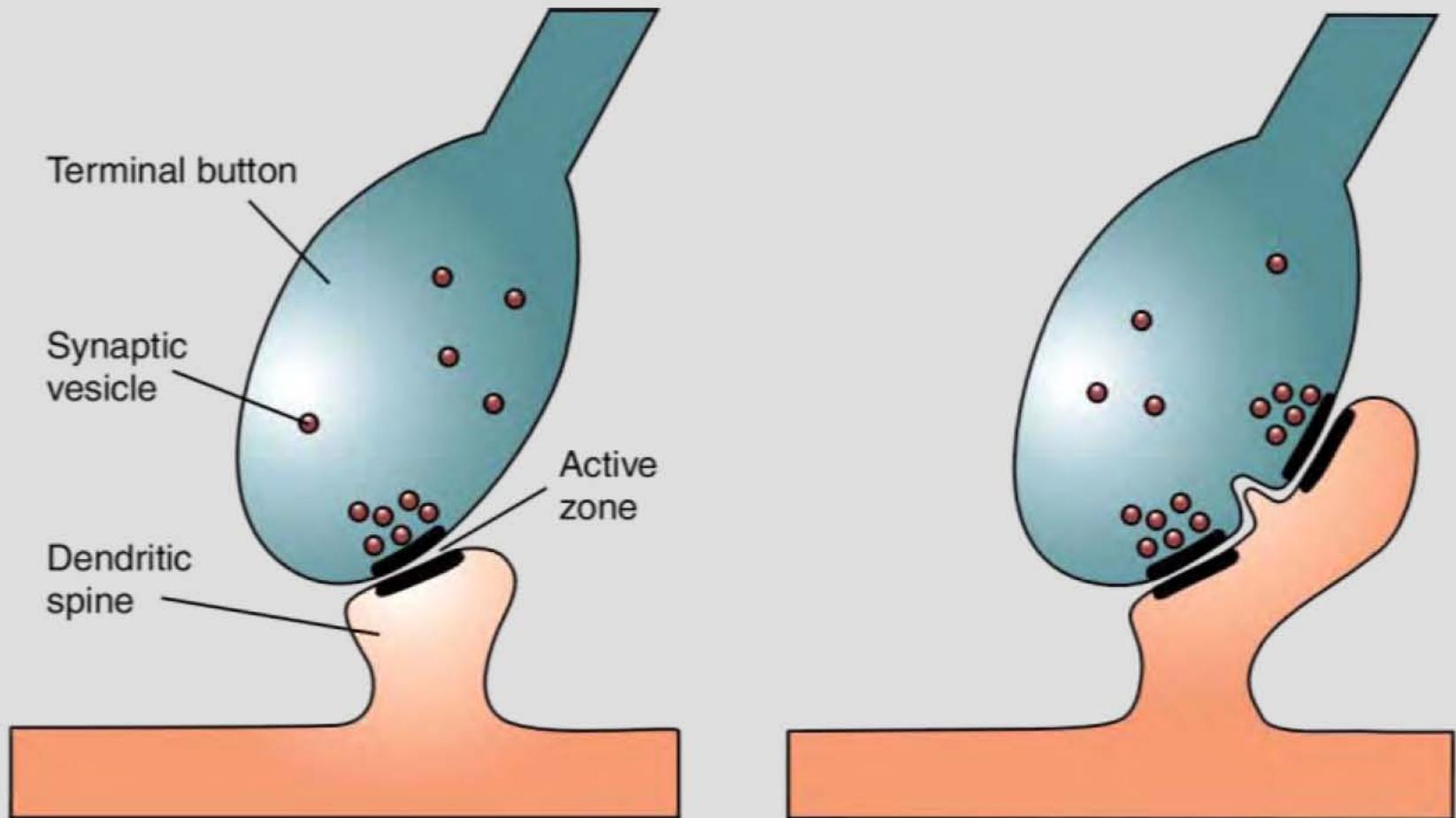
After differential stimulation



WIE ENG IST ES IM KOPF?

- Da die Gesamtgröße des Gehirns nicht flexibel ist, müssten bei Vergrößerung bestimmter Kortexgebiete andere (benachbarte?) schrumpfen
- Das ist NICHT der Fall
- Es kommt allerdings zu größerer Überlappung benachbarter Bereiche
- Außerdem: das Gehirn ist riesig verglichen mit den kleinen Veränderungen in den Repräsentationen

Verstärkung der synaptischen Übertragung



WICHTIGE REGELN!

- Was nicht benutzt wird, geht verloren, aber reversibel!
- „ein müßiger Geist ist ein Spielzeug des Teufels“
- „wer rastet, der rostet“
- „use it, or lose it“
- Was häufig benutzt wird, verbessert sich
- Nach Urlaub: IQ sinkt
- Je intensiver bestimmte Hirnfunktionen benutzt werden, desto größer wird der entsprechende Bereich, der für diese Funktion zur Verfügung gestellt wird
- Das Gehirn organisiert sich selbst!
- Veränderungen nicht immer gleich leicht!!!

Kritische/sensible Phase!

- Motorik: die ersten 2 Jahre
- Sehen: die ersten 3 Monate. Sehen allein nicht ausreichend, sondern kohärente/strukturierte Informationen verarbeiten
- Gleichgewichtssinn: 6. – 12. Monat
- Entwicklung von Emotionen: 10. bis 18. Lebensmonat
- Sprache: die ersten 6 Jahre – danach bis Pubertät immer schwieriger. Nach Pubertät fast unmöglich („Kaspar Hauser“)
- Planen, Handeln, moralische Werte, soziale Routine: kurz vor der Pubertät
- **(hemmende) Eingriffe in die Entwicklung** sind während der kritischen Periode am gefährlichsten, weil am wirksamsten
- **Korrekturen von Fehlentwicklungen** (Schielen, Linsentrübungen) so früh wie möglich – sonst Korrektur schwieriger

**Sensible Phasengelten nicht absolut –
auch die vollkommen verwahrlosten
und extrem vernachlässigten Kinder
aus den Waisenhäusern des Ceausescu-
Regimes konnten die verzögerte
Entwicklung noch nachholen**

aber:

**Kaspar Hauser hat nie ohne
Akzent gesprochen**

~~**"Was Hänschen nicht lernt,
lernt Hans nimmermehr!"**~~

**Aber wenn wir lebenslang lernen –
warum gibt es dann so viele alte
Politiker, die dumm sind?**

Zusammenfassung:

- Es gibt verschiedene Formen von Gedächtnis
- Unterschiedliche Gedächtnisinhalte werden präferentiell in unterschiedlichen Bereichen des Gehirns gespeichert aber es gibt kein definiertes „Gedächtnisareal“
- Lernen ist ein aktiver Prozess (erfahrungsabhängig)
- Lernen beruht auf physischen Veränderungen im Gehirn
- Wir lernen nach Regeln, die wir teilweise selber erstellen und deren wir nicht unbedingt bewusst sind
- Das Gehirn ist plastisch und Plastizität ist Voraussetzung für Lernen
- Das Gehirn ist nicht immer gleich plastisch
- Lernen findet in jedem Alter statt und zum Lernen ist es nie zu spät

Wir lernen immer und
das Gehirn kann nichts so
gut, wie lernen! Dafür ist
es konstruiert und das
will es auch!

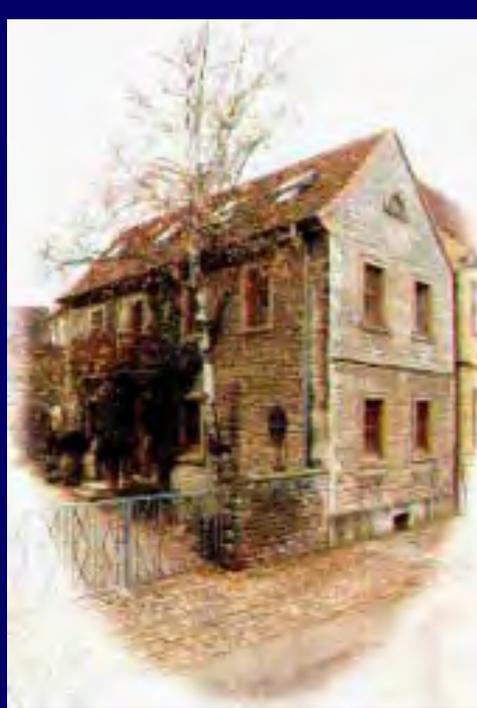
Lernen macht Spass

Literatur zum Nachlesen

- S. J. Blakemore und U. Frith (2006), Wie wir lernen – Was die Hirnforschung darüber weiß, DVA
- S. Aamodt und S. Wang (2008), Wellcome to your Brain – Ein respektloser Führer durch die Welt unseres Gehirns, C.H. Beck
- M. Spitzer (2002), Lernen – Gehirnforschung und die Schule des Lebens, Spektrum Akademischer Verlag
- Bei Fragen: skroeger@lmu.de

Die Alzheimersche Erkrankung

Alois Alzheimer (1864 – 1915)



- Geboren in Markbreit (nähe Würzburg)
- Sohn eines Notars
- 1883 Reifeprüfung in Aschaffenburg
- Studienaufenthalte in Berlin, Tübingen und Würzburg, 1887 Dissertation "Über die Ohrschmalzdrüsen"
- Im April 1894 heiratete Alois Alzheimer die Witwe C. S. Nathalie Geisenheimer, geb. Wallerstein (1860 - 1901). Aus der Ehe gingen drei Kinder hervor.
- 1898 Arzt an der Psychiatrischen Klinik in Frankfurt
- 1903 Umsiedlung über Heidelberg als Oberarzt nach München an die "Königliche Psychiatrische Klinik" (Direktor: Emil Kraepelin) – dort Treffen mit Nissl und Lewy (Färbungen, Lewy-Körperchen)
- Ab 16. Juli 1912 Direktorat der Psychiatrischen- und Nervenlinik der Schlesischen Friedrich-Wilhelm-Universität in Breslau.
- 19. Dezember 1915 verstarb Alzheimer in Breslau an Nierenversagen. Ruhestätte auf dem Hauptfriedhof in Frankfurt am Main, neben seiner zweiten Frau



HIER RUHT

CECILE ALZHEIMER

6. JULI 1860 – 28. FEBRUAR 1901

ALOIS ALZHEIMER

14. JUNI 1864 – 19. DEZEMBER 1915



Alzheimersche Krankheit



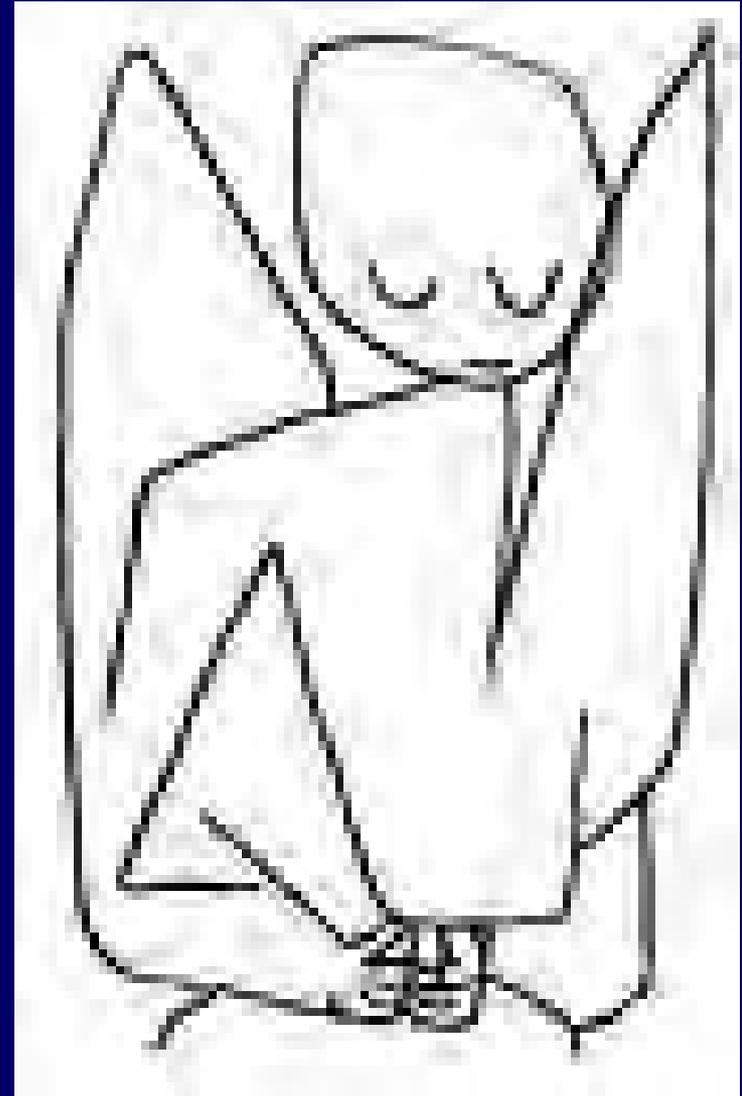
Auguste Deter (1850 – 1906)
Eisenbahnkanzlistenfrau



Oberarzt an der Anstalt für Irre und Epileptische in Frankfurt am Main
– Analyse des Gehirns nach dem Tod von Auguste Deter in München
mit Hilfe von Schnittfärbungen entwickelt von Nissl und Lewy



Auguste Deter (1850 – 1906)
Eisenbahnkanzlistenfrau
Erste Alzheimer Patientin



Der vergessliche Engel
Paul Klee

Alois Alzheimer (1864 – 1915)



Frankfurt
(26. November 1901)

„Wie heißen Sie?“

„Auguste.“

„Familienname?“

„Auguste.“

„Wie heißt Ihr Mann?“

„Ich glaube Auguste.“

„Ihr Mann?“

„Ach so, mein Mann...“

„Sind Sie verheiratet?“

„Zu Auguste.“

„Frau D.?“

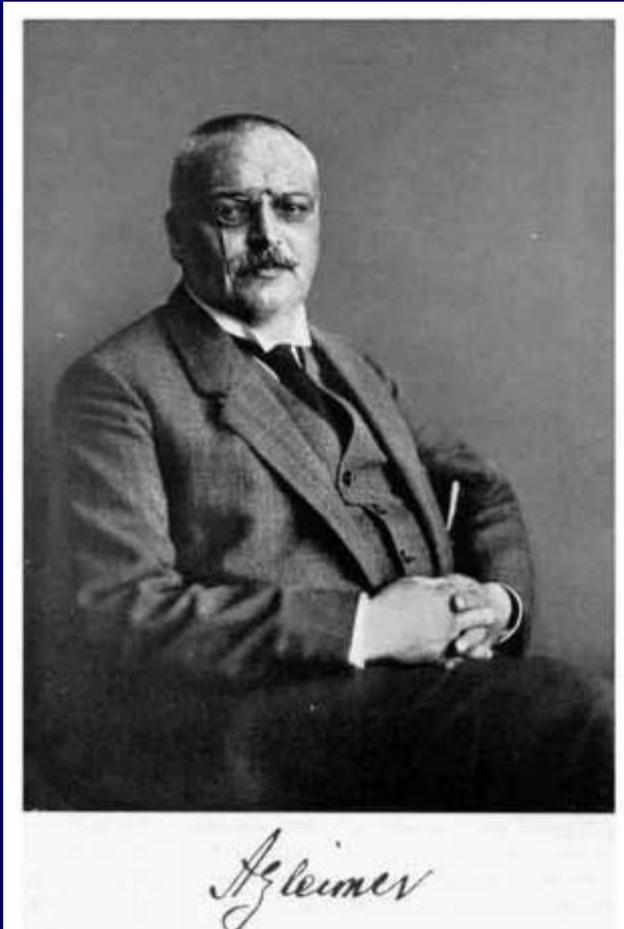
„Ja, zu Auguste D.“

Alois Alzheimer (1864 – 1915)

3. November 1906:

"37. Tagung Südwestdeutscher Irrenärzte,,
nachmittags Referat über „**einen eigenartigen
Erkrankungsprozeß der Hirnrinde**“

- „Mein Fall Auguste D. bot schon klinisch ein so abweichendes Bild, daß er sich unter keine der bekannten Krankheiten einreihen ließ. Ich werde es ihnen im folgenden beschreiben.....“
- Nach Vortrag keine Meldungen zur Diskussion – auch nicht auf Nachfrage. „Herr Kollege Alzheimer, dann danke ich ihnen für ihre Ausführungen, offenbar besteht kein Diskussionsbedarf“
- Die große und alles bestimmende Kontroverse der Tagung war (in Anwesenheit von C.G. Jung) die Sexuallehre von S. Freud („können Frauen einen Orgasmus bekommen?“)

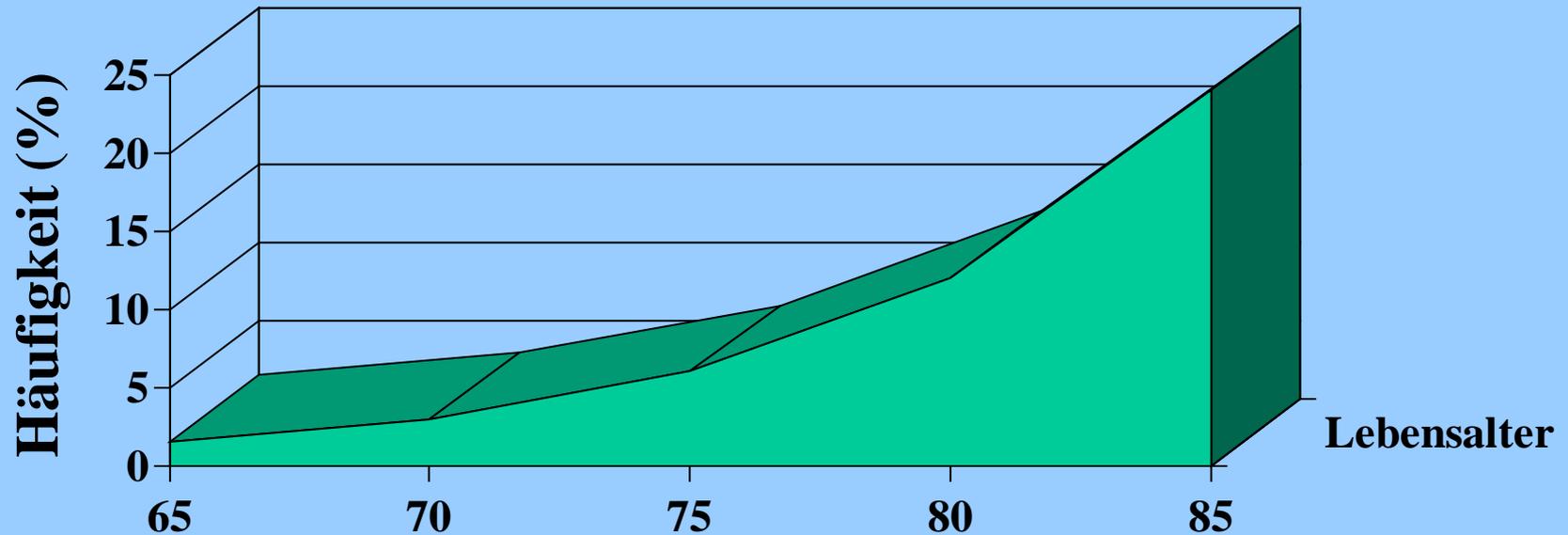


Alzheimersche Krankheit



- Der größte Risikofaktor für die Alzheimersche Krankheit ist altern!
- Alzheimer ist wie Falten:
- Je älter man ist, desto mehr bekommt man sie
- Manche bekommen sie früher, manche später
- weniger als 0,5 % aller AD Fälle sind genetisch
- Jüngste Patientin: 16 Jahre

Alzheimersche Krankheit



Bei über 65 Jahren: jeder 8.

Bei über 85 Jahren: fast jeder 3.

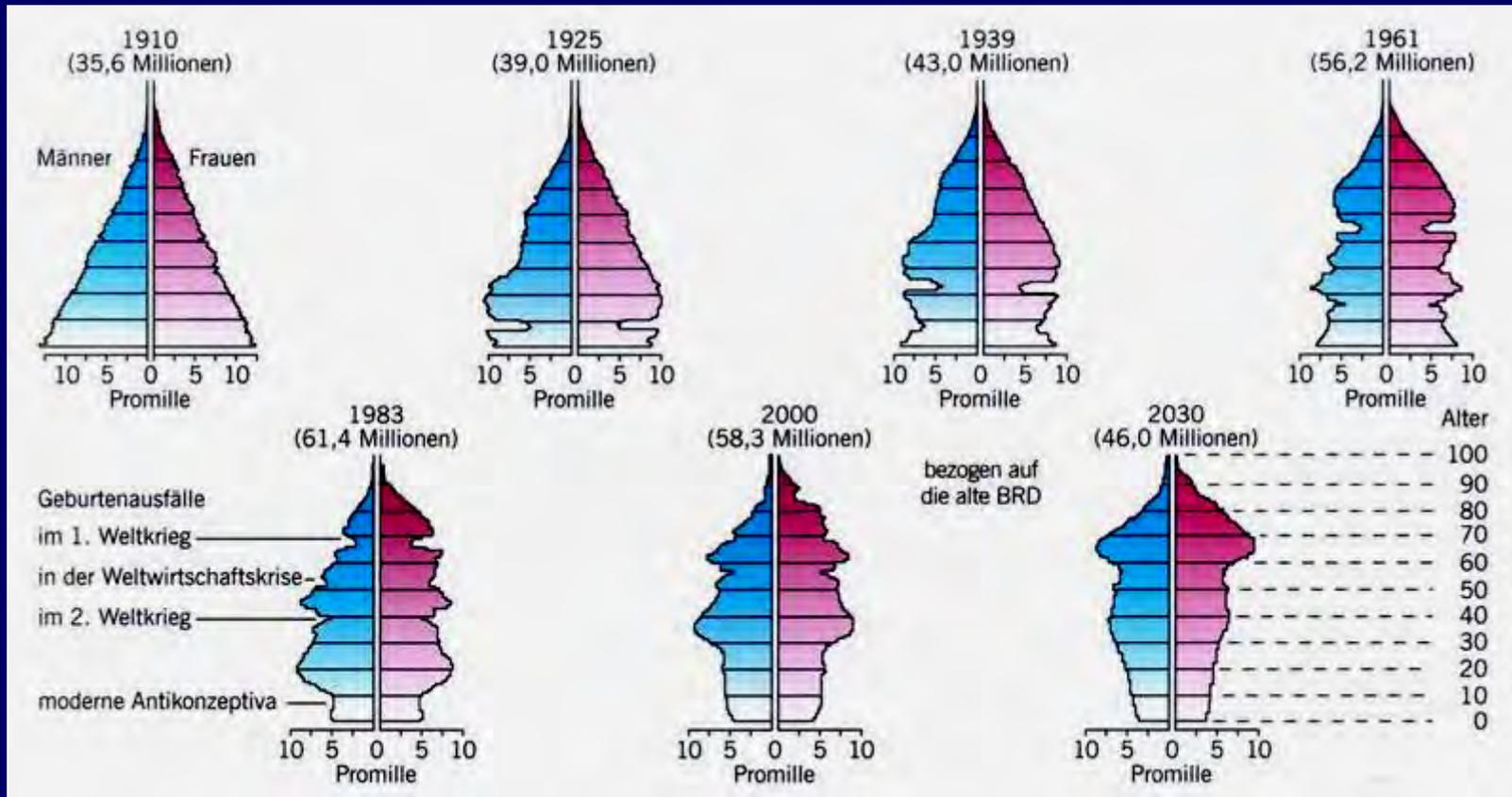
Zahlenangaben sehr unterschiedlich

Quelle: Welt Alzheimer Bericht

Zahlen zur Alzheimerschen Krankheit

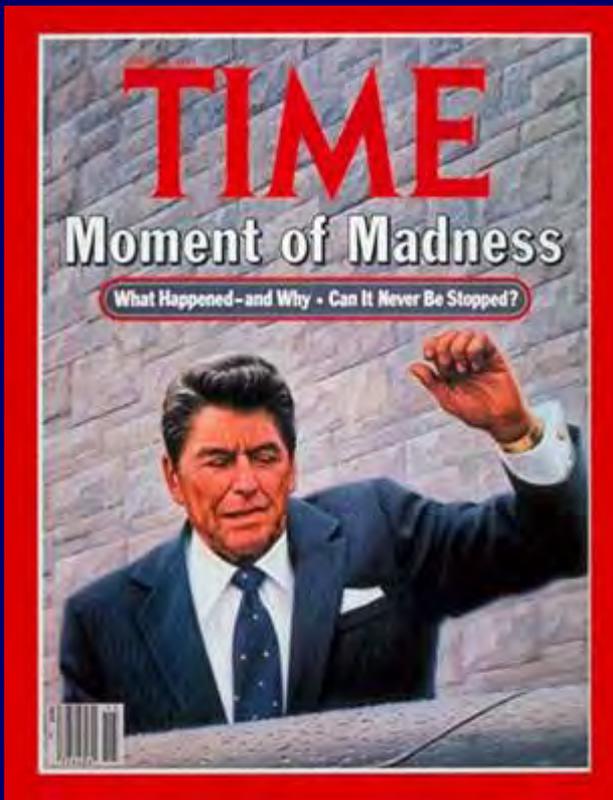
- Derzeit (2009) ~35 Mio. Alzheimer Patienten
- 2050 ~115 Mio. Erkrankte weltweit
- In Deutschland ~1,2 Mio. Betroffene
- Jedes Jahr >4,5 Mio. neue Demenzerkrankte
- Vermutlich ungefähr alle 20 Jahre eine Verdopplung der Anzahl der Erkrankten
- Man rechnet für das Jahr 2030 mit über 2 Mio. Demenzkranken in Deutschland
- Quelle: Welt Alzheimer Bericht
- www.alz.co.uk/research/worldreport/

Alzheimersche Krankheit



- Ab 2030 werden Neurodegenerative Erkrankungen einen Hauptteil der Gesundheitskosten verbrauchen!
- Im Jahr 2040 wird es ~80 Mio. Alzheimer Kranke geben
- ab dem Jahr 2030 wird die Gruppe der 80-jährigen die am schnellsten wachsende Bevölkerungsgruppe sein!

Alzheimer Patienten



Ronald Reagan †



Helmut Zacharias †



Walter Jens



Helmut Schön †



Rita Haworth †



Herbert Wehner †



M. Thatcher

Symptome der Alzheimerschen Krankheit

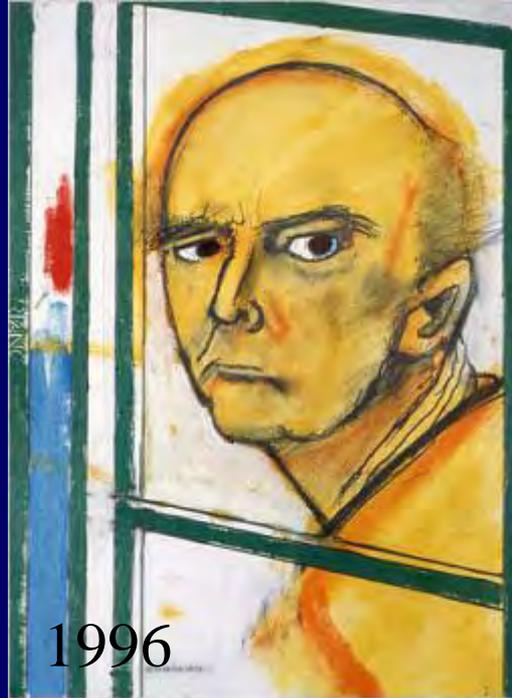
- leichte Vergesslichkeit, Wortfindungsstörungen und die Unfähigkeit, sich in neuen Situationen zurechtzufinden.
 - Sie/Er hat Angst und wird aggressiv. Es können sich die Symptome einer Depression einstellen. Patient ist sich der Erkrankung bewusst
 - Abgrenzung zum nicht-pathologischen Vergessen durch Definition einer „mild cognitive impairment“
- In der **zweiten Stufe** der Krankheit hat der Patient seine Selbstständigkeit verloren. Er ist orientierungslos, erkennt seine Umgebung, seine Familie und auch seinen Partner nicht mehr. Selbstverständliche Verrichtungen wie Essen und Körperpflege bedürfen der Hilfestellung.
- Im **letzten Stadium** der Erkrankung ist von der einstigen Persönlichkeit des Kranken nichts mehr übrig geblieben. Er besitzt die Intelligenz eines Neugeborenen. Reflexe aus der frühen Kindheit wie Greifreflex, Babinskyreflex und Saugreflex treten wieder auf. Dieser Zustand kann Jahre anhalten.

William Utermohlen

Ein an Alzheimer Erkrankter
zeichnet Selbstportraits



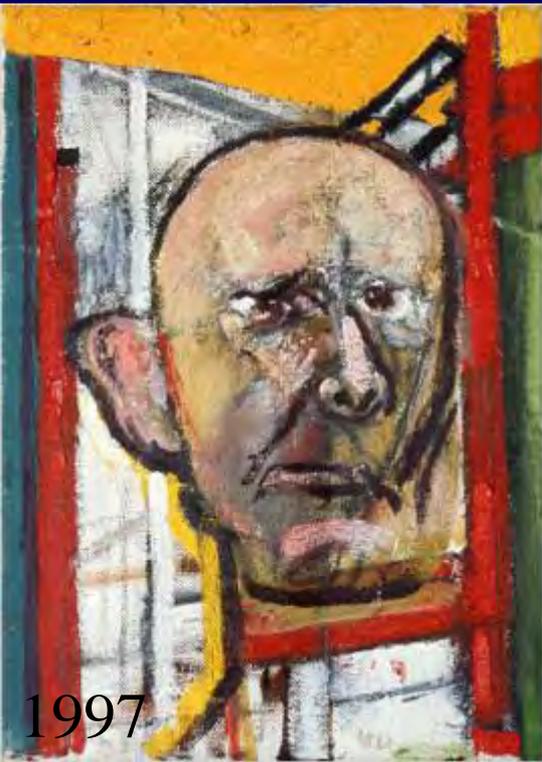
1967



1996



1997



1997



1999



2000

Diagnose der Alzheimerschen Krankheit

- Ärzte greifen bei der Diagnosestellung häufig auf neuropsychologische Tests („**psychometrische Tests**“) zurück. Mit Hilfe weniger Fragen lässt sich so die geistige Leistungsfähigkeit ermitteln. Genauigkeit liegt bei ~95%.
- Der so genannte **Mini-Mental Status Test** dauert ca. zehn Minuten: Der Patient muss rechnen, Wörter behalten, zeichnen und einfache Anweisungen befolgen. Beim nächsten Arztbesuch muss der Patient den Test unter Umständen wiederholen. Jetzt zeigt sich, ob der Zustand des Patienten sich gebessert oder verschlechtert hat.
- Eine andere Testmethode ist der Uhren-Test. Der Patient muss ein Zifferblatt zeichnen, das auf 11.10 Uhr steht
- Da es aber viele Gründe für einen Verlust von Gedächtnis gibt, ist eine sichere Diagnose von Alzheimer erst postmortem möglich. Dann „**plaques**“ und „**tangles**“

Mini-Mental-Status-Test MMST

Name _____ Alter _____ Jahre

Testdatum _____ Geschlecht: männl. weibl.

Schulbildung _____ Beruf _____

1. Orientierung

- | | Score |
|------------------------------------|--------------------------|
| 1. Jahr | <input type="checkbox"/> |
| 2. Jahreszeit | <input type="checkbox"/> |
| 3. Datum | <input type="checkbox"/> |
| 4. Wochentag | <input type="checkbox"/> |
| 5. Monat | <input type="checkbox"/> |
| 6. Bundesland/Kanton | <input type="checkbox"/> |
| 7. Land | <input type="checkbox"/> |
| 8. Stadt/Ortschaft | <input type="checkbox"/> |
| 9. Klinik/Spital/Praxis/Altersheim | <input type="checkbox"/> |
| 10. Stockwerk | <input type="checkbox"/> |

2. Merkfähigkeit

- | | |
|-------------|--------------------------|
| 11. „Auto“ | <input type="checkbox"/> |
| 12. „Blume“ | <input type="checkbox"/> |
| 13. „Kerze“ | <input type="checkbox"/> |

Anzahl der Versucher bis zur vollständigen Reproduktion der 3 Wörter:

3. Aufmerksamkeit

- | | |
|----------|--------------------------|
| 14. „93“ | <input type="checkbox"/> |
| 15. „86“ | <input type="checkbox"/> |
| 16. „79“ | <input type="checkbox"/> |
| 17. „72“ | <input type="checkbox"/> |
| 18. „65“ | <input type="checkbox"/> |

In Ausnahmefällen alternativ bei mathematisch ungebildeten Personen:

- | | |
|-----------------------|--|
| 19. o - i - d - a - r | (max. 5 Punkte) <input type="checkbox"/> |
|-----------------------|--|

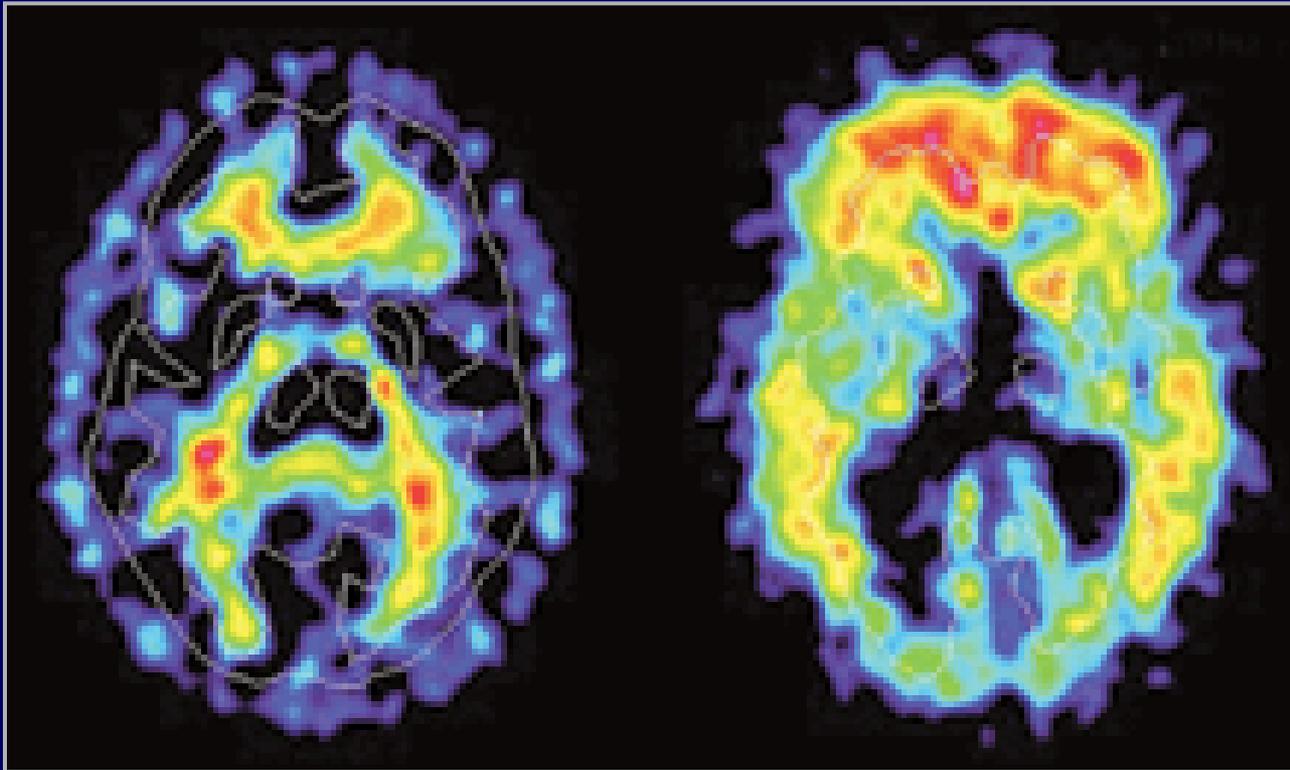
4. Erinnerungsfähigkeit

- | | |
|-------------|--------------------------|
| 20. "Auto" | <input type="checkbox"/> |
| 21. "Blume" | <input type="checkbox"/> |
| 22. "Kerze" | <input type="checkbox"/> |

5. Sprache

- | | |
|---|--|
| 23. Armbanduhr benennen | <input type="checkbox"/> |
| 24. Bleistift benennen | <input type="checkbox"/> |
| 25. Nachsprechen des Satzes:
„Sie leiht mir kein Geld mehr“ | <input type="checkbox"/> |
| 26. Kommandos befolgen:
-Blatt Papier in die rechte Hand,
-in der Mitte falten,
-auf den Boden legen | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 27. Anweisung auf der Rückseite dieses Blattes
vorlesen und befolgen | <input type="checkbox"/> |
| 28. Schreiben eines vollständigen Satzes
(Rückseite) | <input type="checkbox"/> |
| 29. Nachzeichnen (s. Rückseite) | <input type="checkbox"/> |

Gesamtpunktwert:



Das erste Bild von einer β -amyloid Markierung in Menschen zeigt ein weit verbreitetes Signal im Gehirn von Patienten in einem frühen Stadium der Alzheimerschen Erkrankung. Verteilung von PIB – einem A β bindenden Protein im Gehirn von normalen (links) und AD Patienten (rechts).

Helmuth, L. Science (2002), 297: 752-753

Alzheimersche Krankheit

Alzheimer Gehirn
fortgeschrittenes Stadium

gesundes Gehirn

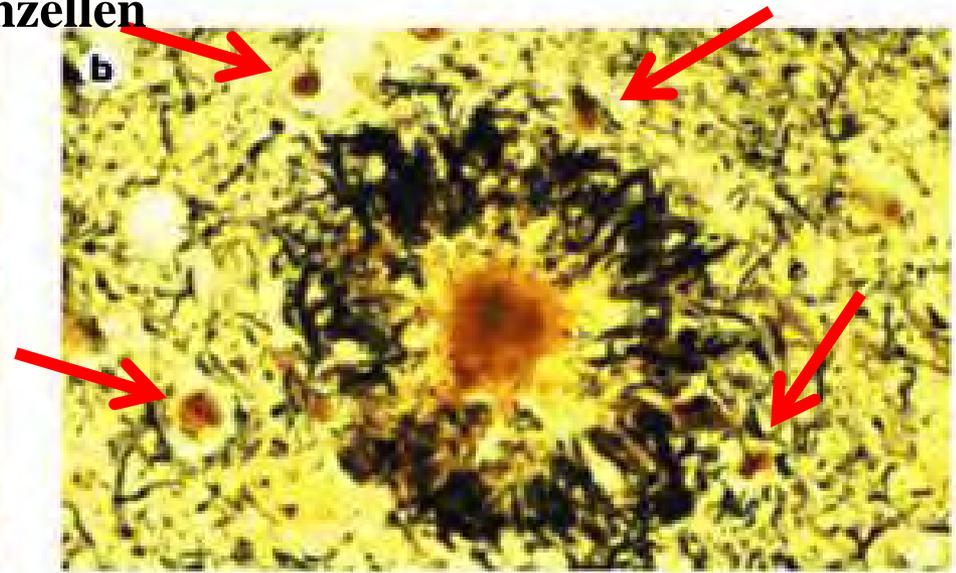
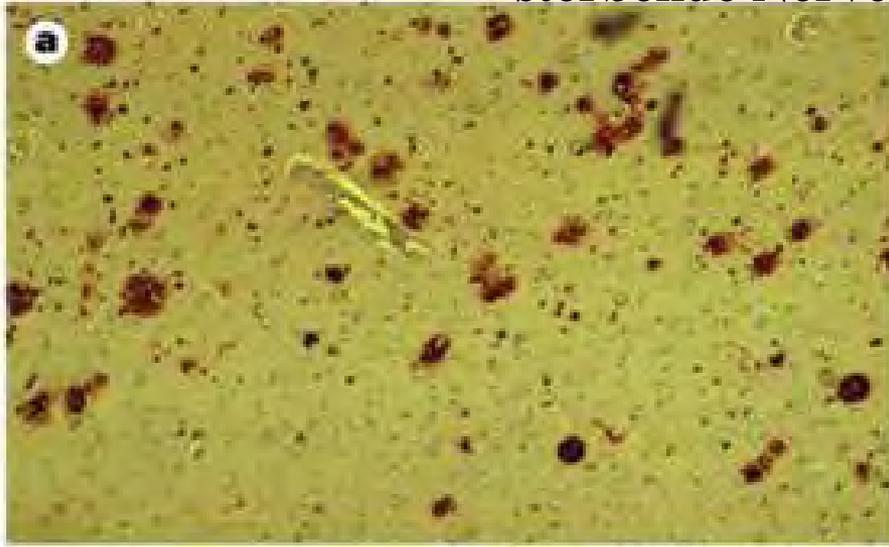


Gehirn schrumpft aufgrund:

- Wasserverlust (alte Menschen trinken nicht ausreichend)
- Absterben von Nervenzellen aufgrund toxischem Amyloid

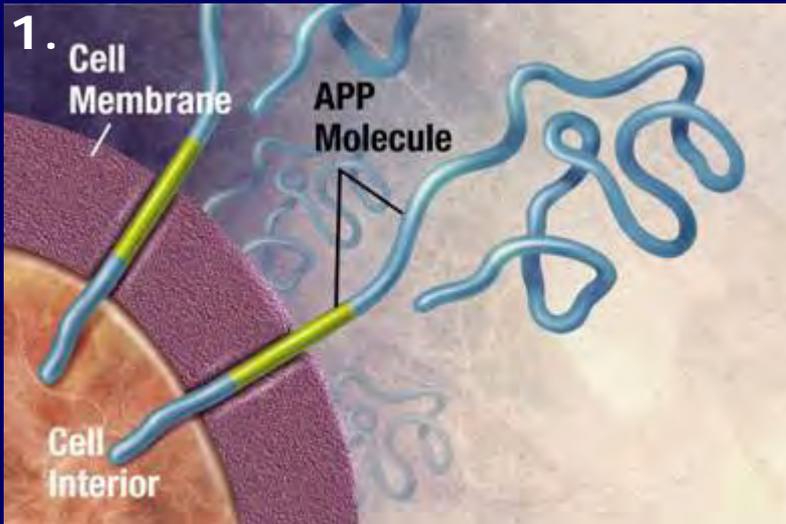
Alzheimersche Krankheit

sterbende Nervenzellen

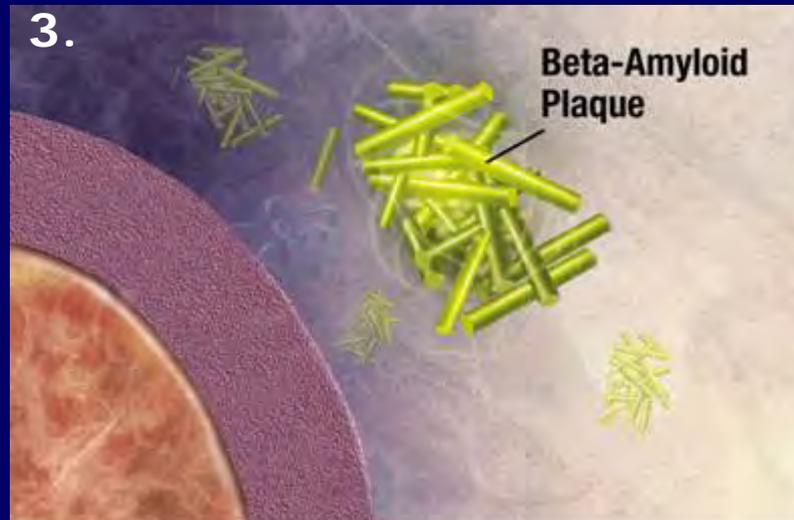
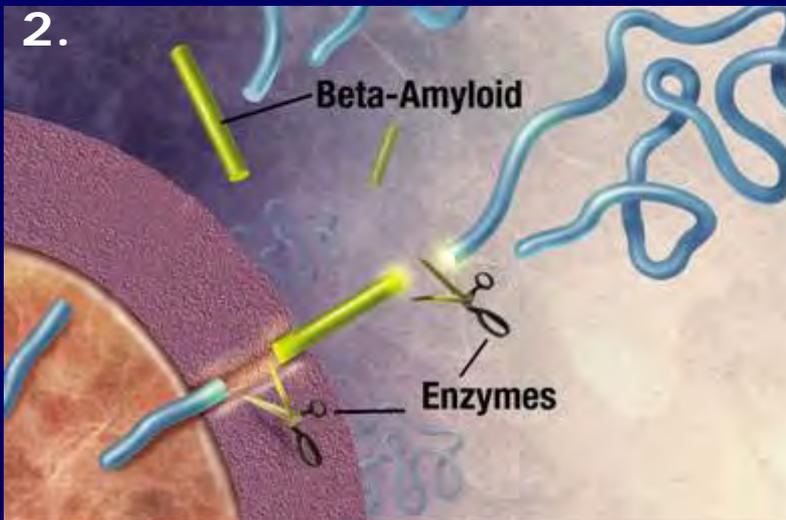


- Neuropathologie der Alzheimerschen Plaques
- Alzheimersche Erkrankung ist eine Synapsenerkrankung
- Hervorgerufen durch β -Amyloidablagerungen
- Alle familiären AD Fälle führen zu einer vermehrten Ablagerung von $A\beta$ -42
- Lage und Anzahl der Plaques korreliert NICHT mit den klinischen Symptomen

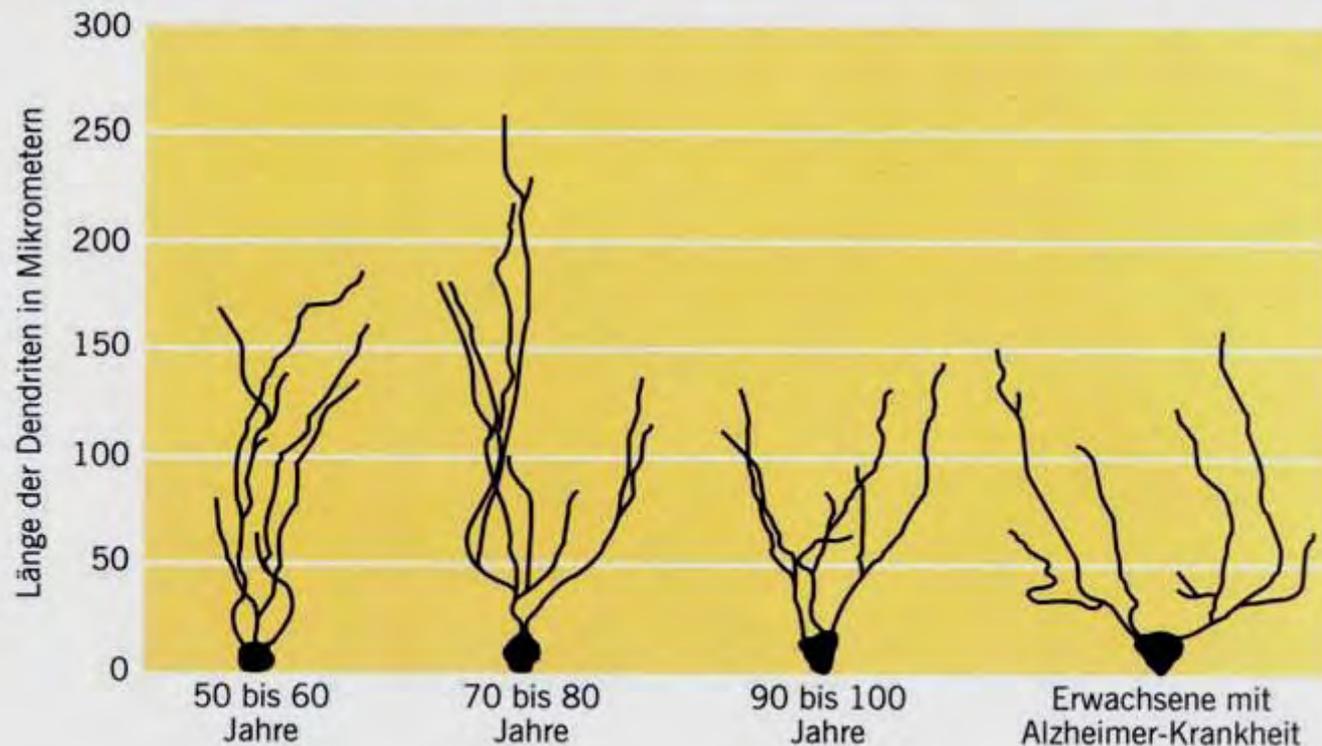
Amyloid Precursor Protein (APP)



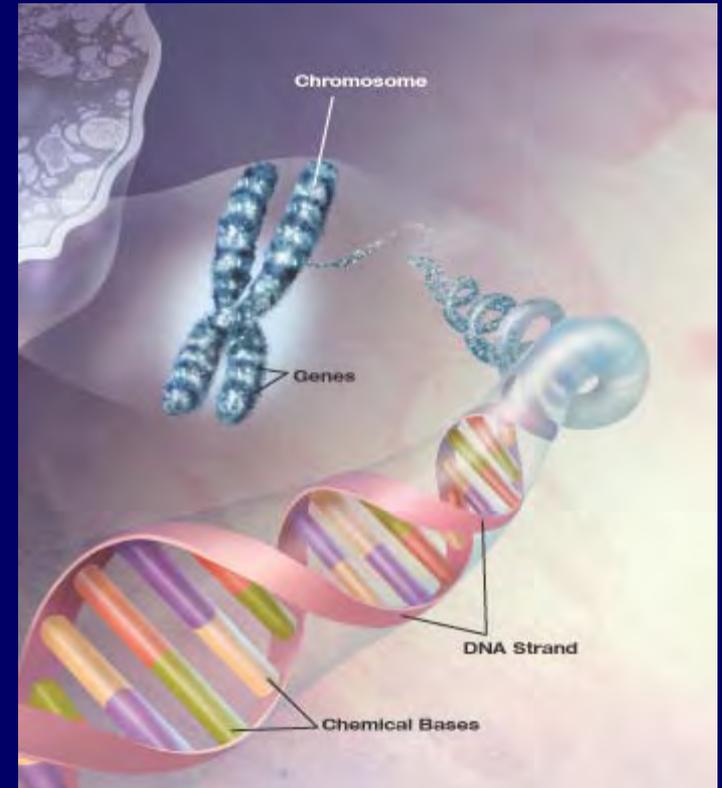
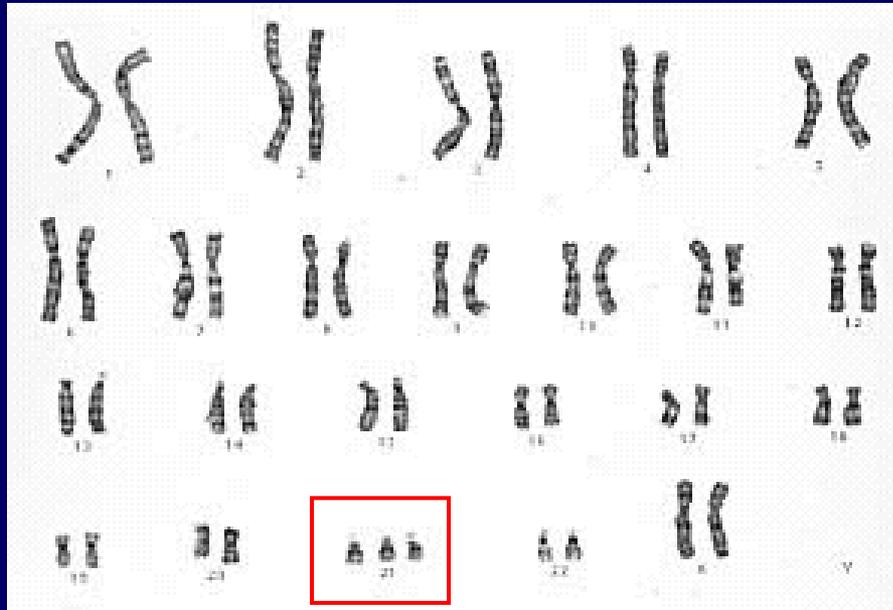
1. APP Protein
2. Enzymatische Spaltung von APP und A β -Freisetzung
3. Bildung der amyloiden Plaques durch Ablagerungen von unlöslichem A β



Neurone in der Alzheimerschen Krankheit



Alzheimersche Krankheit bei Downs Syndrom



- Trisomie 21
 - 3 Kopien des APP-Gens
- Ausbruch der Alzheimerschen Krankheit sehr früh mit ca. 30 Jahren und mit großer Sicherheit!

Risikofaktoren

- Genotyp vom Apolipoprotein E4
- Führt zu gesteigerter A β -Ablagerung
- Gründe sind unklar – evtl. Zusammenhang mit Cholesterin (Cholesterin kann Aktivität der Sekretasen beeinflussen und damit die Spaltung von APP beeinflussen)

Therapie bei Alzheimer:

????????

Medikamente heute:

Cholinesterasehemmer

Tacrin

Donepezol, Rivastigmin

Galantamin

Probleme bei Therapie:

- Keines der Medikamente hat bisher viel geholfen – das beste erreicht eine Verzögerung der Symptome um ~1 Jahr
- Warum?
- Alzheimer ist schwer zu diagnostizieren, vor allem in frühen Stadien, wenn Symptome noch nicht ausgeprägt sind
- Es existieren keine zuverlässigen Biomarker in frühen Stadien
- Zu dem Zeitpunkt, wenn die Medikamente getestet werden nehmen die Patienten schon viele andere Medikamente

Medikamente gegen Alzheimersche Erkrankung, die in der Entwicklung stecken

Table 1

From the following article

[Myriad stumbles, Wyeth closes on Alzheimer's](#)

Randy Osborne

Nature Biotechnology **26**, 841 - 843 (2008)

doi:10.1038/nbt0808-841

[back to article](#)

Table 1. Selected Alzheimer's disease drugs in phase 3 development

[▲ Figures and tables index](#)

Company	Drug	Mechanism
Medivation(San Francisco)	Dimebon (dimebolin)	Small molecules that bind $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptorand the <i>N</i> -methyl-D-aspartate receptor
Merz (Germany)	Neramexane (MRZ-2/579)	
Voyager/DURECT	VP-4896 (Memryte; leuprolideacetate), a biodegradable implantformulation of leuprolide acetate	Small molecule gonadotrophin-hormone-releasing hormone agonist
GlaxoSmithKline	Avandia (rosiglitazone XR)	Small molecule PPAR γ -agonist
Wyeth/Elan	Bapineuzumab (AAB-001)	Humanized mAb binding β -amyloid
Eli Lilly	Semagacestat (LY-450139)	Small molecule γ -secretaseinhibitor
Daiichi Seiyaku (Tokyo)	Translon (nefiracetam)	Choline acyltransferase inhibitor

Source: <http://www.iddb.com/>

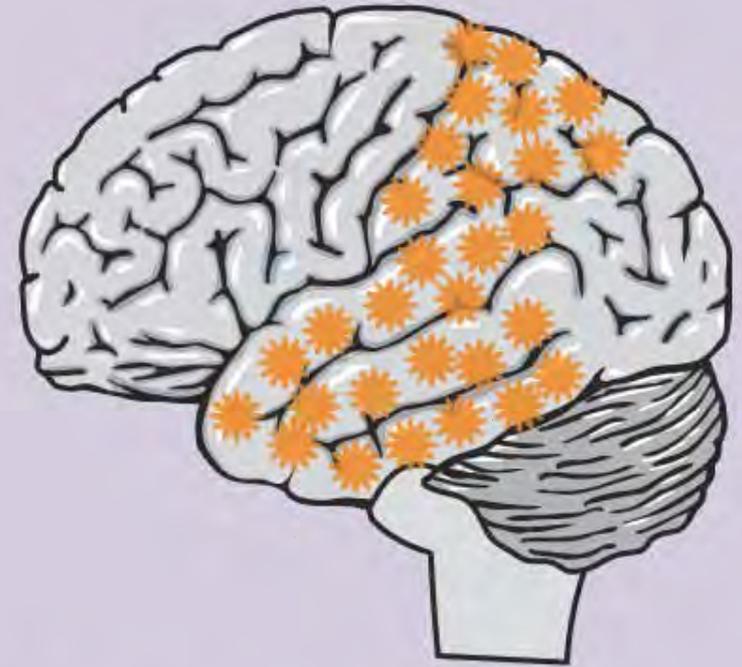
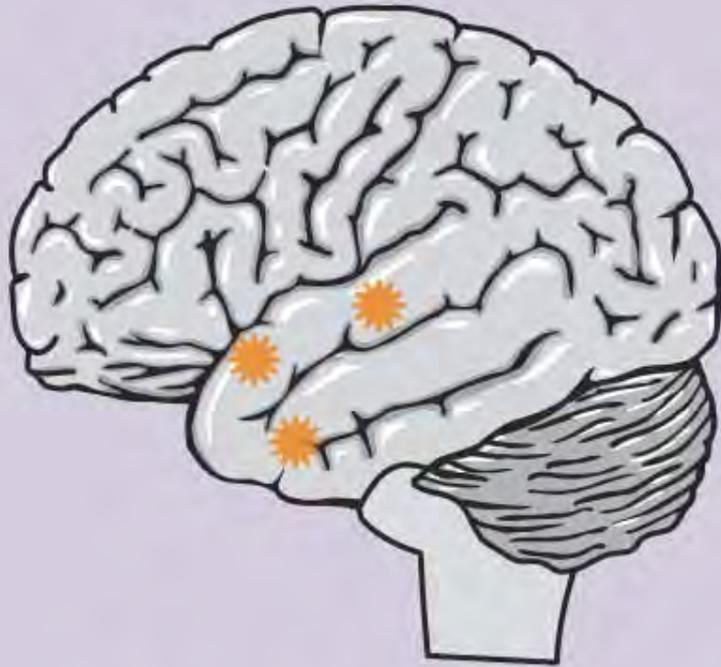
Impfung:

- Injektion von A β 42 in Maushirne nicht nur Prophylaxe gegen Plaques, sondern vorhandene Plaques werden schneller eliminiert
- Beim Menschen: 18 der 298 behandelten Personen erkrankten (7%) an Hirnhautentzündung – 6 Patienten behielten bleibende neurologische Schäden – Abbruch der Studie, aber behandelte Patienten blieben unter Beobachtung
- Auch 2 Jahre nach der Impfung immer noch Antikörper gegen Amyloid – und keine Verschlechterung der Symptome. Geistige Fähigkeiten und Antikörper Titer korrelieren
- Allerdings: Auch wenn Plaques quasi verschwunden sind, trotzdem Demenzsymptome
- Jetzt: Impfung mit Antikörpern gegen A β – passive Impfung
- Impfung zeigt, dass extrazelluläres A β wichtig für AD ist!
- Klar ist: auch eine Impfung wird keinen großen Effekt haben, wenn sie zu einem späten Stadium der Krankheit erfolgt
- Vermutlich: Monotherapie nicht erfolgreich

Probleme bei Therapeutika:

- Wann ist ein Medikament gegen die Alzheimersche Krankheit wirksam?
- Wenn die Plaques verschwinden?
- Wenn es zu keiner Verschlechterung der kognitiven Einschränkungen kommt?
- Wenn die Patienten länger (dement) leben?

Alzheimer beginnt viele Jahre vor den kognitiven Defiziten



Preclinical

← 30 Years →

AD

Umso wichtiger deshalb möglichst frühe Erkennung und Wissen über genetische Prädisposition

Literaturhinweise

- P. H. St George-Hyslop, Hilfe bei Alzheimer Spektrum der Wissenschaft, Heft März 2001
- Mattson, M.P. (2003) Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 430: 631-639
- D.M. Walsh und D.J. Selkoe (2004) Deciphering the Molecular Basis of Memory Failure in Alzheimer's Disease. *Neuron* 44: 181-193
- Konrad und Ulrike Maurer, Alzheimer – Das Leben eines Arztes und die Karriere einer Krankheit. Piper Verlag 1998

Online

- Alzheimer Forschung Initiative e.V.
(<http://www.alzheimer-forschung.de/web/start.htm>)



- Alzheimer Research Forum
(<http://www.alzforum.org/home.asp>)



- Alzheimer Association
(<http://www.alz.org/>)

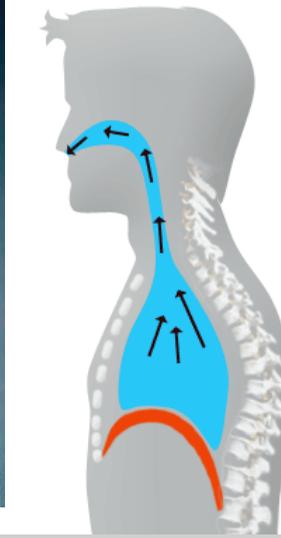


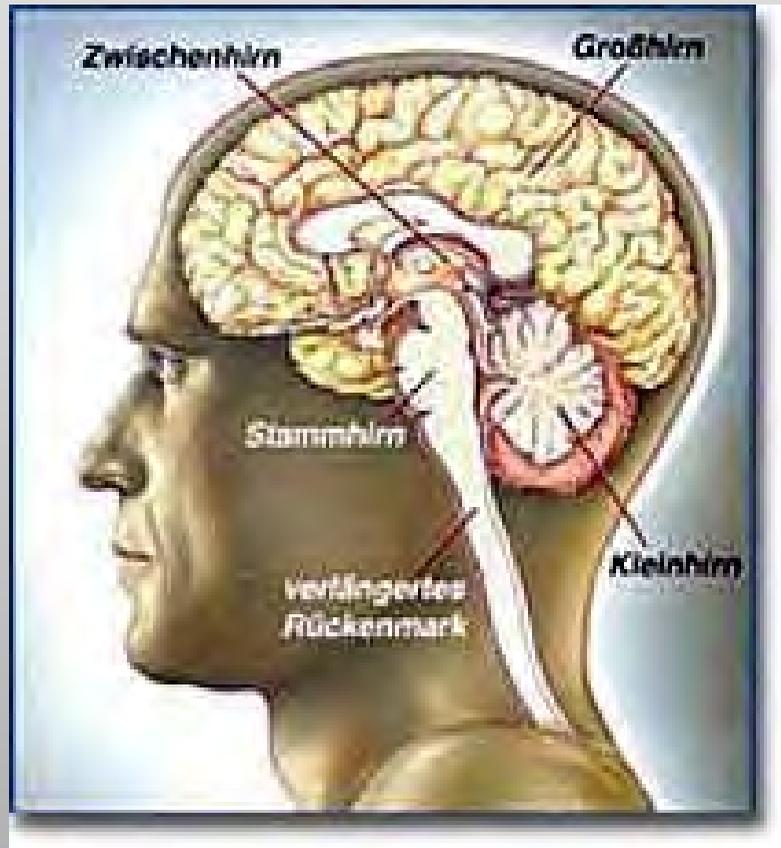
Der Hirntod

PD Dr. S. Förderreuther

Neurologische Klinik

der LMU München





Definition

Irreversibler Ausfall der
gesamten Funktion des Gehirns

Was passiert?

Schwere strukturelle Schädigung der Gehirnzellen



Funktion der Zellen
gestört

Absterben der betroffenen Zellen
Schwellung der betroffenen Zellen



Neurologische
Ausfallsymptome

Anstieg des Drucks
im Schädelinneren

Folgen des erhöhten Hirndrucks

Veränderung der Hirndurchblutung, da
 $\text{Durchblutung} = \text{mittlerer Blutdruck} - \text{Hirndruck}$

Körpereigen: Blutdruckanstieg

Therapeutische Maßnahmen

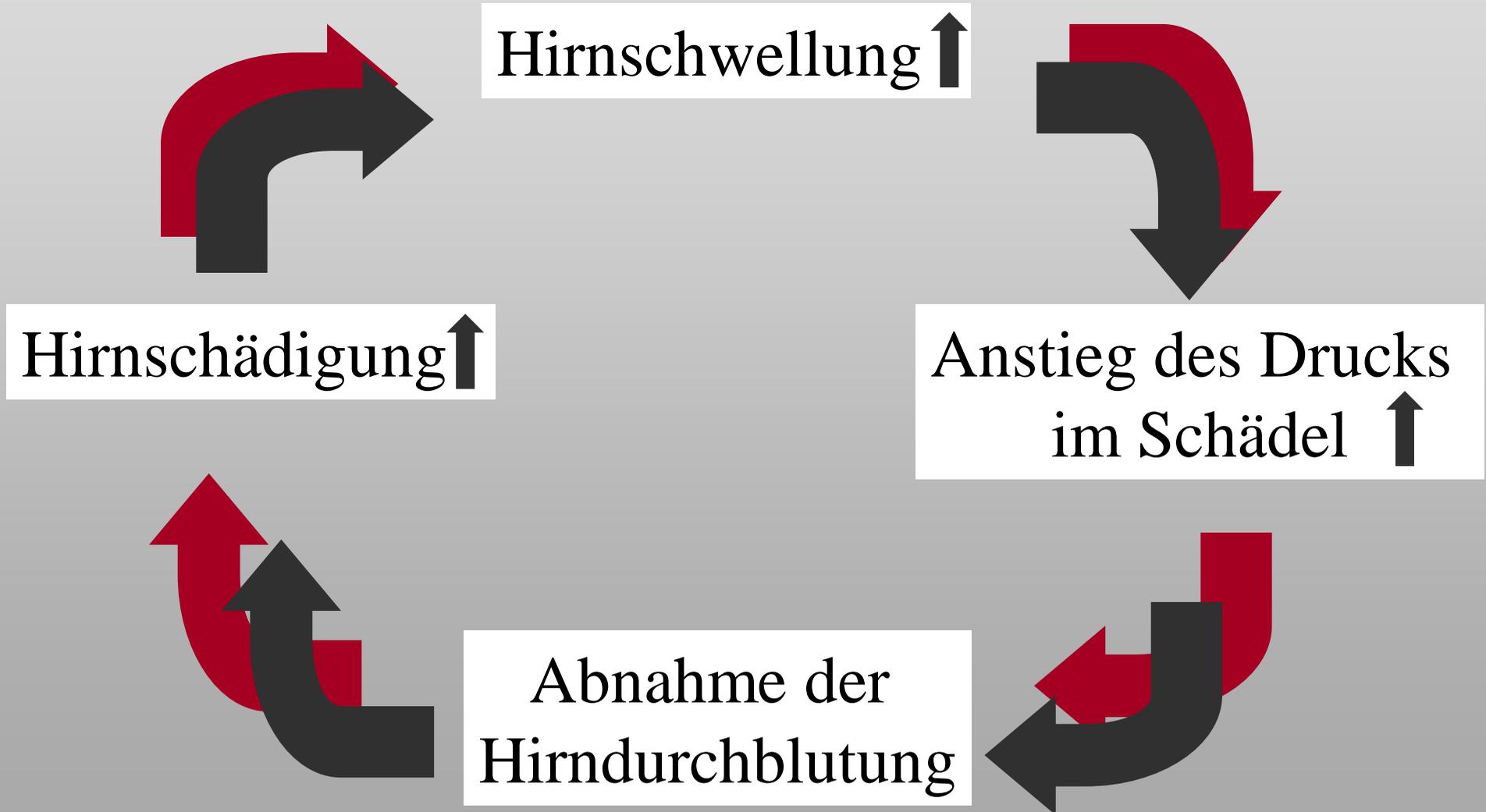
Weitere Zellschädigung durch
unzureichende Durchblutung

Kompensations-
mechanismen

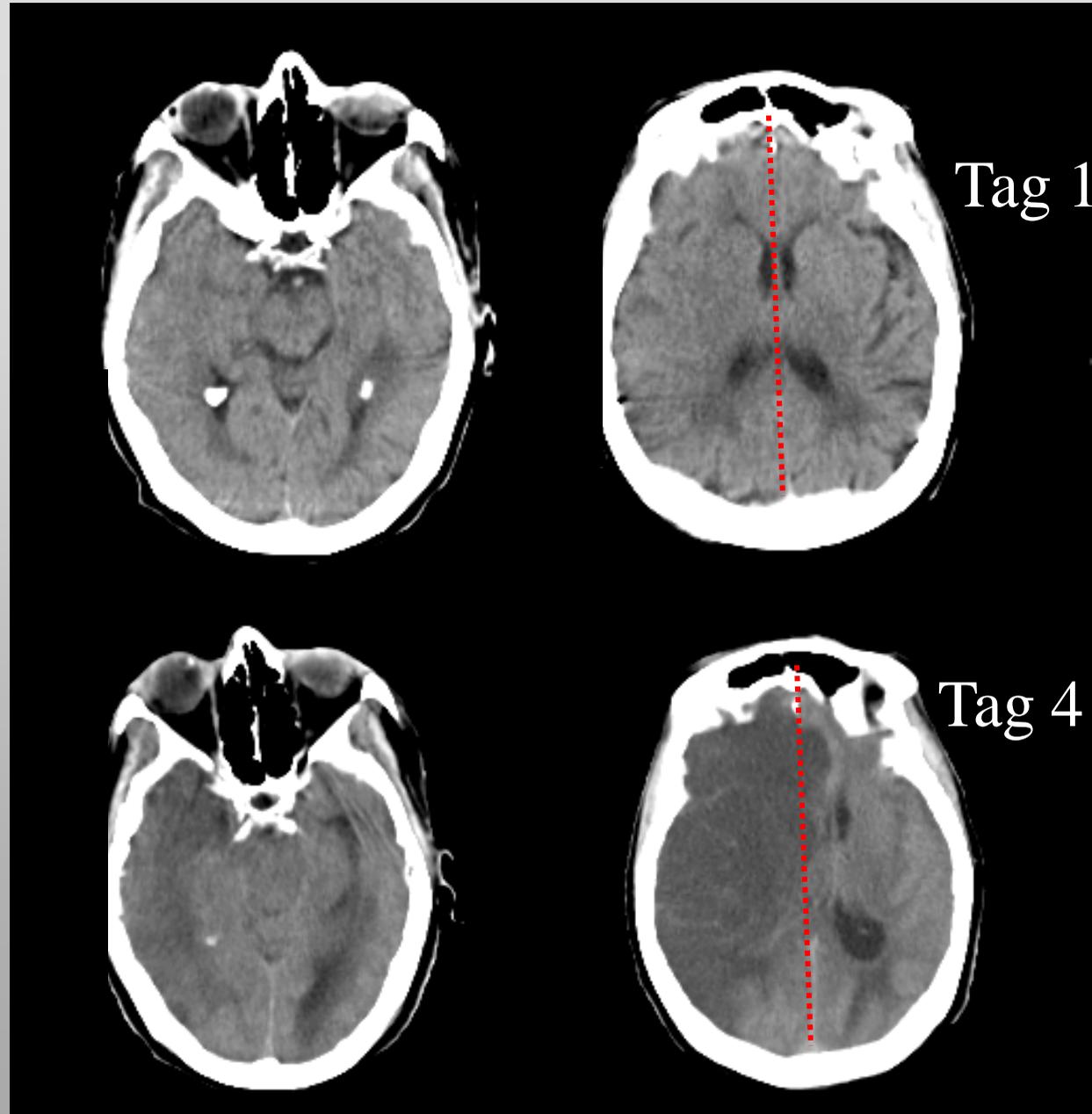
Versagen der
Kompensations-
mechanismen



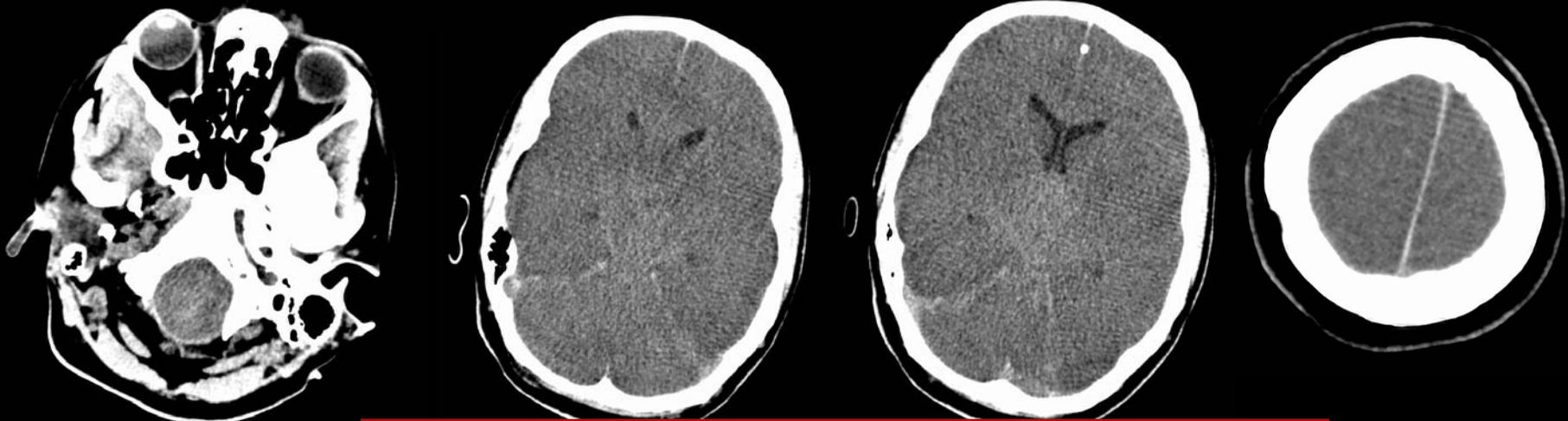
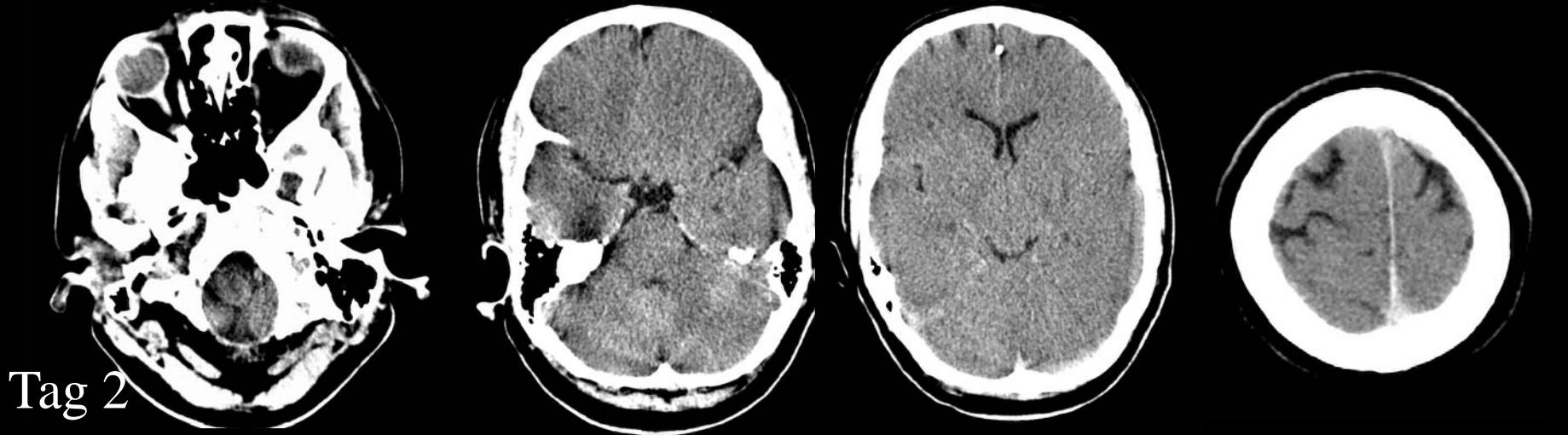
„Teufelskreis“



Beispiel:
Ausgedehnter
Schlaganfall



Beispiel: Hirnschädigung durch Sauerstoffmangel



Parallel dazu: klinische Verschlechterung

Endzustand

- Strukturelle Schädigung aller Zellen
 - Durch die ursprüngliche Schädigung
 - Sekundär durch den Anstieg des Hirndrucks
- Sistieren der Gehirndurchblutung

= irreversibler Ausfall der Gesamtfunktion des Gehirns
= Hirntod

Ursachen für schwere Hirnschädigungen

- Hirnblutung
- Schädel-Hirn-Trauma
- Schlaganfall
- Entzündliche Erkrankungen
- Sauerstoffmangel (Z.n. Wiederbelebung)

Schwere Hirnschädigung

z.B. Trauma, Blutung, prolongierter Sauerstoffmangel



Bewusstseinsstörung / Koma

Abschwächung / Ausfall von Reflexen

Störung von Atemantrieb / vegetativer Funktionen



Intensivmedizinische Behandlung

Logische Konsequenz

Der Hirntod kann nur während einer intensiv-medizinischen Therapie auftreten

Der Hirntod ist unabhängig von einer Organspende

Wie wird der Hirntod festgestellt ?

Der Verdacht ergibt sich aus

- der Schwere der Hirnschädigung
- dem klinischen Verlauf

Die Feststellung ist gemäß §16 TPG standardisiert:

- 2 Untersucher mit mehrjähriger Intensivverfahren
- 3 gliedrige Untersuchung

Überprüfung der Voraussetzungen

Neurologische Untersuchung

Nachweis der Irreversibilität

Prüfen der Voraussetzungen heißt:

- Diagnose mit schwerer struktureller Hirnschädigung
- Ausschluss verschleiender Gegebenheiten, z.B.
 - Medikamenteneffekte
 - Stoffwechsel-bedingte Komaformen
 - Schwere primäre Unterkühlung

Wie sieht die Untersuchung aus ?

- Prüfen der Gehirnfunktionen
 - Untersuchung der Bewusstseinslage
 - Untersuchung der Hirnnervenreflexe
 - Untersuchung des Atemantriebs
- Abgrenzen von Rückenmarkstätigkeit

Nachweis der Irreversibilität

→ Verlaufsbeobachtung

→ Apparate-Untersuchungen

– Bioelektrische Hirnaktivität: EEG

evozierte Potentiale

– Hirndurchblutung:

Dopplersonographie

Szintigraphie

(Gefäßdarstellung)

Bleibender Ausfall der Hirnfunktion

Kein (un-)bewusstes Handeln

Keine Wahrnehmung

Kein Schlaf

Kein Träumen

Keine zentrale Steuerung vegetativer Funktionen

=> Tod des Organismus

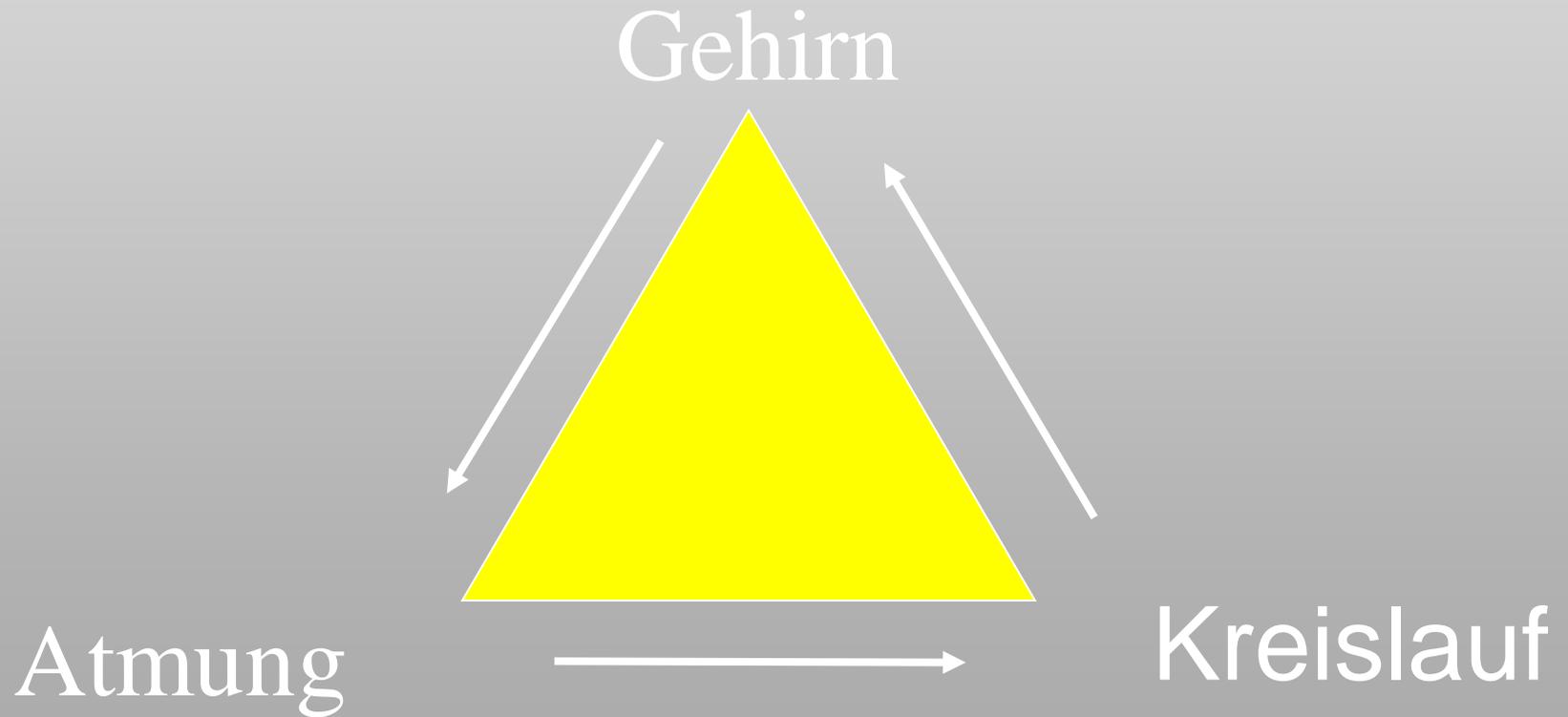
Kontroversen

- Medizinisch
 - Wie verlässlich sind die neurologischen Befunde?
 - Erlaubt die Untersuchung wirklich den Ausfall der Gesamtfunktion nachzuweisen?
- Ethisch
 - Hirntod = Tod einer Person?
 - Hirntod = Teil des Sterbeprozesses?
 - Hirntod = Ausfall eines Organs?
 - Hirntod = ein Konstrukt der Transplantationsmedizin?

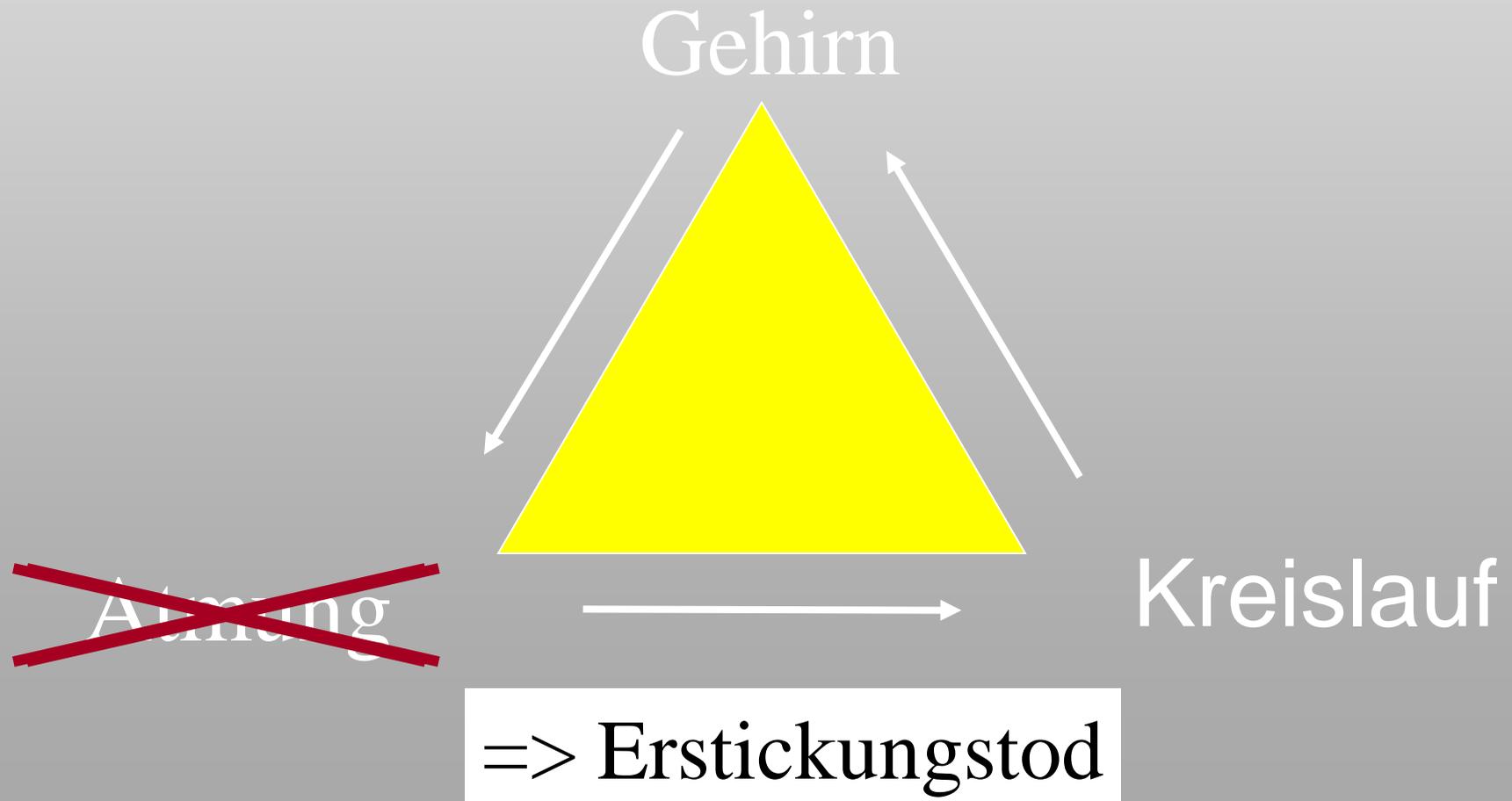
Zu den medizinischen Einwänden

- Direkte Abhängigkeit des Ausfalls von Funktionen zu Schwere u. Lokalisation d. Schädigung
 - Topographische Ordnung der Hirnfunktionen
 - Bedarfsgerechte Ordnung: basale Funktionen fallen zuletzt aus
- Sichere Differenzierung zwischen Hirn- u. RM-Funktionen
- Standardisierter Ablauf der Diagnostik
- Kein Fall von „Erholung“ nach Hirntodfeststellung

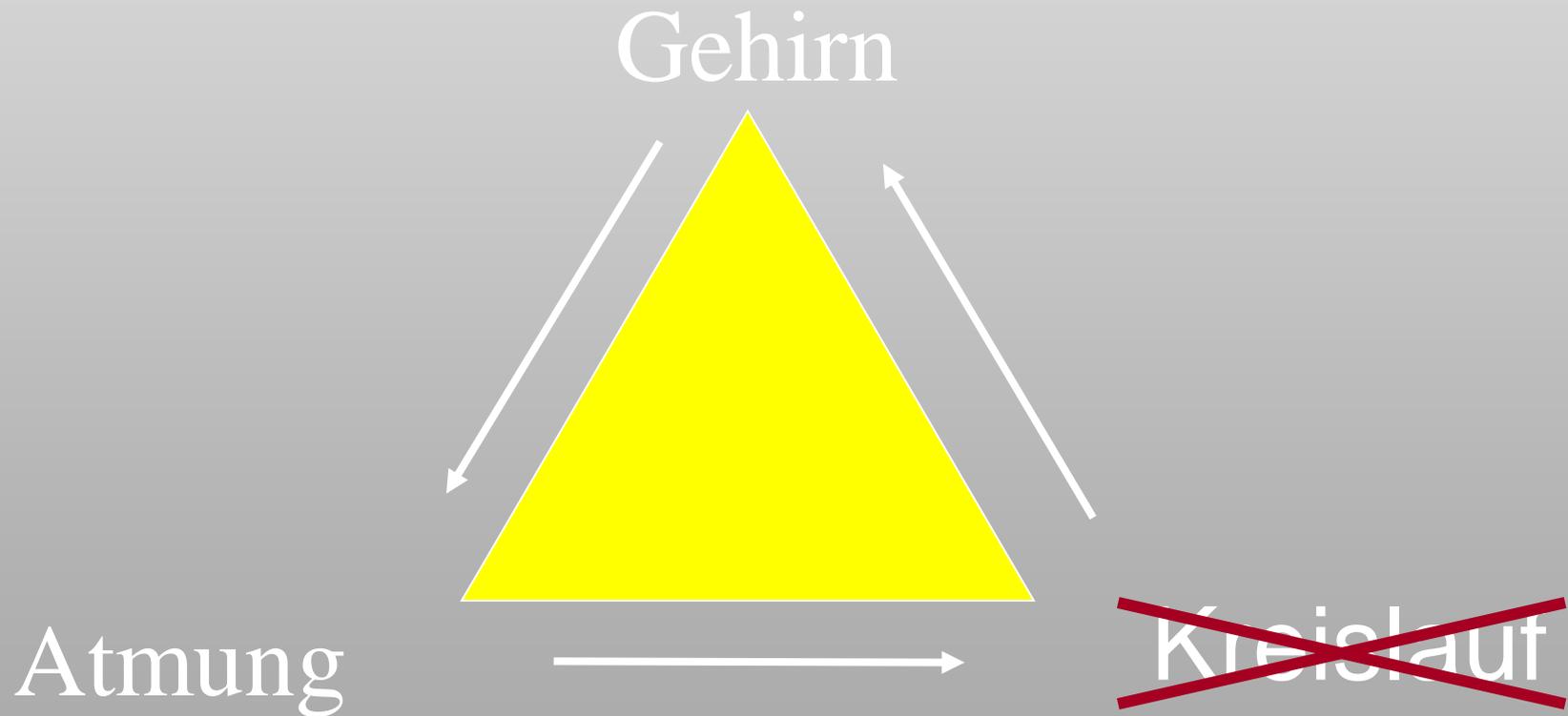
Zu den medizinischen Bedenken



Zu den medizinischen Bedenken

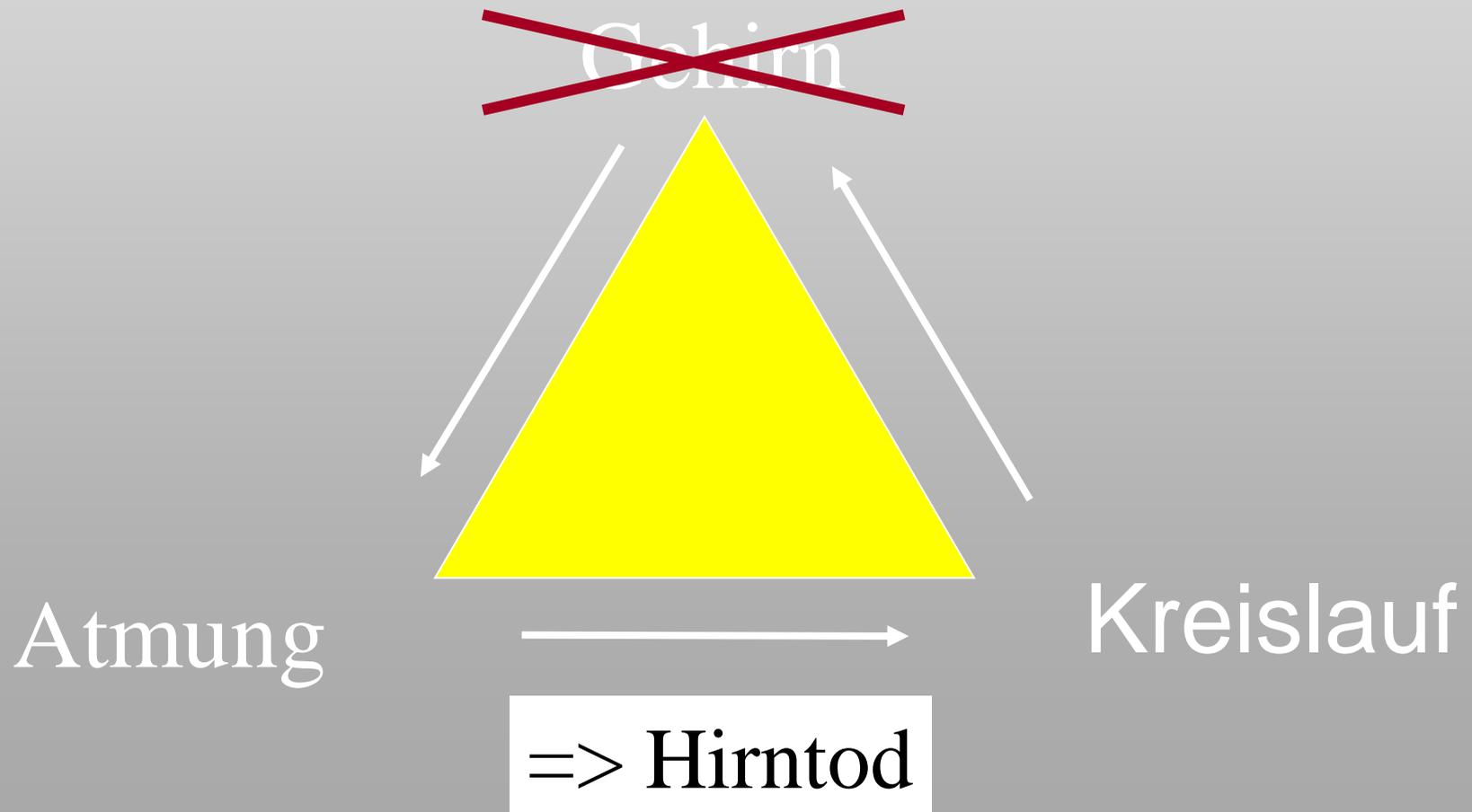


Zu den medizinischen Bedenken



=> Herz-Kreislauftod

Zu den medizinischen Bedenken



Zu den ethischen Bedenken

- Der Hirntote sieht lebendig aus, aber
=> der Anschein trügt

Atmung

Kreislauf

Körpertemperatur

Wasserhaushalt

Mineralhaushalt

.....

unter künstlicher Kontrolle

Wissenschaftliche Reflexionen: die Grenze zwischen Leben und Tod

Zu Leben hängt von 3 fundamentalen Eigenschaften ab:

- Die Möglichkeit, das Umfeld wahrzunehmen
- Die Fähigkeit, gerichtet auf Einflüsse zu reagieren
- Der Selbsterhaltungstrieb

Diese Eigenschaften sind mit dem Hirntod
dauerhaft erloschen

Ein Konstrukt der Transplantationsmedizin?

- ⇒ Nein, er ist eine Folge der intensivmedizinischen Möglichkeiten
- ⇒ Medizingeschichtlich: die Transplantationsmedizin kam später
- ⇒ Der Hirntod ist unabhängig von einer potentiellen Organspende