

Gesundes Altern und Gedächtnis:
Der Einfluss neuromodulatorischer und psychosozialer Faktoren

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

genemigt durch die Fakultät für Naturwissenschaften
der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

von Dipl. Gesundheitswirtin Sandra Düzel
geb. am 07.03.1977 in Burg

Gutachter: Prof. Thomas Münte
Prof. Hauke Heekeren
Eingereicht am: 25.01.2010
Verteidigt am: 22.10.2010

DANKSAGUNG

Danken möchte ich meinen Professoren und Mentoren Eberhard Göpel, Pierre Sachse, Thomas F. Münte und Hans-Jochen Heinze, die mir die Möglichkeit zur Promotion gegeben haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt allen meinen Kollegen, die an dieser Studie mitgewirkt haben: Hartmut Schütze, Ulrike Malecki, Sabine Stallforth, Iris Mann, Nils Bodammer und Joern Kaufmann. Vielen Dank an meine Kollegen in London und Magdeburg Nico Bunzeck, Nancy Helm und Dorothee Heipertz, die mir zur Seite gestanden haben, wann immer ich mit Fragen und Problemen an ihre Türen klopfte oder sie mit e-mails überschüttete. Danke für die Unterstützung und für den Spaß und die Freude an der Arbeit.

Ein großes Dankeschön auch an die Probanden, die sich für die Teilnahme an dieser zeitaufwändigen Studie bereit erklärt haben.

Für die liebe Unterstützung, Motivation und stundenlangen Diskussionen möchte ich meinem Mann und meinen Freunden Nancy und Karen danken.

**DIPL-GESUNDHEITSWIRTIN SANDRA
DÜZEL**

Abstract

Demographic forecasts predict a rapid growth of the aged population in western societies. With regard to this demographic development an important goal in cognitive neuroscience research is to identify modifiable factors that help maintain cognitive functioning in old age. Among these, lifestyle and health related factors have become important pillars of current research on effective mechanisms for warding off structural and functional decline in the aging brain.

Age-related decline in learning and memory, often termed as age-associated memory impairment (AAMI), is a well-documented finding in healthy old adults but the neurobiological underpinnings of this decline are still under debate. A consistent pattern of AAMI is a decrement in episodic memory apparent in impaired free recall and recollection. Evidence from lesion studies in humans and animals indicate that episodic memory is critically dependent on the integrity of the medial temporal lobes (MTL) and the prefrontal cortex. However, it has also been pointed out that AAMI is also a result of age-related dysfunction in the neuromodulation of the areas mentioned (dopaminergic and cholinergic neuromodulation).

The focus of this study is to investigate the influence that age-related structural changes within the regions of origin of dopaminergic and cholinergic neuromodulation exert on learning and memory in aging and how health and lifestyle related factors (eg. body-mass-index (BMI) years of education, subjective mental health, sense of coherence (SOC) and coping might influence this relationship.

A cross-sectional-study with 86 healthy older adults (age-range: 65-84 years) and 24 young adults (age-range: 18-30 years) was carried out to investigate these relationships.

We observed a robust positive correlation between the structural integrity of the SN/VTA (the main origin of dopaminergic projections) and verbal learning and memory performance among older adults. We found that BMI had an impact on the SN/VTA integrity: older people with high BMI showed a reduced SN/VTA integrity compared to older people with a lower BMI.

Basal forebrain integrity, main origin of cholinergic neurotransmission showed a significant relationship not only with learning and memory but also with working memory span. In contrast, lifestyle factors such as job prestige, years of education, positive coping, sense of coherence showed a weak impact on cognitive variables.

In a voxel-based morphometry study we investigated the relationship between the sense of coherence (SOC) and structural changes in gray matter. The SOC is a subjective assessment of the ability of future oriented planning and prediction and to learn from prediction-errors. Sub-categories of this measure showed a robust correlation with gray matter density of the posterior cingulum (PCC). This finding has implications for developing early markers of Mild Cognitive Impairment (MCI) because where the PCC is one of the regions affected in early stages. Also, the PCC is implicated in episodic and prospective memory performance.

The findings of this study will be discussed within a model which combines the taking into account the role of dopamine in novelty-processing as well as in explorative behaviours. On the basis of these findings it is possible to design new screening methods, which capture specific relationships between psychosocial factors and brain structures, like SN/VTA and PCC to better predict MCI.

A long-term goal is to develop new lifestyle and health based strategies for prevention.

Zusammenfassung

In den nächsten Jahrzehnten wird der Populationsanteil der über 60 Jährigen durch den demografischen Wandel, im Vergleich zu jüngeren Gruppen, erheblich zunehmen und demzufolge wird auch die Zahl der altersassoziierten Gedächtnisstörungen und Demenzerkrankungen steigen. Aktuelle Schätzungen gehen allein in Deutschland von einem Anstieg von aktuell 1,1 Millionen Personen mit Demenzerkrankungen auf ca. 2,6 Millionen Erkrankte im Jahre 2050 aus. Der Erhalt der Gesundheit, Arbeitsfähigkeit und Selbstständigkeit älterer Erwachsener ist somit ein wichtiges sozialpolitisches und gesamtgesellschaftliches Ziel. Im Hinblick auf diese Entwicklung hat die Erforschung der neurobiologischen Grundlagen altersassoziiierter Gedächtnisstörungen sowie der gesundheitsrelevanten psychosozialen und lebensstilabhängigen Faktoren, die die kognitive Leistungsfähigkeit im Alter modifizieren, besondere Aktualität gewonnen.

Bei gesunden Alten zeigt sich ein normaler Alterungsprozess in der Abnahme von bestimmten Lern- und Gedächtnisleistungen („age-associated memory impairment“; AAMI). AAMI betrifft vor allem das episodische Gedächtnis, also die Fähigkeit situative Ereignisse zu erinnern. In der Tat sind Hirnareale, die für das episodische Gedächtnis von besonderer Bedeutung sind (die Hippokampusformation, der rhinale Kortex, sowie präfrontale Strukturen) besonders stark von Alterungsprozessen betroffen. Hinzu kommen altersbedingte Funktionsstörungen von Neurotransmittersystemen, die die Funktionen präfrontaler und mediotemporaler Regionen modulieren. Hierbei spielen die cholinerge und die dopaminerge Neuromodulation eine besondere Rolle.

Die vorliegende Dissertation untersucht, wie die altersbedingten strukturellen Veränderungen der Ursprungsareale dopaminerges sowie cholinerges Neuromodulation mit der kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter in Beziehung stehen und mit welchen Gesundheits- und Lebensstilaspekten sie interagieren. Dazu gehören u.a. Body-Mass-Index (BMI), Bildung, subjektive Gesundheit, Kohärenzsinn und Stressverarbeitung. In einer Querschnittstudie wurden diese Beziehungen an 86 gesunden älteren Erwachsenen zwischen 65 und 84 Jahren sowie an 24 jungen Erwachsenen zwischen 18 und 30 Jahren untersucht.

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen verbaler Lern- und Abrufleistung und der Integrität der Substantia Nigra/Area tegmentalis ventralis (SN/VTA), dem Hauptursprung dopaminerges Projektionen im Zentralnervensystem. Dabei wurde die strukturelle Integrität der SN/VTA vom BMI beeinflusst: ältere Erwachsene mit einem hohen BMI weisen eine niedrigere SN/VTA Integrität auf als Personen mit einem niedrigen BMI. Die Integrität des basalen Vorderhirns, dem/einem Hauptursprung cholinerges Projektionen zu vielen gedächtnisrelevanten kortikalen Strukturen (wie z.B. dem rhinalen Kortex), korreliert dahingegen nicht nur mit verbaler Lern- und Abrufleistung sondern auch mit Arbeitsgedächtnis und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Darüber hinaus zeigt diese Analyse, dass Gesundheits- und Lebensstilfaktoren, wie Berufsprestige, Bildungsjahre, positive Stressverarbeitung und Kohärenzsinn einen schwachen Einfluss auf diese kognitiven Variablen haben. In einer weiteren Studie wurde der Zusammenhang zwischen Kohärenzsinn und strukturellen Veränderungen grauer Substanz mit Hilfe der voxel-basierten Morphometrie untersucht. Der Kohärenzsinn erfasst u.a. die Fähigkeit zukunftsorientiert zu planen, Prädiktionen zu machen und aus Prädiktionsfehlern zu lernen. Teilaspekte des Kohärenzsinn zeigen eine robuste Korrelation mit der grauen Substanzdichte des posterioren Cingulums. Dieser Zusammenhang ist insofern von Bedeutung, da das posteriore Cingulum bei der AAMI und dessen Fortschreiten zu einer Mild Cognitive Impairment (MCI) schon früh funktionell beeinträchtigt ist und eng mit episodischem Gedächtnis und zukunftsorientiertem Denken in Verbindung gebracht wird. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden innerhalb eines Modells (NOMAD) diskutiert, das die existierenden Verknüpfungen zwischen episodischem Gedächtnis, Dopamin, Lebensstil, BMI und zukunftsorientiertem Denken erfasst und dabei Bezug nimmt auf die Rolle, die Dopamin auch bei der Neuheitsverarbeitung und der Motivation explorativen Verhaltens spielt. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse können neue Screeningmethoden entwickelt werden, die die spezifischen Beziehungen zwischen psychosozialen Faktoren, wie Kohärenzsinn, und Hirnstrukturen, wie der SN/VTA und dem posterioren Cingulum, erfassen und so die Prädiktion von Gedächtnisstörungen im Alter verbessern können. Ein längerfristiges Ziel ist die Entwicklung von Präventionsstrategien durch die Modifikation von Lebensstil, gesundheitsrelevantem Verhalten und psychosozialen Faktoren.

"Grow old along with me! The best is yet to be, the last of life for which the first was made."

Robert Browning "Rabbi Ben Ezra"

INHALTSVERZEICHNIS

DANKSAGUNG	1
INHALTSVERZEICHNIS	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
0 Gegenstand und Aufbau der Arbeit	11
I Theoretischer Hintergrund	14
1. Lernen und Gedächtnis	14
1.1. Gedächtnisprozesse und Gedächtnissysteme	14
1.1.1. Ikonisches Gedächtnis (Ultrakurzzeitgedächtnis)	16
1.1.2. Arbeitsgedächtnis	16
1.1.3. Langzeitgedächtnis	18
1.2. Neuroanatomische Grundlagen von Lernen und Gedächtnis	20
1.2.1. Limbisches System	20
1.2.2. Hippokampales Gedächtnis	21
1.2.2.1. Anatomie und Verschaltungen	22
1.2.2.2. Neuromodulatorische Innervation	23
1.2.3. Präfrontaler Kortex	23
1.2.4. Basales Vorderhirn	24
1.2.5. Substantia Nigra und ventrales Tegmentales Areal	25
1.3. Altersbedingte kognitive Veränderungen	27
1.3.1. Die Verläufe des kognitiven Alterns	27
1.3.2. Altersabhängige kognitive Veränderungen	31
1.3.3. Altersabhängige strukturelle Veränderungen	33
1.3.3.1. Präfrontaler Kortex und Striatum	33
1.3.3.2. Hippokampus und medialer Schläfenlappen	34
1.3.3.3. Frontale weiße Substanz	35
1.4. Neuromodulatorische Grundlagen von Lernen und Gedächtnis	36
1.4.1. Dopaminerge Neuromodulation	37
1.4.1.1. Klassifizierung und Projektionen	38
1.4.1.2. Dopaminrezeptoren	39
1.4.1.3. Dopamin, hippocampales Gedächtnis und synaptische Plastizität	39
1.4.1.4. Das Modell der „Hippokampalen-SN/VTA-Schleife“	40
1.4.1.5. Altersbezogene dopaminerge Degeneration	42
1.4.2. Cholinerge Neuromodulation	43
1.4.2.1. Cholinerge Neuromodulation und Gedächtnis	43
1.4.2.2. Altersbezogene cholinerge Degeneration	44

2. Der Einfluss lebensstilabhängiger Gesundheitsfaktoren auf Lernen und Gedächtnis im Alter	45
2.1. Lebensstil.....	46
2.2. Bildungsstand	47
2.3. Persönlichkeitseigenschaften.....	48
2.4. Freizeitaktivitäten	49
II Ziele und Hypothesen	53
III Methoden, Studiendesign und Ergebnisse	57
3. Ablauf und Datenerhebung	57
3.1. Teilnehmer.....	57
3.2. Ablauf.....	58
3.3. Neuropsychologische Testbatterie	59
3.3.1. Lernen und Gedächtnis	60
3.3.2. Visuelle Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Konzentration	61
3.3.3. Exekutivfunktionen.....	62
3.3.4. Intelligenz und Wissen.....	62
3.4. Psychosoziale Parameter und Variablen zur Gesundheit.....	63
3.4.1. Demografische Variablen.....	63
3.4.2. Gesundheitsvariablen	64
3.4.3. Subjektive psychosoziale Variablen	65
3.4.3.1. Stressverarbeitung.....	65
3.4.3.2. Kohärenzsinn	66
3.5. Die strukturelle Magnetresonanztomographie	67
3.5.1. T1 - gewichtete anatomische Volumina.....	68
3.5.2. Kombinierte Protonendichte- und T2-gewichtete Aufnahmen.....	68
3.5.3. Diffusions-gewichtete Aufnahmen.....	69
3.5.4. Magnetisierungs-Transfer Bildgebung.....	70
3.5.5. Warum spielt der Magnetisierungs-Transfer-Ratio in der vorliegenden Studie eine besondere Rolle?	71
3.6. Regions of Interest	73
3.6.1. Substantia nigra / ventrales tegmentales Areal ROI.....	74
3.6.2. Hippokampus ROI.....	74
3.6.3. Nukleus basalis Meynert ROI	75
3.6.4. Frontale weiße Substanz ROI	75

3.7. Datenvorverarbeitung für strukturelle Analysen und voxelbasierte Morphometrie- Regressionsanalysen	76
3.7.1. Koregistrierung unterschiedlicher Bildmodalitäten.....	76
3.7.2. Koregistrierung der ROIs für verschiedene Bildmodalitäten	77
3.7.3. Vorverarbeitung der strukturellen Bilder für voxel-basierte Morphometrie Regressionsanalysen.....	79
4. Hypothese 1 - Mesolimbische Integrität und Gedächtnis	80
4.1. Teilnehmer.....	80
4.2. Datenverarbeitung und –analyse.....	80
4.3. Ergebnisse	81
4.3.1. Kognitive Leistungen	81
4.3.2. Strukturelle Daten	82
4.3.2.1. BMI und SN/VTA-Integrität	83
4.3.2.2. Beziehung zwischen CVLT Leistung und regionaler MTR	84
4.3.2.3. Beziehung zwischen regionalem MTR und ADC sowie MTR und FA	86
4.3.2.4. Multiple Regressionsanalysen	88
4.4. Diskussion	89
4.4.1. Strukturelle Unterschiede zwischen SN/VTA in der jüngeren und älteren Gruppe --	90
4.4.2. Negative Korrelationen in der jungen Gruppe.....	91
4.4.3. Hippokampus MTR	93
5. Hypothese 2 – Psychosoziale Faktoren und Gedächtnis.....	94
5.1. Teilnehmer.....	94
5.2. Datenverarbeitung und –analyse.....	94
5.1.1. Faktorenanalyse.....	94
5.1.2. Multiple Regressionsanalysen	95
5.3. Ergebnisse	96
5.3.1. Faktorenanalyse.....	96
5.3.2. Strukturelle Korrelationen	99
5.3.3. Multiple Regressionsanalysen und Korrelationen zwischen Faktorwerten und regionaler MTR	99
5.3.4. Beziehung zwischen regionaler MTR , ADC und Anisotropie AI.....	100
5.4. Diskussion	101
5.4.1. Faktorenwerte und strukturelle Korrelationen	101
6. Hypothese 3 - Prädiktionswert und graue Substanzdichte	103
6.1. Teilnehmer.....	104
6.2. Datenverarbeitung und –analyse.....	104
6.3. Ergebnisse	105
6.4. Diskussion	107

IV Zusammenfassende Diskussion und Ausblick	110
LITERATURVERZEICHNIS	118
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	139
TABELLENVERZEICHNIS	141
ANHANG 1: deskriptive Statistik zu Gesundheitsvariablen	146
ANHANG 2: Lebenslauf	147
ANHANG 3: Eigenständigkeitserklärung	146

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAMI	Age-associated memory impairment
AD	Alzheimer Demenz
ADC	apparente Diffusionskoeffizient
AG	Arbeitsgedächtnis
FA	Fraktionale Anisotropie
BMI	Body-Mass-Index
BN	Nukleus Basalis Meynert
CA	Cornu Ammonis
cAMP	Cyclisches Adenosin-Mono-Phosphat
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
CVLT	California Verbal learning Test
DA	Dopamin
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
DCS	Diagnosticum für Cerebralschädigung
DTI	Diffusions Tensor Imaging
FBL	Freiburger Beschwerdeliste
FWM	Frontale Weiße Substanz (engl.: frontal white matter)
FoV	Field of view
GDS	Geriatrische Depressionsskala
Hipp	Hippokampus
HR	Hämodynamische Response
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
ISCO	Internationale Standard Klassifikation von Berufen
ISH	Internationale Gesellschaft für Hypertonie
KMO	Kaiser-Meyer-Olkin-Kriterium
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LDT	Laterodorsales Tegmentum
LGN	Lateraler Kniehöcker (lateral geniculate nucleus)
LKB	Leichte kognitive Beeinträchtigung
LTP	Long term potentiation (Langzeitpotenzierung)
LZG	Langzeitgedächtnis
MCI	Mild cognitive Impairment
MD	Mean Diffusion
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MPS	Magnitude-Prestige-Skala
MR	Magnet Resonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Magnetisierungs-Transfer
MTL	Medialer Temporallappen
MTR	Magnetisierungs-Transfer-Ratio
MWT	Mehrfachwahl Wortschatztest
NSLT	Zahlenspannen Test
Opt	Optischer Nerv
PCC	Posteriores Zingulum
PD	Protonendichte
PFC	Präfrontaler Kortex
PPTN	Pedunkulopontiner tegmentaler Nukleus

RA	Relative Anisotropie
RN	Roter Nukleus
ROI	Region of interest
SN	Substantia Nigra
SNC	Substantia Nigra pars compacta
SNr	Substantia Nigra pars reticulata
SOC	Sense of coherence
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
SVF	Stressverarbeitungsfragebogens
TE	Echo time
TMT	Trail Making Test
TIV	totales intrakranielles Volumen
TR	Repetition time
UKZG	Ultrakurzzeitgedächtnis
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
VTA	Ventrales tegmentales Areal
WHO	World Health Organisation

O GEGENSTAND UND AUFBAU DER ARBEIT

Der Populationsanteil der über 60 Jährigen wird durch den demografischen Wandel im Vergleich zu jüngeren Gruppen erheblich zunehmen und demzufolge auch die Zahl der altersassoziierten Gedächtnisstörungen und Demenzerkrankungen. Aktuelle Schätzungen gehen in Deutschland von einer Zunahme der Demenzerkrankungen von heutzutage 1,1 Millionen auf schätzungsweise 2,6 Millionen im Jahre 2050 aus, sofern kein Durchbruch in Prävention und Therapie gelingt. Der Erhalt der Gesundheit, Arbeitsfähigkeit und Selbstständigkeit älterer Erwachsener ist somit ein wichtiges sozialpolitisches und gesamtgesellschaftliches Ziel.

Im Hinblick auf diese Entwicklung hat die Erforschung der neurobiologischen Grundlagen altersassoziierten Gedächtnisstörungen sowie der gesundheitsrelevanten psychosozialen und lebensstilabhängigen Faktoren, die die kognitive Leistungsfähigkeit im Alter modifizieren, besondere Aktualität gewonnen.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, eine Brücke zwischen den neurobiologischen Grundlagen, psychosozialen und lebensstilabhängigen Faktoren zu bilden.

Es ist mittlerweile unumstritten, dass ein aktiver Lebensstil, Persönlichkeit und gesundheitsrelevante Verhaltensweisen im Alter die körperliche und kognitive Gesundheit erhalten und auch einen Einfluss auf die Prävalenz von Demenzerkrankungen haben. Dieser Forschungsbereich ist mittlerweile sehr reich an Informationen, jedoch ist die Evidenzlage für die verschiedenen Faktoren unterschiedlich solide. Darüber hinaus besteht ein Mangel an der Erforschung der neurobiologischen Grundlagen, so dass bei vielen untersuchten Gesundheitsfaktoren noch unklar ist, wie sie die biologischen Alterungsprozesse beeinflussen.

Bei der Erforschung der neurobiologischen Grundlagen altersassoziierten Gedächtnisstörungen sind in letzter Zeit die neuromodulatorischen Regulationsmechanismen von Gedächtnisfunktionen ins Blickfeld gerückt. Es ist bekannt, dass Neuromodulatoren wie Dopamin und Acetylcholin kritisch für die Regulation von Speicherung und Konsolidierungsprozessen sind. Demgegenüber ist jedoch relativ wenig bekannt, inwieweit die

strukturelle Degeneration von Hirnregionen, die Ausgangspunkte dieser Neuromodulatoren sind, zu altersassoziierten Gedächtnisstörungen beitragen.

Die vorliegende multidisziplinäre Studie untersucht diesen Aspekt in Zusammenhang mit gesundheitsrelevanten Lebensstilfaktoren mit Blick auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Alter (siehe Abbildung 1). Neuromodulatorische Mechanismen sind für die Brückenbildung zwischen neurobiologischen und psychosozialen lebensstilabhängigen Gesundheitsfaktoren von besonderer Bedeutung. Dies liegt daran, dass eine Reihe psychosozialer und lebensstilabhängiger Faktoren mit individuellen Unterschieden der Neuromodulation in Zusammenhang stehen (z.B. Persönlichkeitseigenschaften, wie „Novelty-seeking“). Abbildung 1 stellt diesen Zusammenhang sowie die involvierten kognitiven Mechanismen und Strukturen dar, die in der vorliegenden Studie Beachtung finden.

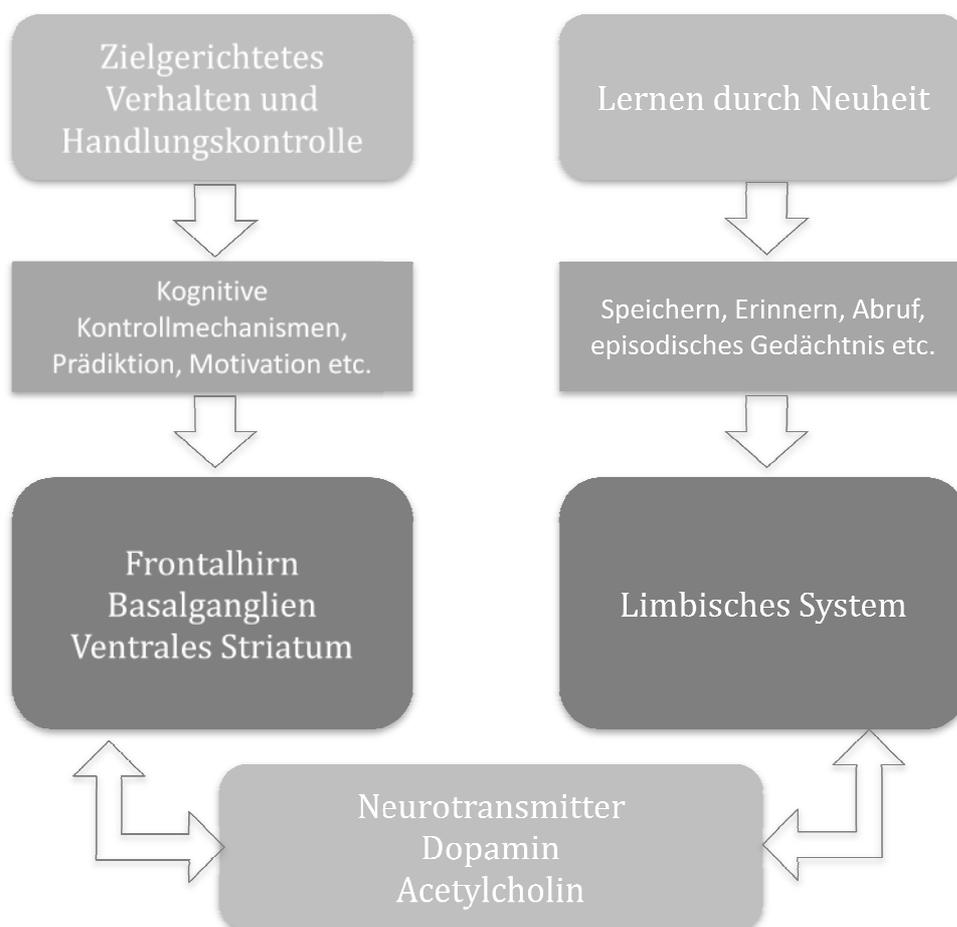


Abbildung 1. Kognitiv-neuroanatomisches Konzept der vorliegenden Arbeit

Einführend werden grundlegende Theorien und Erkenntnisse zu Lernen und Gedächtnis sowie der Einfluss struktureller, neuromodulatorischer und psychosozialer Faktoren auf das normale kognitive Altern dargestellt. Aus dem zuvor geschilderten Wissensstand werden die Hypothesen abgeleitet. Im Methodenteil erfolgt die Beschreibung der Studie und der Untersuchungsgruppe sowie der verwendeten bildgebenden, neuropsychologischen und statistischen Verfahren und Methoden. Daran schließen sich die einzelnen Hypothesen mit ihren Ergebnissen an, die in der Gesamtdiskussion zusammengeführt werden und anhand eines Modells (NOMAD) diskutiert werden.

I THEORETISCHER HINTERGRUND

1. Lernen und Gedächtnis

Durch Lernen und Gedächtnis ist es möglich, ein zeitlich geordnetes und inhaltliches Bild von der Umwelt und von sich selbst aufzustellen, um eigenverantwortlich und selbstbestimmt zu handeln und zu interagieren. Altersbedingte Gedächtnisdefizite sowie pathologische Prozesse und Gedächtnisstörungen können auf der Verhaltensebene zu Merkfähigkeitsstörungen, Erinnerungslücken bis hin zum Verlust der Selbständigkeit führen.

Das nachfolgende Kapitel gibt einen Einblick in theoretische Grundlagen und Modelle von Lern- und Gedächtnisprozessen und veranschaulicht deren Funktionszusammenhänge. Neben den strukturellen und funktionellen Grundlagen wird auf die neuromodulatorischen Grundlagen von Lernen und Gedächtnis eingegangen, da diese einen Hauptschwerpunkt der vorliegenden Arbeit einnehmen.

Anschließend wird ein Überblick über ausgewählte kognitive Veränderungen des normalen Alterungsprozesses auf struktureller, neuromodulatorischer und Verhaltensebene gegeben.

1.1. Gedächtnisprozesse und Gedächtnissysteme

Als Gedächtnisprozesse werden Vorgänge der Informationsverarbeitung definiert, die in Enkodierungs-, Speicherungs-, Konsolidierungs- und Abrufprozesse unterteilt werden (Atkinson, 1968; Markowitsch, 1997).

Enkodierung definiert den Prozess der Einspeicherung neuer Informationen in das Langzeitgedächtnis. Die langfristige Stabilisierung von enkodierten Gedächtnisinhalten erfordert eine Konsolidierung. Konsolidierungsvorgänge hängen u.a. von neuromodulatorischen Systemen ab.

Das *Erinnern* bzw. der *Abruf* umfasst die Reproduktion oder Rekonstruktion von Gedächtnisinhalten oder das Ausführen von gelerntem Verhalten, z. B. die Ausführung einer bestimmten Bewegung.

Eine häufig benutzte Taxonomie des Gedächtnisses unterscheidet drei Gedächtnissysteme (Abbildung 2): das *ikonische Gedächtnissystem/ Ultrakurzzeitgedächtnis*, das *Kurzzeitgedächtnis* (KZG/= *Arbeitsgedächtnis, AG*) und das *Langzeitgedächtnis* (LZG).



Abbildung 2. Zeitliche Untergliederung der Gedächtnissysteme (zeitliche Unterteilung: Msek: Millisekunden, Sek-Min: Sekunden-Minuten, Std-Wo: Stunden-Wochen, Mon-Jahre: Monate-Jahre)

Im kurzfristigen Speicher können Informationen nur über einen begrenzten Zeitraum von ca. 30 Sekunden bis zu einer Minute gehalten werden. Zudem ist die Kapazität des kurzfristigen Speichers auf ca. sieben Einheiten (engl.: Chunks) begrenzt (Keane et al., 1995; Miller, 1956). Dem langfristigen Speicher werden alle Informationen zugerechnet, die darüber hinaus behalten werden können (Markowitsch, 1997). Die Theorie der Differenzierung zeitlicher Gedächtnissysteme wurde durch zahlreiche Experimente der kognitiven Psychologie sowie in neuropsychologischen Fallstudien bestätigt (siehe Kapitel 1.2.2.) (Baddeley et al., 1974; Morris and Baddeley, 1988).

1.1.1. Ikonisches Gedächtnis (Ultrakurzzeitgedächtnis)

Eine glühende Zigarette hinterlässt eine Leuchtspur, wenn man sie hin- und herbewegt. Diesen Effekt erforschte 1740 der schwedische Forscher Segner, um zu messen, wie lange die Spur eines mit dem Auge aufgenommenen Eindrucks im Gedächtnis bleibt. Dieses Phänomen wird als ikonisches Gedächtnis bezeichnet, wobei die Informationsrepräsentation eine Dauer von Millisekunden bis Sekunden hat. Diese Ebene beschreibt die früheste Stufe der Reizwahrnehmung. Das ikonische Gedächtnis verfügt über eine hohe Speicherkapazität, die jedoch schnell verfällt und nicht unbedingt Zugang zum Bewusstsein hat. Ikonische Gedächtnisinhalte repräsentieren sensorische Informationen. Dieser intermediäre Zustand der Merkmalsrepräsentation bereitet den Weg für die nachfolgende Enkodierung, die im AG stattfindet.

1.1.2. Arbeitsgedächtnis

Im Gegensatz zum ikonischen Gedächtnis verfügt das Arbeitsgedächtnis (AG) über eine begrenzte Speicherkapazität (in der Regel 7 ± 2 Elemente) und kann Informationen über Sekunden bis Minuten aufrecht erhalten, beispielsweise das Merken einer Telefonnummer von der Ansage bis zum Wählen der Nummer (Miller, 1956). Um etwa eine komplexe Aufgabe lösen zu können, müssen verschiedene kognitive Arbeitsschritte gleichzeitig ablaufen und einzeln aufrecht erhalten werden (engl.: maintenance). Dabei besteht die Funktion des AG darin, alle relevanten Informationen parallel „online“ zu erhalten und irrelevante Informationen (Distraktoren) zu ignorieren. Darüber hinaus umfasst das AG eine Komponente des „adaptiven Vergessens“, um Informationen zu löschen, die nur eine kurze Zeit benötigt werden (Baddeley et al., 1986).

Baddeley und Hitch entwickelten 1974 ein Modell des AG, das die kognitive Psychologie und funktionell bildgebende Gedächtnisstudien nachhaltig beeinflusste und in den letzten 30 Jahren

kontinuierlich weiter entwickelt wurde. Es handelt sich hierbei um ein System von limitierter Kapazität, das sich über das Aufrechterhalten von Informationen und deren Manipulation im Dienste der Steuerung von zielgerichteten Handlungen definiert. Bei der Zielgenerierung und -bewertung spielt das AG ebenfalls eine kritische Rolle, da es Ziele für längere Zeit aufrecht erhalten kann, bis sie ausgeführt werden. Das multimodale Modell von Baddeley ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

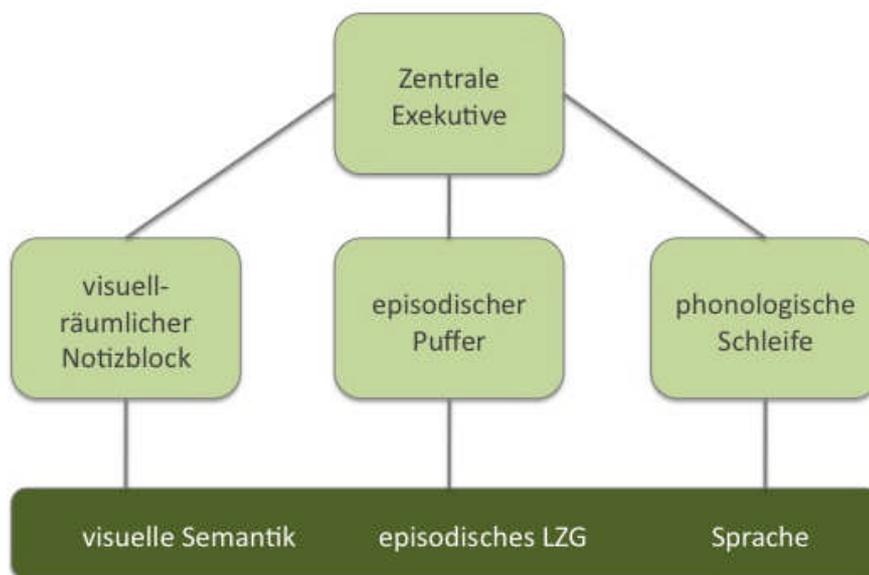


Abbildung 3. Modell des Arbeitsgedächtnis (hellgrüne Boxen) und ihre Interaktionen mit dem Langzeitgedächtnis (grüne Box). Die gestrichelten Linien zeigen den zusätzlichen „episodischen Puffer“, der erst kürzlich durch Baddeley vorgeschlagen wurde (modifiziert aus (Baddeley and Della Sala, 1996))

Für einen Überblick zum AG und aktuelle Modelle des Kurzzeitspeichers sei auf Baddeley & Hitch (Baddeley, 1994) und Gathercole (Gathercole and Baddeley, 1997; Gathercole et al., 1994) verwiesen.

1.1.3. Langzeitgedächtnis

Das Langzeitgedächtnis (LZG) bildet den permanenten Wissensspeicher. Im Gegensatz zum AG ist seine Kapazität praktisch unbegrenzt. Hier erfolgt die langfristige und stabile Konsolidierung der aufgenommenen Informationen und die Einbettung der enkodierten Informationen in die bestehende Wissensstruktur. Im LZG werden explizit zugängliche Informationen gespeichert (z.B. Sprachen; sensorische Informationen, wie Geschmäcker und Farben; Faktenwissen) und Informationen, die nicht unbedingt bewusst abgerufen werden können, jedoch unser tägliches Leben stark beeinflussen (z.B. kognitive oder motorische Routinehandlungen, wie Fahrradfahren).

Die Tatsache, dass Informationen auf unterschiedliche Art behalten, wiedergegeben oder vergessen werden zeigt, dass neben der zeitlichen Unterteilung auch eine inhaltliche Systematik existiert (Markowitsch et al., 1999). Diese Annahme wird durch viele Befunde sowohl an gesunden Probanden als auch an Patienten mit neurologischen Störungen gestützt. Dementsprechend erfolgt eine klassische inhaltliche Unterteilung des LZG in *implizites (nicht-deklaratives)* und *explizites (deklaratives)* LZG (Tulving, 1987). Abbildung 4 stellt diese Systematik schematisch dar.

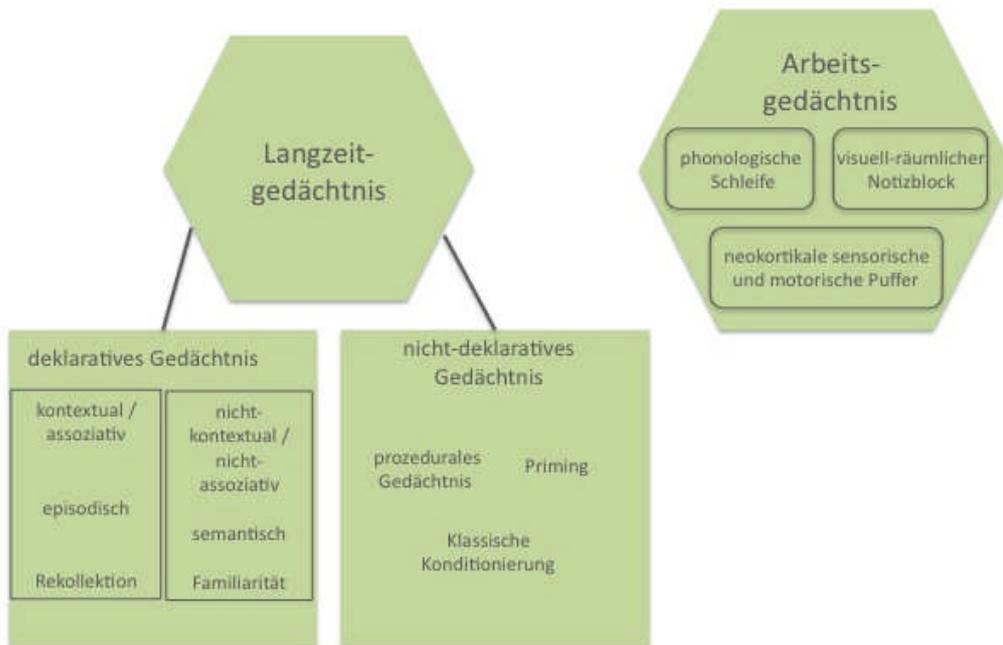


Abbildung 4. Traditionelle Taxonomie der Gedächtnissysteme in die Unterteilungen in Langzeit- sowie Kurzzeitgedächtnisses und deren Subsysteme (modifiziert nach Squire et al., 2004).

Die Inhalte des expliziten Gedächtnisses lassen sich sprachlich wiedergeben und können willkürlich und bewusst in Form von räumlich-zeitlich eingebundenen Informationen (episodisches Gedächtnis) oder aber kontextunabhängigem Wissen (semantisches Gedächtnis) abgerufen werden.

Die episodischen Gedächtnisinhalte stehen immer in einem räumlichen und zeitlichen Kontext und erfordern somit bei Abruf dieses Wissens eine Generierung räumlicher und zeitlicher Informationen. Dem gegenüber schließt das semantische Gedächtnis das Allgemein- und Faktenwissen ein. Die Gedächtnisinhalte des impliziten Gedächtnisses äußern sich in beobachtbaren oder messbaren Verhaltensänderungen (Bahnung/engl. „priming“), ohne dass die Lernepisode willentlich abgerufen oder erinnert werden kann. Zum prozeduralen Gedächtnis gehören beispielsweise Bewegungsabläufe, die erlernt wurden und dann weitgehend unbewusst

abgerufen werden können (z.B. Gehen, Radfahren, Tanzen, Autofahren). Diese Fertigkeiten sind in den Basalganglien und im Kleinhirn verschaltet und eng mit Bewegungs- und Gleichgewichtssinn verknüpft.

Lernprozesse wie die klassische und operante Konditionierung, Priming sowie Habituations- und Sensibilisierungsprozesse werden dem impliziten Gedächtnis zugeordnet.

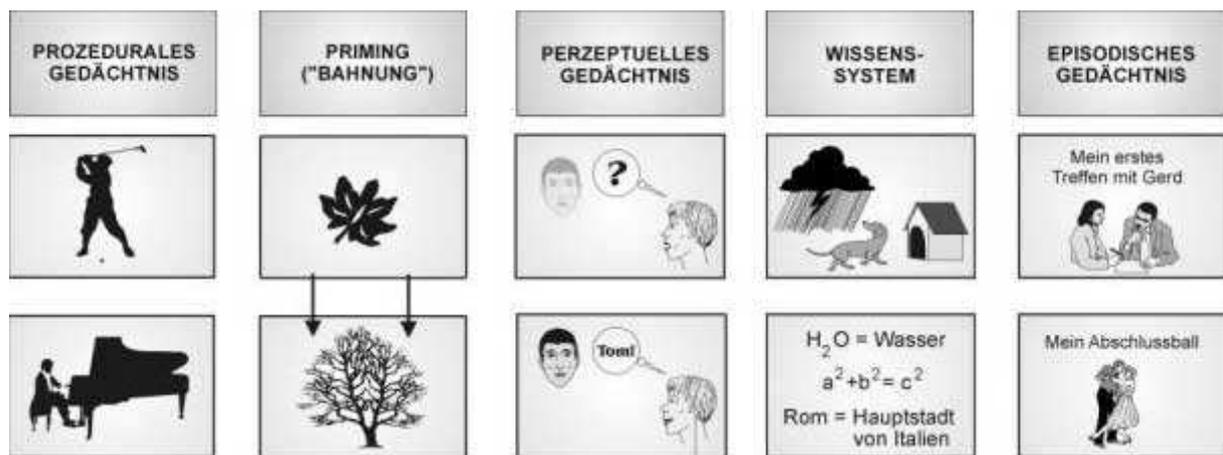


Abbildung 5. Inhaltliche Einteilung der Gedächtnissysteme und -komponenten

1.2. Neuroanatomische Grundlagen von Lernen und Gedächtnis

Läsionsstudien beim Menschen und bei Tieren zeigen, dass das episodische Gedächtnis von der Integrität des medialen Temporallappens (MTL) abhängig ist (Mishkin et al., 1997; Squire et al., 2004) und präfrontalem Kortex (Stuss and Levine, 2002) und deren dopaminerger und cholinерger Neuromodulation kritisch beeinflusst wird (Frey and Morris 1998; Mesulam 2003). Nachfolgend werden die Anatomie und Funktion dieser Strukturen genauer vorgestellt.

1.2.1. Limbisches System

Die Strukturen des limbischen Systems spielen eine kritische Rolle für Lernen und Gedächtnis (Mishkin et al., 1997; Squire et al., 2004).

Folgende Strukturen werden dem limbischen System zugeordnet: Hippokampus mit Fornix, Gyrus Zinguli, Gyrus parahippokampalis mit Entorhinalem Kortex, Gyrus Dentatus, Amygdala und das Korpus Mamillare (Abb. 6). Teile der Basalganglien, anteriore thalamische Kerne und einige Kerne von Epithalamus und Hypothalamus werden oftmals auch dem limbischen System zugeordnet.

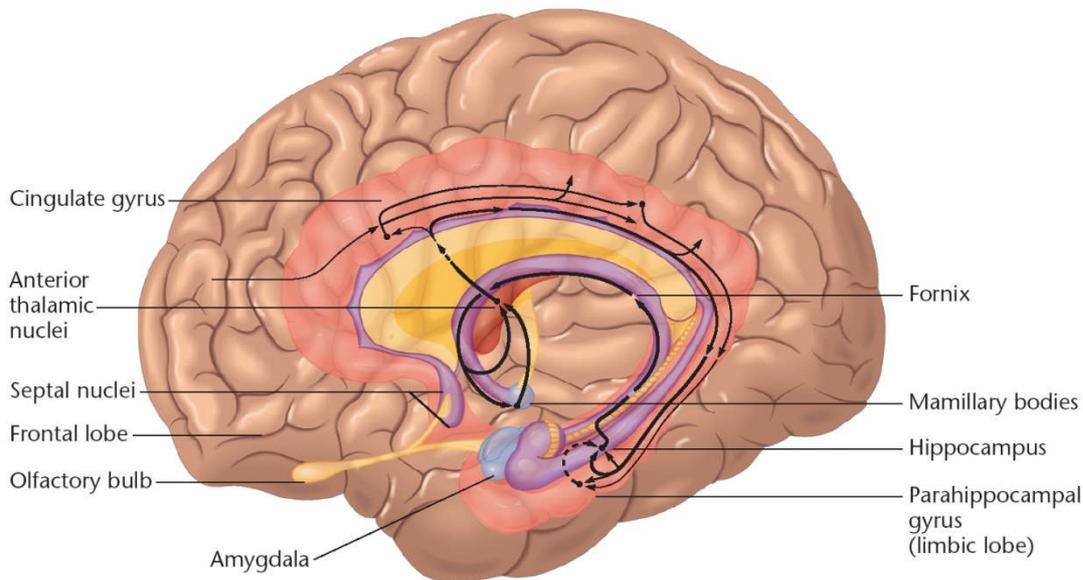


Abbildung 6. Strukturen und Verschaltungen des Limbischen Systems

1.2.2. Hippokampales Gedächtnis

Der Hippokampus ist Teil des limbischen Systems und ist zusammen mit anderen Strukturen des MTL, wie dem parahippokampalen Gyrus und Entorhinalen Kortex, kritisch für das episodische Gedächtnis (Duzel et al., 2001; Eichenbaum, 2001; Tulving, 1985; Vargha-Khadem et al., 1997). Demgegenüber scheinen die extrahippokampalen Schläfenlappenareale ausreichend zu sein, um semantisches Gedächtnis zu ermöglichen (Mishkin et al., 1998; Vargha-Khadem et al., 1997). Tier- und Humanstudien konnten zeigen, dass der Hippokampus innerhalb der episodischen Gedächtnisbildung auch neue Stimuli enkodiert (Lisman and Otmakhova, 2001; Tulving et al., 1996; Wan et al., 1999).

Es wird angenommen, dass die Rolle des Hippokampus bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten zeitlich limitiert ist und dass der Konsolidierungsprozess durch eine ständige hippokampal-kortikale Rückkopplung stattfindet (Squire and Alvarez, 1995). In der Tat weisen Patienten mit MTL-Läsionen neben einer anterograden Amnesie oft eine retrograde Amnesie mit zeitlichem Gradienten auf (Eichenbaum, 2000). Aus diesem Grund wird angenommen, dass der Hippokampus einen kurzzeitigen Speicher für Inhalte des LZG darstellt (Kupfermagel and Kandel, 1995). D.h. neue Informationen sind auf kortikaler Ebene nicht ausreichend verfestigt und vom Hippokampus abhängig, wohingegen ältere Informationen hippokampus-unabhängig abgerufen werden können. Dieses Phänomen zeigt sich auch in der Frühphase der Alzheimer Erkrankung; AD Patienten können neue Informationen weitaus schlechter abrufen als Informationen, die lange zurückliegen.

1.2.2.1. Anatomie und Verschaltungen

Der Hippokampus liegt größtenteils im Schläfenlappen an der Medialwand des Seitenventrikelunterhorns und zieht sich bis zum kaudalen Ende des Korpus Kallosum. Von dort aus setzen sich seine Faserstrukturen ventral des Balkens über den Fornix fort, der einen Bogen über dem dritten Ventrikel nach anterior zieht und in den Corpora mamillaria endet. Der Hippokampus wird vom entorhinalen, perirhinalen und parahippokampalen Kortex umgeben.

Histologisch wird der Hippokampus in die CA1-CA4 Regionen („*Cornus-Ammonis*“) unterteilt. Die CA4 Region wird vom Gyrus Dentatus umgeben. Die Fimbrien („*fimbria hippocampi*“) bilden den Übergang in die Strukturen des Fornix. Das Subikulum bildet den Übergang vom dreischichtigen (archikortikalen) Hippokampus zum sechsschichtigen Neokortex und geht mit dem entorhinalen Kortex in den Gyrus parahippokampalis über.

Den Hauptanteil des neokortikalen Inputs erhält er über den entorhinalen Kortex aus den perirhinalen und parahippokampalen Kortizes. Hier fließen die Impulse aus Riechhirn, Amygdala und Neokortex zusammen und konvergieren im Gyrus parahippokampalis. Weitere Afferenzen

erhält der Hippokampus aus den thalamischen Kernen, dem Gyrus Zinguli und dem Septum. Der Hauptteil der neokortikalen Efferenzen verläuft über das Subikulum. Daneben erhält er auch Afferenzen aus dem perirhinalen und entorhinalen Kortex. Das Subikulum projiziert diese in beide Bereiche zurück, daneben auch in den Nucleus Accumbens, Amygdala, den präfrontalen Kortex und den Hypothalamus.

1.2.2.2. Neuromodulatorische Innervation

Die gesamte Hippokampusformation erhält neuromodulatorische Afferenzen von *cholinergen* Neuronen im Septum, *serotonergen* Neuronen der medialen Raphe und *noradrenergen* des Locus coeruleus. Darüber hinaus existieren *dopaminerge* Projektionen aus der SN/VTA (siehe Kapitel 1.5.).

1.2.3. Präfrontaler Kortex

Der präfrontale Kortex umfasst den größten Teil des Frontallappens und liegt rostral zum Sulcus centralis, anterior zur sylvischen Fissur, schließt dabei die primären und assoziativen Motorkortizes aus (Abb. 7). Der PFC wird als oberstes Kontrollzentrum für eine situationsangemessene Handlungssteuerung angesehen (Damasio et al., 1991; Fuster, 1989; Stuss and Benson, 1987) und ist in vielfältige kognitive Kontrollprozesse einbezogen.

Der PFC ist weder strukturell noch funktionell homogen (Cabeza et al., 2000; D'Esposito et al., 1999; Markowitsch and Pritzel, 1978; Petrides, 1994). Basierend auf groben anatomischen Merkmalen wird der PFC traditionell in folgende klassische Subregionen untergliedert: orbitofrontaler Kortex, dorsolateraler PFC, ventrolateraler PFC, anteriorer PFC und medialer PFC (Mesulam, 1986b; Milner et al., 1985; Petrides et al., 2002).

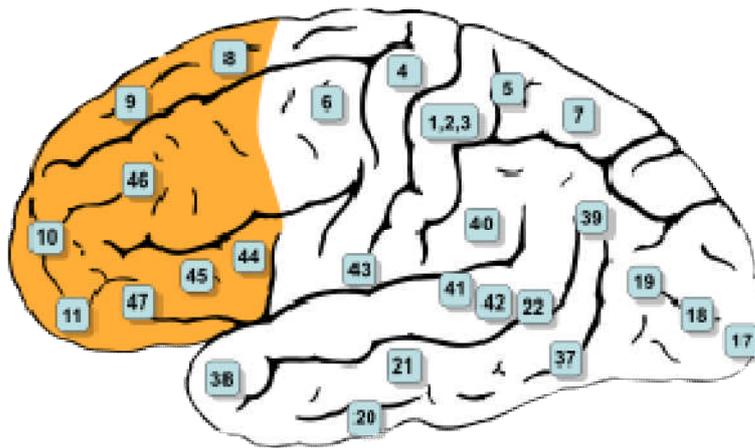


Abbildung 7. Lage des präfrontalen Kortex (gelb markiert; aus: (Curtis and D'Esposito, 2003)).

Physiologische Studien zeigen regionale Unterschiede in der neuromodulatorischen Innervation des PFC (Castner and Goldman-Rakic, 2004; Robbins, 2000; Seamans and Yang, 2004), wobei der mesokortikale Dopamin-Input beim PFC eine kritische Rolle bei normalen kognitiven Vorgängen (z.B. AG-, Planungs- und Aufmerksamkeitsprozesse) und neuropsychiatrischen Störungen spielt. Die Zahlen stellen die Brodman-Areale dar.

1.2.4. Basales Vorderhirn

Die kortikalen Anteile und Kerne des basalen Vorderhirns (Abbildung 8) bilden eine wesentliche Schaltstation für die emotionale Bewertung und beeinflussen Lern- und Gedächtnisprozesse. Der Nukleus Basalis, das diagonale Band Brocas und der mediale septale Nukleus bilden die Kernstrukturen des basalen Vorderhirns und sind der Hauptursprung cholinergischer Innervation (siehe Kapitel: cholinerge Neurotransmission). Eine Schädigung des basalen Vorderhirns führt zu einer Reduktion von Acetylcholin im gesamten Gehirn und kann Gedächtnisstörungen, wie Amnesie und Konfabulationen, hervorrufen.

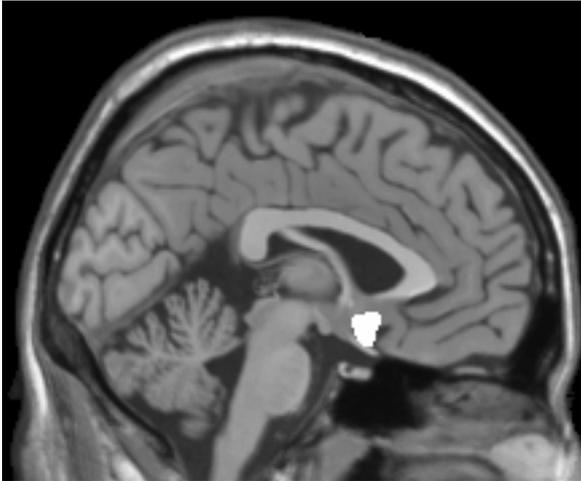


Abbildung 8. Lage des basalen Vorderhirns im Gehirn

Hauptursprung fast aller kortikaler cholinergischer Axone ist der Nucleus Basalis Meynert. Diese Struktur liegt ventral des Globus Pallidus. Obwohl der Nucleus Basalis Meynert wenige kortikale Afferenzen erhält (orbitofrontal, perirhinal und enthorhinal sowie anteriorer insulärer Kortex), innervieren seine cholinergen Axone alle Bereiche des zerebralen Kortex und beeinflussen insbesondere Aufmerksamkeit und Gedächtnis (Mesulam et al., 1984). Die stärksten Efferenzen sendet der Nucleus Basalis Meynert zum orbitofrontalen, perirhinalen und insulären Kortex (Mesulam, 1986a). Weiterhin innerviert das mediale Septum neben dem Nucleus Basalis Meynert den MTL mit Acetylcholin.

Es ist bekannt, dass eine fortgeschrittene AD mit einer neurofibrillären Pathologie des Nucleus Basalis Meynert und einem gleichzeitigen starken Abbau kortikaler cholinergischer Axone in Zusammenhang steht. Mesulam und Kollegen konnten zeigen, dass die Zytopathologie schon während des normalen Alterungsprozesses beginnt und bei MCI und AD zunimmt. Das Ausmaß der pathologischen Veränderungen korreliert dabei mit Gedächtnisfunktionen.

1.2.5. Substantia Nigra und ventrales Tegmentales Areal

Neurone des dopaminergen Mittelhirns bestehen aus drei Hauptzellgruppen: retro-rubrales Feld, SN pars Kompakta (SNc) und das ventrale Tegmentale Areal (VTA). Einige wenige dopaminerge

Neurone liegen im Hypothalamus, periaquaeduktalem Grau, rostralem linearem Nucleus und dorsalem Raphe Kern. Die Hauptgruppen unterscheiden sich durch ihren Anteil an nicht-dopaminergen Zellen (Nair-Roberts et al., 2008).

Die SN/VTA weist die höchste Dichte dopaminergener Neurone auf, wobei beim Menschen und Affen 75% der DA-Neurone in der SNc, 15% in dem VTA und 10% im retro-rubralen Nucleus zu finden sind. Beim Menschen ist der Übergang von SNc zum VTA schwer zu erkennen (siehe Abb. 9). Aus diesem Grund werden die dopaminergen Subregionen eher in dorsale und ventrale Regionen anstatt in SN, VTA und retro-rubralen Nucleus unterteilt.

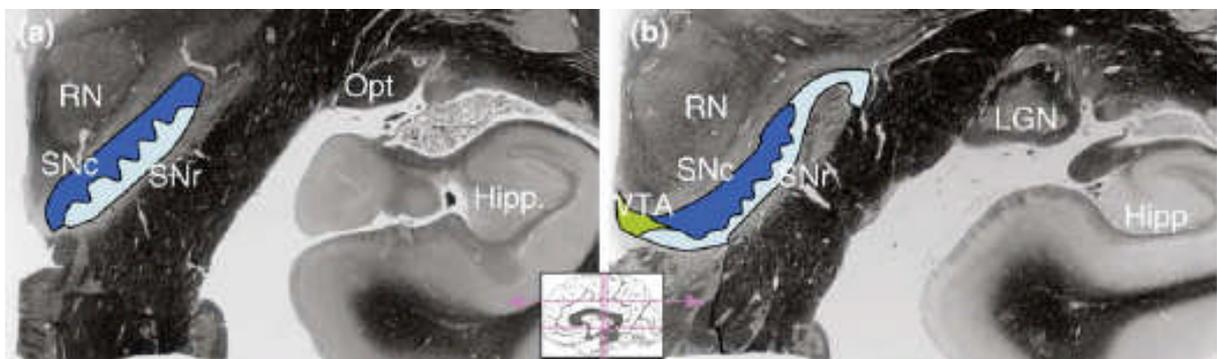


Abbildung 9. Dopaminerge Regionen im Mittelhirn (a,b) Coronale myeloarchitektonische, Mittelhirn-Sektionen des menschlichen Gehirns. Das ventrale tegmentale Areal (VTA), SN pars compacta (SNc) und SN pars reticulata (SNr) sind jeweils grün, blau und hellblau markiert. Abkürzungen: Hipp = Hippokampus; LGN = Nucleus geniculatus lateralis ; Opt=optischer Nerv; RN = Nucleus Ruber. (Abbildung aus: Duzel et al., 2009a)

Die SN/VTA erhält Afferenzen durch benachbarte mesopontine Mittelhirnstrukturen (laterodorsales Tegmentum [LDT] und den pedunkulopontinen tegmentalen Nucleus [PPTN])(Grace et al., 2007; Mesulam et al., 1989), den lateralen präoptischen-rostralen Hypothalamus (Geisler and Zahm, 2005), dorsalen Raphe (Wirtshafter et al., 1987), superioren Colliculus (Geisler and Zahm, 2005; McHaffie et al., 2006), die Habenulae (Araki et al., 1984), Amygdala (Price and Amaral, 1981) und PFC (Sesack et al., 2003).

Der größte Teil dieses Inputs ist glutamaterg, wobei einige Projektionen orexinerg (Hypothalamus) und serotonerg (dorsale Raphe Kerne) sind.

Der PPTN wird durch Afferenzen des limbischen Systems und des PFC reguliert, jedoch ist bisher unklar, in welchem Ausmaß die PPTN-Antworten durch kontextuelle Faktoren oder Konditionierung (Dormont et al., 1998) moduliert werden, oder ob sie einfach eine Relaisstation für sensorische Informationen darstellen (Pan and Hyland, 2005). Der mediale PFC hat nur einen indirekten Einfluss über das laterodorsale Tegmentum auf das mesolimbische dopaminerge System. Die Habenulae dienen als Relaisstation zwischen limbischen Strukturen und dem Mittelhirn und liegen im dorsalen medialen Thalamus.

1.3. Altersbedingte kognitive Veränderungen

Die vorliegende Arbeit untersucht kognitive Veränderungen innerhalb des „normalen“ Alterungsprozesses in Abhängigkeit von neuromodulatorischen und psychosozialen Parametern. Dafür ist es notwendig, „normales Altern“ zu definieren und von pathologischen Prozessen abzugrenzen. Das folgende Kapitel stellt aktuelle, verbreitete diagnostische Konzepte vor und geht auf altersbedingte strukturelle und neuromodulatorische Veränderungen spezifischer Hirnareale ein, die Bestandteil der Untersuchungen der vorliegenden Arbeit sind.

1.3.1. Die Verläufe des kognitiven Alterns

Es können vier Verläufe des kognitiven Alterns unterschieden werden: „*erfolgreiches*“ (Brayne, 2007; Rowe and Kahn, 1987; Vaillant and Mukamal, 2001) und „*normales*“ Altern (Craik et al., 1987; Hedden and Gabrieli, 2004), „*leichte kognitive Beeinträchtigung*“ (LKB; engl.: „mild cognitive impairment“, (MCI) (Petersen et al., 1999)) und „*Demenz*“ (Fillit et al., 2002; Metzler-Baddeley, 2007). Die Abbildung 10 stellt diese in der Literatur oft zitierten Konzepte zusammen.

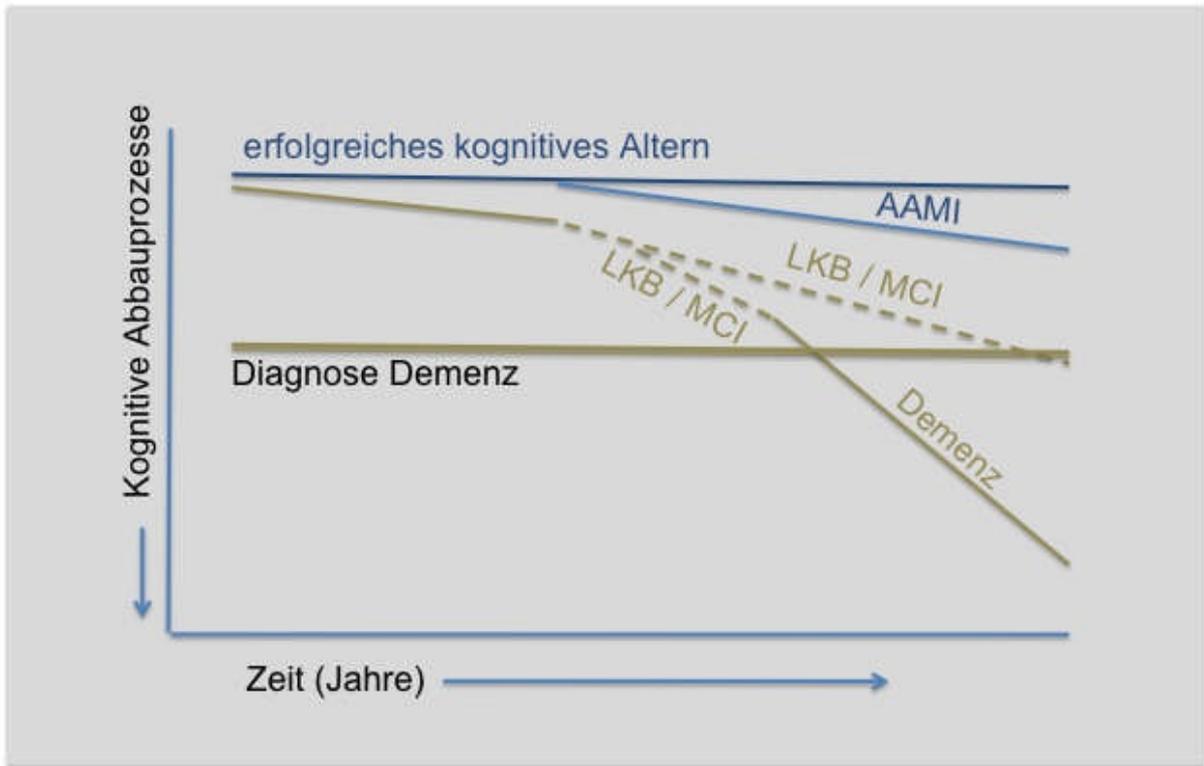


Abbildung 10. Schematische Darstellung der Differenzierung zwischen erfolgreichem, normalen kognitiven Alterungsprozessen (blauen Linien) und pathologischen, beschleunigten kognitiven Alterungsprozessen (braune Linien)

Die Konzepte des *normalen Alterns* werden zu einem großen Teil durch die Abwesenheit von kognitiven Störungen definiert, wobei die Grenzen zwischen normalen und pathologischen Prozessen kontrovers diskutiert, kontinuierlich neu definiert und an aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse angepasst werden.

Studien zeigen divergierende Ergebnisse bezüglich der Frage, wann der normale altersbedingte kognitive Abbau genau beginnt. Altersvergleiche in Querschnittstudien zeigen, dass altersbedingte kognitive Veränderungen schon zwischen dem 20sten und 30sten Lebensjahr beginnen. Dabei scheint es, dass kognitive Abbauprozesse direkt mit dem Ende der Hirnreifungsprozesse beginnen (Salthouse, 2009). Dagegen unterstützen Längsschnittstudien die Theorien eines späteren kognitiven Abbaus. Es konnte nachgewiesen werden, dass kognitive Fähigkeiten über die Lebensspanne bis zum 60sten Lebensjahr relativ stabil bleiben und erst dann Abbauprozesse zeigen (Salthouse, 2009).

Viktor Kral (1962) prägte eine der ersten Definitionen der nicht-progredienten und nicht durch spezifische organische Ursachen bedingten gutartigen Altersvergesslichkeit. Er betrachtete diese Störung als eine gutartige kognitive Beeinträchtigung, die sich im Alter entwickeln kann, sich aber nicht zur Demenz manifestiert. Ältere Menschen mit dieser Art von Beeinträchtigung sind vergesslicher, haben Probleme, unwichtige, neue Informationen abzurufen und zu speichern. Sie sind sich jedoch der Beeinträchtigung bewusst und können sich diese auch eingestehen (Kral, 1962). Crook et al. (1986) entwickelten aus Krals Definition das Konzept des „age associated memory impairment“ (AAMI), das aktuell verbreitet als Definition des normalen altersabhängigen kognitiven Abbaus genutzt wird (Crook et al., 1986). Die Prävalenz der AAMI liegt je nach Kriterium bei 35% bis 70% der gesunden älteren Erwachsenen (Barker et al., 1995; Koivisto et al., 1995). Diese Variabilität kann zum einen durch den Einsatz unterschiedlicher Kriterien entstehen, zum anderen wird oftmals das Alter als Variable der Prävalenz nicht mit berücksichtigt.

In der vorliegenden Arbeit wird die Definition von Crook et al. (1986) als diagnostisches Konzept des normalen kognitiven Alterungsprozesses herangezogen. Es bezieht die Erfassung mehrerer kognitiver Leistungen (z.B. episodisches Gedächtnis, semantisches Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit) ein, die eine Standardabweichung (SD) unter der Testleistung (junger) Erwachsener liegen müssen.

Rowe und Kahn (Rowe and Kahn, 1987) führten eine Unterscheidung zwischen „*normalem*“ und „*erfolgreichem*“ Altern ein, indem sie Personen als „erfolgreich“ klassifizierten, die nur minimale oder überhaupt keine Verluste aufwiesen, wenn sie mit dem Leistungsdurchschnitt einer jüngeren Kontrollgruppe verglichen wurden (Rowe and Kahn, 1998). Erfolgreiches Altern wird hier mit „gesundem Altern“ gleichgesetzt, das drei wichtige Komponenten umfasst: geringes Krankheitsrisiko, aktive Beteiligung am alltäglichen Leben sowie erhaltene kognitive und körperliche Leistungsfähigkeit.

Andere Autoren definieren das „erfolgreiche“ Altern als multidimensional und komplex, wobei erfolgreich gealterte Personen eine hohe Funktionalität und/oder eine gute Anpassung an altersbedingte Veränderungen zeigen (Phelan et al., 2004; von Faber et al., 2001). Neuere Studien identifizieren „erfolgreiches Altern“ eher durch das Selektieren von älteren Personen, die im obersten Leistungsdrittel derselben Altersgruppe liegen (Vaillant and Mukamal, 2001; von Faber et al., 2001).

In einer Studie von Habib et al. (2007) wurden kognitive und nicht-kognitive Variablen identifiziert, die ältere Erwachsene in die Kategorien „normal“ und „erfolgreich“ trennen (Habib et al., 2007). Von 1463 Personen wurde eine Gruppe von 55 (8,3%) Personen mit erhöhten kognitiven Leistungsmaßen identifiziert. Nicht-kognitive Faktoren, die diese Gruppe charakterisierten, waren Bildungsstand und subjektive Gesundheit. Nach 5 Jahren wurde die „erfolgreiche“ Gruppe erneut getestet, wobei 18 (35%) Personen als hochleistungsfähig klassifiziert wurden (was hier als Definition eines „erfolgreichen Alterns“ genutzt wurde). Ein signifikanter Prädiktor hierfür waren die Bildungsjahre (Habib et al., 2007).

Die *leichte kognitive Beeinträchtigung* (engl. mild cognitive impairment, MCI) ist eine kognitive Störung, die mit verstärkten Problemen im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses, der Auffassung und Aufmerksamkeit einhergeht, jedoch nicht die psychosoziale Kompetenz der Betroffenen beeinträchtigt (Craik, 1994; Park et al., 1996; Salthouse and Ferrer-Caja, 2003). In der Literatur finden sich unterschiedliche Definitionen, die sich darin unterscheiden, eine MCI entweder als nicht-progredienten gutartigen Alterungsprozess (Crook et al., 1986; Kral, 1962) oder aber als Prodromalphase einer künftigen Demenz anzusehen (Petersen and Morris, 2005).

In den beiden derzeit gebräuchlichsten Klassifikationssystemen ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten, WHO 1992, (Dilling and Dittmann, 1990)) und DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Erkrankungen, APA 1994) finden sich Definitionen dieser Zwischengruppe wieder. MCI wird hier zusammenfassend anhand folgender

Kriterien diagnostiziert: Die Beeinträchtigung des Gedächtnisses und die Abnahme intellektueller Fähigkeiten ist objektivierbar (die Leistungen in neuropsychologischen Tests liegen bei Patienten mit MCI ca. anderthalb Standardabweichungen unter den Leistungen der Kontrollgruppe). Der Mini-Mental-Status-Testwert liegt für eine MCI-Diagnose zwischen 27 und 25 Punkten. Andere psychische Störungen (z.B. Depressionen) sowie geringe Intelligenz und Bildung müssen ausgeschlossen sein. Die kognitiven Störungen müssen mindestens für einen Zeitraum von 2 Wochen bestehen. Je nach Definitionskriterien liegt die Prävalenz dieser Störung bei den über 65-Jährigen zwischen 10–19% (Hanninen et al., 2002; Lopez et al., 2003).

In der vorliegenden Studie wurden der Mini-Mental-Status-Test (MMST; Kapitel 2.3.) und die Geriatrische Depressionsskala (DCS) als Screening Instrumente genutzt, um Individuen mit MCI oder Depressionen auszuschließen.

1.3.2. Altersabhängige kognitive Veränderungen

Mit zunehmendem Alter zeigen sich bei einem Großteil der älteren Menschen Veränderungen in der Gehirnstruktur und -funktion. Verhaltensstudien, die den Einfluss dieser Alterungseffekte auf das menschliche Gedächtnis untersucht haben, beschreiben mindestens drei Typen altersbedingter Veränderungen im kognitiven Verhalten: eine lebenslange Abnahme bestimmter kognitiver Fähigkeiten, Abbauprozesse, die erst im höheren Alter auftreten sowie eine relative Stabilität bestimmter kognitiver Funktionen über das Alter hinweg.

Diese unterschiedlichen Muster deuten darauf hin, dass der Alterungsprozess trotz globaler Effekte, bestimmte kognitive Funktionen disproportional beeinflusst (Salthouse and Ferrer-Caja, 2003). Funktionen, die als Basismechanismen der kognitiven Informationsverarbeitung betrachtet werden, scheinen über die gesamte Lebensspanne abzunehmen. Dazu zählen beispielsweise die Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen, das AG und die Enkodierung von Informationen des episodischen Gedächtnisses (Craik, 1994). Ergebnisse der Seattle Längsschnittstudie (Hedden and Gabrieli, 2004) zeigen lineare altersabhängige Abbauprozesse

für Verarbeitungsgeschwindigkeit, episodisches Gedächtnis, räumliche Fähigkeiten und logisches Denken (siehe Abbildung 11). Ein beschleunigter kognitiver Abbau findet drei bis sechs Jahre vor dem Tod statt (Small et al., 2003; Wilson et al., 2003). Diese Akzeleration lässt schlussfolgern, dass exponentielle altersbezogene kognitive Veränderungen im hohen Alter eher mit pathologischen Prozessen in Verbindungen stehen, wobei normale Alterungsprozesse eher einen linearen Abfall widerspiegeln.

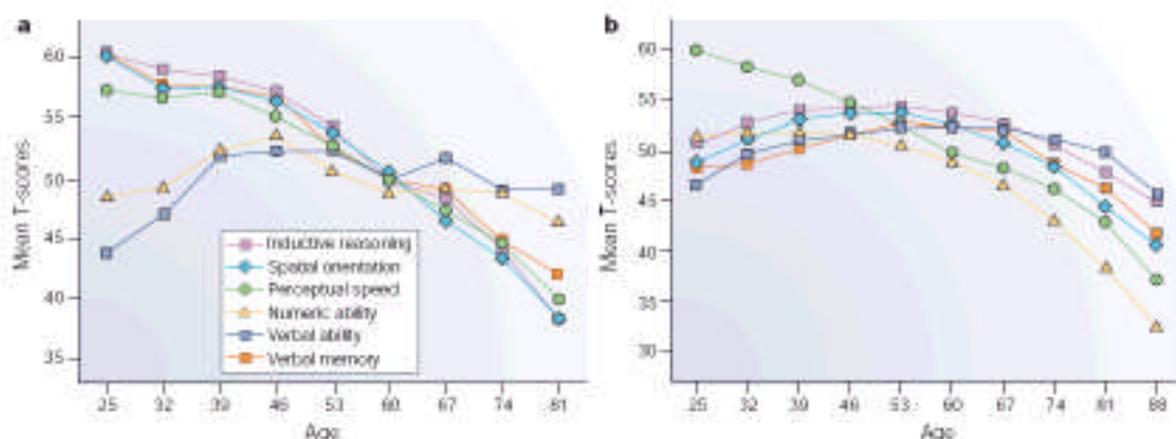


Abbildung 11. Daten aus der Seattle Längsschnittstudie zu altersbedingten Veränderungen in spezifischen kognitiven Domänen. A) Querschnittdaten B) Längsschnittdaten (über 7 Jahre)(Abbildung aus (Hedden and Gabrieli, 2004))

Abbildung 11 (A) zeigt anhand der Querschnittdaten eindeutige Abnahmen in den meisten kognitiven Domänen, mit Ausnahme verbaler und numerischer Fertigkeiten. Diese Ergebnisse bestätigen longitudinale Daten derselben Studie, die Abnahmen in allen kognitiven Domänen ab 55 Jahren zeigen, wobei Reduktionen der Verarbeitungsgeschwindigkeit bereits vorher nachzuweisen sind.

Sowohl Quer- als auch Längsschnittstudien zeigen einen Abbau in Fähigkeiten, die das Enkodieren von Episoden oder Fakten, das AG und die Verarbeitungsgeschwindigkeit betreffen (Balota et al., 2000; Craik, 1994; Grady and Craik, 2000; Salthouse, 2003). Die AG-Kapazität und die Fähigkeit, Informationen im AG zu manipulieren, kann mit einem Zahlenspannentest (engl.:

Digit-Span-Test) gemessen werden. Hier zeigt ein Großteil der älteren Erwachsenen einen leichten Abbau, mit stärkeren Verlusten über 70 Jahren (Gregoire and Van der Linden, 1997).

Dagegen scheinen das autobiografische Gedächtnis, das Kurzzeitgedächtnis, die emotionale Verarbeitung sowie automatische Gedächtnisprozesse über die gesamte Lebensspanne hinweg besser erhalten zu bleiben. Sowohl Quer- als auch Längsschnittstudien zeigen in neuropsychologischen Vokabeltests, Tests zu semantischem Wissen oder zum Allgemeinwissen ebenfalls eine Stabilität bis ins hohe Alter (Park et al., 2002; Schaie, 1996).

Möglicherweise können ältere Menschen dieses Erfahrungswissen nutzen, um in vielen Situationen Strategien zu entwickeln, die eine Abnahme der Verarbeitungsgeschwindigkeit zu kompensieren (Dixon et al., 2001; Hedden et al., 2005; Shimamura, 1995).

1.3.3. Altersabhängige strukturelle Veränderungen

1.3.3.1. Präfrontaler Kortex und Striatum

Strukturen des präfrontalen Kortex zeigen die größten altersabhängigen Veränderungen (Haug and Eggers, 1991; Raz et al., 1998; Resnick et al., 2003). Ab dem 20. Lebensjahr wird der durchschnittliche lineare Verlust an PFC Volumen auf über 5% pro Dekade geschätzt (Raz et al., 2004).

Bei gesunden Alten findet man die höchste Volumenabnahme in lateralen Regionen des PFC (Tisserand et al., 2002). Bei Alzheimerpatienten kommt eine ausgeprägte Degeneration im inferioren PFC hinzu (Salat et al., 2001; Thompson et al., 2003). Die Volumenabnahme ist teilweise an die altersbedingte Abnahme der synaptischen Dichte innerhalb des PFC gekoppelt, was sowohl beim Affen (Bourgeois et al., 1994) also auch am Menschen (Liu et al., 1996) gezeigt werden konnte.

Die kognitiven Auswirkungen dieser altersbedingten Atrophie werden daran deutlich, dass ältere Erwachsene ähnliche kognitive Defizite (z.B. fehlerhafte Unterdrückung störender Informationen, Wiederholungsfehler, Perseveration) aufweisen wie Patienten mit

Frontallappenläsionen. Besonders auffällig ist hier auch eine Abnahme der AG-Kapazität (Moscovitch and Winocur, 1995; West, 1996). Diese Gemeinsamkeiten lassen annehmen, dass präfrontale Defizite eine wichtige Ursache kognitiven Veränderungen sein können (Moscovitch and Winocur, 1995; West, 1996).

Das Striatum ist ein Kerngebiet in den Basalganglien, das ausgeprägte Verbindungen zum PFC bildet. Hier finden sich kleinere, jedoch sehr stabile altersbedingte Volumenverluste. Querschnittstudien zeigen einen striatalen Volumenverlust von 3% pro Dekade (Gunning-Dixon et al., 1998), während Längsschnittdaten diese Abnahme etwas höher einschätzen (Raz et al., 2003).

Auch eine Reihe von Neurotransmittersystemen zeigen altersbedingte Veränderungen, die die Funktionen von PFC und Striatum beeinträchtigen. Die Konzentration des Dopamintransporters (DAT) (Goldman-Rakic and Brown, 1981) und die Dichte von D1- und D2-Rezeptoren (Volkow et al., 1998; Volkow, 1996) zeigen eine Abnahme mit steigendem Alter. Ab einem Alter von 40 Jahren findet man eine Reduktion der D2-Rezeptoren von ungefähr 8% pro Dekade, die mit einem geringeren Glukosestoffwechsel im Frontallappen sowie einem Hypometabolismus im anterioren Zingulum, temporalen Kortex und dem Nukleus Kaudatus assoziiert wird (Volkow et al., 1998; Volkow, 1996). Die Verfügbarkeit von Serotoninrezeptoren (5-HT₂) im Frontallappen nimmt mit steigendem Alter ebenfalls ab und dies korreliert mit der Abnahme der DA-Rezeptoren (Wang et al., 1995) im Striatum. Allerdings zeigt sich die höchste Abnahme von Serotonin in der mittleren Lebensspanne und nicht im hohen Alter (Sheline et al., 2002).

1.3.3.2. Hippokampus und medialer Schläfenlappen

Die Rolle des Hippokampus und anderer Strukturen des medialen Schläfenlappens für das deklarative Gedächtnis ist gut dokumentiert und für die Erforschung altersbedingter Veränderungen von Gedächtnisprozessen von großer Bedeutung (Erickson and Barnes, 2003).

Allerdings sind im Vergleich zu den markanten altersbedingten strukturellen Veränderungen des PFC und den frontalen Faserverbindungen der weißen Substanz, die altersbedingten Veränderungen des menschlichen Hippokampus und der angrenzenden MTL-Strukturen relativ gering (Raz et al., 2004). Anatomische Studien bei Menschen, Affen und Ratten weisen keinen markanten altersassoziierten neuronalen Verlust innerhalb der hippocampalen CA-Subregionen und des Parahippokampus auf (Rapp et al., 2002; Rasmussen et al., 1996; West, 1993).

Jedoch kommt es hier zu einem Verlust dendritisch-synaptischer Verbindungen und es wird angenommen, dass dieser Verlust sowohl mit der Atrophie dieser Regionen in Verbindung steht, als auch funktionell wirksam ist und zum AAMI beiträgt. So kann ab einem Alter von 60 Jahren das Hippokampusvolumen explizite Gedächtnisleistungen teilweise vorhersagen (Raz et al., 1998). Mit Hilfe moderner Magnetresonanzuntersuchungen können Volumina individueller hippocampaler Subregionen von nicht-dementen Personen und von Patienten mit AD verglichen werden. Diese Studien zeigen zum einen, dass der entorhinale Kortex und die CA1-Region im Alter erhalten bleiben und zum anderen, dass das Subikulum und der Gyrus Dentatus altersbedingte Abbauprozesse bei gesunden Personen aufweisen (Small et al., 2002). Dieser selektive neuronale Verlust wird durch post-mortem Studien unterstützt (West, 1993).

Ob sich die Effekte von hippocampalen Volumenveränderungen im Alter sich isoliert betrachten lassen ist allerdings fraglich. Schiltz et al. (2006) konnten z.B. zeigen, dass bei gesunden alten Erwachsenen die Abnahme des hippocampalen Volumens mit der Abnahme der grauen Substanz innerhalb des gesamten limbischen Systems korreliert. Daher ist zu erwarten, dass hippocampus-spezifische kognitive Defizite mit Defiziten anderer Funktionen korrelieren, die von anderen Komponenten des limbischen Systems abhängen.

1.3.3.3. Frontale weiße Substanz

Alterungsprozesse beeinflussen nicht nur die Dichte der grauen Substanz, sondern auch Dichte und Integrität der weißen Substanz (Guttmann et al., 1998). Diffusionsbasierte Studien (Bartzokis

et al., 2004; Head et al., 2004) zeigen, dass die größten altersbedingten Unterschiede der weißen Substanz am höchsten innerhalb des PFC (verglichen zu temporalen und okzipitalen Regionen) und des anterioren Korpus Kallosum (verglichen zu posterioren Regionen des Kallosums) finden. Personen in frühen Stadien einer Demenzerkrankung zeigen dagegen größere Veränderungen der weißen Substanz in posterioren Regionen.

Resultate verschiedener Reviews deuten darauf hin, dass Anomalitäten innerhalb der weißen Substanz die Verarbeitungsgeschwindigkeit, das Kurz- und Langzeitgedächtnis sowie exekutive Funktionen mindern (Head et al., 2004), jedoch nicht mit einer Abnahme der allgemeinen Intelligenz (Gunning-Dixon and Raz, 2000) korrelieren.

Da das episodische Gedächtnis vor allem von der Integrität der Hippokampusformation und des rhinalen Kortex der medialen Temporallappen (MTL) (Mishkin et al., 1997; Squire et al., 2004) sowie präfrontaler Strukturen (Stuss and Levine, 2002) abhängt, könnte es auch indirekt durch altersbedingte Veränderungen innerhalb der Integrität der weißen Substanz beeinflusst werden.

1.4. Neuromodulatorische Grundlagen von Lernen und Gedächtnis

AAMI wird nicht nur durch die oben beschriebenen strukturellen Veränderungen in MTL und Frontallappen hervorgerufen sondern ist auch eine Folge altersbedingter Funktionsstörungen von Neurotransmittersystemen. Hier spielen insbesondere altersbedingte Veränderungen *dopaminerg* (Backman et al., 2006) und *cholinerg* (Mesulam, 1990) Neuromodulation eine wichtige Rolle.

Als Neuromodulatoren werden Neurotransmitter beschrieben, die nicht direkt an der Kodierung bzw. Repräsentation sensorischer Information beteiligt sind, sondern vielmehr die Wahrscheinlichkeit einer Informationsübertragung regulieren. Auf Grund dieser Eigenschaft sind Neuromodulatoren z.B. an der Selektion von handlungsrelevanter Information beteiligt und regulieren motivationale und affektive Aspekte der Informationsverarbeitung und des zielgerichteten Verhaltens. Darüber hinaus spielen sie eine wichtige Rolle für die Stabilisierung und Aufrechterhaltung synaptischer Plastizität. Zur Klasse der Neuromodulatoren zählen

muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren, metabotrope Glutamatrezeptoren, Noradrenalin, Serotonin, Dopamin (DA) sowie eine Reihe unterschiedlicher Peptide (Hasselmo, 1995; Sherman and Guillery, 1998). Abbildung 12 zeigt die wichtigsten neuromodulatorischen Neurotransmitter und ihre Projektionen.

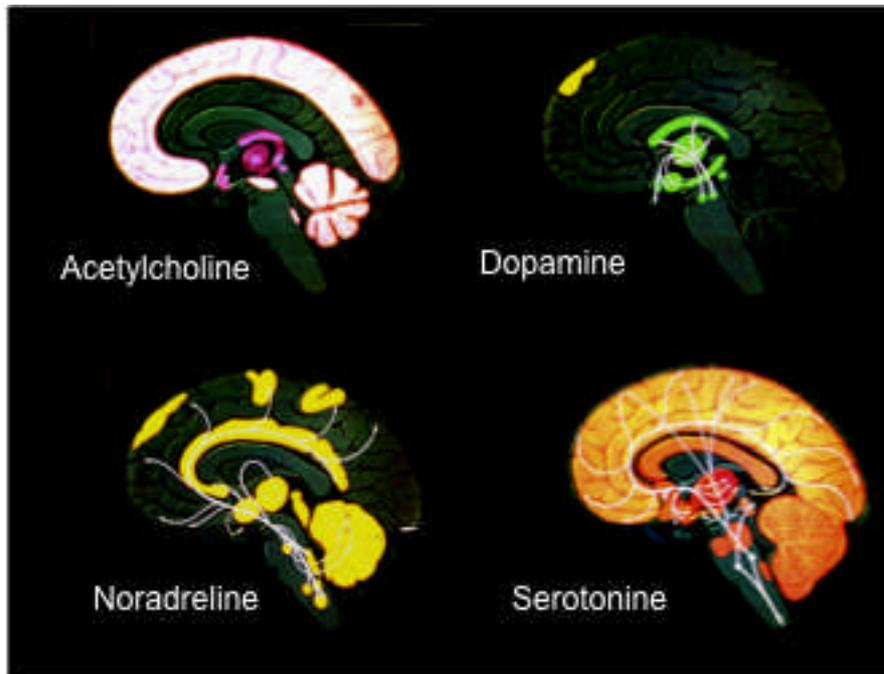


Abbildung 12. Projektionen wichtiger Neuromodulatoren

1.4.1. Dopaminerge Neuromodulation

Dopamin reguliert motivationale Aspekte von Belohnungsverarbeitung (Pessiglione et al., 2006), Sucht (Hyman et al., 2006), Antrieb (Robbins and Everitt, 2007) und Motivation (Berridge, 2004; Robinson and Brewer, 2008). Darüber hinaus spielt DA eine wichtige Rolle bei der Enkodierung und Konsolidierung hippokampus-abhängiger Gedächtnisinhalte (Lisman and Otmakhova, 2001). Es wird angenommen, dass die motivationalen Effekte von DA Verhalten anregen oder „antreiben“ können. Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Reaktionszeiten oder Kraftmessungen ermittelt werden (Niv et al., 2006; Niv et al., 2007). Das dopaminerge System reguliert zudem auch willkürliche Bewegungen (Fibiger and Phillips, 1986; Salamone, 1992). Der

Verlust der DA-Neurone des Mittelhirns kann zu einer massiven motorischen Beeinträchtigung führen (z.B. bei Morbus Parkinson).

1.4.1.1. Klassifizierung und Projektionen

Dopamin gehört zu den Katecholaminen und wird in der Biosynthesekette aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert. Durch weitere Enzyme kann es zu Noradrenalin und Adrenalin umgewandelt werden. Es finden sich rund 600 000 dopaminerge Neurone im menschlichen Gehirn. Die meisten dopaminergen Zellen entwickeln sich aus embryonalen Zellgruppen, die aus den Bereichen des Mittel- und Zwischenhirns stammen. 75% der Zellkörper dopaminergere Neurone sind im ventralen Mittelhirn lokalisiert, vor allem in der SN und im VTA. Von hier aus projizieren dopaminerge Fasern über Faserverbindungen aufsteigend in verschiedene kortikale und subkortikale Regionen.

Über das *nigrostriatale DA-System*, mit seinem Ursprung in der Pars compacta der SN, werden hauptsächlich das dorsale Striatum (Nukleus Kaudatus, Putamen) und auch das ventrale Striatum (Nukleus Akkumbens, Tuberculum olfactorium) mit DA innerviert. Dieses Projektionssystem wird stark mit motorischen Funktionen assoziiert.

Das *mesolimbische* und das *mesokortikale DA-System* liegen weiter medial zur SNc. Ihre Fasern stammen aus dem VTA und sind hauptsächlich in motivationale und gedächtnisrelevante Funktionen involviert. Die Neurone der SN/VTA bilden eine durchgehende Schicht und projizieren in angrenzende und z. T. überlappende Bereiche (Fallon et al., 1978) und sind aus diesem Grund beim Menschen anatomisch schwer zu differenzieren. Über das mesolimbische DA-System werden außerdem die Areale Amygdala, Septum und Hippokampus innerviert. Die Fasern des mesokortikalen DA-Systems projizieren primär zum medialen präfrontalen, zingulären und perirhinalen Kortex. Zwischen beiden Fasersystemen existieren überlappende Projektionen, weshalb sie auch als meso-kortiko-limbisches DA-System bezeichnet werden.

1.4.1.2. Dopaminrezeptoren

Es werden verschiedene Subtypen prä- und postsynaptischer Dopaminrezeptoren unterschieden. Zur Familie der D1-Rezeptoren gehören der D1- und der D5-Subtyp, die aktivierend auf den "second messenger" Adenylactylase (Verwandlung von ATP in cAMP) wirken. Zur Familie der D2-Rezeptoren zählen der D2-, D3- und der D4-Subtyp, die hemmend auf die Adenylactylase wirken. Abgesehen von elektrischen impulsabhängigen Rezeptoren gibt es auch dopaminerge Autorezeptoren, die die DA-Ausschüttung über negative Rückkopplung regulieren. Dopaminerge Neurone sind dementsprechend in der Lage, die Aktivität ihrer Zielneurone, ihrer Nachbarneurone sowie die eigenen zu modulieren. Die inhibitorische oder exzitatorische Wirkung dopaminergener Neurone hängt vom jeweiligen Erregungszustand der Zielzelle, der Verteilung von prä- und postsynaptischen Dopaminrezeptoren auch von der Interaktion mit anderen Transmittersystemen ab.

1.4.1.3. Dopamin, hippocampales Gedächtnis und synaptische Plastizität

Die Rolle des Hippokampus für die Enkodierung und den Abruf episodischer Gedächtnisinhalte ist gut dokumentiert (Squire et al., 2004). Ebenso ist es etabliert, dass Hippokampusfunktionen durch verschiedene neuromodulatorische Systeme, wie Dopamin, Noradrenalin und Acetylcholin kontrolliert werden (Gasbarri et al., 1997).

In Tierstudien wurde gezeigt, dass DA die hippocampale Langzeitpotenzierung (LTP) fördert und stabilisiert (Lemon and Manahan-Vaughan, 2006; Li et al., 2003; Otmakhova and Lisman, 1996), Langzeitdepression in der CA1 Region (Lemon and Manahan-Vaughan, 2006) als auch hippocampal-abhängiges Lernen verbessert (Bach et al., 1999; Gasbarri et al., 1996; Lemon and Manahan-Vaughan, 2006). Eine intra-hippocampale Gabe von dopaminergen Substanzen (wie beispielsweise Amphetamin) unterstützt räumliches Gedächtnis im Morris-Wasserlabyrinth-Test (Packard et al., 1994). Intraventrikuläre Injektionen selektiver D1/D5 Rezeptor Antagonisten

führen zu einer gestörten Habituation explorativen Verhaltens, wenn Tiere neuen Umgebungen ausgesetzt werden (Lemon and Manahan-Vaughan, 2006).

Es konnte gezeigt werden, dass DA-Neurone durch unerwartete Belohnung aktiviert und durch das Ausbleiben einer erwarteten Belohnung gehemmt werden (Schultz and Dickinson, 2000). Daneben wird DA-Aktivität bei Tieren (Lisman and Grace, 2005) und auch beim Menschen durch neue Stimuli (auch ohne Belohnung) beeinflusst (Bunzeck and Duzel, 2006). Diese Beobachtungen legen eine funktionelle Beziehung zwischen Neuheits- und Belohnungsverarbeitung dopaminerger Neuromodulation nahe und unterstreichen die motivationale Bedeutung von Neuheit (Kakade and Dayan, 2002; Schultz, 1998) auch beim Menschen.

Zusammenfassend scheinen die Eigenschaften des dopaminergen Systems geeignet, um eine Integration von motivationalen und lokomotorischen Aspekten der Neuheitserkundung mit der hippocampus-abhängigen Langzeitplastizität im deklarativen Gedächtnis zu kombinieren (Duzel et al., 2001; Kumaran and Duzel, 2008; Mishkin et al., 1998; Squire et al., 2004). Dabei regulieren die dopaminergen Projektionspfade des nigrostriatalen Systems zum dorsalen Striatum die motorischen Aspekte der Mobilität, wohingegen die dopaminergen Projektionen zum Hippokampus (mesolimbisches System) hippocampale Plastizität stabilisieren und so die Konsolidierung fördern (Frey and Morris, 1998; Kumaran and Duzel, 2008; Lisman and Grace, 2005).

1.4.1.4. Das Modell der „Hippokampalen-SN/VTA-Schleife“

Das von Lisman und Grace (2005) entwickelte Modell der funktionellen „Hippokampalen-SN/VTA-Schleife“ (engl.: „SN/VTA loop of novelty processing“) beschreibt, wie neue Stimuli detektiert werden und wie dieses Neuheitssignal zur Kontrolle hippocampaler Plastizität genutzt wird. Abbildung 13 stellt die Strukturen und Projektionen innerhalb dieses Modells dar: aus der Detektion eines neuen Stimulus durch den Hippokampus resultiert ein „Neuheits-Signal“, das

wahrscheinlich in der CA1 Region generiert und über einen polysynaptischen Pfad zur SN/VTA weitergeleitet wird. Von der CA1 Region gelangt das „Neuheits-Signal“ über das Subikulum (Floresco et al., 2001; Wood and Rebec, 2004), den Nukleus Akkumbens (Ihalainen et al., 1999; Legault et al., 2000; Wood and Rebec, 2004) und das ventrale Pallidum (Chrobak and Napier, 1993) zur SN/VTA (Abbildung 13).

Dabei sendet das Subikulum exzitatorische glutamaterge Projektionen zum Nukleus Akkumbens. Diese Aktivierung des Nukleus Akkumbens inhibiert das ventrale Pallidum und dishinbiert so dopaminerge Neurone in der SN/VTA. Auf diese Weise kommt es zu einer Freisetzung von DA im Hippokampus (Lisman and Grace, 2005). Dabei wird die Aktivierung der SN/VTA durch „Neuheits-Signale“ durch motivationale Aspekte und Zielgerichtetheit beeinflusst (Lisman & Grace, 2005).

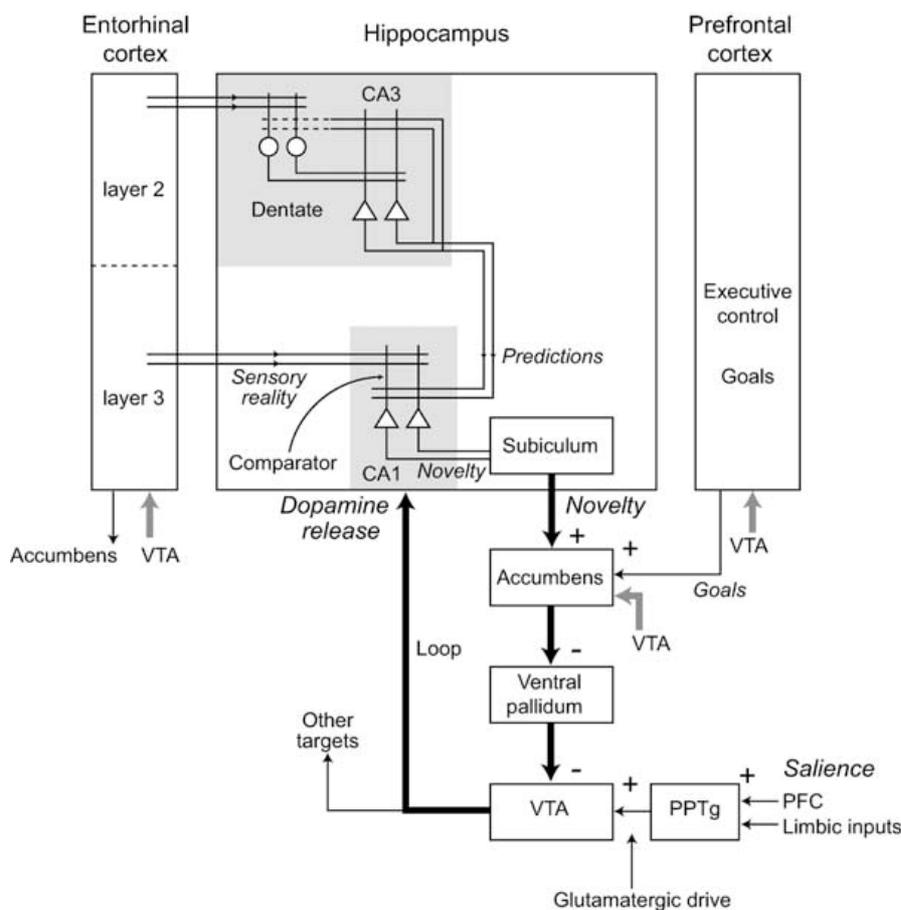


Abbildung 13. Verbindungen innerhalb des Hippokampus und der „Hippokampalen-SN/VTA-Schleife“ (aus: Lisman and Grace, 2005)

1.4.1.5. Altersbezogene dopaminerge Degeneration

Pathologische Veränderungen des dopaminergen Systems werden beim Menschen mit Gedächtnisdefiziten assoziiert (Backman et al., 2000). Ab dem 40sten Lebensjahr kommt es mit jeder weiteren Lebensdekade zu einem Verlust von 3-6% der DA-Neurone in der SN/VTA (Backman et al., 2006; Cortes et al., 1989; Fearnley and Lees, 1991b; Rinne et al., 1990; Seeman et al., 1987). Begleitet wird dies von verminderter DA-Freisetzung, z.B. im Striatum (Snow et al., 1993). Autopsiebefunde zeigen eine altersbedingte Abnahme von D1-Rezeptoren (Cortes et al., 1989; Rinne et al., 1990; Seeman et al., 1987) und D2 Rezeptoren (Seeman et al., 1987) von ca. 3% pro Dekade. Innerhalb des medialen Anteils der SN lässt sich ein Rückgang dopaminerger Neurone um 6% pro Dekade und 2% innerhalb des lateralen ventralen Anteils verzeichnen (Fearnley and Lees, 1991b). In einer vergleichbaren Studie zeigten post-mortem Zellzählungen in der SN, dass der neuronale Verlust positiv mit der Abnahme der striatalen DA-Verfügbarkeit korreliert (Snow et al., 1993).

Es ist mittlerweile klar, dass der Verlust dopaminerger Neuromodulation mit episodischen Gedächtnisstörungen einhergeht (Backman et al., 2000) und die Neuheitsverarbeitung im Hippokampus stört (Bunzeck et al., 2007a). In einer funktionellen bildgebenden Studie konnte diese Struktur-Funktionsbeziehung gezeigt werden. Hier korrelierte die altersabhängige strukturelle Degeneration des mesolimbischen Systems mit hämodynamischen Antworten (haemodynamic responses; HRs) der SN/VTA zu Stimulus Neuheit (Bunzeck et al., 2007b). Anhand dieser Erkenntnisse wird die postulierte Struktur-Funktionsbeziehung zwischen dem Hippokampus und der SN/VTA innerhalb der mesolimbischen Neuheitsverarbeitung (Lisman and Grace, 2005) funktionell unterstützt, indem gezeigt werden konnte, dass die hämodynamische Aktivierung für Neuheit innerhalb der SN/VTA und dem Hippokampus selektiv durch altersbezogene Degeneration dieser Strukturen beeinflusst wird. Die altersabhängige Degeneration der SN/VTA kann mit Hilfe des Magnetisierungs-Transfer-Ratio (MTR) gemessen werden (Bunzeck et al., 2007b; siehe Kapitel 3.5.5.).

1.4.2. Cholinerge Neuromodulation

Die kortikale und hippocampale cholinerge Innervation erfolgt zum größten Teil durch Kerne des basalen Vorderhirns (Nukleus medialis septalis, diagonales Band von Broca und Nukleus Basalis Meynert) (Mesulam, 2004a). Diese cholinergen Areale erhalten fast ausschließlich Afferenzen vom limbischen System und projizieren beim Menschen nahezu in den gesamten Neokortex (Mesulam, 2004a). Die cholinerge Innervation des Neokortex kann dadurch präferentiell die Verarbeitung jener Ereignisse modulieren, die eine limbische Relevanz haben, z.B. neue und saliente Stimuli. Im Einklang mit diesen Erkenntnissen, reagieren cholinerge Neurone auf neue Stimuli (Wilson and Rolls, 1990b) und auf motivational-relevante Stimuli, die durch Kopplung mit Belohnungen verstärkt werden (Wilson and Rolls, 1990a).

1.4.2.1. Cholinerge Neuromodulation und Gedächtnis

Der muskarinische Antagonist Skopolamin ruft beim Menschen Gedächtnisstörungen hervor (Drachman and Leavitt, 1974). Dieser klinische Befund und die intensive cholinerge Innervation limbischer Areale zeigen, dass cholinerge Neuromodulation auch von kritischer Bedeutung für Gedächtnisfunktionen ist (Drachman and Leavitt, 1974). Dies gilt sowohl für die Enkodierung ins LZG, als auch für die aktive Repräsentation im AG (Chudasama et al., 2004). Dabei scheint die cholinerge Neurotransmission diese aktive Repräsentation vor Distraktoren zu schützen (Sarter et al., 2005). Selektive immunotoxische Läsionen cholinergischer Neurone im Nukleus Basalis Meynert führen im Tierexperiment zu einem Defizit, sowohl der aktiven Repräsentation von Stimuli über ein längeres Intervall (Chudasama et al., 2004), als auch des räumlichen Gedächtnisses (Berger-Sweeney et al., 1994). Dabei können beide Defizite nicht allein durch attentionale Störungen der Stimulusverarbeitung erklärt werden. Bei Primaten führt immunotoxische cholinerge Deafferenzierung des perirhinalen Kortex zu einem ähnlich schwerwiegenden Gedächtnisdefizit der Stimuluswiedererkennung wie nach einer operativen

Läsion dieser Region (Turchi et al., 2005). Allerdings gibt es auch Studien in denen cholinerge Läsionen keine Gedächtnisstörungen hervorriefen (Voytko et al., 1994). Die Bedeutung der kortikalen cholinergen Innervation für Lernen und Gedächtnis ist daher noch nicht vollständig geklärt.

Daneben gibt es konsistente Hinweise, dass die cholinerge Verbindung vom Nucleus Basalis Meynert zur Amygdala die Gedächtniskonsolidierung erhöhen kann, insbesondere für affektiv saliente Ereignisse (Everitt and Robbins, 1997; McGaugh et al., 1996; Power and McGaugh, 2002). Die Rolle von Acetylcholin bei der hippocampalen Langzeitpotentierung (Auerbach and Segal, 1994; Tanaka et al., 1989) stellt einen zellulären Mechanismus dar, der die möglichen Beziehungen zwischen cholinergen Projektionen und Gedächtnisleistungen erklären könnte, dabei ist die Bedeutung der kortikalen cholinergen Innervation für Lernen und Gedächtnis noch nicht endgültig etabliert.

1.4.2.2. Altersbezogene cholinerge Degeneration

Die cholinerge Neurotransmission zeigt ebenfalls einen markanten altersabhängigen Abbau. Neurone des Nucleus Basalis Meynert neigen auch bei gesunden Älteren zu einer markanten Akkumulation von Neurofibrillenablagerungen (Mesulam, 2004a, b; Sassin et al., 2000). Aus diesen Erkenntnissen wurde die „Cholinerge Theorie des kognitiven Alterns“ (Mesulam et al., 2004) entwickelt.

Bei der AD finden sich schwere degenerative Veränderungen kortikaler cholinergischer Axone und ihrer Ursprungszellen im Nucleus Basalis Meynert (Geula and Mesulam, 1999). Allerdings ist die Bedeutung der Degeneration cholinergischer Areale bei der AD umstritten (Davis et al., 1999; DeKosky et al., 2002; Gilmor et al., 1999).

2. Der Einfluss lebensstilabhängiger Gesundheitsfaktoren auf Lernen und Gedächtnis im Alter

Es ist mittlerweile unumstritten, dass ein aktiver Lebensstil, Persönlichkeit und bestimmte gesundheitsrelevante Verhaltensweisen im Alter die körperliche und kognitive Gesundheit erhalten und auch einen Einfluss auf die Prävalenz von Demenzerkrankungen haben. Dieser Forschungsbereich ist mittlerweile sehr reich an Informationen, jedoch ist die Evidenzlage für die verschiedenen Faktoren unterschiedlich solide. Darüber hinaus besteht ein Mangel an der Erforschung der neurobiologischen Grundlagen, so dass bei vielen der untersuchten Gesundheitsfaktoren noch unklar ist, wie sie die biologischen Alterungsprozesse beeinflussen.

Viele Studien konnten zeigen, dass ein hohes Maß an physischer, kognitiver und sozialer Funktionsfähigkeit mit einem erfolgreichen Alterungsprozess und Gesundheit im Alter verbunden ist. Laut Welt-Gesundheits-Organisation (engl.: world health organization; WHO) wird Gesundheit als ein Zustand vollständigen physischen, geistigen und sozialen Wohlbefindens definiert, der sich nicht nur durch die Abwesenheit von Krankheit oder Behinderung auszeichnet. Faktoren, die zum einen die körperliche Gesundheit und zum anderen die „kognitive Stimulation“ beeinflussen, hängen möglicherweise zusammen und werden häufig zwei verschiedenen neurobiologischen Mechanismen zugeordnet. Die körperliche Gesundheit wird oft mit vaskulären Faktoren assoziiert, wohingegen kognitive Stimulation mit neuronaler Plastizität und Reservekapazität in Verbindung gebracht wird.

In der vorliegenden Arbeit werden Lebensstil und kognitive Leistungsfähigkeit im Zusammenhang gesehen und dabei körperliche Gesundheit und kognitive Stimulation als zwei Seiten derselben Medaille betrachtet.

Neben gesundheitsrelevanten Lebensstilfaktoren scheinen inter- und intrapersonelle selbstregulatorische Prozesse, wie Handlungsplanung und -kontrolle, Bewältigungsressourcen, Strategien zur Zielanpassung und Lebensmanagement einen ähnlichen Einfluss auf das kognitive

Altern zu haben (z.B.Brandtstadter and Renner, 1990; Freund and Baltes, 1998; Kwan et al., 2003; Prenda and Lachman, 2001), jedoch sind diese Zusammenhänge bisher wenig erforscht (Pinquart and Sorensen, 2000).

Die folgenden Abschnitte geben einen Überblick über die aktuellen Erkenntnisse der Beziehungen zwischen Lebensstil, Persönlichkeit und kognitivem Altern.

2.1. Lebensstil

Lebensstil umfasst die Auswahl und Kombination einzelner Verhaltensweisen aus verschiedensten Lebensbereichen, die einen Einfluss auf die körperliche und kognitive Leistungsfähigkeit haben können (Wayman and Gomez-Pinilla, 2006). Es ist evident, dass ein hohes Maß an körperlicher, kognitiver und sozialer Leistungsfähigkeit mit Gesundheit und erfolgreichem Altern assoziiert wird (Abbott et al., 2004; Baltes PB, 1993; Brubacher et al., 2004; Rowe and Kahn, 1998) und dass vielfältige gesundheitsrelevante Lebensstilfaktoren und Verhaltensweisen miteinander verzahnt sind.

Einzelne Faktoren des gesunden Lebensstils, wie Bewegung, Bildung und soziale Aktivität scheinen wichtige Komponenten für den Erhalt von Gedächtnisfunktionen im Alter darzustellen. Dennoch zeigen Studien inkonsistente Ergebnisse (Kramer et al., 2006; Murrell et al., 2003). Einzelne Aspekte des gesunden Lebensstils, wie z.B. vegetarische Ernährung, körperliche Aktivität, Nichtrauchen, Aufrechterhalten eines optimalen Blutdrucks, Cholesterin und Gewicht haben einen Einfluss auf Mortalität (Hulse et al., 2005), koronare Herzerkrankungen (Stampfer et al., 2000), Diabetes Mellitus (Hu et al., 2001) und Schlaganfall (Kurth et al., 2006). Um die Ursachen, Entstehung und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zu untersuchen, wurde ein kombinierter Lebensstil-Index entwickelt (Stampfer et al., 2000). Floel et al. (2008) konnten zeigen, dass ein gesunder Lebensstil-Index, definiert durch einen Body-Mass-Index (BMI) von 22 (Normalgewicht), eine ausgewogene Ernährung, körperliche Aktivität, Nichtrauchen und einem moderaten Alkoholkonsum mit einer besseren Gedächtnisleistung assoziiert ist.

Interessanterweise zeigte dieser Index aus kombinierten Lebensstilfaktoren eine stärkere Beziehung zu Gedächtnisleistungen als jeder einzelne Faktor. Bei Personen mit einem erhöhten genetischen Risiko für AD scheinen einige Umweltfaktoren dieses Risiko zu verstärken (Kivipelto et al., 2008).

2.2. Bildungsstand

Viele Studien liefern Hinweise für eine protektive Rolle von Bildungsniveau (Almeida et al., 2006; Sachs-Ericsson and Blazer, 2005; Valenzuela, 2008). In einer Querschnittstudie wurde mit Hilfe voxelbasierter Morphometrie die graue Substanzdichte mit Bewegung und Bildung korreliert. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Bewegung und dem Erhaltungszustand der grauen Substanz in medio-frontalen, parietalen und frontalen Arealen. Eine höhere Bildung korrelierte dagegen mit dem Erhaltungszustand in inferioren frontalen Arealen (Gordon et al., 2008). Ein mit dieser Beobachtung kompatibler Befund konnte auch in funktionell bildgebenden Studien gezeigt werden (Springer et al., 2005). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass insbesondere der frontale Kortex bei älteren Erwachsenen mit einem hohen Bildungsstand die Kompensation kognitiver Verluste ermöglicht. Andere Studien konnten wiederum keinen direkten Zusammenhang zwischen Bildungsjahren und struktureller Integrität sowie kognitiven Funktionen zeigen (Christensen et al., 2009).

Berufliche Qualifizierungen und der Berufsstatus im Erwachsenenalter sind eng mit Bildung, Intelligenz und sozioökonomischem Status sowie anderem Gesundheitsverhalten (Stressbewältigung, Rauchen, Alkoholkonsum) verknüpft. Studien konnten zeigen, dass ein niedriger Berufsstatus zu Beginn des Berufslebens mit einer geringeren kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter zusammenhängt (Jorm et al., 1998). Dagegen zeigen komplexe Berufe mit höheren kognitiven oder intellektuellen Anforderungen einen positiven Effekt auf kognitive Leistung im höheren Lebensalter und sind mit einem geringeren Risiko für Demenzerkrankungen assoziiert (Jorm et al., 1998).

2.3. Persönlichkeitseigenschaften

Persönlichkeitseigenschaften sind über die Zeit relativ stabil, jedoch können sie durch Lebensereignisse, soziale Veränderungen sowie psychologische Anpassungsprozesse (z.B. Stressbewältigung) im mittleren und höheren Erwachsenenalter moduliert werden. Bislang haben nur wenige Studien den Zusammenhang zwischen Persönlichkeitseigenschaften und kognitiven Störungen im Alter und Demenzrisiko untersucht. Dabei scheint Neurotizismus mit einem erhöhten Risiko für kognitive Störungen und AD in Zusammenhang zu stehen, während eine moderate Extraversion im mittleren Lebensalter diese Risiken mindert (Wang et al., 2009).

Neuere Modelle, z.B. (Duzel et al., 2009a), betonen daneben die motivationalen und plastizitätsanregenden Aspekte von Neuheitsverarbeitung. Exploratives Verhalten in Verbindung mit einer neuheitssuchenden Persönlichkeit und einem niedrigen BMI könnten sich günstig auf die neuronale Plastizität im Alter auswirken und damit zu einer Erhöhung der kognitiven Reservekapazität führen.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit zum Einfluss von intrapersonellen Prozessen auf altersbedingte strukturelle Veränderungen steht das Konzept des Kohärenzsinnens. Diese Bewältigungsressource wurde von Antonovsky entwickelt und stellt mehr als eine Persönlichkeitseigenschaft dar: „Das Kohärenzgefühl ist eine globale Orientierung, die ausdrückt, in welchem Ausmaß man ein durchdringendes, dynamisches Gefühl des Vertrauens hat, dass die „Stimuli“, die sich im Verlauf des Lebens aus der inneren und äußeren Umgebung ergeben, strukturiert, vorhersehbar und erklärbar sind; einem die Ressourcen zur Verfügung stehen, um den Anforderungen, die diese Stimuli stellen, zu begegnen; diese Anforderungen Herausforderungen sind, die Anstrengung und Engagement lohnen.“ (Antonovsky, 1987).

Diese Art von Handlungskontrolle und Kontrollüberzeugung kennzeichnet ein stabiles individuelles Lebenskonzept und dient als Bewältigungsressource für den Erhalt der psychischen, physischen und sozialen Gesundheit (Antonovsky, 1993; Antonovsky and Sagy, 1986; Sagy and

Antonovsky, 2000). Das Konzept ist für die vorliegende Arbeit deshalb interessant, weil ein wichtiger Funktionsaspekt des dopaminergen Systems die Fähigkeit ist, Prädiktionen zu generieren und aus Prädiktionsfehlern zu lernen (Schultz and Dickinson, 2000). Es scheint, dass die Ausprägung des Kohärenzsinn durch die Fähigkeit, Prädiktionen zu generieren und aus Prädiktionsfehlern zu lernen, beeinflusst wird.

Abgesehen von neuromodulatorischen Mechanismen spielen auch Areale des so genannten Default-Netzwerkes, insbesondere retrospleniale Regionen, eine wichtige Rolle bei der Fähigkeit, sich Zukunftsszenarien vorzustellen (Buckner et al., 2008). Hier kann angenommen werden, dass diese Fähigkeit zukunftsgerichteten Denkens einen wichtigen Aspekt des Kohärenzsinn ausmacht. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit der Kohärenzsinn als Fragebogen zur Erfassung dieser beiden Systeme eingesetzt.

2.4. Freizeitaktivitäten

Eine körperlich, kognitiv und sozial aktive Beteiligung am Leben, scheint die kognitive Gesundheit im Alter zu beeinflussen.

Körperliche Aktivität hat eine wichtige Funktion für die Aufrechterhaltung und Verbesserung verschiedenster Aspekte physischer und psychologischer Funktionen über die Lebensspanne hinweg. Als ein modifizierbarer Faktor ist die körperliche Inaktivität in vielen Gesundheitsstörungen, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes Mellitus im Erwachsenenalter, Krebs, Depressionen sowie kognitiven Abbauprozessen impliziert (Lakka and Bouchard, 2004). Es ist noch unklar, inwieweit körperliche Aktivität kognitive Funktionen und Leistungsfähigkeit im Alter beeinflusst. Viele Studien konnten zeigen, dass physische Aktivität die kognitive Leistungsfähigkeit verbessert und auch den altersbedingten kognitiven Abbau verzögern kann (Cotman et al., 2007; Hillman et al., 2008).

Längsschnittstudien zu Trainingseffekten bei älteren Personen zeigen z.T. inkonsistente Ergebnisse. Einige Studien konnten kognitive Verbesserungen durch körperliches Training

nachweisen (Dustman et al., 1984; Hawkins et al., 1992; Kramer et al., 1999; Rikli and Edwards, 1991), andere wiederum konnten keine Beziehungen finden (Blumenthal et al., 1991; Hill et al., 1993; Madden et al., 1989). Die Interpretation der Ergebnisse ist schwierig, da sich die Studien in Länge, Intensität und Trainingsart sowie im Alter und Gesundheitsstatus der Teilnehmer unterscheiden.

Dabei scheint Bewegungsreichtum in der Kindheit die kognitive Reservekapazität im höheren Erwachsenenalter zu beeinflussen. Es wurde gezeigt, dass regelmäßige körperliche Aktivität in der beginnenden Adoleszenz mit einer erhöhten Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Männern im höheren Erwachsenenalter assoziiert ist (Dik et al., 2003). Einige Studien konnten zeigen, dass eine hohe körperliche Aktivität im mittleren Erwachsenenalter mit einem reduzierten Demenzrisiko verbunden ist (Andel et al., 2008; Rovio et al., 2005). Die Resultate anderer Studien mit kürzeren follow-up Intervallen zeigen inkonsistente Ergebnisse, wobei einige berichten, dass regelmäßige Aktivität mit einem reduzierten Risiko für kognitive Störungen (Laurin et al., 2001; Lytle et al., 2004), Demenz und AD (Karp et al., 2006; Larson et al., 2006; Podewils et al., 2005) verbunden ist und andere keine Beziehungen finden konnten (Broe et al., 1998; Wang et al., 2006; Wilson et al., 2002).

Personen, die sich selbst als körperlich sehr aktiv einschätzen, zeigen bessere kognitive Leistungen in den Bereichen logisches Denken, Arbeitsgedächtnis, Vokabelleistungen und Reaktionszeiten, verglichen mit inaktiven Personen (Yaffe et al., 2001). Nichtsdestotrotz konnten verschiedene Interventionsstudien zeigen, dass sich auch bei eher inaktiven älteren Erwachsenen (60 bis 85 Jahre) durch Trainingsprogramme unterschiedlicher Dauer, Intensität und Trainingsart, kognitive Leistungen verbessern (Hillman et al., 2008; Kramer et al., 1999). Aerobes Training scheint dabei einen spezifischen Einfluss auf kognitive Leistungen zu haben. In einer 6 monatigen Trainingsstudie zeigte die Gruppe der älteren Erwachsenen (65-70 Jahre), die ein aerobes Training (Gehen) absolvierten eine selektive Verbesserung der exekutiven

Kontrollprozesse (z.B. Planen, Handlungskontrolle, Arbeitsgedächtnisleistungen), verglichen mit der Gruppe, die an einem anaeroben Training (Dehnung) teilnahm (Kramer et al., 1999).

Es scheint, dass Bewegung und spezifische Nahrungsmittel dieselben neurobiologischen Mechanismen beeinflussen, die kritisch sind für Neurogenese, Zell-Überleben, synaptische Plastizität und vaskuläre Funktionen (für einen Überblick siehe: (van Praag, 2009). Studien zeigen verstärkende Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit durch die Kombination von körperlicher Aktivität und natürlichen Produkten, wie Omegafettsäuren und pflanzlichen Polyphenolen (van Praag, 2009).

Studien zum erfolgreichen Altern zeigen, dass mentale Stimulation, Intelligenz und kognitive Aktivität eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung kognitiver Leistungen im Alter einnehmen (Shimamura et al., 1995). Dabei scheinen Aktivitäten, die eine Bereicherung darstellen (z.B. in Form von neuen Informationen, Lerninhalten, Freizeitaktivitäten, in denen neue Erfahrungen gewonnen werden), positive Effekte auf den Erhalt der kognitiven Fähigkeiten zu haben (Milgram et al., 2006). Fritsch et al. (2005) konnten zeigen, dass insbesondere neue abwechslungsreiche Freizeitaktivitäten über die Lebensspanne hinweg mit einem geringeren Risiko für AD in Verbindung stehen.

Mental anregende Aktivitäten gelten als beste direkte Strategie, um die kognitive Reservekapazität zu erhöhen. Studien an Ratten konnten zeigen, dass kognitives Training sowohl Neurogenese (Brown et al., 2003; Kempermann et al., 1997) als auch Synaptogenese (Briones et al., 2004) induziert, die ihrerseits die hippocampale synaptische Reaktivität erhöhen (Cracchiolo et al., 2007) sowie die Ablagerung von Beta-Amyloid reduzieren (Costa et al., 2007; Cracchiolo et al., 2007).

Es existieren verschiedene Hinweise, dass die kognitive Leistungsfähigkeit mit verschiedenen Aspekten *sozialer Aktivität* in Verbindung steht. Einige Studien zeigen, dass ein breites soziales Netzwerk (Barnes et al., 2004; Bennett et al., 2006; Fratiglioni et al., 2000; Holtzman et al., 2004), emotionale Unterstützung und ein höheres Level an sozialem Engagement und Integration

(Barnes et al., 2004; Wang et al., 2002) mit einer Reduktion kognitiver Störungen assoziiert werden. Eine Längsschnittstudie konnte zeigen, dass ein engagierter Lebensstil im hohen Alter die altersbedingte Abnahme der Verarbeitungsgeschwindigkeit reduziert (Lovden et al., 2005).

In der vorliegenden Studie wurden umfangreiche Parameter zu Gesundheit und Lebensstil mit Hilfe standardisierter Fragebögen erfasst (siehe Kapitel 2.4.) Diese wurden einzeln und als kombinierte Faktoren mit Lern- und Gedächtnisleistungen sowie strukturellen Parametern in Beziehung gesetzt.

II ZIELE UND HYPOTHESEN

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses neuromodulatorischer und psychosozialer Faktoren auf das Lernen und das Gedächtnis bei gesunden Alten, sowie deren Interaktion neuromodulatorischer und psychosozialer Aspekte.

Aus der vorhergehenden Einleitung ergeben sich im Hinblick auf dieses Ziel drei Hypothesen, die in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Hypothese 1

Die strukturelle Integrität des dopaminergen Mittelhirns und des cholinergen basalen Vorderhirns haben einen Einfluss auf Lern- und Gedächtnisfunktionen im Alter.

Es wird angenommen, dass altersbedingte Dysfunktionen der cholinergen und dopaminergen Neuromodulation zu altersbedingten Gedächtnisstörungen beitragen. Bisher existieren keine in-vivo Daten, die zeigen, inwieweit strukturelle Parameter der SN/VTA, Hauptursprungsregion dopaminergener Projektionen, mit Gedächtnisleistungen in Beziehung stehen. Untersucht wurde hier diese Beziehung, durch Quantifizierung der die Integrität von Strukturen des mesolimbischen Systems (SN/VTA und Hippokampus) mittels Magnetisierungs-Transfer-Ratio (MTR; Bunzeck et al., 2007a). Diese wurden anschließend mit Gedächtnisleistungen im Listenlernen und Abruf in Beziehung gesetzt.

Es wurde eine Gruppe aus 21 älteren Teilnehmern (Durchschnittsalter 65 Jahre) definiert, die sich unter Berücksichtigung ihrer Varianz der Altersverteilung, des Geschlechts und dem Body-Mass-Index (BMI) nicht von den 21 jungen Teilnehmern unterscheiden. Die Anpassung an den BMI hat zum Ziel, gesundheitliche Unterschiede zwischen den Gruppen zu minimieren (Tabelle 1). Die Strukturen der SN/VTA und des Hippokampus bestehen überwiegend aus grauer Substanz. Die frontale weiße Substanz (ROI) dient in den Analysen als Referenzregion für die strukturelle Integrität der weißen Substanz.

Es wird angenommen, dass die SN/VTA Integrität positiv mit dem verbalen Gedächtnis korreliert, da eine dopaminerge Dysfunktion die Neuheitsverarbeitung beeinflussen sollte.

Zur Erfassung verbaler Lern- und Gedächtnisfunktionen wurde in der vorliegenden Studie der „California Verbal Learning and Memory Task“ (Delis et al., 1987) eingesetzt.

Alternativ könnte eine Degeneration der SN/VTA Region einen weniger selektiven Effekt haben und zugleich AG und Aufmerksamkeit beeinflussen. Die Frage, wie spezifisch die Effekte struktureller Integrität mesolimbischer Strukturen sind, ist von Bedeutung, da es noch unklar ist, in welchem Ausmaß bestimmte altersbedingte Veränderungen selektive Lern- und Gedächtnisleistungen beeinflussen, oder auch andere kognitive Fähigkeiten beeinträchtigen. In der Tat zeigen Verhaltensstudien, dass Lern- und Gedächtnisleistungen im Alter mit anderen kognitiven Fähigkeiten, insbesondere mit exekutiven Funktionen (Kray and Lindenberger, 2000; Lindenberger et al., 2000; Parkin and Java, 1999), AG (Baddeley et al., 1999) und der Verarbeitungsgeschwindigkeit (Salthouse, 2000) korrelieren.

Hypothese 2

Der Einfluss der strukturellen Integrität des dopaminergen Mittelhirns und des cholinergen basalen Vorderhirns auf Lern- und Gedächtnisleistungen wird durch psychosoziale und gesundheitsbezogene Faktoren, wie SOC, BMI, Bildung, moduliert.

Ein wichtiger Aspekt bei der Erforschung der Beziehungen zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und Hirnstruktur ist, nicht-kognitive Variablen einzuschließen, die sich auf Gesundheit und Lebensstil beziehen. Es besteht die Möglichkeit, dass die kognitive Funktionsfähigkeit und Hirnstruktur kumulativ durch individuelles Gesundheitsverhalten, Bildungsstand, Wohlstand, persönliche Eigenschaften (z.B. die Fähigkeit, Stress zu bewältigen) sowie Indikatoren physischer Gesundheit (z.B. BMI) beeinflusst (Backman et al., 2006; Colcombe et al., 2003; Craik, 2006; Lindenberger and Baltes, 1997; Salthouse, 2003; Singh-Manoux et al., 2004; Smith, 2003; Springer et al., 2005). Aus diesem Grund wurde in dieser

Arbeit der Einfluss psychosozialer und physischer Gesundheitsfaktoren auf kognitive und strukturelle Variablen untersucht. Dabei wurde ein faktoranalytischer Ansatz genutzt, um zu bestimmen, welche psychosozialen Variablen mit welchen kognitiven Variablen innerhalb der Gruppe der älteren Erwachsenen korrelieren. Im nächsten Schritt wurden die gewonnenen Faktorwerte mit Regionen struktureller Integrität korreliert.

In Erweiterung der ersten Studie (zur Hypothese 1) wurde hier neben der dopaminergen auch die cholinerge Neuromodulation berücksichtigt. Beide Neurotransmitter modulieren neben explizitem Gedächtnis auch Aufmerksamkeit, AG und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Wie in Studie 1 (zur Hypothese 1) wurde untersucht, wie strukturelle altersbezogene Veränderungen innerhalb dieser neuromodulatorischen Systeme mit Störungen der genannten kognitiven Domänen zusammenhängen. Anders als in Studie 1, wurden hier nicht junge und ältere Erwachsene verglichen, sondern es wurde eine große Population von älteren Personen untersucht (N=73).

Mit Hilfe eines faktorenanalytischen Ansatzes wurde bei 77 gesunden Älteren (Altersspanne von 55 bis 83 Jahre) untersucht, ob es eine Beziehung zwischen der strukturellen Integrität der SN/VTA, Basales Vorderhirn, der frontalen weißen Substanz (Referenzregion) und dem Hippokampus zu neuropsychologischen und psychosozialen Werten gibt.

Hypothese 3

Psychosoziale Faktoren, die motivationale und zukunftsgerichtete Aspekte der Handlungskontrolle erfassen, korrelieren mit der Dichte der grauen Substanz in Arealen des episodischen Gedächtnissystems, des ventralen Striatums und präfrontalen Regionen.

Funktionell-bildgebende Studien konnten einen neuen Einblick in die kognitive Funktion retrosplenialer Areale geben. Ergebnisse dieser Studien haben ein neues funktionelles Modell des „Default-Netzwerkes“ entwickelt, in dem retrospleniale Areale eine wichtige integrative Funktion zwischen präfrontalen und medio-temporalen Strukturen übernehmen (Buckner et al., 2008). Der Abruf episodischer Gedächtnisinhalte benötigt ein flexibles Netzwerk, um autobiographische mentale „Zeitreisen“ zu ermöglichen, bei denen nicht nur vergangene Ereignisse abgerufen und durchlebt (episodisches Gedächtnis), sondern auch zukünftige oder fiktive persönliche Ereignisse vorgestellt und geplant werden können (Tulving, 2002). Dieses Netzwerk umfasst hippocampale Strukturen, den PFC und den retrosplenialen Kortex und stößt auf ein hohes Interesse innerhalb der Demenzforschung, da Atrophien und Hypometabolismen im retrosplenialen Kortex und Hippokampus eines der frühesten Vorzeichen einer MCI sind (Nestor et al., 2003).

Momentan gib es keine validen Erhebungsinstrumente zur Erfassung der Fähigkeit, zukünftige Ereignisse vorherzusagen. Deshalb wurde ein bekannter und standardisierter Fragebogen zur Erfassung des Kohärenzsinner (SOC) (Antonovsky, 1993) genutzt. Dementsprechend wurden spezifische Items aus dem SOC isoliert, die die Kohärenz zwischen der persönlichen Prädiktion und tatsächlich erlebten Ereignissen erfassen:

5. Waren Sie schon überrascht vom Verhalten von Menschen, die Sie gut zu kennen glaubten?

10. In den letzten 10 Jahren war Ihr Leben...

Voller Veränderung, ohne dass Sie wussten, was als nächstes passiert / Ganz beständig und klar

17. Ihr Leben wird in Zukunft wahrscheinlich...

Voller Veränderungen sein, ohne, dass Sie wissen, was als nächstes passiert / Ganz beständig und klar sein

Um Hypothese 3 zu untersuchen, wurde die Summe dieser drei Items zu einem sogenannten „Prädiktionwert“ zusammengefasst, der für 80 älteren Personen berechnet wurde und als ein Regressor in eine voxelbasierter Morphometrie (VBM)-Analyse über die graue Substanzdichte (T1-Bilder) einging.

III METHODEN, STUDIENDESIGN UND ERGEBNISSE

3. Ablauf und Datenerhebung

3.1. Teilnehmer

Insgesamt konnten strukturelle sowie neuropsychologische Daten von 86 älteren Erwachsenen über 55 Jahre (Durchschnittsalter 65 ± 5.6 Jahre, 36 Männer) und von 24 jungen Erwachsenen zwischen 18 und 30 Jahren (Durchschnittsalter 23 ± 2.2 Jahre, 8 Männer) für die Studie genutzt werden. Die psychosozialen Parameter lagen von 77 älteren Erwachsenen vor. Von einigen Teilnehmern lagen unvollständige Fragebögen vor. Aus diesem Grund variiert in den nachfolgenden Studien die Anzahl der Population der Älteren.

Alle Teilnehmer lebten im Raum Magdeburg und sprachen Deutsch als Muttersprache. Interessierte wurden nach einem Telefoninterview entsprechend den Sicherheitsbestimmungen für Magnetresonanztomographie (MRT) in die Studie aufgenommen, wenn Sie keine der folgenden Ausschlusskriterien aufwiesen: neurologische oder psychiatrische Störungen, zerebrale vaskuläre Erkrankungen, psychiatrische Störung, Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes Mellitus) metallische Implantate, Tinnitus, Fettleibigkeit, einen Depressionspunktwert höher als fünf Punkte innerhalb der „Geriatrischen Depressions Skala“, einen Mini Mental Status Punktwert unter 27 und eine unmedizierte ernste Hypertonie. Angelehnt an die Klassifikation von Hypertonie durch die Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) und der Internationalen Gesellschaft für Hypertonie (ISH) (WHO and ISH, 1999) wurden Interessierte in die Studie aufgenommen, wenn eine milde Hypertonie mit nur einem antihypertensiven Medikament

therapiert und auf Normalwerte eingestellt war. Die vorliegenden Studien wurden von der lokalen Ethikkommission begutachtet und bewilligt. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig durch eine schriftliche Einverständniserklärung. Eine ausführliche deskriptive Statistik zu Lebensstil- und Gesundheitsvariablen der älteren Population findet sich im Anhang 1.

3.2. Ablauf

Die Teilnehmer wurden durch Anzeigen in lokalen Zeitungen und Aushängen rekrutiert. Ein erstes Screening für die Ein- und Ausschlusskriterien wurde mit Hilfe eines strukturierten Telefoninterviews mit ungefähr 120 Interessenten durchgeführt. Im ersten Schritt wurden geeignete Teilnehmer zu einer Sitzung eingeladen, in der neuropsychologische und psychosoziale Daten erhoben wurden (Abb. 14). An diesen Sitzungen nahmen 100 Personen teil. Am Ende der ersten Sitzung wurden von allen Teilnehmern durch medizinisches Personal Blutproben entnommen, die für genetische Studien dienen (Ergebnisse werden in dieser Arbeit nicht berichtet), beidseitig Blutdruck gemessen sowie eine Doppler-Sonographie der extra- und intrakraniellen Gefäße durch einen Neurologen durchgeführt.

Wiesen die Teilnehmer keine Kontraindikation auf und zeigten keine visuellen sowie auditiven Einschränkungen, wurde anschließend ein Termin für die strukturelle Datenerhebung vereinbart. Teilnehmer der jungen Gruppe waren Studenten oder Beschäftigte der Universität Magdeburg und wurden über die Probandendatenbank der Universität rekrutiert. Sie unterlagen denselben Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie Ablaufprozeduren wie die Teilnehmer der alten Gruppe.

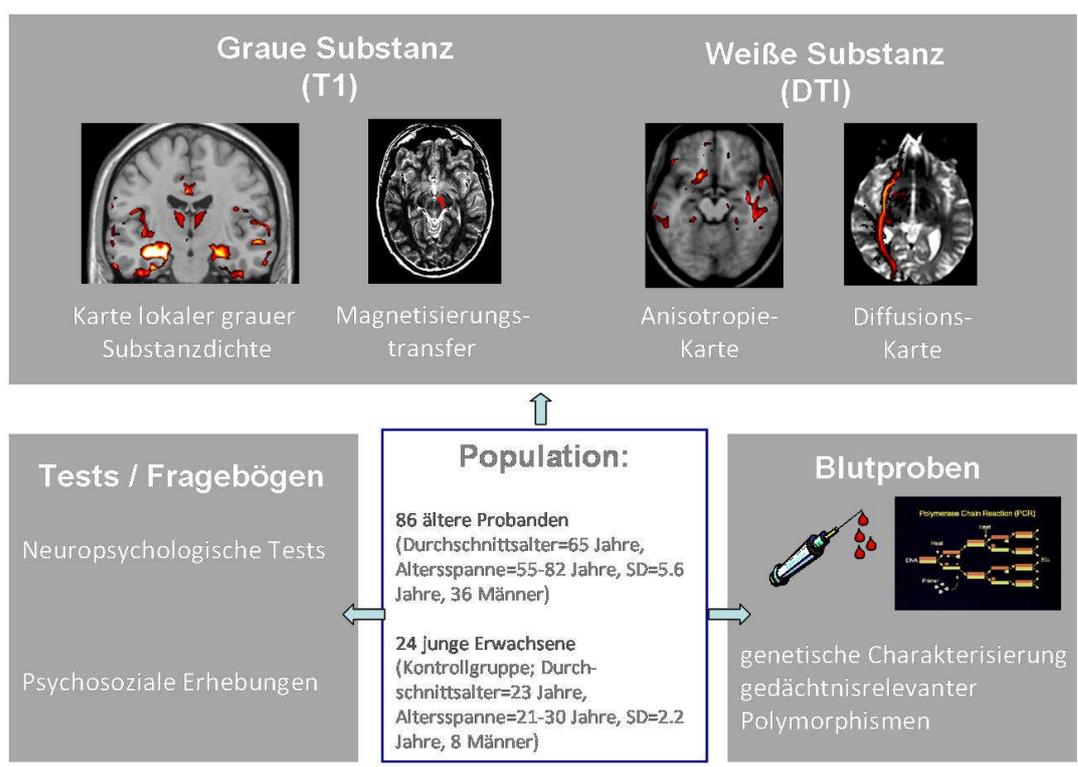


Abbildung 14. Überblick über Studiendesign und Methoden

3.3. Neuropsychologische Testbatterie

Die neuropsychologische Testbatterie umfasste eine Auswahl verschiedener kognitiver Tests zu Lern- und Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit, AG, Wortflüssigkeit und Allgemeinwissen, um allgemeine individuelle kognitive Funktionen und Intelligenz zu erfassen (Abbildung 15).

Als Screeninginstrumente zur Erkennung kognitiver Störungen und Depressionen wurden vor der Durchführung der neuropsychologischen Tests der Mini Mental Status Tests (MMST, (Folstein et al., 1983)) und der Geriatrischen Depressionsskala (GDS, (Yesavage et al., 1982)) für die Gruppe der älteren Erwachsenen genutzt. Die im MMST enthaltenen Items umfassen Aufgaben zu Orientierung, Aufnahmefähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache, konstruktiver Praxis und Merkfähigkeit. Für jede richtige Antwort wird ein Punkt vergeben. Ein Punktwert unter 27 indiziert MCI. Die GDS besteht aus 15 Items, die mit ja/nein zu beantworten sind.

An der folgenden neuropsychologischen Testbatterie (Abbildung 15) nahmen alle Probanden teil: „California Verbal Learning Test“ (CVLT, Delis et al., 1987); „Zahlenspannen vorwärts/rückwärts Test“ (NSLT); Test zur Wortflüssigkeit (adaptierte Deutsche Version des „Controlled Oral Word Association Test (COWAT; (Ruff et al., 1997); „Trail-Making-Test“(TMT), Teil A und B (Reitan, 1992); „d2 Aufmerksamkeits- und Belastungstest“ (d2) (Brickenkamp, 1978) sowie ein „Mehrfachwahlwortschatztest“ (MWT B) (Lehrl, 2005).

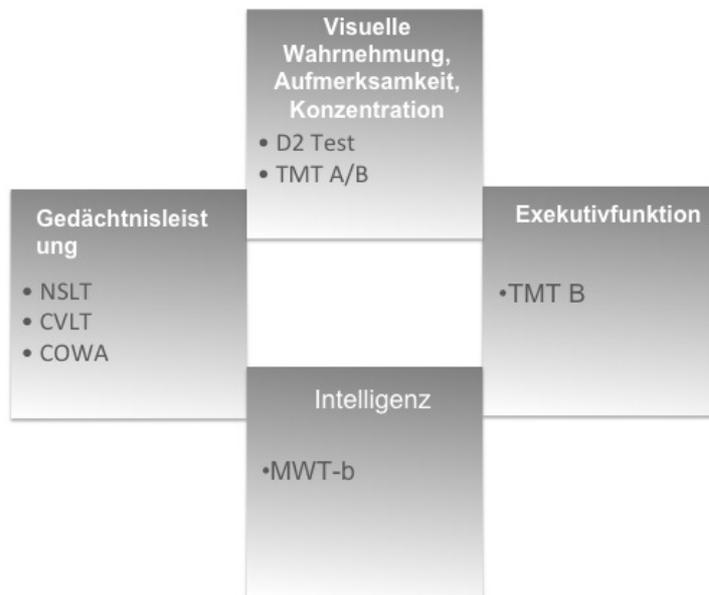


Abbildung 15. Zuordnung der ausgewählten neuropsychologischen Tests zu kognitiven Subdomänen

3.3.1. Lernen und Gedächtnis

Der CVLT setzt sich aus einer verbalen Lernliste zusammen und testet die Merkfähigkeit und Abrufleistung für verbale Stimuli unter Berücksichtigung der Antwortlatenz. Er erfasst sowohl die Lernfähigkeit durch Wiederholung als auch Wiedererkennung und Abruf (verzögerter freier Abruf, Abruf mit Hinweisreizen). Dem Probanden wird zunächst eine Liste (A) von Einkaufsgegenständen mit 15 Wörtern verbal in fünf separaten Lernversuchen (Trail 1-5) präsentiert, wobei nach jeder Präsentation möglichst viele Wörter in beliebiger Reihenfolge abgerufen werden sollen. Um Störungseffekte zu erreichen, wird nach dem 5. Durchgang einmalig eine zweite Liste (B) verbal präsentiert (Trial 6). Freier Abruf und Abruf mit Hinweisreiz

werden sofort nach der Störliste und nach 15-20 Minuten abgerufen. Die Summe des freien Abrufs für Trial 1 (CVLT T1) beschreibt die anfängliche Abrufleistung und Trial 5 (CVLT T5) beschreibt die Abrufleistung nach Wiederholung. Der Gesamtwert, der sich aus der Summe über Trial 1 bis Trial 5 berechnet, bietet ein Maß für die allgemeine Lern- und Gedächtnisleistung (CVLT Gesamt).

Die Aufgabe im „Zahlenspannen vorwärts/rückwärts Test“ (NSLT) besteht im prompten Nachsprechen von in der Anzahl der Ziffern ansteigenden Zahlenspannen (vorwärts). Im zweiten Teil der Aufgabe müssen die oral präsentierten Zahlenreihen von rückwärts aufgezählt werden. Der Test wird nach der zweiten nicht korrekt wiedergegebenen Zahlenfolge abgebrochen. Der „Vorwärts Test“ erfasst dabei die AG-Kapazität und der „Rückwärts Test“ die AG-Leistungen zur Manipulation von Informationen. In den vorliegenden Analysen dieser Arbeit wurde der „Vorwärts Test“ benutzt.

Die Wortflüssigkeit (COWA) wurde zur Überprüfung des Abrufs aus dem semantischen Gedächtnis als die Summe innerhalb von 60 Sekunden genannter Worte eines von drei vorgegebenen Anfangsbuchstabens (A-F-S) bestimmt. Wortmorphologische Varianten, Perseverationen und Kategorienfehler wurden nicht gewertet. Die Punktevergabe richtet sich nach der Anzahl korrekter Nennungen. Der COWA-Gesamtpunktwert ging als Variable zur Erfassung des semantischen Gedächtnisses in die Analysen mit ein.

3.3.2. Visuelle Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Konzentration

Der „Trail-Making-Test“ (TMT; Teil A und B) verlangt das unmittelbare Erkennen der symbolischen Bedeutung von Zahlen und/oder Buchstaben und dient der Erfassung der kognitiven visuomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit (Teil A) oder der geteilten Aufmerksamkeit (Teil B). In Teil A wird der Proband angewiesen, möglichst schnell eine Reihe von Kreisen mit darin enthaltenen aufsteigenden Zahlen zu verbinden. Teil A ging als Variable in die vorliegenden Analysen ein.

Teil B setzt ein gewisses Maß an kognitiver Umstellfähigkeit voraus, da nun abwechselnd Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihung verbunden werden sollen (1 – A – 2 – B etc.).

Als weitere Variable wurde Gesamtwert des „d2 Aufmerksamkeits- und Belastungstests“ in dieser Studie Variable genutzt. Der d2-Test misst Tempo und Sorgfalt des Arbeitsverhaltens bei der Unterscheidung ähnlicher visueller Reize (Detail-Diskriminierung) und ermöglicht damit die Beurteilung individueller Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen. Sowohl der TMT als auch d2 Test messen Aufmerksamkeitsleistungen und Verarbeitungsgeschwindigkeit.

3.3.3. Exekutivfunktionen

Der Teil B des Trail-Making-Tests kann zur Beurteilung der kognitiven Flexibilität herangezogen werden.

3.3.4. Intelligenz und Wissen

Der „Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest“ (MWT-b) dient zur Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus. In jeder Zeile (von insgesamt 37) steht nach dem Mehrfachwahl-Prinzip ein umgangs- oder fachspezifisches bekanntes Wort unter vier fiktiven Neukonstruktionen. Die Items sind nach dem Schwierigkeitsgrad aufsteigend geordnet. Die Gesamtzahl der richtig erkannten Wörter wurde in dieser Studie als Variable genutzt.

3.4. Psychosoziale Parameter und Variablen zur Gesundheit

Daten zum soziodemografischen Hintergrund wurden durch standardisierte Interviews erfasst, und Daten zu Bildungsjahren, Berufsbiographie und Berufsprestige erhoben. Psychosoziale Daten zu Lebensstil, Gesundheit, Verhalten und Persönlichkeitseigenschaften wurden durch eine Auswahl standardisierter Fragebögen erhoben. Abbildung 16 zeigt die Auswahl der psychosozialen Parameter.

Erfassung individueller Erlebens- und Verhaltensmuster	
Gesundheitsverhalten <ul style="list-style-type: none">• Fragebogen zur subjektiven Gesundheit (SF 12)• Zusatzfragebögen	Persönlichkeits-eigenschaften <ul style="list-style-type: none">• Stressverarbeitungsfragebogen (SVF 78)
Arbeits- und Lebensumfeld <ul style="list-style-type: none">• Berufsbiographie• Magnitude-Prestige-Skala (MPS)• Zusatzfragebögen	Selbstwirksamkeit <ul style="list-style-type: none">• Sense of Coherence (SOC 29)

Abbildung 16. Für die vorliegende Altersstudie ausgewählte psychosoziale Erhebungsinstrumente im Kontext individueller Erlebens- und Verhaltensmuster

3.4.1. Demografische Variablen

In einem strukturierten Interview zur Berufsbiografie berichteten die Teilnehmer ausführlich über ihre schulischen und beruflichen Ausbildungswege und Qualifizierungen. Diese Informationen wurden genutzt, um die Bildungs- und Qualifizierungsjahre in einem Gesamtpunkt看t zusammenzufassen. Ein hoher Punktwert indiziert eine bessere/höherwertige Ausbildung/Qualifizierung. Die Bildungsjahre flossen als Gesamtpunkt看t in die vorliegenden Analysen mit ein.

Die Investition in Bildungsjahre sollte einen positiven Einfluss auf Berufsprestige und Einkommen haben. Das Berufsprestige misst als ein globaler Indikator die soziale Position einer Person und stellt ein sensitives Maß für Berufsstatus und Einkommen dar.

Die „Magnitude-Prestige-Scale“ (MPS, (Wegener, 1984) erfasst mit Hilfe einer metrischen Skala das soziale Prestige der Berufe in Deutschland. Im ersten Schritt werden alle Berufe auf der Basis der Internationalen Standard Klassifikation von Berufen (ISCO-68) kodiert. Eine Auflistung aller Berufe mit ISCO-68 und MPS Werten erleichtert die Zuordnung der Punktwerte. Die Werte des Berufsprestige wurden in den Analysen als Variable eingeschlossen.

3.4.2. Gesundheitsvariablen

Selbstberichtete Gesundheitsprobleme, Gesundheitsverhalten, BMI und weitere psychosoziale Variablen wurden mit Hilfe eines strukturierten Interviews erhoben (ein Großteil der Fragen wurden aus dem psychosozialen Assessment der Berliner Altersstudie adaptiert (Baltes and Mayer, 1999). Die Antworten wurden für jeden Probanden identisch kodiert.

Die revidierte Fassung der „Freiburger Beschwerdeliste“ (FBL) wurde eingesetzt, um den Umfang der physischen Beschwerden zu erfassen (Hiller, 1997). Die 78 Items sind zu 10 Skalen und zur Beschwerdesumme als elfter Skala additiv zusammengefasst. In dieser Studie wurde nur die Gesamtsumme für die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes genutzt. Entsprechend dieser Charakterisierung messen hohe Summenwerte sowohl stärkere als auch mehr Beschwerden als niedrige.

Das subjektive physische und psychische Wohlbefinden sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe der Kurzform „SF-12 Fragebogen zum Gesundheitszustand“ erhoben, in dem die Teilnehmer ihren Gesundheitszustand der letzten 4 Wochen beurteilen sollen. Der SF-12 konzentriert sich auf die grundlegenden Dimensionen der subjektiven Gesundheit, die als wesentliche Parameter für die psychischen und körperlichen, aber auch die sozialen Aspekte des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit aus Sicht der Probanden gelten

können. In der hier vorgelegten Studie wurden auf Basis der im Handbuch des SF-12 mitgelieferten SPSS-Syntax zwei aggregierte Variablen gebildet, die das Ausmaß der körperlichen bzw. psychischen Gesundheit widerspiegeln. Je höher die Skalenwerte, desto besser wird der Gesundheitszustand eingeschätzt.

Der Body-Mass-Index (BMI) stellt einen Orientierungswert für Unter- / Normalbeziehungweise Übergewicht in Abhängigkeit von Körpergröße und Gewicht dar und bietet somit einen allgemeinen Orientierungswert für die körperliche Aktivität. Der BMI wurde für alle Teilnehmer berechnet.

3.4.3. Subjektive psychosoziale Variablen

3.4.3.1. Stressverarbeitung

Mit Hilfe der Kurzfassung des „Stressverarbeitungsfragebogens“ (SVF 78; Janke et al., 2002) können positive sowie negative Stressverarbeitungsmaßnahmen der Teilnehmer erfasst werden. Der SVF 78 ist ein mehrdimensionales Selbstbeobachtungsinventar zur Erfassung der individuellen Stressverarbeitungsmaßnahmen, die retrospektiv und prospektiv in Belastungssituationen genutzt werden. Stressverarbeitungsmaßnahmen werden dabei als Gesamtheit der psychischen Vorgänge definiert, die planmäßig oder unplanmäßig, bewusst oder unbewusst beim Auftreten von Stress in Gang gesetzt werden, um diesen Zustand zu vermindern und/oder zu beenden.

Bei 13 Subtests mit jeweils sechs Items soll der Proband bei jedem Item entscheiden, wie wahrscheinlich die in dem Item angegebene Reaktion seiner Art zu reagieren entspricht, „wenn er durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt, innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden ist“. Jedes Item wird durch das Ankreuzen einer Zahl auf einer 5-stufigen-Skala beantwortet, die von „0 - gar nicht“ bis „4 -sehr wahrscheinlich“ reicht. Der Fragebogen unterscheidet zwischen stressreduzierenden (positiven Stressverarbeitungsweisen; SVFpos) und stresserhöhenden (negativen Stressverarbeitungsweisen, SVFneg) und moderaten

Strategien. Die einzelnen Punktwerte des SVF78 sind Mittelwerte der entsprechend zugeordneten Items. Je höher ein Punktwert in einer Dimension, desto wahrscheinlicher wird demzufolge diese Strategie in Stresssituationen angewandt. Aus diesem Grunde spiegeln die Antworten nicht nur individuelle Dispositionen wider, sondern reflektieren auch eine Zusammenfassung lebenslanger Stressverarbeitungsweisen. Die Variablen SVFpos und SVFneg wurden in den Analysen der vorliegenden Arbeit berücksichtigt.

3.4.3.2. Kohärenzsinn

Der „Kohärenzsinn“ (englisch: „Sense of Coherence“; SOC) wird als eine stabile individuelle Disposition betrachtet, die als eine wichtige Coping-Ressource für die Aufrechterhaltung der Gesundheit betrachtet wird (Antonovsky, 1993). Ein hoher SOC Wert stellt eine bedeutende Coping-Ressource für den Erhalt der Gesundheit, trotz widriger Umstände, wie stressvolle Ereignisse, Belastungen und Bedrohungen aus Arbeit und Umwelt, dar (Antonovsky and Sagy, 1986; Sagy and Antonovsky, 2000). Er ist die Hauptkomponente des salutogenetischen Konzeptes, d.h. die Erforschung der Faktoren, die Menschen gesund erhalten.

Mit seinen 29 Items umfassenden Selbstbeurteilungsfragebogen „SOC29“ misst er die Stärke des Kohärenzsinn eines Menschen. Dabei werden drei Komponenten erfasst, welche den SOC-Gesamtpunktwert definieren.

Die erste Komponente bildet die „Verstehbarkeit“ und beinhaltet, dass Stimuli, Ereignisse und Reaktionen intern und extern als konsistentes, geordnetes und verständliches Geschehen wahrgenommen werden können (kognitiver Aspekt).

Die zweite Komponente wird als „Handhabbarkeit“ bezeichnet und beschreibt die überdauernde Zuversicht, kommende Herausforderungen zu bewältigen und diese positiv zu betrachten (emotionaler Aspekt).

Die dritte Komponente des SOC bezieht sich auf die Überzeugung, dass Anforderungen und Belastungen als Herausforderungen betrachtet werden, für die sich Anstrengung und

Engagement lohnen. Diese Komponente wird als „Sinnhaftigkeit“ bezeichnet (motivationaler Aspekt). Jedes der 29 Items wurde mit zwei polaren Antworten, verbunden durch eine 7-Punkte-Differential-Skala, versehen und soll eine der drei Komponenten messen. Der Wertebereich der möglichen Antworten liegt zwischen 29 und 203. Dieser Rohwert spiegelt direkt die Stärke des SOC wider.

In der vorliegenden Arbeit stand die Erforschung des Kohärenzsinn als psychosozialer Einflussfaktor im Vordergrund. Dieser Faktor ist deshalb von besonderem Interesse, weil er die Fähigkeit erfasst, Vorhersagen über zukünftige Ereignisse zu machen. Diese Fähigkeit setzt voraus, dass Individuen in der Lage sind, vergangene Ereignisse zu reflektieren, zu bewerten und plausible Zukunftsszenarien zu entwerfen. Dies ist zum einen für die Orientierung in einer dynamischen Welt von großer Bedeutung. Zum Anderen erlaubt es durch eine antizipatorische Adaptation von Zielsetzung und Verhalten, die Umwelt und eigene Bedürfnisse in Einklang zu bringen. In der vorliegenden Studie wurde aus diesem Grund der Gesamtpunktwert des SOC in die Analysen einbezogen.

Zusätzlich wurden aus dem SOC drei Items isoliert, um einen individuellen Punktwert für die Fähigkeit, persönliche zukünftige Ereignisse vorherzusagen, zu definieren (siehe Hypothese 3).

3.5. Die strukturelle Magnetresonanztomographie

Das Wissen um die altersabhängigen strukturellen Veränderungen bestimmter Areale des Gehirns und ihre Variabilität ist wichtig, um das alternde Gehirn zu verstehen und Aufschluss über den Zusammenhang spezifischer struktureller Veränderungen, kognitiver sowie psychosozialer Faktoren zu erlangen. Anhand klar definierter Hypothesen wurden in der vorliegenden Arbeit verschiedene magnetresonanzbasierte Techniken kombiniert, da diese Techniken verschiedene Aspekte struktureller Integrität erfassen können. Weiterführende Informationen finden sich im Übersichtswerk von Weishaupt et al. (2001).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, das im Gegensatz zu anderen Methoden auf Röntgenstrahlen oder radioaktive Substanzen verzichtet. Hier wird die Wechselwirkung zwischen Radiowellen und einem starken Magnetfeld genutzt. Dadurch können viele Organe detaillierter dargestellt werden, was einen weiteren Vorteil gegenüber anderen bildgebenden Verfahren darstellt.

In der vorliegenden Studie wurden alle strukturellen Daten innerhalb einer Sitzung (siehe Abbildung 15) an einem 1.5-Tesla Ganzkörper-MRT-System (Signa Horizon LX, General Electric, Waukesha, WI) an der Klinik für Neurologie II aufgenommen.

3.5.1. T1 - gewichtete anatomische Volumina

Für jeden Probanden wurden T1-gewichtete sagittale 3D Scans mit einer räumlichen Auflösung von 256 x 256 und einer Voxelgröße von 0.98 x 0.98 x 1.5 mm (124 sagittale Schichten; FoV: 250 x 250mm; TE = 8ms; TR = 24ms; flip Winkel=30°) akquiriert. Der SE-T1-Satz mit 256 * 256 Pixel und 23 transversalen Schichten mit einer Auflösung von 0,78*0,78*6mm Voxel wurde an der anterioren und posterioren Kommissur zur späteren individuellen Lokalisation ausgerichtet. Diese Bilder wurden anschließend mit Hilfe automatischer Segmentierungsabläufe analysiert (Good, 2001 #17119). Die T1 Bilder wurden für die Definition der ROIs (siehe Kapitel 2.6.) genutzt.

3.5.2. Kombinierte Protonendichte- und T2-gewichtete Aufnahmen

Eine Serie kombinierter abwechselnder Protonendichte (PD)- und T2-gewichteter Aufnahmen in 48 transversalen Schichten mit einer Auflösung von 256 * 256 Pixel, mit einer Voxelgröße von 0.98mm x 0.98mm x 3.0mm (TE = 20 ms; TR = 2600 ms) wurde für das gesamte Gehirn akquiriert. Die PD-gewichtete Aufnahme wurde mit einem Sättigungspuls (1200Hz off-Resonanz, 16ms) akquiriert, aus dem ein Magnetisierungs-Transfer Bild (MT) berechnet wurde.

Die andere Aufnahme erfolgte ohne Sättigungspuls, durch die ein no-Magnetisierungs-Transfer Bild (noMT) berechnet wurde.

3.5.3. Diffusions-gewichtete Aufnahmen

Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) Aufnahmen wurden mit Hilfe einer einzelnen diffusions-gewichteten Spin-Echo-Refokussierter EPI Sequenz akquiriert (128 x 128 Pixel Matrix; FOV= 280 x 280 mm; TE = 70 ms; TR = 10000 ms; 39 Schichten; Schnittdicke = 3 mm; b-Wert = 1000 s/mm²). Diese Sequenz wurde in 12 nicht-kolinen Gradientenrichtungen angewandt, wobei jede einzelne mit der entgegengesetzten Diffusions-Gradienten-Polarität gemessen wurde. Die Ausrichtungen wurden bezüglich des DTI-Akquiseschematas ausgewählt (Papadakis et al., 1999). Die Summe der 24 diffusions-gewichteten Messungen (jedes hatte im Mittel 4 Messungen) wurde in 4 Blöcke unterteilt. Dem ging jeweils eine nicht-diffusions-gewichtete Akquise voraus. Die DTI Bilder wurden im ersten Schritt eddy-current-korrigiert (Bodammer et al., 2004). Im zweiten Schritt erfolgte eine Korrektur der Kopfbewegungen auf der Grundlage von nicht-diffusions-gewichteten Bildern (Woods et al., 1998). Diffusionstensoren wurden für jeden Voxel mit Hilfe der Einzelwertdekomposition berechnet und nachfolgend in Eigenwerte und Eigenvektoren zerlegt. Basierend auf den Eigenwerten wurden apparente Diffusionskoeffizienten (ADC) und relative Anisotropie (RA) berechnet. Durch diese Nachbearbeitung wurden transversale ADC-, RA und Mean-B0-Volumina mit jeweils einer Auflösung von 256x256 Pixel in 39 Schnitten (Voxelgröße: 1.09mm x 1.09mm x 3.0mm) gewonnen. Fraktionale Anisotropie (FA; in den vorliegenden Studien wird das Kürzel AI benutzt) gibt dabei Auskunft über die Diffusionsrichtung, wobei das durchschnittliche Diffusionsvermögen (MD) den Grad der Diffusion indiziert (Assaf et al., 1997).

3.5.4. Magnetisierungs-Transfer Bildgebung

MT im Gewebe bezieht sich auf den Austausch von Protonenmagnetisierungen zwischen mobilen Wasserprotonen und Protonen, die an Makromoleküle gebunden sind (Wolff and Balaban, 1989). Um MT Bilder zu erhalten, wird die Magnetisierung der gebundenen Protonen teilweise gesättigt, indem eine passende off-Resonanz während der Standard PD gewichteten Bildakquise eingestrahlt wird. Die Interaktion zwischen den teilweise gesättigten makromolekularen Protonen und die sich in ihrer Umgebung befindenden mobilen Wasserstoffprotonen reduziert das untersuchte Wasser-Signal in den Bildern. Der Magnetisierungstransfer hängt von Gewebeeigenschaften wie Konzentration, Struktur und/oder den chemischen Eigenschaften der Makromoleküle sowie Wassergehalt aber auch von den Parametern der Bildsequenzen ab und unterscheidet sich somit in den einzelnen Geweben, durch unterschiedliche Signalintensitätsabnahmen (Wolff and Balaban, 1994).

Die weiße Substanz im Gehirn besteht zu einem großen Teil aus Myelin. Myelin ist ein Makromolekül, das über das an seiner Oberfläche gebundene Cholesterol ideal für eine Wechselwirkung mit den freien Protonen ist (Petrella et al., 1996). Der hohe Anteil an gebundenen Protonen ermöglicht hier eine große Magnetisierungstransferrate, woraus eine starke Signalintensitätsabnahme nach off-Resonanz-Bestrahlung resultiert. Die graue Substanz ist weniger komplex strukturiert. Der MT-Effekt ist aber auch hier sichtbar, allerdings signifikant geringer als in der weißen Substanz. Da Liquor zum größten Teil aus mobilen Wasserprotonen und zu einem sehr geringen Teil aus Makromolekülen besteht, ist der MT-Effekt hier nicht sichtbar.

In den vorliegenden Studien wurden MT-Aufnahmen durch zwei Volumina mit identischen Settings erfasst (transversal, 256 x 256 Pixel, 48 Schichten, Voxelgröße 0.98mm x 0.98mm x 3.0mm). Die erste Aufnahme (MT-Bild) mit einem magnetischen Sättigungspuls (1200Hz off-Resonanz, 16ms) und die zweite Aufnahme (noMT) ohne einen magnetischen Sättigungspuls, der einer PD-ähnlichen Aufnahme gleicht. Die anschließende Berechnung der Magnetisierungs-

Transfer-Ratio (MTR) Karten erfolgte auf Basis einer Voxel zu Voxel Berechnung, gemäß der Formel: $MTR = (noMT - MT) / noMT$.

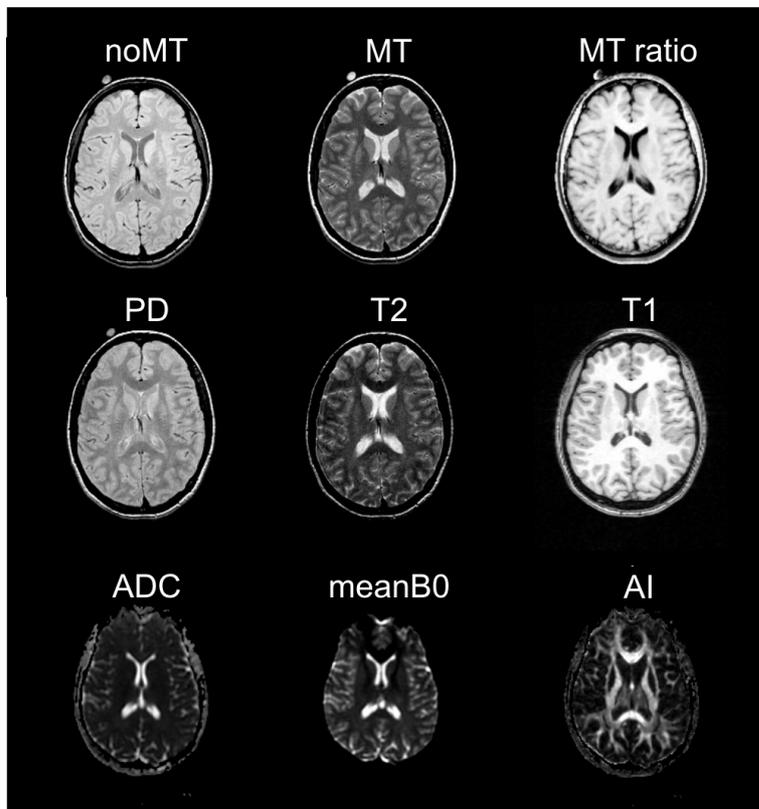


Abbildung 15. Unterschiedliche MR-Bildmodalitäten der vorliegenden Arbeit

3.5.5. Warum spielt der Magnetisierungs-Transfer-Ratio in der vorliegenden Studie eine besondere Rolle?

Es konnte gezeigt werden, dass MTR Messungen geeignet sind, um strukturelle Veränderungen in der SN/VTA, die mit dem Verlust dopaminergener Neurone einhergehen zu erfassen. So wurden bei Patienten mit Parkinson Erkrankung (parkinson disease, PD) reduzierte MTRs in der SN/VTA (Eckert et al., 2004; Seppi and Schocke, 2005) berichtet. PD ist gekennzeichnet durch eine selektive Depletion dopaminergener, neuromelaninhaltiger Neurone der SN (pars Compacta). Neuromelanin ist ein dunkles unlösliches Makromolekül, das der SN die schwarze Färbung verleiht. Neuronaler Verlust sowie eine Degeneration des Gerüsts neuromelaniner Makromoleküle (Fasano et al., 2006) könnten zu einer Abnahme des MTR führen. Es ist

vorstellbar, dass beide Mechanismen auch bei gesunden älteren Personen zu MTR Reduktionen führen könnten.

Reduktionen des hippocampalen MTR wurden in Patienten mit Alzheimer Erkrankung gefunden (Hanyu et al., 2000 ; Hanyu et al., 2000) und in einem geringeren Ausmaß bei der Lewy-Body-Demenz (Hanyu et al., 2005). Die spezifische Pathophysiologie, die in diesen Fällen mit der Reduktion des hippocampalen MTR einhergeht, ist noch unklar. MTR Reduktionen bei Patienten mit Multiple Sklerose (MS) geben jedoch einige Hinweise. Sie zeigen, dass MTR Abnahmen gefunden werden, auch wenn andere Bildgebungsmodalitäten (z.B. T1 und T2 gewichtete Aufnahmen) keine Abnormalitäten aufweisen.

Dadurch ist die MTR ein besonders sensitiven Maß für die Erkennung früher Abweichungen von grundsätzlich normal erscheinendem Gewebe, insbesondere der weißen Substanz (Audoin et al., 2004; Fernando et al., 2005; Iannucci et al., 2000; Traboulsee et al., 2002) sowie kortikaler (Fernando et al., 2005) als auch subkortikaler grauer Substanz (Audoin et al., 2004). Abnahmen bei normal erscheinender weißer Substanz können durch astrozytische Proliferation, perivaskulären Entzündungen, Demyelinisierung (Rademacher et al., 1999), den Verlust axonaler Dichte (van Waesberghe and Barkhof, 1999) und durch vaskuläre Insulte (Fazekas et al., 2005) verursacht werden.

Abnahmen des MTR in normal aussehender grauer Substanz könnten neben Läsionen afferenter Demyelinisierung auch durch transsynaptische morphologische Veränderungen verursacht werden. Diese Möglichkeit wird durch die Erkenntnis unterstützt, dass sich visuelle kortikale MTR durch eine isolierte Störung bei optischer Neuritis reduziert (Audoin et al., 2006). Interessanterweise zeigten diese Patienten auch MTR-Abnahmen im Hippokampus, superiorem temporalem Gyrus, lentikularem Nuklei und im Zerebellum. Schließlich zeigt der MTR der Kortex gesunder älterer Erwachsene eine negative Korrelation mit dem Alter. Die altersbedingte Abnahme ist stärker für die graue Substanz als für die weiße Substanz ausgeprägt, was darauf schließen lässt, dass MTR sensitiv für altersbedingte Veränderungen in Strukturen der grauen

Substanz ist (Benedetti et al., 2006; Fazekas et al., 2005; Ge et al., 2002). Jedoch sind Daten zur Beziehung zwischen MTR und kognitiven Funktionen im Alter noch rar (Deary et al., 2006). Daneben gibt es nach aktuellem Kenntnisstand keine Daten zu altersbedingten Veränderungen des MTR im mesolimbischen System.

3.6. Regions of Interest

Basierend auf den aufgestellten Hypothesen wurden folgende Regions-of-Interests (ROIs) mit Hilfe des Programms „MRICro“ definiert: Hippokampus, basales Vorderhirn (Nukleus Basalis Meynert) sowie frontale weiße Substanz (als ROI auf individuelle T1 Bilder). Die SN/VTA-ROI wurde mit Hilfe individueller MT Bilder definiert. Um funktionelle Subregionen der SN/VTA zu spezifizieren, wurde diese in SN/VTA links und rechts sowie SN/VTA links medial und lateral und rechts medial und lateral (siehe Fearnley and Lees, 1991b) unterteilt. Anschließend wurden die ROIs in das individuelle MT-Bild übertragen. Der durchschnittliche Grauwert aller Voxel jeder ROIs wurde extrahiert (SN/VTA MTR, Hippokampus-MTR, basales Vorderhirn-MTR, frontale weiße Substanz-MTR). Die ROIs wurden wie folgt definiert (Abbildung 17).

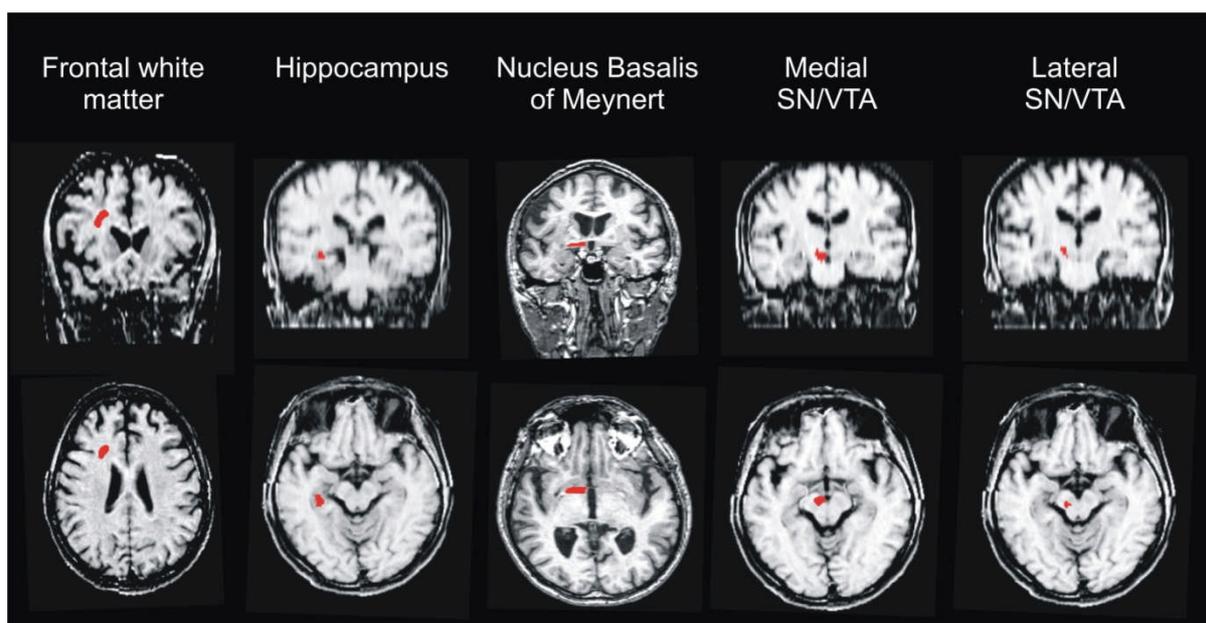


Abbildung 17. Darstellung der Regions of Interests (ROIs) eines Teilnehmers der älteren Gruppe. Die Abbildung zeigt FWM, hippocampale, basales Vorderhirn und SN/VTA (MT Bild) ROIs in koronaler und transversaler Ansicht. (Abbildung entnommen aus: Duzel, 2008)

3.6.1. Substantia nigra / ventrales tegmentales Areal ROI

Die Definition der Grenzen der SN/VTA erfolgte innerhalb der MT-Bilder durch die visuell gut zu unterscheidenden markanten Kontraste zu dem angrenzenden Gewebe. Im ersten Schritt wurde die gesamte SN/VTA-ROI definiert, später in medialen (mSN/VTA-ROI) und lateralen Teil (lSN/VTA-ROI) getrennt (Fearnley and Lees, 1991a). Die obere Grenze der SN/VTA-ROI wurde an der oberen Grenze der superior Colliculi gezogen. Marginale Voxel zu angrenzendem Gewebe wurden bei der Definition der ROIs ausgeschlossen. Der anteriore Teil der SN/VTA-ROIs wurde durch die Fossa Interpeduncularis und posterior durch die laterale Seite des zerebralen Pedunkels begrenzt. Die medialen und lateralen Grenzen der SN/VTA-ROIs wurden soweit gezogen, bis sich der Kontrast änderte. Die Identifizierung der unteren Grenze der SN/VTA-ROI erfolgte durch das letzte graue Areal im Querschnitt. Die totale rostro-kaudale Ausdehnung der ROI bewegte sich zwischen 3-4 axialen Schichten (9-12mm), abhängig von der individuellen Größe der SN/VTA. Die medialen und lateralen Teile der SN/VTA-ROI wurden durch das Löschen einer diagonalen Voxellinie innerhalb der SN/VTA-ROI, entsprechend der Studie von Fearnley and Lees (Fearnley and Lees, 1991a), definiert. Anzumerken ist, dass Fearnley and Lees weiter in ventrale und dorsale Abschnitte unterteilten, wovon in dieser Untersuchung abgesehen wurde, als die Auflösung der MT-Bilder.

3.6.2. Hippokampus ROI

Die obere Grenze der SN/VTA-ROI diente als Referenz für die Obergrenze der Hippokampus ROI (Hipp-ROI). Die anterolateralen Grenzen wurden durch die Verlängerung der Seitenventrikel definiert. Der medio-posteriore Teil der Hipp-ROI wurde durch den Übergang in den entorhinalen Kortex definiert. Um alle Voxel auszuschließen die Liquor enthalten, wurde ein

Abstand von 2 Voxel zwischen hippocampalem und angrenzendem Gewebe eingehalten. Das ist deshalb zulässig, weil die definierten ROIs nicht zu Volumenschätzung herangezogen wurden. Die rostro-kaudale Ausdehnung der Hippokampus-ROI umfasste drei Schichten (9mm).

3.6.3. Nukleus basalis Meynert ROI

Die Nukleus basalis (BN-ROI) wurde auf einem koronalen T1-Bild definiert, da dieser Bildtyp im Vergleich zu MT-Bildern eine bessere Auflösung in anteriore-posteriore Richtung hat. Die ROIs wurden mit Hilfe des individuellen T1-Bildes definiert und nachfolgend auf MT-Bilder ko-registriert (für eine genauere Beschreibung siehe Kapitel 2.7.). Entsprechend Selden et al. 1998, die die cholinergen Zellgruppen mit Hilfe der Immunhistologie abgrenzte, wurden 3 Schnitte in anteriorer Richtung (4.5mm) und drei Schnitte in posteriorer Richtung (4.5mm) mit der anterioren Kommissur als Startkoordinate ausgewählt. Die laterale Grenze des externen Globus Pallidus diente als laterale Grenze für die BN-ROI, wobei die Definition der medialen BN-ROI durch die mediale Grenze des internen Globus Pallidus erfolgte.

3.6.4. Frontale weiße Substanz ROI

Für alle Teilnehmer wurde eine einheitliche ROI auf einem Durchschnittsbild der Anisotropiekarten (fraktionale Anisotropie, AI) definiert. Das Zentrum der frontalen weißen Substanz-ROI (engl.: frontal white matter, FWM) wurde in die Kreuzung der weißen Substanz des oberen, medialen und unteren Gyrus frontalis gelegt, anterior zum Ende des dritten Ventrikels und lateral des Korpus Kallosums. Die ROI dehnte sich 1cm in anteriore/posteriore und superiore/inferiore sowie 3mm in laterale und mediale Dimensionen aus. Es wurde darauf geachtet, dass keine zerebrospinale Flüssigkeit (CSF) in den individuellen ROIs enthalten ist, indem die Lage der ROI auf normalisierten AI und ADC Bildern für jeden Teilnehmer kontrolliert wurde. Die ROI Auswahl auf individuellen MR Bildern wurde durch S.S. und E.D.

durchgeführt. Die Interrater-Reliabilität wurde nicht bestimmt, da die ROIs nicht für volumetrische Zwecke verwendet wurden.

3.7. Datenvorverarbeitung für strukturelle Analysen und voxelbasierte Morphometrie-Regressionsanalysen

3.7.1. Koregistrierung unterschiedlicher Bildmodalitäten

Die strukturellen T1 gewichteten MR-Bilder wurden auf ein T1-gewichtetes Standardhirn (MNI-Standardhirn in SPM2) mit einer interpolierten Auflösung von 1x1x1mm normalisiert (Ashburner & Friston, 1999) und mit einem räumlichen Gaussfilter (8mm FWHM) geglättet.

Von jedem Probanden liegen verschiedene Bildserien in unterschiedlichen Modalitäten vor (z.B. MT, Diffusionsgewichtung, klassische MRT), die sich nur sehr ungenau aufeinander koregistrieren und normalisieren lassen. Bei einer Standard-Normalisierung sind die Resultate nicht perfekt (siehe Abbildung 17). Hier wurden getrennt normalisierte MTR- und AI-Bilder aufeinander gelegt. Idealerweise sollten die AI-Werte (rote Areale in Abbildung 18) sich nur auf die weiße Substanz des MTR Aufnahmen begrenzen. Man erkennt jedoch, dass das nicht überall im Gehirn der Fall ist. Im präfrontalen Bereich ist zu erkennen, dass die Anisotropiewerte über die weiße Substanz und sogar den Kortex herausragen (siehe gestrichelte Markierung). Aus diesem Grund erfolgte eine Optimierung des Normalisierungsalgorithmus.

elche Fehlerquellen während der Normalisierung diese Verzerrungen verursachen können. Mögliche Fehlerquellen bei Normalisierungsprozessen sind hirnoberflächennahe Verzerrungen (z. B. Luft-Grenzschicht der Stirnhöhle), systematische Fehler an bestimmten Strukturen (z. B. Balken, Mittelhirn, weiße Substanz in Gyri etc.) oder die gleiche Gewichtung von Schädelknochen, Liquorräumen etc.

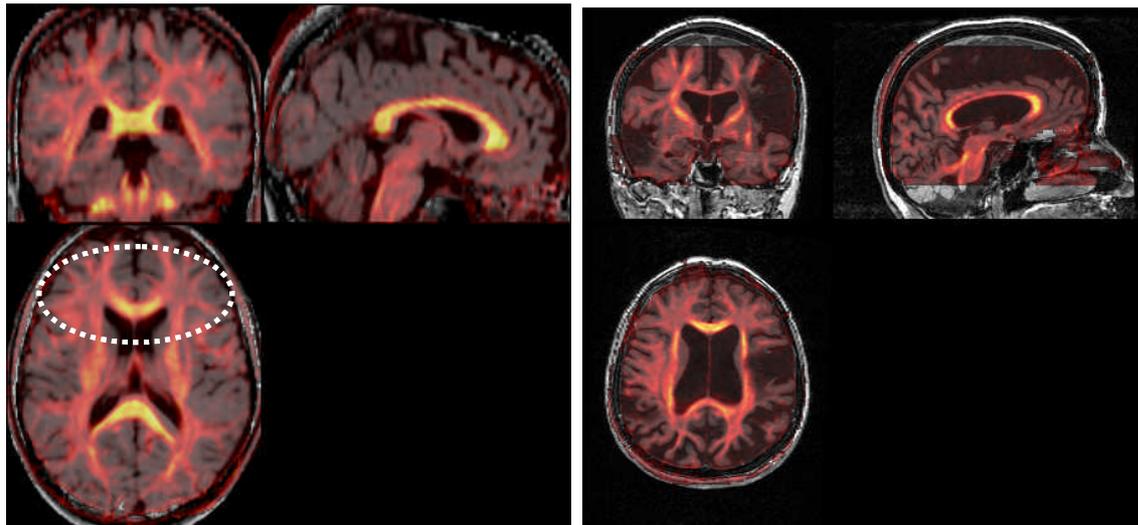


Abbildung 18. Problem (links): Überlagerung zweier Bildmodalitäten (MT und AI) für graue und weiße Substanz / Lösung (rechts): bei einem anderen Patienten mit deutlich erkennbaren Atrophien liegen die AI-Werte sehr genau innerhalb der weißen Substanz

Bilder mit ähnlichen Kontrasten können mit Hilfe von SPM normalisiert werden. Hierbei werden Bilder anhand ihrer Hell-Dunkel-Verteilung mittels nichtlinearer Verfahren aufeinander abgebildet. Dabei kann es durch begrenzte Genauigkeit und auch andere Fehlerquellen (z.B. Schädelknochen) zu Verzerrungen kommen. Um diesen Fehlerquellen auszuweichen, wurde eine vorher berechnete Maske auf alle einzelnen Bilder koregistriert, welche dann jeden Voxel mit einem bestimmten Faktor gewichtet. Diese Maske umfasst das Gehirn bis an seine äußeren Grenzen und läuft dort weich aus. Damit werden problematische Areale wie Schädelknochen und schädelnahe Liquorräume ausgegrenzt, Werte außerhalb der Maskierung werden ignoriert.

3.7.2. Koregistrierung der ROIs für verschiedene Bildmodalitäten

Um weitere strukturelle Eigenschaften der definierten Areale zu erfassen, wurden die vordefinierten ROIs auf andere Bildmodalitäten angewandt, um zusätzliche Werte (z.B. zu Anisotropie oder Diffusion) derselben Regionen zu erhalten. Einige Strukturen lassen sich in bestimmten Modalitäten, wie T1 oder MT, besser definieren als in anderen. Aus diesem Grund wurden ein Teil der ROIs auf MT-Bildern definiert und erst im nächsten Schritt auf AI-Bilder

übertragen. In der ROI-Analyse werden native Bilder genutzt, um Rechenfehler durch die Normalisierung zu vermeiden. Demzufolge muss das native MT-Bild auf das native AI-Bild normalisiert werden. Anhand dieser Parameter wird die ROI angepasst, um schließlich die AI-Werte der ROI aus den AI-Bildern auszulesen. Diese Vorgehensweise wird nachfolgend detaillierter beschrieben.

PD- und T2-Bilder wurden innerhalb einer Messung aufgenommen und sind somit aufeinander koregistriert. Dasselbe gilt für MT- und no-MT Bilder der MTR Serie und für die berechneten Bilder der DTI Serie (mean-B0, ADC und AI-Bilder).

Die T2-Bilder wurden im nächsten Schritt auf ein SPM-T2-Bild im MNI-Raum normalisiert. Da MT, mean-B0 und T2 dieselben internen Kontraste haben, wurde das individuelle MT-Bild auf das normalisierte T2 Bild normalisiert und mit einer geglätteten Gehirn-Maske, welches nur Hirnstruktur, jedoch keine Muskulatur, Haut oder Knochen umfasst, maskiert. Die Parameter, die durch die Normalisierung erhalten wurden, wurden genutzt, um die im gleichen Raum vorliegenden noMT Bilder und die berechneten MTR Bilder zu normalisieren. Daneben wurde das meanB0 Bild der DTI Serie auch auf die maskierten und normalisierten T2-Bilder normalisiert. Im nächsten Schritt wurden die gewonnenen Parameter auf die ADC und AI-Karten übertragen. Bei visueller Begutachtung der individuellen Bildersets zeigten sich sehr gute intra-individuelle Ausrichtungen medialer sowie lateraler Strukturen und ließen die Effekte der typischen Artefakte des frontalen Sinus fast gänzlich verschwinden.

Um eine optimalere inter-individuelle Ausrichtung zu erreichen, wurde im zweiten Schritt aus den individuell normalisierten Bildern jeweils ein Durchschnittsbild für jede Modalität berechnet. Ein zweites Mal wurden alle individuellen Bilder auf dieses Durchschnittsbild normalisiert. Durch diese Vorgehensweise können die einzelnen Modalitäten bei Gruppenstatistiken miteinander verglichen werden. Durch diese Vorgehensweise wurden Daten für alle Modalitäten (z.B. ADC, AI, MTR) der definierten ROIs (z.B. SN/VTA, FWM, Hippokampus) erzeugt.

3.7.3. Vorverarbeitung der strukturellen Bilder für voxel-basierte Morphometrie Regressionsanalysen

Mit Hilfe der VBM können Hirnstrukturen aus der Bildgebung durch Größe, Intensität, Form- und Texturparameter quantitativ beschrieben werden. Diese Maßzahlen werden in Statistiken verwendet und gemeinsam mit neuropsychologischen und psychosozialen Parametern analysiert, mit dem Ziel, die Regionen zu identifizieren, in denen sich z.B. die graue Substanzdichte signifikant unterscheidet. VBM hat dabei eine hohe Sensivität um kleinskalierte, regionale Veränderungen in grauer und weißer Substanz zu detektieren.

VBM Analysen wurden unter Nutzung des Programms SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, University College, London, UK) durchgeführt. Dabei wurde das in SPM5 integrierte VBM Protokoll genutzt.

Die Originalbilder wurden mit Hilfe eines MATLAB-basierten Skriptes rekonstruiert (GE2SPM-Toolbox von Souheil Inati; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/>). Die originalen Schnittbilder (GE-Format) wurden dabei sequenziell gelesen und in ein 3D Volumen verknüpft, das bezüglich der Bildparameter und -richtung gedreht oder gespiegelt wurde. Die 3D Volumendaten wurden im *.img-Dateiformat und die Volumen Meta-Information im *.hdr-Dateiformat gespeichert.

Für die Normalisierung und Segmentierung wurde die in SPM5 (SPM5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) neu integrierte Routine benutzt und mit einem 12mm Gauss-Filter geglättet.

Die normalisierten T1-Bilder wurden in graue Substanz, weiße Substanz sowie Liquor segmentiert. Die Helligkeitsunterschiede der modulierten und normalisierten Bilder wurden nicht korrigiert („bias-correction“), da die Bilder eine gleichmäßige Helligkeitsverteilung aufwiesen. Eine Beseitigung („clean-up“) der Missklassifikationen wurde nicht durchgeführt. Nach der Segmentierung liegen Dichte- oder Konzentrationskarten der grauen und weißen Substanz sowie Liquor vor, wobei normalisierte Bilder das Volumen und nicht-normalisierte Bilder die Gewebekonzentration reflektieren.

4. Hypothese 1 - Mesolimbische Integrität und Gedächtnis

„Die strukturelle Integrität des dopaminergen Mittelhirns und des cholinergen basalen Vorderhirns haben einen Einfluss auf Lern- und Gedächtnisfunktionen im Alter.“

4.1. Teilnehmer

Um altersbedingte Veränderungen in der Beziehung zwischen struktureller Integrität des mesolimbischen Systems (SN/VTA und Hippokampus) und Lern- und Gedächtnisleistungen zu untersuchen, erfolgte eine Anpassung von 21 Teilnehmer (Durchschnittsalter 65 Jahre) aus dem Datenpool der älteren Gruppe (N= 86) auf 21 jungen Teilnehmer hinsichtlich Altersvarianz, Geschlechterverteilung (jeweils 8 Frauen/12 Männer) und Body-Mass-Index (BMI) (siehe Tabelle 1). Der durchschnittliche BMI Wert beträgt bei der älteren 23.09 (SD=3.22) und 23.01 (SD=3.6) bei der jüngeren Gruppe. Beide Werte liegen im Bereich des Normalgewichtes. Die Anpassung an den BMI erfolgte, um Unterschiede im Gesundheitsstatus zwischen den Gruppen zu minimieren.

4.2. Datenverarbeitung und –analyse

Um die Hypothese 1 zu untersuchen, wurden folgende kognitive und strukturelle Parameter herangezogen: CVLT-Gesamt, CVLT verzögerter Abruf, AG-Kapazität (Zahlenspannen-vorwärts), D2-Testleistung sowie strukturelle Parameter: MTRs, ADC und AI der definierten ROIs (SN/VTA, Hippokampus, frontale weiße Substanz).

Um das Problem der multiplen Vergleiche zu reduzieren, wurden spezifische Variablen für die Korrelationsanalysen zwischen kognitiven und strukturellen Parametern ausgewählt. MTR stellt ein spezifisches Maß der strukturellen SN/VTA-Integrität dar (Bunzeck et al., 2007b). Aus diesem Grund wurden für die Analysen nur die MTR-Werte genutzt. FMRI Studien zeigten

konsistent Korrelationen zwischen Aktivierung der rechten SN/VTA und hippocampusabhängiger Gedächtnisformierung (z.B. Bilder (Bunzeck et al., 2007a; Wittmann et al., 2005) und verbales Material (Schott et al., 2006)). Aus diesem Grund wurde nur die ROI der rechten SN/VTA in die Analysen einbezogen.

Da die Haupthypothese eine spezifischen Beziehung zwischen Lern- und Gedächtnisleistungen und der SN/VTA-Integrität annahm, wurden Korrelationen zwischen den CVLT Werten und der SN/VTA-Integrität bei älteren Erwachsenen nur für zwei Vergleiche korrigiert wurden (CVLT Gesamt; CVLT verzögerter Abruf). Die weiteren Korrelationen zwischen den vier kognitiven Werten und 3 ROI-MTRs in der jungen sowie alten Gruppe wurden mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche korrigiert (22 Vergleiche; Signifikanzgrenze $p < 0.002$, zweiseitig).

Werte zu ADC und AI wurden für die Interpretation der Veränderungen des MTR herangezogen und nicht, um zusätzliche Korrelationen zwischen kognitiven und psychosozialen Variablen und struktureller Integrität aufzudecken.

Multiple Regressionsanalysen wurden herangezogen, um im nächsten Schritt festzustellen, welche MTR-ROIs (oder welche ihrer Kombinationen mit Diffusionswerten) am besten die untersuchte Varianz der kognitiven Variablen erklären.

4.3. Ergebnisse

4.3.1. Kognitive Leistungen

Bei allen neuropsychologischen Tests zeigten t-Tests für unabhängige Stichproben signifikant niedrigere kognitive Leistungswerte in der älteren als in der jüngeren Gruppe, ausgenommen AG-Kapazität (Zahlenspannen-vorwärts) (siehe Tabelle 1).

	Junge Erwachsene		Ältere Erwachsene		t-Wert
	Mittelwert	Std. Abweichung	Mittelwert	Std. Abweichung	
Alter	23.42	2.25	64.24	2.25	
Body-Mass-Index	23.01	3.6	23.9	3.22	0.398
CVLT Gesamt	65.45	7.7	55.62	9.77	0.001*
CVLT verzögerter Abruf	14.5	1.97	11.9	2.95	0.002*
AG-Kapazität	6.67	1.11	6.24	1.13	0.224
D2	507.38	76.57	354.33	77.42	0.000*
<hr/>					
MTR SN rechts	0.467	0.009	0.467	0.009	0.900
ADC SN rechts	849.58	51.58	798.05	42.02	0.001*
AI SN rechts	392.36	43.78	337.89	38.84	0.000*
MTR Hippokampus rechts	.441	0.011	0.441	0.015	0.921
ADC Hippokampus rechts	871.10	30.6	887.11	54.15	0.245
AI Hippokampus rechts	115.54	13.84	115.19	29.88	0.962
MTR frontale weiße Substanz rechts	0.526	0.009	0.52	0.01	0.025
AI FWM rechts	288.81	22.81	268.19	27.69	0.012
ADC FWM rechts	773.24	20.54	780.95	43.38	0.466

Tabelle 1. Neuropsychologische Testwerte und regionale strukturelle Parameter der älteren (N=21) und jungen Erwachsenen (N=21). MTR: Magnetisierungs-Transfer-Ratio, ADC: Apparenter Diffusionskoeffizient, AI: Anisotropie. CVLT-Gesamt: California verbal learning test, Gesamtpunktwert; CVLT verzögerter Abruf: California verbal learning test, Abrufleistung nach 15-20 min; AG-Kapazität: Leistungen des Zahlenspannen-vorwärts Test; d2: Gesamtpunktwert des D2 Aufmerksamkeitstests. * kennzeichnet signifikante Gruppenunterschiede nach Bonferroni-Korrektur für 14 Vergleiche; $t \leq 0.003$).

4.3.2. Strukturelle Daten

Im ersten Schritt wurden die durchschnittlichen Grauwerte des MTR, des ADC und der AI der ROIs (SN/VTA, Hippokampus, FWM) mit den kognitiven Leistungsparametern für die Gruppen jung/alt verglichen (Tabelle 1). Hier zeigten t-Tests für unabhängige Stichproben signifikante Unterschiede in der ADC und im AI der SN/VTA (Tabelle 1).

4.3.2.1. BMI und SN/VTA-Integrität

Um die mögliche Beziehung zwischen BMI und altersbedingter Abnahme in der SN/VTA zu untersuchen, wurden SN/VTA-MTR der jungen mit den 12 höchsten BMI Werten (Mittelwert BMI=32.5, SD=2.2) sowie mit den 12 niedrigsten BMI Werten (Mittelwert BMI=21.1, SD=1.16) aus der älteren Gesamtpopulation (N=86) verglichen.

Wie Abbildung 19 zeigt, sind die Werte der SN/VTA-MTRs in der älteren Gruppe mit höherem BMI (Mittelwert MTR=0.458; SD=0.011) signifikant niedriger als die der jungen Gruppe ($t=-2.4$, $p=0.022$) und auch niedriger als die der älteren Gruppe mit dem kleineren BMI Wert (Mittelwert MTR =0.468; SD=0.009; $t=- 2.3$, $p=0.03$).

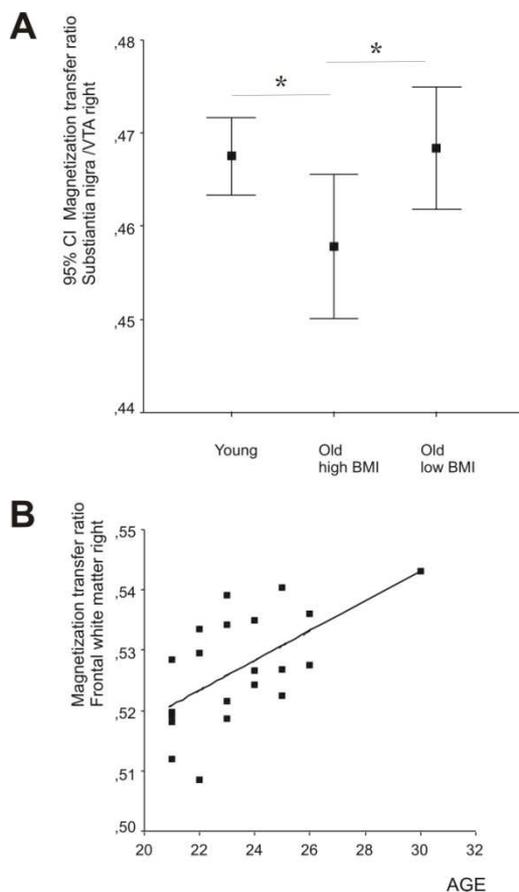


Abbildung 19. A. Gruppenvergleiche (t-Tests für unabhängige Stichproben) der SN/VTA MTRs zwischen jüngeren ($t=-2.4$, $p=0.022$) und älteren Erwachsenen ($t=- 2.3$, $p=0.03$), die in

höhere und niedrigere BMI Gruppen aufgeteilt wurden. B. Positive Korrelation zwischen regionalen MTR der frontalen weißen Substanz und Alter bei der Gruppe der jüngeren Erwachsenen. (Abbildung entnommen aus: Duzel et al., 2008)

4.3.2.2. Beziehung zwischen CVLT Leistung und regionaler MTR

In der jüngeren Gruppe korrelieren die MTRs der rechten SN/VTA negativ mit dem CVLT-Gesamtwert ($r=-0.641$; $p=0.002$; Abbildung 20). Es zeigten sich Trends für eine negative Korrelationen zwischen Hippokampus-MTR und CVLT-Gesamt sowie FWM-MTR und CVLT Gesamt (Abbildung 20), die jedoch durch die Bonferroni Korrektur nicht mehr innerhalb des Signifikanzniveaus lagen.

In der Gruppe der Älteren zeigt sich ein entgegengesetztes Muster. Hier korreliert CVLT-Gesamt positiv mit dem MTR der rechten SN/VTA ($r=0.497$; $p=0.022$; Abbildung 20). Es fand sich ein Trend zu einer positiven Korrelation zwischen FWM-MTR und CVLT-Gesamt, jedoch lag diese nach der Bonferroni-Korrektur nicht innerhalb des Signifikanzniveaus (Abbildung 20, Tabelle 2). Es existieren keine weiteren Korrelationen zwischen kognitiven Werten und den definierten ROIs (Tabelle 2).

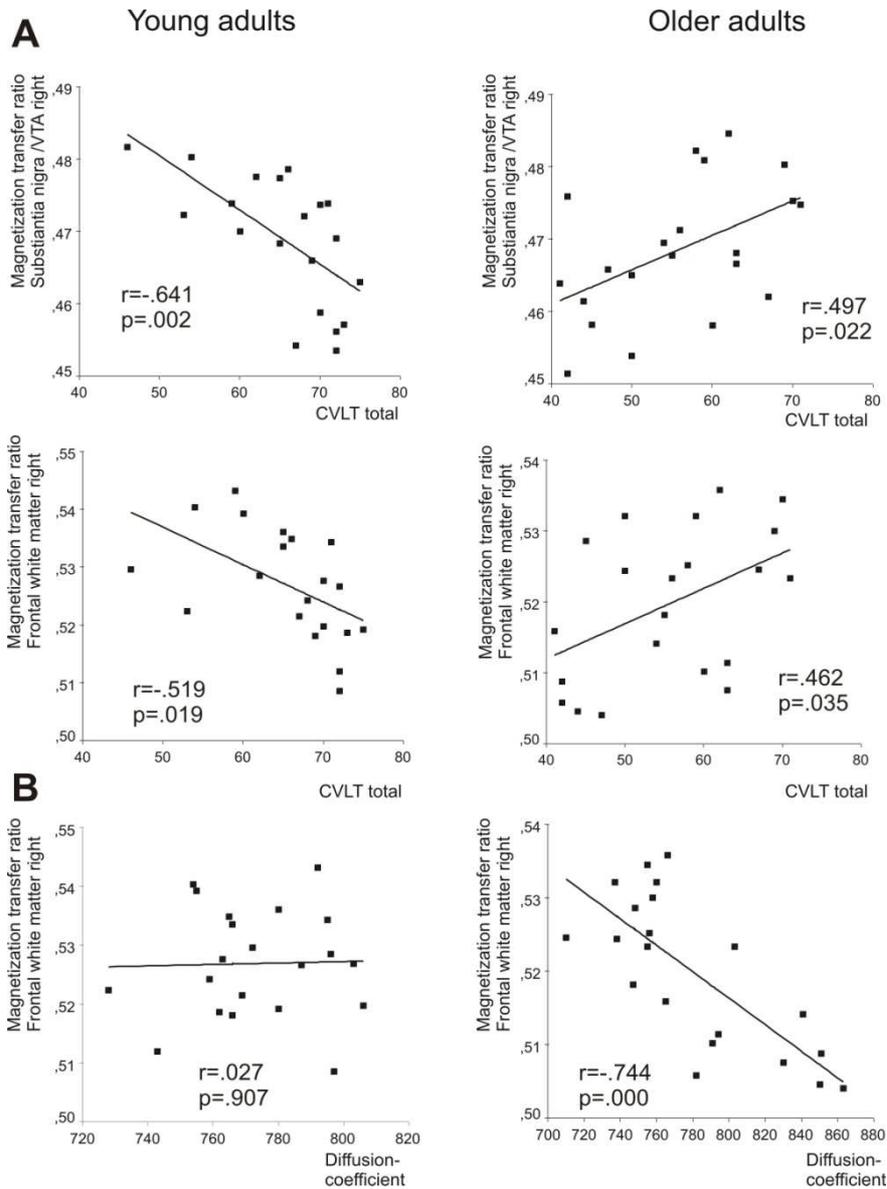


Abbildung 20. Korrelationen zwischen regionalen MTRs und neuropsychologischen sowie strukturellen Daten der jüngeren Gruppe (linke Spalte) und der älteren Gruppe (rechte Spalte). A. Korrelationen zwischen rechtshemisphärischen MTRs und Lernpunktwerten des CVLT B. Korrelationen zwischen rechtsfrontaler weißer Substanz MTRs und Diffusionsmaßen derselben Region. (Abbildung entnommen aus: Duzel et al., 2008)

	CVLT-Gesamt		CVLT		AG-Kapazität		D2	
	verzögerter							
	Abruf							
	r	p-Wert	r	p-Wert	r	p-Wert	r	p-Wert
SN/VTA rechts	-0.641*	0.002	-0.445	0.049	0.335	0.137	-0.057	0.806
	-0.594	0.007	-0.509	0.025				
Hippokampus rechts	-0.509	0.022	-0.283	0.226	0.150	0.516	-0.260	0.256
	-0.451	0.053						
FWM rechts	-0.519	0.019	-0.285	0.223	0.242	0.290	-0.039	0.867
	-0.445	0.056						
SN/VTA rechts	0.497*	0.022	0.173	0.454	0.320	0.157	0.342	0.129
	0.498*	0.025						
Hippokampus rechts	0.218	0.342	0.260	0.254	0.458	0.038	0.283	0.215
FWM rechts	0.524	0.017	0.327	0.148	0.237	0.300	0.412	0.064
	0.462	0.035						

Tabelle 2. Korrelationskoeffizienten (Pearson's Korrelation) für die Korrelationen zwischen regionalen MTR Maßen und Testwerten der jüngeren (obere Hälfte) und älteren (untere Hälfte) Erwachsenen. *Für signifikante Korrelationen (*, siehe im Text für Vorgehensweise bei der Korrektur für multiple Vergleiche). Die zweiten Spalten zeigen partielle Korrelationen kontrolliert für Alter.

4.3.2.3. Beziehung zwischen regionalem MTR und ADC sowie MTR und FA

In der Gruppe der jüngeren Erwachsenen fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen regionalen MTR Werten und ADC oder AI (alle p-Werte >0.3, Tabelle 3). Dagegen zeigt die Gruppe der Älteren wie erwartet eine negative Korrelation zwischen MTR der frontalen weißen Substanz und ADC ($r=-0.744$, $p=0.000$; Abbildung 20, Tabelle 3). Es fand sich jedoch keine signifikante Beziehung zwischen AI und MTR-Regionen (Tabelle 3). Die starke negative

Korrelation zwischen MTR und FWM-ADC bei Älteren wurde nicht durch eine altersabhängige Abnahme der FWM-ADC bei den Älteren begleitet (Tabelle 1).

Im Vergleich zur jungen Gruppe wurde die starke negative Korrelation zwischen MTR und FWM ADC nicht durch einen allgemeinen Abfall der FWM ADC bei den Älteren begleitet. Jedoch zeigte die AI der FWM bei den Älteren eine Abnahme (Tabelle 3).

	MTR					
	SN/VTA		Hippo-kampus		FWM	
	r	p-Wert	r	p-Wert	r	p-Wert
Junge Gruppe						
Anisotropie	0.236	0.304	0.087	0.872	0.065	0.778
Diffusion	0.115	0.620	0.027	0.971	0.172	0.456
Alte Gruppe						
Anisotropie	-0.105	0.651	0.320	0.154	0.242	0.292
Diffusion	-0.146	0.527	-0.337	0.135	-0.744*	0.000

Tabelle 3. Pearsons-Korrelationskoeffizienten für die Korrelationen zwischen regionalen MTR Werten, Anisotropie und freier Diffusion, ermittelt aus denselben ROIs (rechte Hemisphäre) für die jüngeren (obere Hälfte) und älteren (untere Hälfte) Erwachsenen. Die zweite Spalte jeder Korrelation indiziert statistische Signifikanz (*, siehe Text für die Korrektur für multiple Vergleiche)

Große Unterschiede in ADC und AI zwischen der alten und der jungen Gruppe zeigen sich bei dem Vergleich der SN/VTA ROI (Tabelle 1). Während die AI den erwarteten Abfall in der Gruppe der Älteren zeigt, weist auch der ADC eine Abnahme auf (anstatt eines erwarteten Anstieges des ADC, Tabelle 1). Dieses Resultat lässt schlussfolgern, dass es zu einer allgemeinen altersbedingten Abnahme des Wassergehaltes innerhalb der SN/VTA kommt.

4.3.2.4. Multiple Regressionsanalysen

Die abhängigen Variablen waren in jedem Modell kognitive Testparameter (AG-Kapazität (Zahlenspannen-vorwärts-Test), CVLT Gesamtwert oder D2-Test). Unabhängige Variablen waren MTRs von SN/VTA, Hippokampus, FWM und Alter (Hinweis: Das Verhältnis zwischen der Anzahl der Teilnehmer und der unabhängigen Variablen ist $> 5:1$). Die Regressionsanalysen wurden für die jungen und älteren Erwachsenen getrennt berechnet.

Sowohl in der Gruppe der Jüngeren als auch bei den Älteren fand sich für den D2-Test als abhängige Variable kein signifikantes Regressionsmodell ($p > 0.1$). Für die AG-Kapazität als abhängige Variable fand sich kein signifikantes Modell für die jüngere Gruppe, jedoch zwei signifikante Modelle bei der älteren Gruppe. Das erste Modell ($F_{(2,18)}=5.185$, $p=0.017$) umfasste die unabhängigen Variablen Alter und Hippokampus-MTR und erklärte über 37% der AG-Kapazität ($R^2=0.366$, Betas Alter=-0.401, Hippokampus-MTR=0.384). Das zweite Modell ($F_{(3,17)}=3.72$, $p=0.032$) umfasste auch den SN/VTA MTR erklärte jedoch nur zusätzliche 3% der AG-Kapazität Varianz ($R^2=0.396$, Betas Alter=-0.42, Hippokampus MTR=0.295, SN/VTA MTR=0.196).

Für den CVLT Gesamtwert als unabhängige Variable fanden sich drei signifikante Modelle in der jüngeren Gruppe. Das erste Modell ($F_{(1,19)}=12.4$, $p=0.001$) umfasste allein die abhängige Variable SN/VTA MTR und erklärte 41% der CVLT Gesamtvarianz ($R^2=0.41$, Beta MTR SN/VTA rechts = -0.641). Die beiden anderen Modelle erklärten jeweils nicht mehr als 1% zusätzlicher Varianz des CVLT Gesamtwertes. Das zweite Modell ($F_{(2,18)}=6.01$, $p=0.011$) enthielt zusätzlich die Hippokampus MTR und erklärte zusätzlich 0.4% der CVLT-Gesamtwert Varianz ($R^2=0.414$, Betas MTR SN/VTA rechts=-0.575, Hippokampus MTR=-0.089). Das dritte Modell ($F_{(3,17)}=3.83$, $p=0.035$) enthielt den SN/VTA-MTR, Hippokampus-MTR und zusätzlich FWM-MTR, und erklärte weitere 0.4% der CVLT Gesamtwert Varianz ($R^2=0.418$, Betas SN/VTA-MTR = -0.471, Hippokampus-MTR = -0.120, FWM-MTR = -0.106).

Bei den älteren Erwachsenen fanden sich für den CVLT Gesamtwert als unabhängige Variable zwei signifikante Modelle. Im ersten Modell ($F_{(1,19)}=6.239$, $p=0.022$) zeigte sich wie auch in der jüngeren Gruppe, dass SN/VTA den größten Anteil (25 Prozent) der CVLT Gesamtwert Varianz erklärte ($R^2=0.247$, Betas MTR SN/VTA rechts= 0.497). Es gilt hier aber zu beachten, dass die Beziehung zwischen CVLT und SN/VTA MTR bei der älteren Gruppe positiv und bei der jüngeren Gruppe negativ war (siehe Abbildung 20). Das zweite Modell ($F_{(2,18)}=4.069$, $p=0.035$) umfasste auch FWM MTR und erklärte zusätzlich 6% der CVLT-Gesamtvarianz ($R^2=0.311$, Betas SN/VTA-MTR = 0.357 , FWM-MTR = 0.290).

4.4. Diskussion

Es wurde eine positive Korrelation zwischen SN/VTA Integrität und verbaler Lern- und Gedächtnisleistung bei Älteren (Abbildung 20, Tabelle 2) gefunden (Duzel et al., 2008). Dabei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Integrität der SN/VTA und AG-Kapazität oder Aufmerksamkeit (D2-Test, Tabelle 2). Hippokampus MTR und verbale Lernleistungen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang (Tabelle 2). Das lässt darauf schließen, dass verbale Gedächtnisleistung besonders sensitiv gegenüber der SN/VTA Integrität ist.

Es existierte ein Trend für eine positive Korrelation auch bei der FWM MTR, dieser wurde jedoch nicht auf Bonferroni-korrigiertem Niveau signifikant (Abbildung 20, Tabelle 2). Multiple Regressionsanalysen bestätigten diese Resultate. Sowohl in der Gruppe der Älteren als auch bei den jungen Erwachsenen erklärte die SN/VTA-Integrität den größten Anteil der Varianz der CVLT-Gesamtleistung.

Dieser Befund stützt die Hypothese 1, nämlich dass die Integrität der SN/VTA kritisch für das deklarative Gedächtnis ist. Ausgehend von der Annahme, dass eine Abnahme der SN/VTA MTR zu einer Beeinträchtigung dopaminerger Neuromodulation führt, kann die Beziehung zwischen SN/VTA-Integrität und verbaler Lern- und Gedächtnisleistung durch drei Mechanismen erklärt werden. Erstens könnte es zu einer Reduktion der MTL-Antworten auf

Neuheit kommen. Es ist bekannt (Bunzeck et al., 2007), dass eine Abnahme des MTR der SN/VTA mit Reduktionen der hämodynamischen Neuheitsantworten im MTL assoziiert ist. Da die Lernliste im CVLT ursprünglich neu ist, könnten diese reduzierten Neuheitsantworten im MTL eine verlangsamte Lernrate verursachen (Tulving et al., 1996). Zweitens könnte die Abnahme der SN/VTA-Integrität sich negativ auf präfrontale Mechanismen der kognitiven Kontrolle auswirken, welche eine wichtige Grundlage bilden, um effektiv das Listenlernen durch semantische Organisation zu kontrollieren. Drittens müssen diese MTL- und präfrontalen Mechanismen effektiv miteinander verschaltet sein und eine Abnahme des SN/VTA-MTR könnte die Regulation des Informationsflusses zwischen MTL und präfrontalem Kortex stören (Lisman and Grace, 2005).

Multiple Regressionsanalysen zeigten, dass SN/VTA-MTR mehr Varianz der CVLT-Leistung sowohl in der jüngeren als auch in der älteren Gruppe erklärt, verglichen zu MTR der FMW oder Hippokampus oder ADC. Obwohl diese funktionelle Beziehung zwischen SN/VTA und verbalem Gedächtnis angenommen wurde, scheint es auch eine Beziehung zwischen AG und der Integrität von SN/VTA, Hippokampus und FWM (aufgedeckt durch multiple Regressionsanalysen) zu geben. Diese Zusammenhänge sind kompatibel zu Daten, die zeigen, dass die dopaminerge Neuromodulation auch mit AG-Kapazität in Beziehung steht (Cools et al., 2007; Aalto et al., 2005). AG-Kapazität wurde in der vorliegenden Studie am stärksten durch Alter und hippocampales MTR vorhergesagt und nur zusätzliche 3 Prozent der Varianz der AG-Leistung wurde durch SN/VTA-Integrität erklärt.

4.4.1. Strukturelle Unterschiede zwischen SN/VTA in der jüngeren und älteren Gruppe

Die kürzlich berichtete Abnahme des MTR in der SN/VTA bei Älteren aus einer anderen Stichprobe (Bunzeck et al., 2007a) ist kompatibel mit Daten aus post-mortem Studien, welche eine Reduktion dopaminerger Zellen in der SN/VTA auch bei gesunden älteren Erwachsenen beobachteten (Fearnley and Lees, 1991b).

Dagegen zeigt die vorliegende Studie keine altersspezifische signifikante Abnahme der SN/VTA Integrität (Tabelle 1). Ein wesentlicher Unterschied zwischen der vorliegenden Studie und der Studie von Bunzeck et al. (2007) stellt die Angleichung der jungen und alten Gruppe bezüglich des BMI dar. Tatsächlich fand sich eine signifikante altersabhängige Abnahme der SN/VTA-MTR, sobald ältere Teilnehmer mit einem hohen BMI untersucht wurden. Jedoch zeigte sich keine altersbedingte Abnahme des MTR für die jüngere Gruppe als auch für die älteren Teilnehmer mit niedrigeren BMI (Abbildung 19).

Um die Abnahme des MTR in der SN/VTA bei Personen mit einem hohen BMI genauer zu untersuchen, wurden diffusionsbasierte Daten der SN/VTA hinzugezogen.

Im Gegensatz zum MTR existieren deutliche Unterschiede zwischen der älteren und jüngeren Gruppe innerhalb der ADC und AI-Werte der SN/VTA (Tabelle 1). Während die AI-Werte eine erwartete Abnahme in der Gruppe der Älteren zeigten, zeigten auch die ADC-Werte eine Abnahme (Tabelle 3). ADC stellt ein sensitives Maß für kapillare Expansion, das Anschwellen perivaskulärer Räume und vaskulärer Insulte dar (Pfefferbaum et al., 2003; Raz and Rodrigue, 2006; Wozniak and Lim, 2006). Aus diesem Grund scheint die Abnahme des SN/VTA-MTR bei älteren Erwachsenen nicht mit vaskulären pathologischen Prozessen in der SN/VTA zusammenzuhängen. Wäre das der Fall, würden die ADC Werte der SN/VTA ansteigen. Die Abnahme des ADC deutet am ehesten auf eine altersbedingte Abnahme des Wassergehaltes innerhalb der SN/VTA hin. Die Ursache dieser Abnahme bleibt offen. Eine Möglichkeit ist die Degeneration des Neuromelaningerüsts der DA-Neurone (Fasano et al., 2006; Seppi and Schocke, 2005).

4.4.2. Negative Korrelationen in der jungen Gruppe

Die jüngere Gruppe zeigte eine negative Korrelation zwischen FWM und SN/VTA-MTRs und der CVLT Gesamtleistung, wohingegen die ältere Gruppe die erwartete positive Beziehung aufzeigte (Abbildung 18).

Die negative Korrelation zwischen SN/VTA-MTR und der CVLT-Gesamtleistung ist so robust, dass auf Basis der SN/VTA-MTRs individuell vorhergesagt werden kann, wie gut Teilnehmer die Wörterliste lernen werden. Negative Korrelationen zwischen strukturellen Maßen und Kognition bei jungen Personen wurden in anderen Studien schon beschrieben (Schumann et al., 2007) und weisen darauf hin, dass zwei entgegengesetzte strukturelle Entwicklungen bei jüngeren und älteren Erwachsenen stattfinden (Van Petten, 2004).

Eine Vielzahl von Reifungsprozessen halten bis in die späte Adoleszenz an (einen Überblick bietet: (Paus, 2005). Beispiele für diese Art von Reifungsprozessen sind Proliferation von Myelin im peripheralen kortikalen Neuropil (Aine et al., 2006; Sowell et al., 2004; Yakovlev and Lecours, 1967), die Formation und nutzungsabhängige selektive Eliminierung von Synapsen (Hensch, 2004; Huttenlocher and Dabholkar, 1997) sowie metabolische Veränderungen (Chugani et al., 1987), welche einen Einfluss auf die negative Beziehung zwischen MTR und Kognition in der Gruppe der jüngeren Erwachsenen haben könnte. Tatsächlich wurde ein altersbedingter Anstieg des MTRs in beiden Regionen in der Gruppe der jüngeren Erwachsenen gefunden (Abbildung 19b). Dieses Erkenntnis ist kompatibel mit früheren Studien, die zeigen konnten, dass es nicht immer zu einer altersbedingten Abnahme des MTR kommt (Armstrong et al., 2004). Die Korrelation zwischen MTR und CVLT wurde in der jungen Gruppe geschwächt, sobald Alter als Kovariate eingeschlossen wurde. Diese Altersabhängigkeit stärkt die Annahme, dass Reifungsprozesse diese negative Korrelation beeinflussen.

Jedoch soll hier angemerkt werden, dass die späte Myelinisierung (Markreifung) selbst nicht die Beziehung zwischen MTR und CVLT bei den jüngeren Erwachsenen vollständig erklären kann, da MTR weder mit dem Maß der Diffusion noch AI korrelierte (für einen Überblick siehe: (Bartzokis, 2004; Durston and Casey, 2006; Raz and Rodrigue, 2006; Wozniak and Lim, 2006). Im Gegensatz zu der älteren Gruppen, sind auch vaskuläre Faktoren unwahrscheinlich, da dies mit einer Korrelation des MTR und ADC einhergehen sollte.

4.4.3. Hippokampus MTR

Es wurden keine Unterschiede zwischen Hippokampus MTR der älteren und jüngeren Gruppe gefunden. Dieser Befund ist konsistent mit der Studie von Bunzeck et al. (2007a) sowie mit vielen volumetrischen Studien, die altersbedingte Atrophien nur in Längsschnitt- jedoch nicht in Querschnittstudien zeigen konnten (Raz et al., 2005; Szentkuti et al., 2004) (für ein Review siehe (Van Petten et al., 2004).

Der Abbau des hippokampalen MTR wird bei der AD beschrieben (Hanyu et al., 2000) und zu einem geringeren Maß bei der Lewy Body Demenz (Hanyu et al., 2005). Welche spezifischen pathologischen Prozesse sich hinter der hippokampalen MTR Reduktion in diesen Fällen verbergen, ist noch unklar. Unsere Ergebnisse deuten durch das Fehlen einer altersabhängigen Hippokampus MTR- Abnahme darauf hin, dass Abnahmen des hippokampalen MTR spezifisch degenerativen Störungen kennzeichnen, welches ein potenziell interessantes diagnostischen Maß darstellen könnte.

Obwohl einige Studien eine positive Korrelation zwischen Hippokampusvolumen und Gedächtnisleistung bei älteren Erwachsenen gefunden haben z.B. (Schiltz et al., 2006; Yonelinas et al., 2007; Zimmerman et al., 2008), zeigten Resultate aus Querschnittstudien keine Korrelationen (Van Petten et al., 2004). Aus diesem Grund ist die vorliegende Beobachtung, dass das hippokampale-MTR nicht mit den CVLT-Leistungen korreliert, nicht unerwartet.

5. Hypothese 2 – Psychosoziale Faktoren und Gedächtnis

„Der Einfluss der strukturellen Integrität des dopaminergen Mittelhirns und des cholinergen basalen Vorderhirns auf Lern- und Gedächtnisleistungen wird durch psychosoziale und gesundheitsbezogene Faktoren, wie SOC, BMI, Bildung, moduliert.“

5.1. Teilnehmer

Es wurden Daten von 77 Teilnehmern aus der gleichen Population von 86 älteren Erwachsenen herangezogen wie in Studie 1 (siehe Kapitel 3.1., warum die Teilnehmerzahl von Gesamtpopulation differiert).

5.2. Datenverarbeitung und –analyse

5.1.1. Faktorenanalyse

Um Hypothese 2 zu testen, müssen strukturelle, kognitive, psychosoziale und gesundheitsbezogene Faktoren miteinander in Beziehung gebracht werden. Zur Hypothesenprüfung wurde ein Faktorenanalytischer Ansatz gewählt.

11 Variablen wurden für die Faktorenanalyse ausgewählt: 5 kognitive Variablen (verbales Lernen und Gedächtnis (CVLT Gesamt), AG-Kapazität (Zahlenspannen vorwärts), Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (D2), Wortflüssigkeit (COWA), Allgemeinwissen (MWTb) sowie 5 psychosoziale Variablen: Kohärenzsinn (SOC), psychische Gesundheit (SF12), positive Stressbewältigungsstrategien (SFV78pos), Berufsprestige und Ausbildungsjahre. Bei der Auswahl der Variablen wurde sichergestellt, dass umfangreiche relevante kognitive und psychosoziale Variablen repräsentiert, jedoch redundante Parameter ausgeschlossen werden (Multikollinearität).

Da das Kaiser-Kriterium die wahre Anzahl der Komponenten zu überbewerten scheint, wurde im nächsten Schritt der Kaiser-Meyer-Olkin-Index (KMO, measure of sampling adequacy) sowie der Bartlett-Test genutzt, um zu überprüfen, ob ein nennenswerter Zusammenhang zwischen allen Variablen besteht..

Anhand dieses Grenzwertes wurde die Variable SFV78pos (0.452) eliminiert. Nach der Eliminierung der Variable SFV78pos zeigt das KMO Kriterium einen Wert von 0.669, d.h. dass die vorliegenden Variablen für die Faktorenanalyse geeignet sind. Darüber hinaus war der Barlett's Test signifikant (d.h. die Korrelationsmatrix war keine Einheitsmatrix).

5.1.2. Multiple Regressionsanalysen

Im nächsten Schritt wurde mit Hilfe multipler Regressionsanalysen geklärt, wie viel Varianz der Faktorwerte aus der Faktorenanalyse durch einzelne oder kombinierte regionale MTR-Werte sowie dem Alter erklärt wurden.

In jedem Modell (vorwärts) wurden die abhängigen Variablen durch die Faktorwerte und die acht unabhängigen Variablen durch die links- und rechtshemisphärischen MTR-Werte von SN/VTA, Hippokampus, basalem Vorderhirn, FWM und Alter definiert.

Das Verhältnis zwischen der Anzahl der Fälle und unabhängigen Variablen war $>5:1$. Anschließend wurden signifikante Beziehungen zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen durch Korrelationen (Pearson) zwischen korrespondierenden Faktorwerten und regionalen MTR Werten untersucht. Dabei wurde eine Bonferroni-Korrektur für die Anzahl der Wiederholungsvergleiche plus eine zusätzliche Korrelationen zwischen Faktoren und Alter genutzt. Die statistische Signifikanz der Korrelationsanalysen zwischen Faktorwerten und MTR Werten basierte auf einem zweiseitigen Kriterium, da die Beziehungen zwischen psychosozialen und strukturellen Werten nicht vorhergesagt werden konnten.

Um das Problem der multiplen Vergleiche zu reduzieren, wurden diese Analysen ausschließlich mit den MTR Werten durchgeführt. Daten von Anisotropie und Diffusion wurden genutzt, um

die Veränderungen des MTR zu interpretieren und nicht, um zusätzliche Korrelationen zwischen kognitiven und psychosozialen Variablen aufzudecken.

5.3. Ergebnisse

5.3.1. Faktorenanalyse

Drei Faktoren mit Eigenwerten über 1 wurden mit Hilfe einer Faktorenanalyse extrahiert, die jeweils 22.9, 14.5 und 10.5% (Summe: 48%) der totalen Varianz erklären (siehe Abbildung 21). Der Datensatz zeigte keine Singularität oder Multikollinearität. Tabelle 4 zeigt sowohl die Faktorladungen (Ladungskoeffizienten) der Variablen der drei Faktoren als auch die Kommunalitäten. Um die Interpretation dieser Faktoren zu erleichtern, wurden nur die Koeffizienten größer als 0.50 betrachtet und auch nur diese Faktoren wurden dargestellt. Wie Tabelle 4 und auch Abbildung 21 zeigen, laden auf Faktor 1 ausschließlich psychosoziale Variablen (Bildungsjahre, Berufsprestige, SOC, BMI), wobei der BMI eine negative Korrelation aufzeigt. Items, die Wortflüssigkeit und verbales Wissen testen, laden auf Faktor 2. Der Faktor 3 wird durch kognitive Variablen, wie verbales Lernen und Gedächtnis und AG-Kapazität sowie das subjektive mentale Wohlbefinden definiert, wobei dieser psychosoziale Faktor eine negative Korrelation zeigt.

	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Kommunalität
CVLT Gesamt			.633	.504
AG-Kapazität			.564	.303
verbales Wissen		.752		.591
Wortflüssigkeit		.707		.547
Mentales Wohlbefinden			-.794	.634
Kohärenzsinn	.529			.496
Body Mass Index	-.566			.401
Bildungsjahre	.719			.601
Berufsprestige	.627			.549

Tabelle 4. Faktorladungen nach der Hauptkomponenten-Extraktion und Varimax-Rotation für die 11 neuropsychologischen und psychosozialen Werte. Die letzte Spalte zeigt die Kommunalität jedes Faktorwertes.

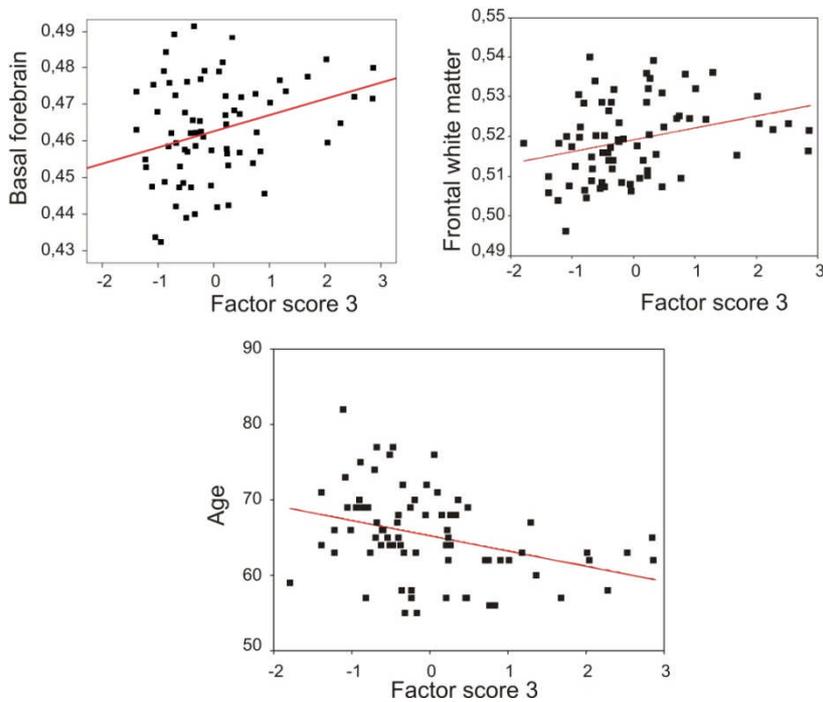
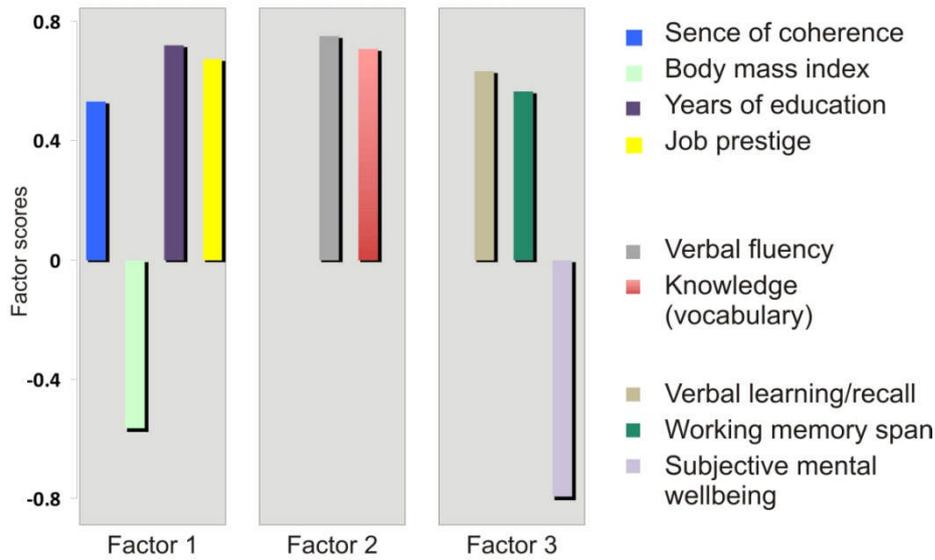


Abbildung 21. Ladungskoeffizienten (über 0.50) der neuropsychologischen und psychosozialen Variablen der drei Faktoren der Faktorenanalyse (siehe Tabelle 4) und ihre Korrelation mit strukturellen Werten und Alter. Das linke Diagramm in der Mitte zeigt die Korrelation zwischen Faktor 3 (verbales Lernen, AG, subjektives mentales Wohlbefinden) und dem rechten basalen Vorderhirn-MTR (N=72). Das rechte Diagramm in der Mitte stellt die Korrelation zwischen Faktor 3 und der Integrität der linken frontalen weißen Substanz dar (N=73). Die Korrelation zwischen Faktor 3 und dem Alter ist im unteren Diagramm dargestellt. (Abbildung entnommen aus: Duzel et al., 2010)

5.3.2. Strukturelle Korrelationen

Die durchschnittlichen MTR-Kennwerte, Diffusionskoeffizienten und AI der ROIs von SN/VTA, Hippokampus, basalem Vorderhirn und FWM sind in Tabelle 5 dargestellt. Innerhalb der Gruppe der Älteren zeigten keine der MTR Werte eine signifikante Korrelation mit dem Alter (alle p-Werte > 0.2).

	Mittelwert MTR	Standard- abweichung
SN links	0.4606	0.012
SN rechts	0.4661	0.011
Hippokampus links	0.4401	0.013
Hippokampus rechts	0.4391	0.014
basales Vorderhirn links	0.4604	0.019
basales Vorderhirn rechts	0.4627	0.014
FWM links	0.5243	0.009
FWM rechts	0.5190	0.009

Tabelle 5: Mittelwerte der einzelnen MTRs und ihre Standardabweichung aus der Gruppe der älteren Erwachsenen

5.3.3. Multiple Regressionsanalysen und Korrelationen zwischen Faktorwerten und regionaler MTR

Für den ersten Faktor ergab sich ein signifikantes Modell ($F_{1,70}=4.1$, $P=0.044$). Der rechte SN/VTA-MTR erklärte als Prädiktor 4% der Varianz des ersten Faktors ($R^2=0.044$, $Beta=0.24$). Für den Faktor 3 als unabhängige Variable zeichnete sich ebenfalls ein signifikantes Modell ab ($F_{2,70}=7.66$, $p=0.001$). Dabei erklärten die Prädiktoren rechtes basales Vorderhirn und rechte FWM-MTR über 18% der Varianz des dritten Faktors ($R^2=0.18$, $Beta$ rechtes basales Vorderhirn MTR=0.26, rechte FWM-MTR=0.27). Für Faktor 2 ergab sich dagegen kein signifikantes Modell. Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse wurden anschließend durch Korrelationsanalysen (Pearson) verifiziert. Hierzu wurden Korrelationen zwischen Faktor 1 und SN/VTA-MTR, Faktor 3 und FMW-MTR und Faktor 3 und MTR im basalen Vorderhirn berechnet. Zusätzlich wurden Korrelationen zwischen allen 3 Faktoren und Alter berechnet. Insgesamt ergaben sich also 6 Korrelationen und somit nach Bonferronikorrektur eine

Signifikanzschwelle von $p < 0.008$. Durch diese Korrektur zeigt die Beziehung zwischen rechtem SN/VTA-MTR und Faktor 1 keine signifikante Korrelation ($r = 0.234$, $p = 0.046$). Der rechte basale Vorderhirn-MTR und der rechte frontale weiße Substanz-MTR zeigten eine signifikante Korrelation mit dem Faktor 3 (Abbildung 21, $r = 0.311$, $p = 0.008$). Das Alter korrelierte negativ mit dem Faktor 3 (Abbildung 21, $r = -0.349$, $p = 0.002$), jedoch nicht mit Faktor 1 und 2.

5.3.4. Beziehung zwischen regionaler MTR, ADC und Anisotropie AI

Um die strukturellen Veränderungen der regionalen MTRs (SN/VTA, Hippokampus, basales Vorderhirn, FWM) besser zu verstehen, wurden diffusionsgewichtete Parameter der Regionen hinzugezogen.

In der Gruppe der Älteren korrelierten MTR und Diffusion negativ mit allen ROIs (Tabelle 6). Nur das basale Vorderhirn und FWM zeigten auf Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau signifikante Beziehungen. Daraus lässt sich schließen, dass Regionen die eine Reduktion des MTR zeigen, denselben strukturellen Veränderungen unterliegen, die zu einem Anstieg der Diffusion führen. Es wird allgemein angenommen, dass eine erhöhte Diffusion pathologische vaskuläre Vorgänge reflektiert. Keine der ausgewählten MTR-Regionen korrelierte mit AI (Tabelle 6).

	basales Vorderhirn MTR		frontale weiße Substanz MTR		SN/VTA MTR		Hippokampus MTR	
	r	p-Wert	r	p-Wert	r	p-Wert	r	p-Wert
Anisotropie	0.176	0.151	0.214	0.073	0.074	0.543	0.066	0.585
Diffusion	-0.300	0.12*	-0.592	0.000*	-0.241	0.043	-0.253	0.031

Tabelle 6. Pearsons-Korrelationskoeffizienten (r) für Korrelationen innerhalb der älteren Gruppe zwischen regionalen MTR Maßen, AI und Diffusionskoeffizienten. Die zweite Spalte jeder Korrelation zeigt die statistische Signifikanz (p -Wert). Sterne zeigen signifikante Korrelationen bei $p < 0.0125$ (zweiseitig, Bonferroni korrigiert für 4 ROIs)

5.4. Diskussion

5.4.1. Faktorenwerte und strukturelle Korrelationen

Es konnte gezeigt werden, dass der CVLT Gesamtwert sowie die AG-Kapazität auf demselben Faktor laden (Faktor 3) und sich von verbalem Wissen (Wortschatz) und Wortflüssigkeit (Faktor 2, Abbildung 21) abgrenzen.

Dieses Ergebnis bestätigt Verhaltensstudien, die im Alter eine Korrelation zwischen individuellen Unterschieden des Langzeitgedächtnisses und des AG (Park et al., 2002; Park et al., 1996; Verhaeghen and Salthouse, 1997) zeigen.

Der Test zur Wortflüssigkeit wird oft als Indikator für Funktionsstörungen der Frontallappen gewertet (Bryan and Luszcz, 2000), insbesondere im hohen Alter (Glisky et al., 1995; Glisky et al., 2001). In der vorliegenden Studie korrelierte diese Variable weder mit verbalem Lernen und Gedächtnis noch mit psychosozialen Variablen. In Faktor 2 wurde der Test zur Wortflüssigkeit mit der Variable „Wortschatz“ zusammenfasst. Dieser Faktor zeigte allerdings keine Beziehung zu FMW MTR.

Faktor 3 korrelierte mit dem MTR des rechten basalen Vorderhirns sowie FWM MTR. Dies deutet daraufhin, dass die Integrität dieser Regionen AG-Kapazität sowie Lern- und Gedächtnisleistungen in gleicher Weise beeinflusst.

Die Abnahme des MTR innerhalb der FWM und im basalen Vorderhirn werden vermutlich durch vaskuläre pathologische Veränderungen verursacht, da sie negativ mit ADC korrelierten (Tabelle 6) und ADCs als sensitive Parameter für kapillare Expansion, Anschwellen der perivaskulären Räume und vaskulären Insulten angesehen werden (Moseley, 2002; Pfefferbaum et al., 2003; Raz and Rodrigue, 2006; Wozniak and Lim, 2006). Frühere Studien zur Integrität der weißen Substanz haben ebenfalls eine reduzierte FA bei gesunden Alten gezeigt, insbesondere in Arealen der FWM und des Korpus Kallosum (Head et al., 2004; Pfefferbaum et al., 2005; Salat et al., 2005; Sullivan et al., 2006; Sullivan and Pfefferbaum, 2006). Dahingegen existierte in der vorliegenden Studie keine robuste Korrelation zwischen FA und den MTR-Werten (Tabelle 6).

Ein Grund dafür könnte sein, dass die definierten ROIs der FWM zu heterogen bezüglich der erfassten Faserverbindungen/-richtung sind.

5.5.2. Gesundheit und psychosoziale Variablen

Die Erforschung des Einflusses von Gesundheits- und Lebensstilfaktoren auf Lernen und Gedächtnis ist vielfältig (Lovden et al., 2005). Vorläufige Resultate zeigen, dass sich bei kognitiv aktiven Menschen altersbedingte Verluste bestimmter kognitiver Funktionen reduzieren (Craik, 1971; Shimamura et al., 1995). Jedoch besteht wenig Konsens über die genaue Art dieser Beziehungen zwischen Gesundheit und psychosozialen Variablen und Kognition im Alter.

Im Hinblick auf Gedächtnisfunktion, lud nur die psychosoziale Variable „psychische Gesundheit“ auf dem gleichen Faktor, wie verbales Lernen und Gedächtnis (Faktor 3; Abbildung 19). Interessanterweise existiert hier eine negative Korrelation. Wir vermuten, dass diese negative Beziehung aufgrund der autobiographischen Art der Fragen über das subjektive Wohlempfinden, wie sie im Fragebogen zur subjektiven Gesundheit formuliert werden, zustande kam. Teilnehmer sollten hier subjektive gesundheitliche Belastungen oder Einschränkungen der letzten 4 Monate abrufen. Es ist denkbar, dass Teilnehmer mit guten kognitiven Fähigkeiten ein viel detaillierteres Gedächtnis über negative gesundheitliche Einschränkungen besaßen und diese daher detaillierter aufgelistet wurden als von Teilnehmern mit schlechtem Erinnerungsvermögen.

Alle anderen psychosozialen Variablen und der BMI wurden in Faktor 1 zusammengefasst. Dieses Ergebnis zeigt, dass Bildung und ökonomischer Erfolg mit einem besseren Kontrollempfinden (Kohärenzsinn) über die Umwelt in Beziehung stehen, jedoch keinen direkten Einfluss auf kognitive Leistungsfähigkeit haben, wie sie in der vorliegenden Studie erfasst wurde. Es ist jedoch denkbar, dass Berufsprestige, Bildungsjahre, SOC und ein optimaler BMI einen positiven Einfluss auf kognitive Leistungsfähigkeit im Alter haben, in dem sie bessere Kompensationsstrategien ermöglichen, wenn es zu einer altersbedingten Abnahme von verbalen Lern- und Gedächtnisfunktionen kommt. Diese Möglichkeit wird in unterschiedlichen Studien

zum kognitiven Altern unterstützt (Cabeza et al., 2002; Cournot et al., 2006; Plassman et al., 1995; Potter et al., 2008). Schließlich fand sich in der vorliegenden Studie keine Korrelation zwischen Faktor 1 und den MTR Werten der ROIs. Somit zeigen diese psychosozialen Parameter keine direkte Beziehung zur MTR-basierten Integrität von SN/VTA, basalem Vorderhirn, FMW und Hippokampus.

6. Hypothese 3 - Prädiktionswert und graue Substanzdichte

„Psychosoziale Faktoren, die motivationale und zukunftsgerichtete Aspekte der Handlungskontrolle erfassen, korrelieren mit der Dichte der grauen Substanz in Arealen des episodischen Gedächtnissystems, des ventralen Striatums und präfrontalen Regionen.“

Funktionell-bildgebende Studien konnten einen neuen Einblick in die kognitive Funktion retrosplenialer Areale geben. Ergebnisse dieser Studien führten zu einer Entwicklung ein neuen funktionellen Modells des „Default Netzwerkes“, in dem retrospleniale Areale eine wichtige integrative Funktion zwischen präfrontalen und medio-temporalen Strukturen übernehmen (Buckner et al., 2008). Der Abruf episodischer Gedächtnisinhalte benötigt ein flexibles Netzwerk, um autobiographische mentale „Zeitreisen“ zu ermöglichen, bei denen nicht nur vergangene Ereignisse abgerufen und durchlebt, sondern auch zukünftige oder fiktive persönliche Ereignisse vorgestellt und geplant werden können (Tulving, 2002). Dieses Netzwerk umfasst hippocampale Strukturen, den PFC und den retrosplenialen Kortex und stößt auf ein hohes Interesse innerhalb der Demenzforschung, da Atrophien und Hypometabolismen im retrosplenialen Kortex und Hippokampus eines der frühesten Vorzeichen einer MCI sind (Nestor et al., 2003).

Momentan gib es keine validen Erhebungsinstrumente zur Erfassung der Fähigkeit, zukünftige Ereignisse vorherzusagen. Aus diesem Grund wurde ein bekannter und standardisierter Fragebogen zur Erfassung des Kohärenzsinner (SOC) (Antonovsky, 1993) genutzt.

Dementsprechend wurden spezifische Items aus dem SOC isoliert, die die Kohärenz zwischen der persönlichen Prädiktion und tatsächlich erlebten Ereignissen erfassen:

6. Waren Sie schon überrascht vom Verhalten von Menschen, die Sie gut zu kennen glaubten?

11. In den letzten 10 Jahren war Ihr Leben...

Voller Veränderung, ohne dass Sie wussten, was als nächstes passiert / Ganz beständig und klar

18. Ihr Leben wird in Zukunft wahrscheinlich...

Voller Veränderungen sein, ohne, dass Sie wissen, was als nächstes passiert / Ganz beständig und klar sein

Um Hypothese 3 zu untersuchen, wurde die Summe dieser drei Items zu einem sogenannten „Prädiktionswert“ zusammengefasst, der für 77 älteren Personen berechnet wurde und als ein Regressor in eine voxelbasierter Morphometrie (VBM)-Analyse über die graue Substanzdichte (T1-Bilder) einging.

6.1. Teilnehmer

Es wurden 77 Teilnehmer aus der gleichen Population von 86 älteren Erwachsenen herangezogen, wie in Studie 1 (siehe Kapitel 3.1., warum sich die Teilnehmerzahl von der Gesamtpopulation unterscheidet) .

6.2. Datenverarbeitung und –analyse

Statistische parametrische Karten wurden berechnet, in dem die globale graue Substanzdichte (T1 Karten) mit dem SOC-Prädiktionswert korreliert wurde. Dabei wurde ein multiples Regressionsmodell in SPM5 genutzt, wobei Alter, gesamtes intrakranielles Volumen (TIV) und der SOC-Prädiktionsswert als Kovariate genutzt wurden. Das TIV wurde aus der Summe von

grauer Substanz, weißer Substanz und zerebrospinaler Flüssigkeit berechnet. Ein Grenzwert von 0.001 wurde als Korrektur für multiple Regressionen genutzt.

Eine zweite VBM-Analyse nutze die Variable Bildungsjahre anstelle des SOC-Prädiktionwertes, um zu erfassen, ob Korrelationen zwischen grauer Substanzdichte und SOC-Prädiktionwert unspezifisch sind, d.h. beispielsweise nur das allgemeine Bildungsniveau widerspiegeln.

6.3. Ergebnisse

Das Ergebnis der VBM Analyse zeigt eine sehr spezifische positive Korrelation zwischen „Prädiktionwert“ und der grauen Substanzdichte im posterioren Zingulum (engl. posterior cingulate cortex, PCC) bilateral (siehe Abbildung 22).

Diese Korrelation kann nicht durch einen unspezifischen Effekt intellektueller Fähigkeiten erklärt werden, da die Bildungsjahre, als ein generelles Maß der Intellektualität, mit der grauen Substanzdichte in inferior-temporalen und medio-temporalen sowie präfrontalen Arealen korrelierte (siehe Abbildung 23).

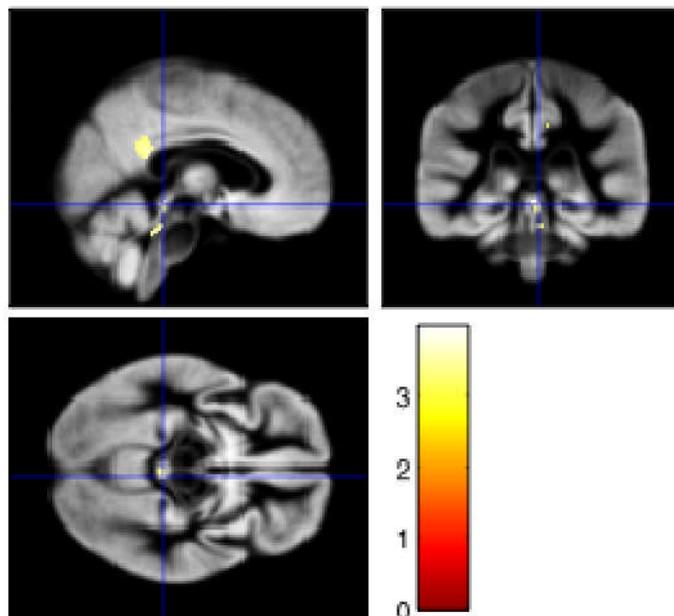
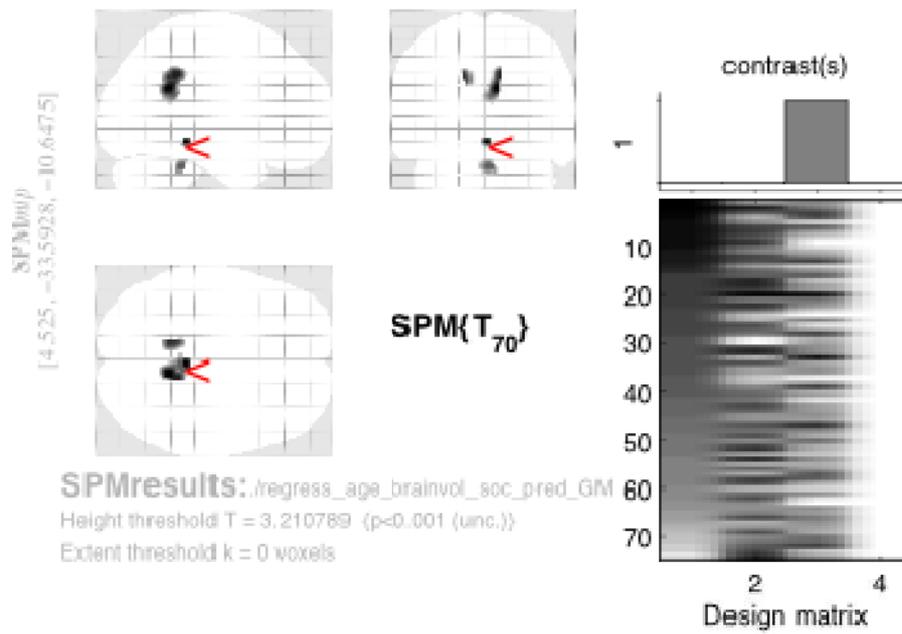


Abbildung 22. Resultate der VBM Regressionsanalyse. Signifikante Korrelationen zwischen SOC-Prädiktionswert und graue Substanzdichte ($p < 0.001$). Die dargestellten Korrelationen sind für Alter und dem intrakraniellen Volumen (TIV) korrigiert.

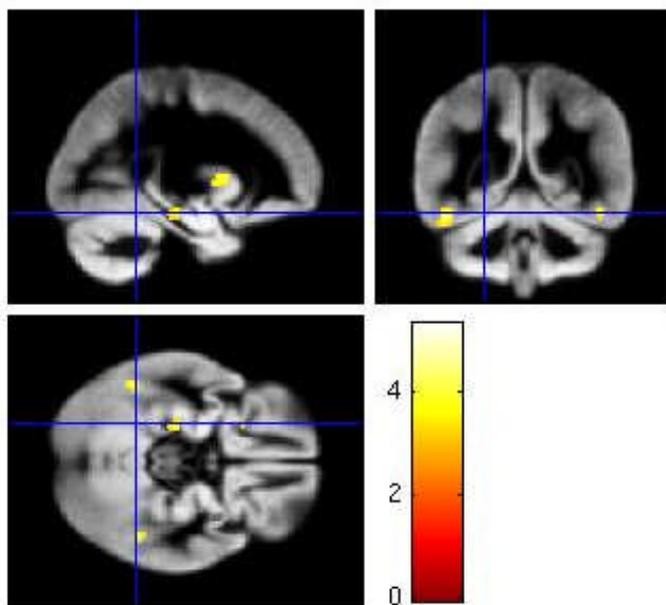
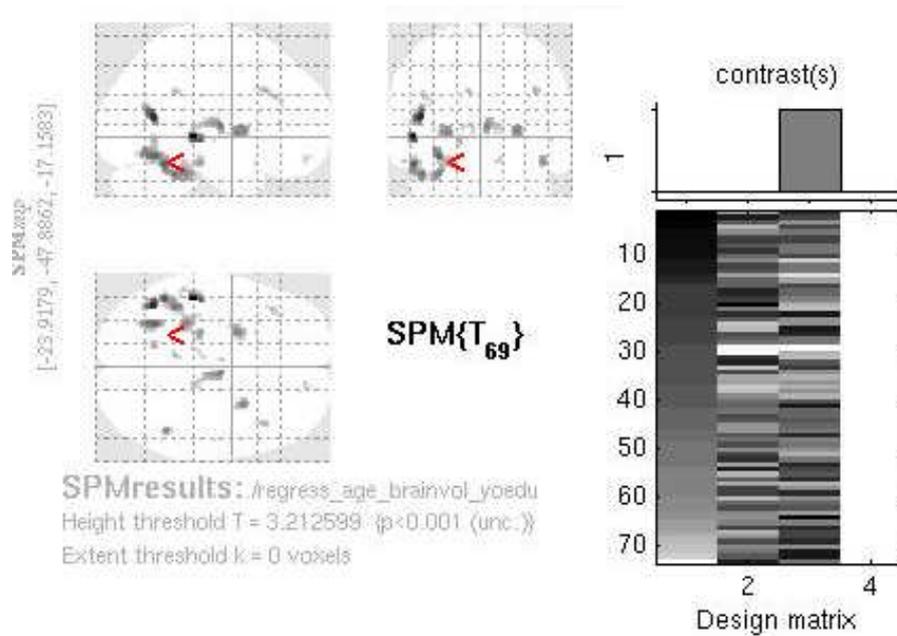


Abbildung 23. Resultate der VBM Regressionsanalyse. Signifikante Korrelationen zwischen Bildungsjahren und grauer Substanzdichte ($p < 0.001$). Die dargestellten Korrelationen sind für Alter und intrakranielles Volumen (TIV) korrigiert.

6.4. Diskussion

Die VBM Analyse zeigt, dass der SOC-Prädiktions-Wert mit der Dichte der grauen Substanz im posterioren Zingulum (engl. Posterior cingulate cortex, PCC) korreliert. Dies ist bemerkenswert, da das PCC mit der Fähigkeit, zukunftsorientiert zu denken, in Verbindung gebracht wird

(Buckner et al., 2008). Zukunftsorientiertes Denken ermöglicht die Art von mentaler Flexibilität, die nötig ist, um Langzeitpläne zu entwickeln und zu adaptieren und sie an individuell selektierte Ziele anzupassen. Diese Fähigkeit ist strukturell und funktionell eng mit dem episodischen Gedächtnis verknüpft (Tulving, 2002). Die „konstruktive-episodische-Simulationshypothese“ postuliert, dass für die mentale Simulation zukünftiger Ereignisse ein Netzwerk benötigt wird das auch auf episodische Gedächtnisinhalte Zugriff hat und so gespeicherte Informationen adaptiv extrahieren und neu kombinieren kann (Schacter and Addis, 2007a; Suddendorf and Corballis, 1997). Neueste Studien unterstützen diese Hypothese, indem sie zeigen, dass die Fähigkeit seine Zukunft zu planen oder sich vorzustellen, größtenteils dasselbe Netzwerk aktiviert, das benötigt wird, um zurückliegende Ereignisse abzurufen. Dazu gehört insbesondere auch der PCC (Schacter and Addis, 2007b; Schacter et al., 2007). Dabei entwickelt sich der Sinn für die Zukunft ab einem Alter von c.a. 2 Jahren und die Planungsfähigkeit ungefähr mit 4 Jahren (Atance and Jackson, 2009; Atance and O'Neill, 2001) wohingegen diese Fähigkeit mit fortschreitendem Alter abnimmt (Addis et al., 2008).

Funktionelle Untersuchungen zeigen, dass „mentale Ruhephasen“ zwischen kognitiven Aufgaben ein Netzwerk aktivieren, das als “Default Netzwerk” bezeichnet wird (Mazoyer et al., 2001; Raichle et al., 2001; Shulman et al., 1997) und den ventralen medialen präfrontalen Kortex, laterale temporale Regionen, die Hippokampusformation, Teile des PCC, den retrosplenialen Kortex und den Prekuneus einschließt. Dieses Netzwerk wird auch beim autobiographischen Gedächtnisabruf, Zukunftsdenken (Addis et al., 2007), moralischen Entscheidungsfindungen (Greene et al., 2001) oder „Theory of mind“-Aufgaben (Saxe and Kanwisher, 2003) aktiviert. Dabei scheint der PCC innerhalb dieses Aktivierungs-Netzwerkes eine wichtige integrative Rolle zu spielen, da er eine Schaltstelle zwischen präfrontalen und medio-temporalen Regionen ist.

Die Korrelation des PCC mit der Prädiktionskomponente des SOC steht mit der Rolle des PCC für zukunftsorientiertes Denken im Einklang. Dies ist bemerkenswert, da die dazugehörigen

Fragen, die aus dem SOC-Fragebogen extrahiert wurden, eine subjektive Beurteilung erfordern, wie Personen sich in dieser Hinsicht einschätzen.

Hier eröffnet sich für die psychosoziale Forschung von kognitiven Veränderungen im Alter meines Erachtens ein neues Aufgabenfeld, nämlich die Weiterentwicklung von spezifischen Persönlichkeitsfragebögen, die funktionell-anatomisch selektive Funktionen (wie Prädiktion und Zukunftsdenken) erfassen.

Dies hat klinische Implikationen, da der PCC zusammen mit dem Hippokampus bei der MCI eine der ersten Regionen ist, die strukturell und funktionell betroffen sind (Nestor et al., 2003). Da die Korrelation zwischen der SOC-Komponente und der grauen Substanzdichte sehr selektiv war (Abbildung 22), könnten solche Persönlichkeitsfragebögen für eine Frühdiagnose Bedeutung erlangen.

IV ZUSAMMENFASSENDER DISKUSSION UND AUSBLICK

Zwei Ziele stehen in der Altersforschung langfristig im Vordergrund: die kognitive Leistungsfähigkeit, Arbeitsfähigkeit und Wohlbefinden älterer Erwachsener möglichst langfristig zu erhalten und zum anderen den Beginn demenzieller Erkrankungen zu verzögern.

Die Erkenntnisse der vorliegenden Dissertation über den Einfluss neuromodulatorischer Netzwerke auf das kognitive Leistungsprofil gesunder älterer Erwachsener, haben Implikationen für die Prävention und Behandlung von altersassoziierten Gedächtnisstörungen. Darüber hinaus wurden in dieser Dissertation die Einflüsse verschiedener Gesundheits- und Lebensstilfaktoren innerhalb des normalen kognitiven Alterungsprozesses untersucht.

Strukturelle Zusammenhänge

Die Untersuchungen zu **Hypothese 1** (*Die strukturelle Integrität des dopaminergen Mittelhirns und des cholinergen basalen Vorderhirns haben einen Einfluss auf Lern- und Gedächtnisfunktionen im Alter*) zeigen eine robuste positive Korrelation zwischen dem MTR der SN/VTA und der frontalen weißen Substanz mit der verbalen Lern- und Gedächtnisleistung innerhalb der Gruppe der älteren Erwachsenen (Duzel et al., 2008). Dieser Zusammenhang trat auf, obwohl die älteren Probanden bezüglich Geschlecht, Altersvarianz und BMI an eine junge Kontrollgruppe angepasst wurden. D.h. diese Korrelation im Alter kann nicht Ausdruck einer stärkeren (als bei jungen Erwachsenen) Alters- oder BMI-Varianz sein.

Die zusätzlichen bildgebende Parameter, FA und ADC zeigen, dass die Abnahme der MTR-Werte in der frontalen weißen Substanz in der älteren Personengruppe eher vaskuläre pathologische Prozesse reflektiert, während Veränderungen des SN/VTA-MTR eher mit Veränderungen der makromolekularen Zusammensetzung (evtl. Verlust des Neuromelanin-Gerüsts (Fasano et al., 2006; Seppi and Schocke, 2005) und/oder mit einer Abnahme des

Wassergehaltes kompatibel sind. Anders als in der Gruppe der älteren Erwachsenen, zeigen sich in der Gruppe der jungen Erwachsenen negative Korrelationen zwischen SN/VTA-MTR und der Lern- und Gedächtnisleistung. Dies reflektiert möglicherweise späte Reifungsprozesse (Duzel et al., 2008; Paus, 2005). In der Tat sind solche negativen Korrelationen in dieser Altersgruppe nicht ungewöhnlich und wurden z.B. auch zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und der Dicke der grauen Substanz beschrieben (Schumann et al., 2007). Multiple Regressionsanalysen zeigen, dass sowohl in der jungen als auch in der älteren Gruppe die Integrität der SN/VTA mehr Varianz erklärt, als das frontale weiße Substanz-MTR oder das hippocampale MTR. Auf der anderen Seite erklärte SN/VTA-MTR weniger Varianz der AG-Kapazität.

Zusammengefasst weisen die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass die strukturelle Integrität der SN/VTA einen relativ selektiven Einfluss auf die Leistungen von Lern- Gedächtnisprozessen hat, die mit spezifischen strukturellen Veränderungen vom jungen Erwachsenenalter hin zum höheren Erwachsenenalter einhergeht.

Die vorliegenden Daten unterstützen die Hypothese, dass episodisches Gedächtnis als eine Form des deklarativen Gedächtnisses nicht nur von der strukturellen Integrität des MTL und präfrontalem Kortex, sondern auch von ihrer dopaminergen Neuromodulation abhängt.

Die Untersuchungen zur **Hypothese 2** (*Der Einfluss der strukturellen Integrität des dopaminergen Mittelhirns und des cholinergen basalen Vorderhirns auf Lern- und Gedächtnisleistungen wird durch psychosoziale und gesundheitsbezogene Faktoren, wie SOC, BMI, Bildung, moduliert.*) zeigen allerdings, dass weder SN/VTA Integrität noch die Integrität des basalen Vorderhirn mit psychosozialen gesundheitsrelevanten Faktoren, wie Berufsprestige, Bildungsjahre, positive Stressbewältigungsstrategien und Kohärenzsinn im Zusammenhang stehen bzw. die Beziehung zwischen der Integrität dieser Areale und kognitiven Leistungsprofilen modifizieren (Duzel et al., 2010).

Anders als die SN/VTA, zeigt die Integrität des basalen Vorderhirns und der frontalen weißen Substanz keine spezifische Beziehung zu Lern- und Gedächtnisleistungen. Stattdessen findet sich hier eine unspezifische Beziehung sowohl zu Lern- und Gedächtnisleistungen als auch zur AG-Kapazität. Dies steht im Einklang mit Verhaltensdaten früherer Untersuchungen, dass Veränderungen von Lernen und Abruf im Alter mit Veränderungen der Arbeitsgedächtnisspanne einhergehen (Park et al., 2002; Park et al., 1996; Verhaeghen and Salthouse, 1997). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen nun, dass relative spezifische altersbedingte Veränderungen Auswirkungen auf verschiedene kognitive Domänen haben können. Im Hinblick auf das basale Vorderhirn ist dieses Resultat kompatibel mit den diffusen Projektionszielen cholinergener Neurone und der Tatsache, dass cholinerge Neuromodulation für verschiedene kognitive Fähigkeiten von kritischer Bedeutung ist (Mesulam, 2004a; Mesulam et al., 2004). Diese Struktur-Funktionsbeziehungen bezüglich der Integrität neuromodulatorischer Hirnregionen haben Implikationen für den therapeutischen Gebrauch von cholinergen oder dopaminergen Pharmaka bei älteren Menschen mit Gedächtnisstörungen. Diffuse kognitive Funktionsstörungen im Alter, die sowohl die Lern- und Gedächtnisfähigkeit als auch die AG-Kapazität umfassen, würden demnach am ehesten von cholinergen Medikamenten profitieren. Dahingegen, würden selektive Störungen von Lern- und Gedächtnisleistungen bei relativ intakter AG-Kapazität eher von dopaminergen Medikamenten profitieren. Es sollte allerdings betont werden, dass die verfügbaren dopaminergen Medikamente auf Grund ihrer Nebenwirkungen nicht für eine Behandlung von kognitiven Störungen geeignet sind.

Die Untersuchungen zu **Hypothese 3** (*Psychosoziale Faktoren, die motivationale und zukunftsgerichtete Aspekte der Handlungskontrolle erfassen, korrelieren mit der Dichte der grauen Substanz in Arealen des episodischen Gedächtnissystems, ventralen Striatums und präfrontalen Regionen*) zeigen mit Hilfe von VBM Analysen, dass der SOC-Prädiktions-Wert mit der Dichte der grauen Substanz im posterioren Zingulum (PCC) korreliert. Dies ist bemerkenswert, da das PCC mit der Fähigkeit in Verbindung

gebracht wird, zukunftsorientiert zu denken. Zukunftsorientiertes Denken ermöglicht die Art von mentaler Flexibilität die nötig ist um Langzeitpläne zu entwickeln und zu adaptieren, und sie an individuell selektierte Ziele anzupassen. Diese Fähigkeit ist strukturell und funktionell eng mit dem episodischen Gedächtnis verknüpft (Tulving, 2002). Neueste Studien unterstützen diese Hypothese, indem sie zeigen, dass die Fähigkeit seine Zukunft zu planen oder vorzustellen größtenteils das selbe Netzwerk aktiviert, das benötigt wird, um zurückliegende Ereignisse abzurufen, und dazu gehört insbesondere auch der PCC (Schacter and Addis, 2007b; Schacter et al., 2007). Die Korrelation des PCC mit der Prädiktionskomponente des SOC steht mit der Rolle des PCC für zukunftsorientiertes Denken im Einklang. Dies ist bemerkenswert, da die dazugehörigen Fragen, die aus dem SOC-Fragebogen extrahiert wurden, eine subjektive Beurteilung erfordern, wie Individuen sich in dieser Hinsicht einschätzen.

Hier eröffnet sich für die psychosoziale Forschung von kognitiven Veränderungen im Alter meines Erachtens ein neues Aufgabenfeld, nämlich die Weiterentwicklung von spezifischen Persönlichkeitsfragebögen, die funktionell-anatomisch selektive Funktionen, wie Prädiktion und Zukunftsdenken erfassen.

Dies hat klinische Implikationen, da der PCC zusammen mit dem Hippokampus bei der MCI eine der ersten Regionen ist, die strukturell und funktionell betroffen sind (Nestor et al 2003). Da die Korrelation, die zwischen der SOC-Komponente und der grauen Substanzdichte hier gezeigt wurde, außerordentlich selektiv war (Abb.22), könnten solche weiterentwickelten Persönlichkeitsfragebögen für eine Frühdiagnose Bedeutung erlangen.

Neurobiologische Zusammenhänge zwischen Lebensstil und kognitivem Altern und Demenz

Die Hypothese der kognitiven Reservekapazität im Alter sowie die „use it or lose it-Hypothese“ postulieren, dass kognitives Training die Funktionalität des Gehirns durch eine verstärkte Kompensationsfähigkeit aufrecht erhält. Dies scheint für viele Bereiche des Lebensstils, wie

Bildung, Beruf und Bewegung, zuzutreffen. Somit sollte sich ein Lebensstil mit höheren intellektuellen und kognitiven Anforderungen positiv auf die kognitiven Systeme und den Erhalt der kognitiven Gesundheit im Alter auswirken.

Diese Studie findet nur indirekt Hinweise für diese Hypothese. Der faktoranalytische Ansatz, der hier gewählt wurde (Studie 2, Hypothese 2), zeigte keine direkte positive Beziehung zwischen diesen psychosozialen Variablen und den hier erfassten kognitiven Fähigkeiten. Die indirekten Hinweise beziehen sich auf Korrelationen zwischen psychosozialen Parametern und grauer Substanzdichte. Zum einen korrelierte wie bereits erwähnt, der SOC-Prädiktionswert mit der grauen Substanzdichte des PCC (Studie 3, Hypothese 3; Abbildung 22), zum anderen konnte eine Korrelation zwischen Bildungsjahren und der grauen Substanzdichte im inferioren Schläfenlappen beobachtet werden (Abbildung 23).

Beide Befunde deuten daraufhin, dass Personen mit einem höheren Bildungsstand und einer besseren Fähigkeit zukunftsorientierte kohärente Prädiktionen zu machen, strukturell intaktere Areale im inferioren Schläfenlappen und im PCC haben und somit eventuell eine stärkere Reservekapazität aufweisen (Schaie et al., 2005). Demnach unterstützen die vorliegenden Befunde die Möglichkeit, dass diese psychosozialen Parameter den Beginn einer Demenz hinauszögern könnten, auch wenn hier keine direkte Korrelation mit kognitiven Leistungsmaßen gefunden wurde. Dieses Argument führt zu der Hypothese, dass sich positive Effekte von SOC-Prädiktionswert und Bildungsjahren auf kognitive Variablen finden lassen könnten, wenn die untersuchten Individuen älter sind, als in der vorliegenden Studie.

Wie bereits erwähnt korrelierte der BMI mit der Integrität der SN/VTA. Insoweit der BMI sich als Maß der körperlichen Aktivität heranziehen lässt, zeigen diese Daten eine Erweiterung der bisher in der Literatur diskutierten Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und kognitiver Leistungsfähigkeit im Alter. Die positiven Effekte körperlicher Aktivität auf das kardiovaskuläre System sind bekannt (Kurth et al., 2006; Stampfer et al., 2000) und scheinen sich auch auf das zerebrovaskuläre System zu beziehen (Floel et al., 2008). Diese Effekte scheinen

durch eine verbesserte Perfusion direkt oder indirekt durch die Reduktion anderer vaskulärer Morbiditäten, wie Bluthochdruck, Diabetes, Cholesterin und Fettleibigkeit zu wirken (van Praag, 2009). Es scheint, dass körperliche Aktivität auch andere potentielle Mechanismen, wie eine verstärkte Neurogenese, eine Verbesserung der Zytoarchitektur des Gehirns (Blutgefäße, Dendriten, Mikroglia) und elektrophysiologische Eigenschaften sowie verstärkte Bildung von Hirn-Wachstums-Faktoren hat (van Praag, 2009). Diese zuletzt genannten Zusammenhänge sind auch im Zusammenhang mit der hier beobachteten Beziehung zwischen BMI und SN/VTA-Integrität von potentieller Bedeutung (Duzel et al., 2008). Zumindest zeigen unsere multimodalen Befunde keine plausible Evidenz dafür, dass die Beziehung zwischen BMI und SN/VTA Integrität vaskulärer Natur ist.

SN/VTA, Mobilität, altersbedingte Gedächtnisleistung: das NOMAD Modell

Es existiert eine Beziehung zwischen Mobilität, Neuheitsexploration und dopaminergem Neuromodulation, die mit hippocampaler Neurogenese assoziiert wird (Cotman and Berchtold, 2007; Freundlieb et al., 2006; Gould, 2007).

Auch aus evolutionärer Sicht wird die Präferenz für neue Stimuli als wichtiger Mechanismus betrachtet, um die Erkundung neuer Umgebungen auf der Suche nach neuen Quellen von Belohnungen zu motivieren (Bunzeck et al., 2006; Kakade and Dayan, 2002). Weiterhin wird angenommen, dass die SN/VTA auf Neuheit reagiert und so physisch und mental explorative Verhaltensweisen motiviert (Kakade and Dayan, 2002).

Unter diesem Gesichtspunkt ist eine enge Beziehung zwischen SN/VTA Integrität, Neuheitsverarbeitung, Mobilität und Gedächtnis naheliegend. Dabei könnten ein hoher BMI und eine niedrige SN/VTA-Integrität eine doppelte Belastung für das Lernen und Gedächtnis darstellen. Zum einen führt wahrscheinlich eine geringere SN/VTA-Integrität zu einem niedrigeren Neuheits-Signal und führt somit zu einem geringeren motivationalen Antrieb zum

Erkunden neuer Stimuli. Andererseits wird das explorative Verhalten durch einen hohen BMI physisch erschwert.

Die Konstellation mit einem hohen BMI und einer geringer SN/VTA-Integrität kann dadurch auch einen nachteiligen langfristigen Einfluss auf die hippocampale Plastizität im Alter haben. Deshalb ist es von Bedeutung, die Beziehung zwischen SN/VTA Integrität, BMI, Mobilität und Neuheitsverarbeitung auf das Gedächtnis und den longitudinalen Verlauf altersbedingter Veränderungen deklarativer Gedächtnisprozesse zu verstehen.

Diese Zusammenhänge führten zur Entwicklung des „*NOvelty-related Motivation of Anticipation and exploration by Dopamine*“ (*NOMAD*)-*Models* (Abbildung 24) (Duzel et al., 2009a). Dieses Modell greift die o.g. Beziehungen zwischen Neuheit, Dopamin, Langzeitgedächtnis, Plastizität, Motivation (Bereitstellung von Energiereserven für zukünftige Handlungen) und Altern auf.

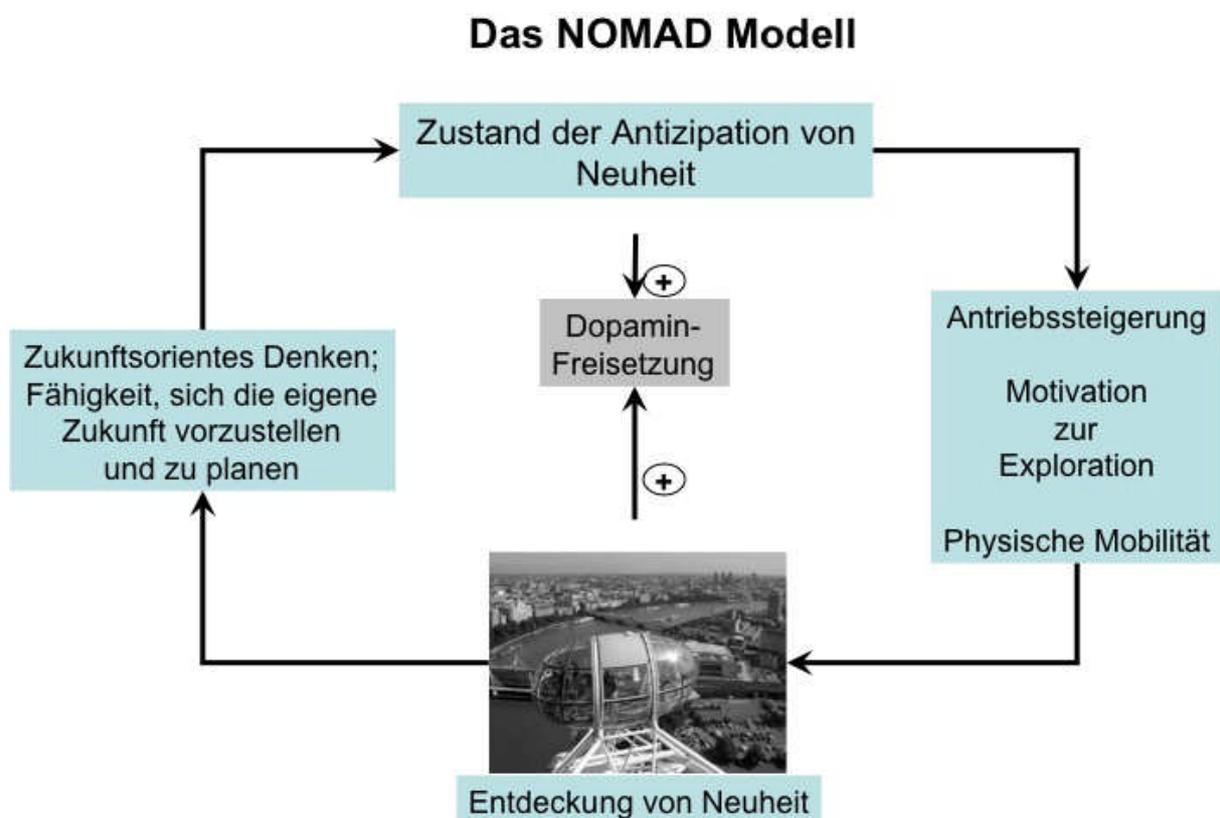


Abbildung 24: Das „NOvelty-related Motivation of Anticipation and exploration by Dopamine“ (NOMAD)–Modell (Duzel, 2009)

In dem Modell spielt die Dopaminfreisetzung durch Neuheit eine zentrale Rolle um die Exploration einer neuen Umgebung anzuregen. Ähnlich motivierend ist die Antizipation von Neuheit. Tatsächlich konnte kürzlich gezeigt werden, dass symbolische Stimuli die das Erscheinen neuer Bilder vorhersagen die SN/VTA und den Hippokampus genauso aktivieren wie neue Stimuli selbst (Wittmann et al., 2008). Diese Beobachtung legt nahe, dass die explorations-anregenden und motivierenden Effekte von Neuheit auch dann aktiviert werden, wenn eine mögliche Exposition zu Neuheit antizipiert wird. Diese Antizipation von Neuheit wiederum erfordert die Fähigkeit, zukunftsorientiert zu denken und sich dementsprechend das eigene zukünftige explorative Verhalten vorzustellen. Dies ist eine wichtige Voraussetzung, um sich z.B. zur Erkundung einer neuen Stadt oder zum Besuch eines neuen Theaterstücks zu motivieren.

Das NOMAD Model soll dabei helfen, neue Methoden auf dem Wege zur trainingsinduzierten Neuroplastizität zu erschließen. Unsere Daten deuten daraufhin, dass auch der SOC-Prädiktionwert in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen könnte. Diese Fähigkeit zur Prädiktion könnte über die strukturelle Beziehung zum PCC die Antizipation und Zukunftsplanung explorativen Verhaltens beeinflussen. Andere Persönlichkeitsfaktoren, wie die „neuheits-suchende“ Persönlichkeit (erfasst durch: „Temperament Character Inventar“ (TCI)), könnten in diesem Modell ebenso eine Rolle spielen. Auf diesem Wege sind auch multimodale Studien, die strukturelles und funktionelles MRT mit vivo Bildgebung von dopaminergem Neurotransmission (z.B. mit Hilfe von Positron-Emissions-Tomographie (Duzel et al., 2009b; Schott et al., 2008) und mit Trainingsprogrammen, die physische Aktivität und Neuheitsexploration kombinieren, ein vielversprechender Weg.

LITERATURVERZEICHNIS

- Abbott, R.D., White, L.R., Ross, G.W., Masaki, K.H., Curb, J.D., and Petrovitch, H. (2004). Walking and dementia in physically capable elderly men. *Jama* 292, 1447-1453.
- Addis, D.R., Wong, A.T., and Schacter, D.L. (2007). Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia* 45, 1363-1377.
- Addis, D.R., Wong, A.T., and Schacter, D.L. (2008). Age-related changes in the episodic simulation of future events. *Psychol Sci* 19, 33-41.
- Aine, C.J., Woodruff, C.C., Knoefel, J.E., Adair, J.C., Hudson, D., Qualls, C., Bockholt, J., Best, E., Kovacevic, S., Cobb, W., *et al.* (2006). Aging: compensation or maturation? *Neuroimage* 32, 1891-1904.
- Almeida, O.P., Norman, P., Hankey, G., Jamrozik, K., and Flicker, L. (2006). Successful mental health aging: results from a longitudinal study of older Australian men. *Am J Geriatr Psychiatry* 14, 27-35.
- Andel, R., Crowe, M., Pedersen, N.L., Fratiglioni, L., Johansson, B., and Gatz, M. (2008). Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63, 62-66.
- Antonovsky, A. (1987). *Unraveling the mystery of health*. (San Francisco: Jossey-Bass).
- Antonovsky, A. (1993). The structure and properties of the sense of coherence scale. *Soc Sci Med* 36, 725-733.
- Antonovsky, H., and Sagy, S. (1986). The development of a sense of coherence and its impact on responses to stress situations. *J Soc Psychol* 126, 213-225.
- Araki, M., McGeer, P.L., and McGeer, E.G. (1984). Retrograde HRP tracing combined with a pharmacohistochemical method for GABA transaminase for the identification of presumptive GABAergic projections to the habenula. *Brain Res* 304, 271-277.
- Armstrong, C.L., Traipe, E., Hunter, J.V., Haselgrove, J.C., Ledakis, G.E., Tallent, E.M., Shera, D., and van Buchem, M.A. (2004). Age-related, regional, hemispheric, and medial-lateral differences in myelin integrity in vivo in the normal adult brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 25, 977-984.
- Assaf, Y., Beit-Yannai, E., Shohami, E., Berman, E., and Cohen, Y. (1997). Diffusion- and T2-weighted MRI of closed-head injury in rats: a time course study and correlation with histology. *Magn Reson Imaging* 15, 77-85.
- Atance, C.M., and Jackson, L.K. (2009). The development and coherence of future-oriented behaviors during the preschool years. *J Exp Child Psychol* 102, 379-391.
- Atance, C.M., and O'Neill, D.K. (2001). Episodic future thinking. *Trends Cogn Sci* 5, 533-539.
- Atkinson, R.C. (1968). Computerized instruction and the learning process. *Am Psychol* 23, 225-239.
- Audoin, B., Davies, G.R., Finisku, L., Chard, D.T., Thompson, A.J., and Miller, D.H. (2006). Localization of grey matter atrophy in early RRMS : A longitudinal study. *J Neurol* 253, 1495-1501.

- Audoin, B., Ranjeva, J.P., Au Duong, M.V., Ibarrola, D., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Soulier, E., Viout, P., Ali-Cherif, A., Pelletier, J., and Cozzone, P.J. (2004). Voxel-based analysis of MTR images: a method to locate gray matter abnormalities in patients at the earliest stage of multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 20, 765-771.
- Auerbach, J.M., and Segal, M. (1994). A novel cholinergic induction of long-term potentiation in rat hippocampus. *J Neurophysiol* 72, 2034-2040.
- Bach, M.E., Barad, M., Son, H., Zhuo, M., Lu, Y.F., Shih, R., Mansuy, I., Hawkins, R.D., and Kandel, E.R. (1999). Age-related defects in spatial memory are correlated with defects in the late phase of hippocampal long-term potentiation in vitro and are attenuated by drugs that enhance the cAMP signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 5280-5285.
- Backman, L., Ginovart, N., Dixon, A.R., Wahlin, T.B.R., Wahlin, S.A., Halldin, C., and Farde, L. (2000). Age-Related Cognitive Deficits Mediated by Changes in the Striatal Dopamine System. *Am J Psychiatry* 157, 635-637.
- Backman, L., Nyberg, L., Lindenberger, U., Li, S.C., and Farde, L. (2006). The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects. *Neurosci Biobehav Rev* 30, 791-807.
- Baddeley, A. (1994). The magical number seven: still magic after all these years? *Psychol Rev* 101, 353-356.
- Baddeley, A., Cocchini, G., Della Sala, S., Logie, R.H., and Spinnler, H. (1999). Working memory and vigilance: evidence from normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 41, 87-108.
- Baddeley, A., and Della Sala, S. (1996). Working memory and executive control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351, 1397-1403; discussion 1403-1394.
- Baddeley, A., Logie, R., Bressi, S., Della Sala, S., and Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. *Q J Exp Psychol [A]* 38, 603-618.
- Baddeley, A.D., Hitch, G.J., and Bower, G.H. (1974). *The Psychology of Learning and Motivation*. Academic Press
- Balota, A.D., Dolan, P.O., and Duchek, J.M. (2000). Memory Changes in healthy older adults. In *The Oxford Handbook of Memory*, E.T.a.F.I.M. Craik, ed. (Oxford: Oxford University Press).
- Baltes PB, B.M. (1993). Psychological perspectives on successful aging: the model of selective optimization with compensation. In *Successful Aging: Perspectives From the Behavioral Sciences.*, B.M. Baltes PB, ed. (New York: Cambridge University Press), pp. 1-27.
- Baltes, P.B., and Mayer, K.U. (1999). *The Berlin Aging Study: Aging from 70 to 100* (New York: Cambridge University Press).
- Barker, A., Jones, R., and Jennison, C. (1995). A prevalence study of age-associated memory impairment. *Br J Psychiatry* 167, 642-648.
- Barnes, L.L., Mendes de Leon, C.F., Wilson, R.S., Bienias, J.L., and Evans, D.A. (2004). Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. *Neurology* 63, 2322-2326.
- Bartzokis, G. (2004). Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 25, 5-18; author reply 49-62.
- Bartzokis, G., Sultzer, D., Lu, P.H., Nuechterlein, K.H., Mintz, J., and Cummings, J.L. (2004). Heterogeneous age-related breakdown of white matter structural integrity: implications for cortical "disconnection" in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 25, 843-851.

- Benedetti, B., Charil, A., Rovaris, M., Judica, E., Valsasina, P., Sormani, M.P., and Filippi, M. (2006). Influence of aging on brain gray and white matter changes assessed by conventional, MT, and DT MRI. *Neurology* *66*, 535-539.
- Bennett, D.A., Schneider, J.A., Tang, Y., Arnold, S.E., and Wilson, R.S. (2006). The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet neurology* *5*, 406-412.
- Berger-Sweeney, J., Heckers, S., Mesulam, M.M., Wiley, R.G., Lappi, D.A., and Sharma, M. (1994). Differential effects on spatial navigation of immunotoxin-induced cholinergic lesions of the medial septal area and nucleus basalis magnocellularis. *J Neurosci* *14*, 4507-4519.
- Berridge, K.C. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiol Behav* *81*, 179-209.
- Blumenthal, J.A., Emery, C.F., Madden, D.J., Schniebolk, S., Walsh-Riddle, M., George, L.K., McKee, D.C., Higginbotham, M.B., Cobb, F.R., and Coleman, R.E. (1991). Long-term effects of exercise on psychological functioning in older men and women. *J Gerontol* *46*, P352-361.
- Bodammer, N., Kaufmann, J., Kanowski, M., and Tempelmann, C. (2004). Eddy current correction in diffusion-weighted imaging using pairs of images acquired with opposite diffusion gradient polarity. *Magn Reson Med* *51*, 188-193.
- Bourgeois, J.P., Goldman-Rakic, P.S., and Rakic, P. (1994). Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. *Cereb Cortex* *4*, 78-96.
- Brandtstadter, J., and Renner, G. (1990). Tenacious goal pursuit and flexible goal adjustment: explication and age-related analysis of assimilative and accommodative strategies of coping. *Psychol Aging* *5*, 58-67.
- Brayne, C. (2007). The elephant in the room - healthy brains in later life, epidemiology and public health. *Nature reviews* *8*, 233-239.
- Brickenkamp, R. (1978). Test d2. Aufmerksamkeitsbelastungstest. Handanweisung. (Göttingen: Hogrefe).
- Briones, T.L., Klintsova, A.Y., and Greenough, W.T. (2004). Stability of synaptic plasticity in the adult rat visual cortex induced by complex environment exposure. *Brain Res* *1018*, 130-135.
- Broe, G.A., Creasey, H., Jorm, A.F., Bennett, H.P., Casey, B., Waite, L.M., Grayson, D.A., and Cullen, J. (1998). Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption. *Aust N Z J Public Health* *22*, 621-623.
- Brown, J., Cooper-Kuhn, C.M., Kempermann, G., Van Praag, H., Winkler, J., Gage, F.H., and Kuhn, H.G. (2003). Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *The European journal of neuroscience* *17*, 2042-2046.
- Brubacher, D., Monsch, A.U., and Stahelin, H.B. (2004). Weight change and cognitive performance. *Int J Obes Relat Metab Disord* *28*, 1163-1167.
- Bryan, J., and Luszcz, M.A. (2000). Measures of fluency as predictors of incidental memory among older adults. *Psychol Aging* *15*, 483-489.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., and Schacter, D.L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* *1124*, 1-38.

- Bunzeck, N., and Duzel, E. (2006). Absolute coding of stimulus novelty in the human substantia nigra/VTA. *Neuron* *51*, 369-379.
- Bunzeck, N., Schutze, H., and Duzel, E. (2006). Category-specific organization of prefrontal response-facilitation during priming. *Neuropsychologia* *44*, 1765-1776.
- Bunzeck, N., Schutze, H., Stallforth, S., Kaufmann, J., Duzel, S., Heinze, H.J., and Duzel, E. (2007a). Mesolimbic Novelty Processing in Older Adults. *Cereb Cortex*.
- Bunzeck, N., Schutze, H., Stallforth, S., Kaufmann, J., Duzel, S., Heinze, H.J., and Duzel, E. (2007b). Mesolimbic novelty processing in older adults. *Cereb Cortex* *17*, 2940-2948.
- Cabeza, R., Anderson, N.D., Houle, S., Mangels, J.A., and Nyberg, L. (2000). Age-related differences in neural activity during item and temporal-order memory retrieval: a positron emission tomography study. *J Cogn Neurosci* *12*, 197-206.
- Cabeza, R., Anderson, N.D., Locantore, J.K., and McIntosh, A.R. (2002). Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage* *17*, 1394-1402.
- Castner, S.A., and Goldman-Rakic, P.S. (2004). Enhancement of working memory in aged monkeys by a sensitizing regimen of dopamine D1 receptor stimulation. *J Neurosci* *24*, 1446-1450.
- Christensen, H., Batterham, P.J., Mackinnon, A.J., Anstey, K.J., Wen, W., and Sachdev, P.S. (2009). Education, atrophy, and cognitive change in an epidemiological sample in early old age. *Am J Geriatr Psychiatry* *17*, 218-226.
- Chrobak, J.J., and Napier, T.C. (1993). Opioid and GABA modulation of accumbens-evoked ventral pallidal activity. *J Neural Transm Gen Sect* *93*, 123-143.
- Chudasama, Y., Dalley, J.W., Nathwani, F., Bouger, P., and Robbins, T.W. (2004). Cholinergic modulation of visual attention and working memory: dissociable effects of basal forebrain 192-IgG-saporin lesions and intraprefrontal infusions of scopolamine. *Learn Mem* *11*, 78-86.
- Chugani, H.T., Phelps, M.E., and Mazziotta, J.C. (1987). Positron emission tomography study of human brain functional development. *Annals of neurology* *22*, 487-497.
- Colcombe, S.J., Erickson, K.I., Raz, N., Webb, A.G., Cohen, N.J., McAuley, E., and Kramer, A.F. (2003). Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences* *58A*, 176-180.
- Cortes, R., Gueye, B., Pazos, A., Probst, A., and Palacios, J.M. (1989). Dopamine receptors in human brain: autoradiographic distribution of D1 sites. *Neuroscience* *28*, 263-273.
- Costa, D.A., Cracchiolo, J.R., Bachstetter, A.D., Hughes, T.F., Bales, K.R., Paul, S.M., Mervis, R.F., Arendash, G.W., and Potter, H. (2007). Enrichment improves cognition in AD mice by amyloid-related and unrelated mechanisms. *Neurobiology of aging* *28*, 831-844.
- Cotman, C.W., and Berchtold, N.C. (2007). Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models. *Alzheimers Dement* *3*, S30-37.
- Cotman, C.W., Berchtold, N.C., and Christie, L.A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in neurosciences* *30*, 464-472.
- Cournot, M., Marquie, J.C., Ansiau, D., Martinaud, C., Fonds, H., Ferrieres, J., and Ruidavets, J.B. (2006). Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology* *67*, 1208-1214.
- Cracchiolo, J.R., Mori, T., Nazian, S.J., Tan, J., Potter, H., and Arendash, G.W. (2007). Enhanced cognitive activity--over and above social or physical activity--is required to protect

- Alzheimer's mice against cognitive impairment, reduce Abeta deposition, and increase synaptic immunoreactivity. *Neurobiol Learn Mem* 88, 277-294.
- Craik, F.I. (1971). Age differences in recognition memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 23, 316-323.
- Craik, F.I. (2006). Brain-behavior relations across the lifespan: a commentary. *Neurosci Biobehav Rev* 30, 885-892.
- Craik, F.I., Byrd, M., and Swanson, J.M. (1987). Patterns of memory loss in three elderly samples. *Psychology and aging* 2, 79-86.
- Craik, F.I.M. (1994). Memory changes in normal aging. *Current Directions in Psychological Science* 3, 155-158.
- Crook, T., Bartus, R.T., and Ferris, S.H. (1986). Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol Rev* 2, 261-276.
- Curtis, C.E., and D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci* 7, 415-423.
- D'Esposito, M., Postle, B.R., Jonides, J., and Smith, E.E. (1999). The neural substrate and temporal dynamics of interference effects in working memory as revealed by event-related functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 7514-7519.
- Damasio, A.R., Tranel, D., and Damasio, H.C. (1991). *Somatic markers and the guidance of behavior: theory and preliminary testing* (New York: Oxford University Press).
- Davis, K.L., Mohs, R.C., Marin, D., Purohit, D.P., Perl, D.P., Lantz, M., Austin, G., and Haroutunian, V. (1999). Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *Jama* 281, 1401-1406.
- Deary, I.J., Bastin, M.E., Pattie, A., Clayden, J.D., Whalley, L.J., Starr, J.M., and Wardlaw, J.M. (2006). White matter integrity and cognition in childhood and old age. *Neurology* 66, 505-512.
- DeKosky, S.T., Ikonomic, M.D., Styren, S.D., Beckett, L., Wisniewski, S., Bennett, D.A., Cochran, E.J., Kordower, J.H., and Mufson, E.J. (2002). Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Annals of neurology* 51, 145-155.
- Delis, D., Kramer, J., Kaplan, E., and Ober, B. (1987). *California Verbal Learning Test: adult version*. (San Antonio, TX: The Psychological Corporation).
- Dik, M., Deeg, D.J., Visser, M., and Jonker, C. (2003). Early life physical activity and cognition at old age. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 25, 643-653.
- Dilling, H., and Dittmann, V. (1990). [Psychiatric diagnosis following the 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD-10)]. *Nervenarzt* 61, 259-270.
- Dixon, R.A., de Frias, C.M., and Baeckman, L. (2001). Characteristics of self-reported memory compensation in older adults. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 23, 630-661.
- Dormont, J.F., Conde, H., and Farin, D. (1998). The role of the pedunculopontine tegmental nucleus in relation to conditioned motor performance in the cat. I. Context-dependent and reinforcement-related single unit activity. *Exp Brain Res* 121, 401-410.
- Drachman, D.A., and Leavitt, J. (1974). Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging? *Arch Neurol* 30, 113-121.

- Durston, S., and Casey, B.J. (2006). What have we learned about cognitive development from neuroimaging? *Neuropsychologia* *44*, 2149-2157.
- Dustman, R.E., Ruhling, R.O., Russell, E.M., Shearer, D.E., Bonekat, H.W., Shigeoka, J.W., Wood, J.S., and Bradford, D.C. (1984). Aerobic exercise training and improved neuropsychological function of older individuals. *Neurobiology of aging* *5*, 35-42.
- Duzel, E., Bunzeck, N., Guitart Masip, M., and Duzel, S. (2009a). NOvelty-related Motivation of Anticipation and exploration by Dopamine (NOMAD): Implications for healthy aging. *Neuroscience and biobehavioral reviews*.
- Duzel, E., Bunzeck, N., Guitart-Masip, M., Wittmann, B., Schott, B.H., and Tobler, P.N. (2009b). Functional imaging of the human dopaminergic midbrain. *Trends Neurosci* *32*, 321-328.
- Duzel, E., Vargha-Khadem, F., Heinze, H.J., and Mishkin, M. (2001). Brain activity evidence for recognition without recollection after early hippocampal damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* *98*, 8101-8106.
- Duzel, S., Munte, T.F., Lindenberger, U., Bunzeck, N., Schutze, H., Heinze, H.J., and Duzel, E. (2010). Basal forebrain integrity and cognitive memory profile in healthy aging. *Brain Res* *1308*, 124-136.
- Duzel, S., Schutze, H., Stallforth, S., Kaufmann, J., Bodammer, N., Bunzeck, N., Munte, T.F., Lindenberger, U., Heinze, H.J., and Duzel, E. (2008). A close relationship between verbal memory and SN/VTa integrity in young and older adults. *Neuropsychologia* *46*, 3042-3052.
- Eckert, T., Sailer, M., Kaufmann, J., Schrader, C., Peschel, T., Bodammer, N., Heinze, H.J., and Schoenfeld, M.A. (2004). Differentiation of idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and healthy controls using magnetization transfer imaging. *Neuroimage* *21*, 229-235.
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* *1*, 41-50.
- Eichenbaum, H. (2001). The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behav Brain Res* *127*, 199-207.
- Erickson, C.A., and Barnes, C.A. (2003). The neurobiology of memory changes in normal aging. *Exp Gerontol* *38*, 61-69.
- Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (1997). Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol* *48*, 649-684.
- Fallon, J.H., Riley, J.N., and Moore, R.Y. (1978). Substantia nigra dopamine neurons: separate populations project to neostriatum and allocortex. *Neurosci Lett* *7*, 157-162.
- Fasano, M., Bergamasco, B., and Lopiano, L. (2006). Modifications of the iron-neuromelanin system in Parkinson's disease. *J Neurochem* *96*, 909-916.
- Fazekas, F., Ropele, S., Enzinger, C., Gorani, F., Seewann, A., Petrovic, K., and Schmidt, R. (2005). MRI of white matter hyperintensities. *Brain* *128*, 2926-2932.
- Fearnley, J.M., and Lees, A.J. (1991a). Ageing and parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* *114*, 2283-2301.
- Fearnley, J.M., and Lees, A.J. (1991b). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* *114* (Pt 5), 2283-2301.
- Fernando, K.T., Tozer, D.J., Miszkiel, K.A., Gordon, R.M., Swanton, J.K., Dalton, C.M., Barker, G.J., Plant, G.T., Thompson, A.J., and Miller, D.H. (2005). Magnetization transfer

- histograms in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 128, 2911-2925.
- Fillit, H.M., Butler, R.N., O'Connell, A.W., Albert, M.S., Birren, J.E., Cotman, C.W., Greenough, W.T., Gold, P.E., Kramer, A.F., Kuller, L.H., *et al.* (2002). Achieving and maintaining cognitive vitality with aging. *Mayo Clin Proc* 77, 681-696.
- Fletcher, P.C., and Henson, R.N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 124, 849-881.
- Floel, A., Witte, A.V., Lohmann, H., Wersching, H., Ringelstein, E.B., Berger, K., and Knecht, S. (2008). Lifestyle and memory in the elderly. *Neuroepidemiology* 31, 39-47.
- Floresco, S.B., Todd, C.L., and Grace, A.A. (2001). Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J Neurosci* 21, 4915-4922.
- Folstein, M.F., Robins, L.N., and Helzer, J.E. (1983). The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry* 40, 812.
- Fratiglioni, L., Wang, H.X., Ericsson, K., Maytan, M., and Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 355, 1315-1319.
- Freund, A.M., and Baltes, P.B. (1998). Selection, optimization, and compensation as strategies of life management: correlations with subjective indicators of successful aging. *Psychol Aging* 13, 531-543.
- Freundlieb, N., Francois, C., Tande, D., Oertel, W.H., Hirsch, E.C., and Hoglinger, G.U. (2006). Dopaminergic substantia nigra neurons project topographically organized to the subventricular zone and stimulate precursor cell proliferation in aged primates. *J Neurosci* 26, 2321-2325.
- Frey, U., and Morris, R.G. (1998). Synaptic tagging: implications for late maintenance of hippocampal long-term potentiation. *Trends Neurosci* 21, 181-188.
- Fritsch, T., Smyth, K.A., Debanne, S.M., Petot, G.J., and Friedland, R.P. (2005). Participation in novelty-seeking leisure activities and Alzheimer's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 18, 134-141.
- Fuster, J.M. (1989). *The prefrontal cortex* (New York: Raven Press).
- Gasbarri, A., Sulli, A., Innocenzi, R., Pacitti, C., and Brioni, J.D. (1996). Spatial memory impairment induced by lesion of the mesohippocampal dopaminergic system in the rat. *Neuroscience* 74, 1037-1044.
- Gasbarri, A., Sulli, A., and Packard, M.G. (1997). The dopaminergic mesencephalic projections to the hippocampal formation in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 21, 1-22.
- Gathercole, S.E., and Baddeley, A.D. (1997). Sense and sensitivity in phonological memory and vocabulary development: a reply to Bowey (1996). *J Exp Child Psychol* 67, 290-294; discussion 295-301.
- Gathercole, S.E., Willis, C.S., Baddeley, A.D., and Emslie, H. (1994). The Children's Test of Nonword Repetition: a test of phonological working memory. *Memory* 2, 103-127.
- Ge, Y., Grossman, R.I., Udupa, J.K., Babb, J.S., Mannon, L.J., and McGowan, J.C. (2002). Magnetization transfer ratio histogram analysis of normal-appearing gray matter and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *J Comput Assist Tomogr* 26, 62-68.

- Geisler, S., and Zahm, D.S. (2005). Afferents of the ventral tegmental area in the rat-anatomical substratum for integrative functions. *J Comp Neurol* *490*, 270-294.
- Geula, C., and Mesulam, M.-M. (1999). Cholinergic systems in Alzheimer's disease. In *Alzheimer disease*, R.D. Terry, R. Katzman, K. Bick, and S. Sisodia, eds. (Philadelphia: Lippincott), pp. 269–292.
- Gilmor, M.L., Erickson, J.D., Varoqui, H., Hersh, L.B., Bennett, D.A., Cochran, E.J., Mufson, E.J., and Levey, A.I. (1999). Preservation of nucleus basalis neurons containing choline acetyltransferase and the vesicular acetylcholine transporter in the elderly with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* *411*, 693-704.
- Glisky, E.L., Polster, M.R., and Routhieaux, B.C. (1995). Double dissociation between item and source memory. *Neuropsychology*, 229–235.
- Glisky, E.L., Rubin, S.R., and Davidson, P.S.R. (2001). Source Memory in Older Adults: An Encoding or Retrieval Problem? *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* *27*, 1131-1146.
- Goldman-Rakic, P.S., and Brown, R.M. (1981). Regional changes of monoamines in cerebral cortex and subcortical structures of aging rhesus monkeys. *Neuroscience* *6*, 177-187.
- Gordon, B.A., Rykhlevskaia, E.I., Brumback, C.R., Lee, Y., Elavsky, S., Konopack, J.F., McAuley, E., Kramer, A.F., Colcombe, S., Gratton, G., and Fabiani, M. (2008). Neuroanatomical correlates of aging, cardiopulmonary fitness level, and education. *Psychophysiology* *45*, 825-838.
- Gould, E. (2007). How widespread is adult neurogenesis in mammals? *Nat Rev Neurosci* *8*, 481-488.
- Grace, A.A., Floresco, S.B., Goto, Y., and Lodge, D.J. (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci* *30*, 220-227.
- Grady, C.L., and Craik, F.I. (2000). Changes in memory processing with age. *Curr Opin Neurobiol* *10*, 224-231.
- Greene, J.D., Sommerville, R.B., Nystrom, L.E., Darley, J.M., and Cohen, J.D. (2001). An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment. *Science* *293*, 2105-2108.
- Gregoire, J., and Van der Linden, M. (1997). Effects of age on forward and backward digit spans. *Aging Neuropsychol. Cogn.* *4*, 140–149.
- Gunning-Dixon, F.M., Head, D., McQuain, J., Acker, J.D., and Raz, N. (1998). Differential aging of the human striatum: a prospective MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* *19*, 1501-1507.
- Gunning-Dixon, F.M., and Raz, N. (2000). The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology* *14*, 224-232.
- Guttmann, C.R., Jolesz, F.A., Kikinis, R., Killiany, R.J., Moss, M.B., Sandor, T., and Albert, M.S. (1998). White matter changes with normal aging. *Neurology* *50*, 972-978.
- Habib, R., Nyberg, L., and Nilsson, L.G. (2007). Cognitive and non-cognitive factors contributing to the longitudinal identification of successful older adults in the betula study. *Neuropsychology, development, and cognition* *14*, 257-273.
- Hanninen, T., Hallikainen, M., Tuomainen, S., Vanhanen, M., and Soininen, H. (2002). Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand* *106*, 148-154.

- Hanyu, H., Asano, T., Iwamoto, T., Takasaki, M., Shindo, H., and Abe, K. (2000). Magnetization transfer measurements of the hippocampus in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other types of dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 21, 1235-1242.
- Hanyu, H., Asano, T., Kogure, D., Sakurai, H., Iwamoto, T., and Takasaki, M. (2000). Relation between hippocampal damage and cerebral cortical function in Alzheimer's disease. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 37, 921-927.
- Hanyu, H., Shimizu, S., Tanaka, Y., Kanetaka, H., Iwamoto, T., and Abe, K. (2005). Differences in magnetization transfer ratios of the hippocampus between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 380, 166-169.
- Hasselmo, M.E. (1995). Neuromodulation and cortical function: modeling the physiological basis of behavior. *Behav Brain Res* 67, 1-27.
- Haug, H., and Eggers, R. (1991). Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging. *Neurobiol. Aging* 12, 336-338.
- Hawkins, H.L., Kramer, A.F., and Capaldi, D. (1992). Aging, exercise, and attention. *Psychology and aging* 7, 643-653.
- Head, D., Buckner, R.L., Shimony, J.S., Williams, L.E., Akbudak, E., Conturo, T.E., McAvoy, M., Morris, J.C., and Snyder, A.Z. (2004). Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb Cortex* 14, 410-423.
- Hedden, T., and Gabrieli, J.D. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 5, 87-96.
- Hedden, T., Lautenschlager, G., and Park, D.C. (2005). Contributions of processing ability and knowledge to verbal memory tasks across the adult life-span. *Q J Exp Psychol A* 58, 169-190.
- Hensch, T.K. (2004). Critical period regulation. *Annu Rev Neurosci* 27, 549-579.
- Hill, R.D., Storandt, M., and Malley, M. (1993). The impact of long-term exercise training on psychological function in older adults. *J Gerontol* 48, P12-17.
- Hiller, W. (1997). Die Freiburger Beschwerdenliste (FBL), Form FBL-G und revidierte Form FBL-R. *Zeitschrift für klinische Psychologie und Psychotherapie* 26, 309-311.
- Hillman, C.H., Erickson, K.I., and Kramer, A.F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature reviews* 9, 58-65.
- Holtzman, R.E., Rebok, G.W., Saczynski, J.S., Kouzis, A.C., Wilcox Doyle, K., and Eaton, W.W. (2004). Social network characteristics and cognition in middle-aged and older adults. *The journals of gerontology* 59, P278-284.
- Hu, F.B., Manson, J.E., Stampfer, M.J., Colditz, G., Liu, S., Solomon, C.G., and Willett, W.C. (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 345, 790-797.
- Hulse, G.K., Lautenschlager, N.T., Tait, R.J., and Almeida, O.P. (2005). Dementia associated with alcohol and other drug use. *International psychogeriatrics / IPA* 17 Suppl 1, S109-127.
- Huttenlocher, P.R., and Dabholkar, A.S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 387, 167-178.
- Hyman, S.E., Malenka, R.C., and Nestler, E.J. (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 29, 565-598.

- Iannucci, G., Tortorella, C., Rovaris, M., Sormani, M.P., Comi, G., and Filippi, M. (2000). Prognostic value of MR and magnetization transfer imaging findings in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis at presentation. *AJNR Am J Neuroradiol* 21, 1034-1038.
- Ihalainen, J.A., Riekkinen, P., Jr., and Feenstra, M.G. (1999). Comparison of dopamine and noradrenaline release in mouse prefrontal cortex, striatum and hippocampus using microdialysis. *Neurosci Lett* 277, 71-74.
- Janke, W., Erdmann, G., and Kallus, K.W. (2002). Stressverarbeitungsfragebogen (SVF mit SVF 120 und SVF 78) (Göttingen: Hogrefe).
- Jorm, A.F., Rodgers, B., Henderson, A.S., Korten, A.E., Jacomb, P.A., Christensen, H., and Mackinnon, A. (1998). Occupation type as a predictor of cognitive decline and dementia in old age. *Age and ageing* 27, 477-483.
- Kakade, S., and Dayan, P. (2002). Dopamine: generalization and bonuses. *Neural Netw* 15, 549-559.
- Karp, A., Paillard-Borg, S., Wang, H.X., Silverstein, M., Winblad, B., and Fratiglioni, L. (2006). Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 21, 65-73.
- Keane, M.M., Gabrieli, J.D., Mapstone, H.C., Johnson, K.A., and Corkin, S. (1995). Double dissociation of memory capacities after bilateral occipital-lobe or medial temporal-lobe lesions. *Brain* 118, 1129-1148.
- Kempermann, G., Kuhn, H.G., and Gage, F.H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386, 493-495.
- Kivipelto, M., Rovio, S., Ngandu, T., Kareholt, I., Eskelinen, M., Winblad, B., Hachinski, V., Cedazo-Minguez, A., Soininen, H., Tuomilehto, J., and Nissinen, A. (2008). Apolipoprotein E epsilon4 magnifies lifestyle risks for dementia: a population-based study. *Journal of cellular and molecular medicine* 12, 2762-2771.
- Koivisto, K., Reinikainen, K.J., Hanninen, T., Vanhanen, M., Helkala, E.L., Mykkanen, L., Laakso, M., Pyorala, K., and Riekkinen, P.J., Sr. (1995). Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. *Neurology* 45, 741-747.
- Kral, V.A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 86, 257-260.
- Kramer, A.F., Erickson, K.I., and Colcombe, S.J. (2006). Exercise, cognition, and the aging brain. *J Appl Physiol* 101, 1237-1242.
- Kramer, A.F., Hahn, S., Cohen, N.J., Banich, M.T., McAuley, E., Harrison, C.R., Chason, J., Vakil, E., Bardell, L., Boileau, R.A., and Colcombe, A. (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature* 400, 418-419.
- Kray, J., and Lindenberger, U. (2000). Adult age differences in task switching. *Psychol Aging* 15, 126-147.
- Kumaran, D., and Duzel, E. (2008). The hippocampus and dopaminergic midbrain: old couple, new insights. *Neuron* 60, 197-200.
- Kupferman, I., and Kandel, E.R. (1995). Lernen und Gedächtnis. In *Neurowissenschaften: Eine Einführung*, E.R. Kandel, J.H. Schwartz, and T.M. Jessel, eds. (Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum, Akademischer Verlag).
- Kurth, T., Moore, S.C., Gaziano, J.M., Kase, C.S., Stampfer, M.J., Berger, K., and Buring, J.E. (2006). Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 166, 1403-1409.

- Kwan, C.M., Love, G.D., Ryff, C.D., and Essex, M.J. (2003). The role of self-enhancing evaluations in a successful life transition. *Psychol Aging* 18, 3-12.
- Lakka, T.A., and Bouchard, C. (2004). Genetics, physical activity, fitness and health: what does the future hold? *J R Soc Promot Health* 124, 14-15.
- Larson, E.B., Wang, L., Bowen, J.D., McCormick, W.C., Teri, L., Crane, P., and Kukull, W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 144, 73-81.
- Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J., MacPherson, K., and Rockwood, K. (2001). Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Archives of neurology* 58, 498-504.
- Legault, M., Rompre, P.P., and Wise, R.A. (2000). Chemical stimulation of the ventral hippocampus elevates nucleus accumbens dopamine by activating dopaminergic neurons of the ventral tegmental area. *J Neurosci* 20, 1635-1642.
- Lehrl, S. (2005). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B*. 5. Aufl. (Balingen: Spitta Verlag).
- Lemon, N., and Manahan-Vaughan, D. (2006). Dopamine D1/D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci* 26, 7723-7729.
- Li, S., Cullen, W.K., Anwyl, R., and Rowan, M.J. (2003). Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nat Neurosci* 6, 526-531.
- Lindenberger, U., and Baltes, P.B. (1997). Intellectual functioning in old and very old age: cross-sectional results from the Berlin Aging Study. *Psychol Aging* 12, 410-432.
- Lindenberger, U., Marsiske, M., and Baltes, P.B. (2000). Memorizing while walking: increase in dual-task costs from young adulthood to old age. *Psychol Aging* 15, 417-436.
- Lisman, J.E., and Grace, A.A. (2005). The Hippocampal-VTA Loop: Controlling the Entry of Information into Long-Term Memory. *Neuron* 46, 703-713.
- Lisman, J.E., and Otmakhova, N.A. (2001). Storage, recall, and novelty detection of sequences by the hippocampus: elaborating on the SOCRATIC model to account for normal and aberrant effects of dopamine. *Hippocampus* 11, 551-568.
- Liu, X., Erikson, C., and Brun, A. (1996). Cortical synaptic changes and gliosis in normal aging, Alzheimer's disease and frontal lobe degeneration. *Dementia* 7, 128-134.
- Lopez, O.L., Jagust, W.J., DeKosky, S.T., Becker, J.T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., Breitner, J., Lyketsos, C., Jones, B., Kawas, C., *et al.* (2003). Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol* 60, 1385-1389.
- Lovden, M., Ghisletta, P., and Lindenberger, U. (2005). Social participation attenuates decline in perceptual speed in old and very old age. *Psychol Aging* 20, 423-434.
- Lytle, M.E., Vander Bilt, J., Pandav, R.S., Dodge, H.H., and Ganguli, M. (2004). Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer disease and associated disorders* 18, 57-64.
- Madden, D.J., Blumenthal, J.A., Allen, P.A., and Emery, C.F. (1989). Improving aerobic capacity in healthy older adults does not necessarily lead to improved cognitive performance. *Psychology and aging* 4, 307-320.

- Markowitsch, H.J. (1997). The functional neuroanatomy of episodic memory retrieval. *Trends Neurosci* 20, 557-558.
- Markowitsch, H.J., Calabrese, P., Neufeld, H., Gehlen, W., and Durwen, H.F. (1999). Retrograde amnesia for world knowledge and preserved memory for autobiographic events. A case report. *Cortex* 35, 243-252.
- Markowitsch, H.J., and Pritzel, M. (1978). The insular region: Part of the prefrontal cortex? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2, 271-276.
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houde, O., Crivello, F., Joliot, M., Petit, L., and Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull* 54, 287-298.
- McGaugh, J.L., Cahill, L., and Roozendaal, B. (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 13508-13514.
- McHaffie, J.G., Jiang, H., May, P.J., Coizet, V., Overton, P.G., Stein, B.E., and Redgrave, P. (2006). A direct projection from superior colliculus to substantia nigra pars compacta in the cat. *Neuroscience* 138, 221-234.
- Mesulam, M.M. (1986a). Alzheimer plaques and cortical cholinergic innervation. *Neuroscience* 17, 275-276.
- Mesulam, M.M. (1986b). Frontal cortex and behavior. *Annals of neurology* 19, 320-325.
- Mesulam, M.M. (1990). Human brain cholinergic pathways. *Prog Brain Res* 84, 231-241.
- Mesulam, M.M. (2004a). The cholinergic innervation of the human cerebral cortex. *Prog Brain Res* 145, 67-78.
- Mesulam, M.M. (2004b). The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? *Learn Mem* 11, 43-49.
- Mesulam, M.M., Geula, C., Bothwell, M.A., and Hersh, L.B. (1989). Human reticular formation: cholinergic neurons of the pedunculo-pontine and laterodorsal tegmental nuclei and some cytochemical comparisons to forebrain cholinergic neurons. *J Comp Neurol* 283, 611-633.
- Mesulam, M.M., Mufson, E.J., Levey, A.I., and Wainer, B.H. (1984). Atlas of cholinergic neurons in the forebrain and upper brainstem of the macaque based on monoclonal choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. *Neuroscience* 12, 669-686.
- Mesulam, M.M., Shaw, P., Mash, D., and Weintraub, S. (2004). Cholinergic nucleus basalis tauopathy emerges early in the aging-MCI-AD continuum. *Annals of neurology* 55, 815-828.
- Metzler-Baddeley, C. (2007). A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 43, 583-600.
- Milgram, N.W., Siwak-Tapp, C.T., Araujo, J., and Head, E. (2006). Neuroprotective effects of cognitive enrichment. *Ageing research reviews* 5, 354-369.
- Miller, G. (1956). The Magical Number Seven, Plus or Minus Two: Some Limits on Our Capacity for Processing Information., Vol 63.
- Milner, B., Petrides, M., and Smith, M.L. (1985). Frontal lobes and the temporal organization of memory. *Hum Neurobiol* 4, 137-142.
- Mishkin, M., Suzuki, W.A., Gadian, D.G., and Vargha-Khadem, F. (1997). Hierarchical organization of cognitive memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352, 1461-1467.

- Mishkin, M., Vargha-Khadem, F., and Gadian, D.G. (1998). Amnesia and the organization of the hippocampal system. *Hippocampus* *8*, 212-216.
- Morris, R.G., and Baddeley, A.D. (1988). Primary and working memory functioning in Alzheimer-type dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* *10*, 279-296.
- Moscovitch, M., and Winocur, G. (1995). Frontal lobes, memory, and aging. In *Structure and functions of the human prefrontal cortex*. Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 769., K.J.H.F.B. Jordan Grafman, ed. (New York Academy of Sciences, New York, NY, US), pp. 119-150.
- Moseley, M. (2002). Diffusion tensor imaging and aging - a review. *NMR Biomed* *15*, 553-560.
- Murrell, S.A., Salsman, N.L., and Meeks, S. (2003). Educational attainment, positive psychological mediators, and resources for health and vitality in older adults. *Journal of aging and health* *15*, 591-615.
- Nair-Roberts, R.G., Chatelain-Badie, S.D., Benson, E., White-Cooper, H., Bolam, J.P., and Ungless, M.A. (2008). Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience* *152*, 1024-1031.
- Nestor, P.J., Fryer, T.D., Ikeda, M., and Hodges, J.R. (2003). Retrosplenial cortex (BA 29/30) hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease). *Eur J Neurosci* *18*, 2663-2667.
- Niv, Y., Daw, N.D., and Dayan, P. (2006). Choice values. *Nat Neurosci* *9*, 987-988.
- Niv, Y., Daw, N.D., Joel, D., and Dayan, P. (2007). Tonic dopamine: opportunity costs and the control of response vigor. *Psychopharmacology (Berl)* *191*, 507-520.
- Otmakhova, N.A., and Lisman, J.E. (1996). D1/D5 dopamine receptor activation increases the magnitude of early long-term potentiation at CA1 hippocampal synapses. *J Neurosci* *16*, 7478-7486.
- Packard, M.G., Cahill, L., and McGaugh, J.L. (1994). Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proc Natl Acad Sci U S A* *91*, 8477-8481.
- Pan, W.X., and Hyland, B.I. (2005). Pedunculopontine tegmental nucleus controls conditioned responses of midbrain dopamine neurons in behaving rats. *J Neurosci* *25*, 4725-4732.
- Papadakis, N.G., Xing, D., Houston, G.C., Smith, J.M., Smith, M.I., James, M.F., Parsons, A.A., Huang, C.L., Hall, L.D., and Carpenter, T.A. (1999). A study of rotationally invariant and symmetric indices of diffusion anisotropy. *Magn Reson Imaging* *17*, 881-892.
- Park, D.C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N.S., Smith, A.D., and Smith, P.K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging* *17*, 299-320.
- Park, D.C., Smith, A.D., Lautenschlager, G., Earles, J.L., Frieske, D., Zwahr, M., and Gaines, C.L. (1996). Mediators of long-term memory performance across the life span. *Psychol Aging* *11*, 621-637.
- Parkin, A.J., and Java, R.I. (1999). Deterioration of frontal lobe function in normal aging: influences of fluid intelligence versus perceptual speed. *Neuropsychology* *13*, 539-545.
- Paus, T. (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Sci* *9*, 60-68.

- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R.J., and Frith, C.D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* *442*, 1042-1045.
- Petersen, R.C., and Morris, J.C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of neurology* *62*, 1160-1163; discussion 1167.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., and Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology* *56*, 303-308.
- Petrella, J.R., Grossman, R.I., McGowan, J.C., Campbell, G., and Cohen, J.A. (1996). Multiple sclerosis lesions: relationship between MR enhancement pattern and magnetization transfer effect. *AJNR Am J Neuroradiol* *17*, 1041-1049.
- Petrides, M. (1994). Frontal lobes and behaviour. *Curr Opin Neurobiol* *4*, 207-211.
- Petrides, M., Alivisatos, B., and Frey, S. (2002). Differential activation of the human orbital, mid-ventrolateral, and mid-dorsolateral prefrontal cortex during the processing of visual stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A* *99*, 5649-5654.
- Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., and Sullivan, E.V. (2003). Replicability of diffusion tensor imaging measurements of fractional anisotropy and trace in brain. *J Magn Reson Imaging* *18*, 427-433.
- Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., and Sullivan, E.V. (2005). Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging: Evidence from diffusion tensor imaging. *Neuroimage* *26*, 891-899.
- Phelan, E.A., Anderson, L.A., LaCroix, A.Z., and Larson, E.B. (2004). Older adults' views of "successful aging"--how do they compare with researchers' definitions? *Journal of the American Geriatrics Society* *52*, 211-216.
- Pinquart, M., and Sorensen, S. (2000). Influences of socioeconomic status, social network, and competence on subjective well-being in later life: a meta-analysis. *Psychol Aging* *15*, 187-224.
- Plassman, B.L., Welsh, K.A., Helms, M., Brandt, J., Page, W.F., and Breitner, J.C. (1995). Intelligence and education as predictors of cognitive state in late life: a 50-year follow-up. *Neurology* *45*, 1446-1450.
- Podewils, L.J., Guallar, E., Kuller, L.H., Fried, L.P., Lopez, O.L., Carlson, M., and Lyketsos, C.G. (2005). Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *American journal of epidemiology* *161*, 639-651.
- Potter, G.G., Helms, M.J., and Plassman, B.L. (2008). Associations of job demands and intelligence with cognitive performance among men in late life. *Neurology* *70*, 1803-1808.
- Power, A.E., and McGaugh, J.L. (2002). Phthalic acid amygdalopetal lesion of the nucleus basalis magnocellularis induces reversible memory deficits in rats. *Neurobiol Learn Mem* *77*, 372-388.
- Prenda, K.M., and Lachman, M.E. (2001). Planning for the future: a life management strategy for increasing control and life satisfaction in adulthood. *Psychol Aging* *16*, 206-216.
- Price, J.L., and Amaral, D.G. (1981). An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. *J Neurosci* *1*, 1242-1259.
- Rademacher, J., Engelbrecht, V., Burgel, U., Freund, H., and Zilles, K. (1999). Measuring in vivo myelination of human white matter fiber tracts with magnetization transfer MR. *Neuroimage* *9*, 393-406.

- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., and Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* *98*, 676-682.
- Rapp, P.R., Deroche, P.S., Mao, Y., and Burwell, R.D. (2002). Neuron number in the parahippocampal region is preserved in aged rats with spatial learning deficits. *Cereb Cortex* *12*, 1171-1179.
- Rasmussen, T., Schliemann, T., Sorensen, J.C., Zimmer, J., and West, M.J. (1996). Memory impaired aged rats: no loss of principal hippocampal and subicular neurons. *Neurobiol Aging* *17*, 143-147.
- Ravaglia, G., Forti, P., Lucicesare, A., Pisacane, N., Rietti, E., Bianchin, M., and Dalmonte, E. (2008). Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. *Neurology* *70*, 1786-1794.
- Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Rodrigue, K.M., Williamson, A., and Acker, J.D. (2004). Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiol Aging* *25*, 377-396.
- Raz, N., Gunning-Dixon, F.M., Head, D., Dupuis, J.H., and Acker, J.D. (1998). Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology* *12*, 95-114.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., and Acker, J.D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex* *15*, 1676-1689.
- Raz, N., and Rodrigue, K.M. (2006). Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev* *30*, 730-748.
- Raz, N., Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M., Head, D., Gunning-Dixon, F., and Acker, J.D. (2003). Differential aging of the human striatum: longitudinal evidence. *AJNR Am J Neuroradiol* *24*, 1849-1856.
- Reitan, R.M. (1992). *The trail making test: Manual for administration and scoring.* (Tucson: Neuropsychology Laboratory).
- Resnick, S.M., Pham, D.L., Kraut, M.A., Zonderman, A.B., and Davatzikos, C. (2003). Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J. Neurosci.* *23*, 3295-3301.
- Rikli, R.E., and Edwards, D.J. (1991). Effects of a three-year exercise program on motor function and cognitive processing speed in older women. *Res Q Exerc Sport* *62*, 61-67.
- Rinne, J.O., Lonnberg, P., and Marjamaki, P. (1990). Age-dependent decline in human brain dopamine D1 and D2 receptors. *Brain Res* *508*, 349-352.
- Robbins, T.W. (2000). Chemical neuromodulation of frontal-executive functions in humans and other animals. *Exp Brain Res* *133*, 130-138.
- Robbins, T.W., and Everitt, B.J. (2007). A role for mesencephalic dopamine in activation: commentary on Berridge (2006). *Psychopharmacology (Berl)* *191*, 433-437.
- Robinson, J.K., and Brewer, A. (2008). Galanin: a potential role in mesolimbic dopamine-mediated instrumental behavior. *Neurosci Biobehav Rev* *32*, 1485-1493.
- Rovio, S., Kareholt, I., Helkala, E.L., Viitanen, M., Winblad, B., Tuomilehto, J., Soininen, H., Nissinen, A., and Kivipelto, M. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet neurology* *4*, 705-711.
- Rowe, J.W., and Kahn, R.L. (1987). Human aging: usual and successful. *Science (New York, N.Y)* *237*, 143-149.

- Rowe, J.W., and Kahn, R.L. (1998). Successful aging. *Aging (Milano)* 10, 142-144.
- Ruff, R.M., Light, R.H., Parker, S.B., and Levin, H.S. (1997). The psychological construct of word fluency. *Brain Lang* 57, 394-405.
- Sachs-Ericsson, N., and Blazer, D.G. (2005). Racial differences in cognitive decline in a sample of community-dwelling older adults: the mediating role of education and literacy. *Am J Geriatr Psychiatry* 13, 968-975.
- Sagy, S., and Antonovsky, H. (2000). The development of the sense of coherence: a retrospective study of early life experiences in the family. *Int J Aging Hum Dev* 51, 155-166.
- Salat, D.H., Kaye, J.A., and Janowsky, J.S. (2001). Selective preservation and degeneration within the prefrontal cortex in aging and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58, 1403-1408.
- Salat, D.H., Tuch, D.S., Greve, D.N., van der Kouwe, A.J., Hevelone, N.D., Zaleta, A.K., Rosen, B.R., Fischl, B., Corkin, S., Rosas, H.D., and Dale, A.M. (2005). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging* 26, 1215-1227.
- Salthouse, T.A. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biol Psychol* 54, 35-54.
- Salthouse, T.A. (2003). Memory aging from 18 to 80. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 17, 162-167.
- Salthouse, T.A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging* 30, 507-514.
- Salthouse, T.A., and Ferrer-Caja, E. (2003). What needs to be explained to account for age-related effects on multiple cognitive variables? *Psychol Aging* 18, 91-110.
- Sarter, M., Hasselmo, M.E., Bruno, J.P., and Givens, B. (2005). Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Res Brain Res Rev* 48, 98-111.
- Sassin, I., Schultz, C., Thal, D.R., Rub, U., Arai, K., Braak, E., and Braak, H. (2000). Evolution of Alzheimer's disease-related cytoskeletal changes in the basal nucleus of Meynert. *Acta Neuropathol (Berl)* 100, 259-269.
- Saxe, R., and Kanwisher, N. (2003). People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage* 19, 1835-1842.
- Schacter, D.L., and Addis, D.R. (2007a). The cognitive neuroscience of constructive memory: remembering the past and imagining the future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362, 773-786.
- Schacter, D.L., and Addis, D.R. (2007b). Constructive memory: the ghosts of past and future. *Nature* 445, 27.
- Schacter, D.L., Addis, D.R., and Buckner, R.L. (2007). Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat Rev Neurosci* 8, 657-661.
- Schaie, K.W. (1996). *Intellectual Development in Adulthood: The Seattle Longitudinal Study* (Cambridge: Cambridge Univ. Press).
- Schaie, K.W., Willis, S.L., and Pennak, S. (2005). An Historical Framework for Cohort Differences in Intelligence. *Res Hum Dev* 2, 43-67.
- Schiltz, K., Szentkuti, A., Guderian, S., Kaufmann, J., Munte, T.F., Heinze, H.J., and Duzel, E. (2006). Relationship between hippocampal structure and memory function in elderly humans. *J Cogn Neurosci* 18, 990-1003.
- Schott, B.H., Minuzzi, L., Krebs, R.M., Elmenhorst, D., Lang, M., Winz, O.H., Seidenbecher, C.I., Coenen, H.H., Heinze, H.J., Zilles, K., *et al.* (2008). Mesolimbic functional magnetic

- resonance imaging activations during reward anticipation correlate with reward-related ventral striatal dopamine release. *J Neurosci* 28, 14311-14319.
- Schott, B.H., Seidenbecher, C.I., Fenker, D.B., Lauer, C.J., Bunzeck, N., Bernstein, H.G., Tischmeyer, W., Gundelfinger, E.D., Heinze, H.J., and Duzel, E. (2006). The dopaminergic midbrain participates in human episodic memory formation: evidence from genetic imaging. *J Neurosci* 26, 1407-1417.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80, 1-27.
- Schultz, W., and Dickinson, A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci* 23, 473-500.
- Schumann, C.M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B.L., Kwon, H., Reiss, A.L., and Amaral, D.G. (2007). Hippocampal size positively correlates with verbal IQ in male children. *Hippocampus* 17, 486-493.
- Scoville, W.B., and Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 20, 11-21.
- Seamans, J.K., and Yang, C.R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 74, 1-58.
- Seeman, P., Bzowej, N.H., Guan, H.C., Bergeron, C., Becker, L.E., Reynolds, G.P., Bird, E.D., Riederer, P., Jellinger, K., Watanabe, S., and et al. (1987). Human brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse* 1, 399-404.
- Seppi, K., and Schocke, M. (2005). An update on conventional and advanced magnetic resonance imaging techniques in the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism. *Curr Opin Neurol* 18, 370-375.
- Sesack, S.R., Carr, D.B., Omelchenko, N., and Pinto, A. (2003). Anatomical substrates for glutamate-dopamine interactions: evidence for specificity of connections and extrasynaptic actions. *Ann N Y Acad Sci* 1003, 36-52.
- Sheline, Y.I., Mintun, M.A., Moerlein, S.M., and Snyder, A.Z. (2002). Greater loss of 5-HT(2A) receptors in midlife than in late life. *Am J Psychiatry* 159, 430-435.
- Sherman, S.M., and Guillery, R.W. (1998). On the actions that one nerve cell can have on another: distinguishing "drivers" from "modulators". *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 7121-7126.
- Shimamura, A.P., Berry, J.M., Mangels, J.A., Rusting, C.L., and Jurica, P.J. (1995). Memory and cognitive abilities in university professors: Evidence for Successful Aging . *Psychological Science*, 271-277.
- Shimamura, A.P.e.a. (1995). Memory and cognitive abilities in university professors: evidence for successful aging. *Psychol. Sci.* 6, 271–277.
- Shulman, G.L., Corbetta, M., Buckner, R.L., Raichle, M.E., Fiez, J.A., Miezin, F.M., and Petersen, S.E. (1997). Top-down modulation of early sensory cortex. *Cereb Cortex* 7, 193-206.
- Singh-Manoux, A., Ferrie, J.E., Lynch, J.W., and Marmot, M. (2004). The Role of Cognitive Ability (Intelligence) in Explaining the Association between Socioeconomic Position and Health: Evidence from the Whitehall II Prospective Cohort Study. *American Journal of Epidemiology* 161, 831-839.
- Small, B.J., Fratiglioni, L., von Strauss, E., and Bäckman, L. (2003). Terminal decline and cognitive performance in very old age: does cause of death matter? . *Psychol. Aging* 18, 193–202.

- Small, S.A., Tsai, W.Y., DeLaPaz, R., Mayeux, R., and Stern, Y. (2002). Imaging hippocampal function across the human life span: is memory decline normal or not? . *Ann. Neurol.* , 290–295.
- Smith, J. (2003). Stress and aging: theoretical and empirical challenges for interdisciplinary research. *Neurobiol Aging* *24 Suppl 1*, S77-80; discussion S81-72.
- Snow, B.J., Tooyama, I., McGeer, E.G., Yamada, T., Calne, D.B., Takahashi, H., and Kimura, H. (1993). Human positron emission tomographic [18F]fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Annals of neurology* *34*, 324-330.
- Sowell, E.R., Thompson, P.M., Leonard, C.M., Welcome, S.E., Kan, E., and Toga, A.W. (2004). Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J Neurosci* *24*, 8223-8231.
- Springer, M.V., McIntosh, A.R., Winocur, G., and Grady, C.L. (2005). The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychology* *19*, 181-192.
- Squire, L.R., and Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol* *5*, 169-177.
- Squire, L.R., Stark, C.E., and Clark, R.E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* *27*, 279-306.
- Stampfer, M.J., Hu, F.B., Manson, J.E., Rimm, E.B., and Willett, W.C. (2000). Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* *343*, 16-22.
- Stuss, D.T., and Benson, D.F. (1987). The frontal lobes and control of cognition and memory. In *The frontal lobes revisited.*, P. Ellen, ed. (The IRBN Press, New York, NY, US), pp. 141-158.
- Stuss, D.T., and Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: Lessons from Studies of the Frontal Lobes. *Annu Rev Psychol* *53*, 401-433.
- Suddendorf, T., and Corballis, M.C. (1997). Mental time travel and the evolution of the human mind. *Genet Soc Gen Psychol Monogr* *123*, 133-167.
- Sullivan, E.V., Adalsteinsson, E., and Pfefferbaum, A. (2006). Selective age-related degradation of anterior callosal fiber bundles quantified in vivo with fiber tracking. *Cereb Cortex* *16*, 1030-1039.
- Sullivan, E.V., and Pfefferbaum, A. (2006). Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci Biobehav Rev* *30*, 749-761.
- Szentkuti, A., Guderian, S., Schiltz, K., Kaufmann, J., Munte, T.F., Heinze, H.J., and Duzel, E. (2004). Quantitative MR analyses of the hippocampus: unspecific metabolic changes in aging. *J Neurol* *251*, 1345-1353.
- Tanaka, Y., Sakurai, M., and Hayashi, S. (1989). Effect of scopolamine and HP 029, a cholinesterase inhibitor, on long-term potentiation in hippocampal slices of the guinea pig. *Neurosci Lett* *98*, 179-183.
- Thompson, P.M., Hayashi, K.M., de Zubicaray, G., Janke, A.L., Rose, S.E., Semple, J., Herman, D., Hong, M.S., Dittmer, S.S., Doddrell, D.M., and Toga, A.W. (2003). Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci* *23*, 994-1005.
- Tisserand, D.J., Pruessner, J.C., Sanz Arigita, E.J., van Boxtel, M.P., Evans, A.C., Jolles, J., and Uylings, H.B. (2002). Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *NeuroImage* *17*, 657-669.

- Traboulsee, A., Dehmeshki, J., Brex, P.A., Dalton, C.M., Chard, D., Barker, G.J., Plant, G.T., and Miller, D.H. (2002). Normal-appearing brain tissue MTR histograms in clinically isolated syndromes suggestive of MS. *Neurology* *59*, 126-128.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology* *26*, 1-12.
- Tulving, E. (1987). Memory experiments: A strategy for research. In *Neurobehavioral recovery from head injury.*, J.G.H.M.E. Harvey S. Levin, ed. (Oxford University Press, New York, NY, US), pp. 341-351.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* *53*, 1-25.
- Tulving, E., Markowitsch, H.J., Craik, F.E., Habib, R., and Houle, S. (1996). Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. *Cereb Cortex* *6*, 71-79.
- Turchi, J., Saunders, R.C., and Mishkin, M. (2005). Effects of cholinergic deafferentation of the rhinal cortex on visual recognition memory in monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* *102*, 2158-2161.
- Vaillant, G.E., and Mukamal, K. (2001). Successful aging. *The American journal of psychiatry* *158*, 839-847.
- Valenzuela, M.J. (2008). Brain reserve and the prevention of dementia. *Current opinion in psychiatry* *21*, 296-302.
- Van Petten, C. (2004). Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia* *42*, 1394-1413.
- Van Petten, C., Plante, E., Davidson, P.S., Kuo, T.Y., Bajuscak, L., and Glisky, E.L. (2004). Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia* *42*, 1313-1335.
- van Praag, H. (2009). Exercise and the brain: something to chew on. *Trends in neurosciences* *32*, 283-290.
- van Waesberghe, J.H., and Barkhof, F. (1999). Magnetization transfer imaging of the spinal cord and the optic nerve in patients with multiple sclerosis. *Neurology* *53*, S46-48.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D.G., Watkins, K.E., Connelly, A., Van Paesschen, W., and Mishkin, M. (1997). Differential Effects of Early Hippocampal Pathology on Episodic and Semantic Memory. *Science* *277*, 376-380.
- Vaynman, S., and Gomez-Pinilla, F. (2006). Revenge of the "sit": how lifestyle impacts neuronal and cognitive health through molecular systems that interface energy metabolism with neuronal plasticity. *J Neurosci Res* *84*, 699-715.
- Verhaeghen, P., and Salthouse, T.A. (1997). Meta-analyses of age-cognition relations in adulthood: Estimates of linear and nonlinear age effects and structural models. *Psychological Bulletin* *122*, 231-249.
- Volkow, N.D., Gur, R.C., Wang, G.J., Fowler, J.S., Moberg, P.J., Ding, Y.S., Hitzemann, R., Smith, G., and Logan, J. (1998). Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am J Psychiatry* *155*, 344-349.
- Volkow, N.D.e.a. (1996).
Measuring age-related changes in dopamine D2 receptors with 11C-raclopride and 18F-Nmethylspiperidol. *Psychiatry Res.* *67*, 11-16.

- von Faber, M., Bootsma-van der Wiel, A., van Exel, E., Gussekloo, J., Lagaay, A.M., van Dongen, E., Knook, D.L., van der Geest, S., and Westendorp, R.G. (2001). Successful aging in the oldest old: Who can be characterized as successfully aged? *Arch Intern Med* *161*, 2694-2700.
- Voytko, M.L., Olton, D.S., Richardson, R.T., Gorman, L.K., and et al. (1994). Basal forebrain lesions in monkeys disrupt attention but not learning and memory. *Journal of Neuroscience* *14*, 167-186.
- Wan, H., Aggleton, J.P., and Brown, M.W. (1999). Different contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to recognition memory. *J Neurosci* *19*, 1142-1148.
- Wang, G.J., Volkow, N.D., Logan, J., Fowler, J.S., Schlyer, D., MacGregor, R.R., Hitzemann, R.J., Gur, R.C., and Wolf, A.P. (1995). Evaluation of age-related changes in serotonin 5-HT₂ and dopamine D₂ receptor availability in healthy human subjects. *Life Sci* *56*, PL249-253.
- Wang, H.X., Karp, A., Herlitz, A., Crowe, M., Kareholt, I., Winblad, B., and Fratiglioni, L. (2009). Personality and lifestyle in relation to dementia incidence. *Neurology* *72*, 253-259.
- Wang, H.X., Karp, A., Winblad, B., and Fratiglioni, L. (2002). Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *American journal of epidemiology* *155*, 1081-1087.
- Wang, J.Y., Zhou, D.H., Li, J., Zhang, M., Deng, J., Tang, M., Gao, C., Lian, Y., and Chen, M. (2006). Leisure activity and risk of cognitive impairment: the Chongqing aging study. *Neurology* *66*, 911-913.
- Wegener, B. (1984). Gibt es ein Sozialprestige? Konstruktion und Validität der Magnitude-Prestigeskala. *ZUMA-Arbeitsbericht* *84*.
- Weishaupt, D., Schweitzer, M.E., Morrison, W.B., Haims, A.H., Wapner, K., and Kahn, M. (2001). MRI of the foot and ankle: prevalence and distribution of occult and palpable ganglia. *J Magn Reson Imaging* *14*, 464-471.
- West, M.J. (1993). Regionally specific loss of neurons in the aging human hippocampus. *Neurobiol Aging* *14*, 287-293.
- West, R.L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull* *120*, 272-292.
- WHO, and ISH (1999). WHO/ISH-Guidelines-Subcommittee: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*, 151-183.
- Wilson, F.A., and Rolls, E.T. (1990a). Learning and memory is reflected in the responses of reinforcement-related neurons in the primate basal forebrain. *J Neurosci* *10*, 1254-1267.
- Wilson, F.A., and Rolls, E.T. (1990b). Neuronal responses related to the novelty and familiarity of visual stimuli in the substantia innominata, diagonal band of Broca and periventricular region of the primate basal forebrain. *Exp Brain Res* *80*, 104-120.
- Wilson, R.S., Beckett, L.A., Bienias, J.L., Evans, D.A., and Bennett, D.A. (2003). Terminal decline in cognitive function. *Neurology* *60*, 1782-1787.
- Wilson, R.S., Bennett, D.A., Bienias, J.L., Aggarwal, N.T., Mendes De Leon, C.F., Morris, M.C., Schneider, J.A., and Evans, D.A. (2002). Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology* *59*, 1910-1914.

- Wirtshafter, D., Stratford, T.R., and Asin, K.E. (1987). Evidence that serotonergic projections to the substantia nigra in the rat arise in the dorsal, but not the median, raphe nucleus. *Neurosci Lett* *77*, 261-266.
- Wittmann, B.C., Schiltz, K., Boehler, C.N., and Duzel, E. (2008). Mesolimbic interaction of emotional valence and reward improves memory formation. *Neuropsychologia* *46*, 1000-1008.
- Wittmann, B.C., Schott, B.H., Guderian, S., Frey, J.U., Heinze, H.J., and Duzel, E. (2005). Reward-related fMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. *Neuron* *45*, 459-467.
- Wolff, S.D., and Balaban, R.S. (1989). Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magn Reson Med* *10*, 135-144.
- Wolff, S.D., and Balaban, R.S. (1994). Magnetization transfer imaging: practical aspects and clinical applications. *Radiology* *192*, 593-599.
- Wood, D.A., and Rebec, G.V. (2004). Dissociation of core and shell single-unit activity in the nucleus accumbens in free-choice novelty. *Behav Brain Res* *152*, 59-66.
- Woods, R.P., Grafton, S.T., Holmes, C.J., Cherry, S.R., and Mazziotta, J.C. (1998). Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation. *J Comput Assist Tomogr* *22*, 139-152.
- Wozniak, J.R., and Lim, K.O. (2006). Advances in white matter imaging: a review of in vivo magnetic resonance methodologies and their applicability to the study of development and aging. *Neurosci Biobehav Rev* *30*, 762-774.
- Yaffe, K., Barnes, D., Nevitt, M., Lui, L.Y., and Covinsky, K. (2001). A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* *161*, 1703-1708.
- Yakovlev, P.I., and Lecours, A.R. (1967). *Regional Development of the Brain in Early Life* (Oxford: Blackwell Scientific).
- Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., and Leirer, V.O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* *17*, 37-49.
- Yonelinas, A.P., Widaman, K., Mungas, D., Reed, B., Weiner, M.W., and Chui, H.C. (2007). Memory in the aging brain: doubly dissociating the contribution of the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus* *17*, 1134-1140.
- Zimmerman, M.E., Pan, J.W., Hetherington, H.P., Katz, M.J., Verghese, J., Buschke, H., Derby, C.A., and Lipton, R.B. (2008). Hippocampal neurochemistry, neuromorphometry, and verbal memory in nondemented older adults. *Neurology* *70*, 1594-1600.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Kognitiv-neuroanatomisches Konzept der vorliegenden Arbeit -----	12
Abbildung 2. Zeitliche Untergliederung der Gedächtnissysteme (zeitliche Unterteilung: Msek: Millisekunden, Sek-Min: Sekunden-Minuten, Std-Wo: Stunden-Wochen, Mon-Jahre: Monate-Jahre)-----	15
Abbildung 3. Modell des Arbeitsgedächtnis (hellgrüne Boxen) und ihre Interaktionen mit dem Langzeitgedächtnis (grüne Box). Die gestrichelten Linien zeigen den zusätzlichen „episodischen Puffer“, der erst kürzlich durch Baddeley vorgeschlagen wurde (modifiziert aus Baddeley and Della Sala, 1996) -----	17
Abbildung 4. Traditionelle Taxonomie der Gedächtnissysteme in die Unterteilungen in Langzeit- sowie Kurzzeitgedächtnisses und deren Subsysteme (modifiziert nach Squire et al., 2004). -----	19
Abbildung 5. Inhaltliche Einteilung der Gedächtnissysteme und -komponenten-----	20
Abbildung 6. Strukturen und Verschaltungen des Limbischen Systems -----	21
Abbildung 7. Lage des präfrontalen Kortex (gelb markiert; aus: Curtis and D'Esposito, 2003). 24	
Abbildung 8. Lage des basalen Vorderhirns im Gehirn-----	25
Abbildung 9. Dopaminerge Regionen im Mittelhirn (a,b) Coronale myeloarchitektonische, Mittelhirn-Sektionen des menschlichen Gehirns. Das ventrale tegmentale Areal (VTA), SN pars compacta (SNc) und SN pars reticulata (SNr) sind jeweils grün, blau und hellblau markiert. Abkürzungen: Hipp = Hippokampus; LGN = Nukleus geniculatus lateralis ; Opt = optischer Nerv; RN = Nukleus Ruber. (Abbildung aus: Duzel et al., 2009a) -----	26
Abbildung 10. Schematische Darstellung der Differenzierung zwischen erfolgreichen, normalen kognitiven Alterungsprozessen (blauen Linien) und pathologischen, beschleunigten kognitiven Alterungsprozessen (braune Linien)-----	28
Abbildung 11. Daten aus der Seattle Längsschnittstudie zu altersbedingten Veränderungen in spezifischen kognitiven Domänen. A) Querschnittdaten B) Längsschnittdaten (über 7 Jahre)(Abbildung aus Hedden and Gabrieli, 2004) -----	32
Abbildung 12. Projektionen wichtiger Neuromodulatoren -----	37
Abbildung 13. Verbindungen innerhalb des Hippokampus und der „Hippokampalen-SN/VTA-Schleife“ (aus: Lisman and Grace, 2005)-----	41
Abbildung 15. Zuordnung der ausgewählten neuropsychologischen Tests zu kognitiven Subdomänen -----	60
Abbildung 16. Für die vorliegende Altersstudie ausgewählte psychosoziale Erhebungsinstrumente im Kontext individueller Erlebens- und Verhaltensmuster -----	63
Abbildung 15. Unterschiedliche MR-Bildmodalitäten der vorliegenden Arbeit -----	71

- Abbildung 17.** Darstellung der Regions of Interests (ROIs) eines Teilnehmers der älteren Gruppe. Die Abbildung zeigt FWM, hippocampale, basales Vorderhirn und SN/VTA (MT Bild) ROIs in koronaler und transversaler Ansicht. (Abbildung entnommen aus: Duzel, 2008) ----- 74
- Abbildung 18.** Problem (links): Überlagerung zweier Bildmodalitäten (MT und AI) für graue und weiße Substanz / Lösung (rechts): bei einem anderen Patienten mit deutlich erkennbaren Atrophien liegen die AI-Werte sehr genau innerhalb der weißen Substanz----- 77
- Abbildung 19.** A. Gruppenvergleiche (t-Tests für unabhängige Stichproben) der SN/VTA MTRs zwischen jüngeren ($t=-2.4$, $p=0.022$) und älteren Erwachsenen ($t=-2.3$, $p=0.03$), die in höhere und niedrigere BMI Gruppen aufgeteilt wurden. B. Positive Korrelation zwischen regionalen MTR der frontalen weißen Substanz und Alter bei der Gruppe der jüngeren Erwachsenen. (Abbildung entnommen aus: Duzel et al., 2008)----- 83
- Abbildung 20.** Korrelationen zwischen regionalen MTRs und neuropsychologischen sowie strukturellen Daten der jüngeren Gruppe (linke Spalte) und der älteren Gruppe (rechte Spalte). A. Korrelationen zwischen rechtshemisphärischen MTRs und Lernpunktwerten des CVLT B. Korrelationen zwischen rechtsfrontaler weißer Substanz MTRs und Diffusionsmaßen derselben Region. (Abbildung entnommen aus: Duzel et al., 2008) ----- 85
- Abbildung 21.** Ladungskoeffizienten (über 0.50) der neuropsychologischen und psychosozialen Variablen der drei Faktoren der Faktorenanalyse (siehe Tabelle 4) und ihre Korrelation mit strukturellen Werten und Alter. Das linke Diagramm in der Mitte zeigt die Korrelation zwischen Faktor 3 (verbales Lernen, AG, subjektives mentales Wohlbefinden) und dem rechten basalen Vorderhirn-MTR (N=72). Das rechte Diagramm in der Mitte stellt die Korrelation zwischen Faktor 3 und der Integrität der linken frontalen weißen Substanz dar (N=73). Die Korrelation zwischen Faktor 3 und dem Alter ist im unteren Diagramm dargestellt. (Abbildung entnommen aus: Duzel et al., 2010)----- 98
- Abbildung 22.** Resultate der VBM Regressionsanalyse. Signifikante Korrelationen zwischen SOC-Prädiktionswert und graue Substanzdichte ($p<0.001$). Die dargestellten Korrelationen sind für Alter und dem intrakraniellen Volumen (TIV) korrigiert.----- 106
- Abbildung 23.** Resultate der VBM Regressionsanalyse. Signifikante Korrelationen zwischen Bildungsjahren und grauer Substanzdichte ($p<0.001$). Die dargestellten Korrelationen sind für Alter und intrakranielles Volumen (TIV) korrigiert.----- 107
- Abbildung 24:** Das „NOvelty-related Motivation of Anticipation and exploration by Dopamine“ (NOMAD)–Modell (Duzel, 2009) ----- 116

TABELLENVERZEICHNIS

- Tabelle 1.** Neuropsychologische Testwerte und regionale strukturelle Parameter der älteren (N=21) und jungen Erwachsenen (N=21). MTR: Magnetisierungs-Transfer-Ratio, ADC: Apparenter Diffusionskoeffizient, AI: Anisotropie. CVLT-Gesamt: California verbal learning test, Gesamtpunktwert; CVLT verzögerter Abruf: California verbal learning test, Abrufleistung nach 15-20 min; AG-Kapazität: Leistungen des Zahlenspannen-vorwärts Test; d2: Gesamtpunktwert des D2 Aufmerksamkeitsstests. * kennzeichnet signifikante Gruppenunterschiede nach Bonferroni-Korrektur für 14 Vergleiche; $t \leq 0.003$). ----- 82
- Tabelle 2.** Korrelationskoeffizienten (Pearson's Korrelation) für die Korrelationen zwischen regionalen MTR Maßen und Testwerten der jüngeren (obere Hälfte) und älteren (untere Hälfte) Erwachsenen. *Für signifikante Korrelationen (*, siehe im Text für Vorgehensweise bei der Korrektur für multiple Vergleiche). Die zweiten Spalten zeigen partielle Korrelationen kontrolliert für Alter.----- 86
- Tabelle 3.** Pearsons-Korrelationskoeffizienten für die Korrelationen zwischen regionalen MTR Werten, Anisotropie und freier Diffusion, ermittelt aus denselben ROIs (rechte Hemisphäre) für die jüngeren (obere Hälfte) und älteren (untere Hälfte) Erwachsenen. Die zweite Spalte jeder Korrelation indiziert statistische Signifikanz (*, siehe Text für die Korrektur für multiple Vergleiche) ----- 87
- Tabelle 4.** Faktorladungen nach der Hauptkomponenten-Extraktion und Varimax-Rotation für die 11 neuropsychologischen und psychosozialen Werte. Die letzte Spalte zeigt die Kommunalität jedes Faktorwertes. ----- 97
- Tabelle 5:** Mittelwerte der einzelnen MTRs und ihre Standardabweichung aus der Gruppe der älteren Erwachsenen ----- 99
- Tabelle 6.** Pearsons-Korrelationskoeffizienten (r) für Korrelationen innerhalb der älteren Gruppe zwischen regionalen MTR Maßen, AI und Diffusionskoeffizienten. Die zweite Spalte jeder Korrelation zeigt die statistische Signifikanz (p-Wert). Sterne zeigen signifikante Korrelationen bei $p < 0.0125$ (zweiseitig, Bonferroni korrigiert für 4 ROIs) ----- 100

ANHANG 1: DESKRIPTIVE STATISTIK ZU GESUNDHEITSVARIABLEN

	N	Spanne	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std. Abweichung
Body-Mass-Index	78	18,00	18,90	36,90	26,01	3,72
Bildungsjahre	78	25,00	0,00	25,00	15,26	3,93
Berufsstatus	78	172,00	35,00	207,00	85,21	39,80
körperliches Wohlbefinden	77	32,00	32,00	64,00	56,13	5,93
mentales Wohlbefinden	77	38,00	20,00	58,00	47,86	7,88
Koherenzsinn	78	68,00	120,00	188,00	149,33	13,98
positive Stressbewältigung	78	11,00	6,00	17,00	12,73	2,02
negative Stressbewältigung	78	14,00	3,00	17,00	8,59	2,49
Beschwerdeliste	77	183,00	72,00	255,00	140,01	36,03

ANHANG 2: LEBENSLAUF

Curriculum vitae

Sandra Düzel

Kontakt

Private Adresse:

Berliner Strasse 77

14467 Potsdam

Tel.: 0331 8120947

Mobil: 0176 82033712

e-mail: sandra.duezel@gmx.de

Arbeitsadresse:

Universitätsklinik für Neurologie

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Leipziger Str. 44

39120 Magdeburg

Deutschland

Persönliche Informationen

Geburtsdatum: 07.03.1977, Burg/Deutschland

Geburtsname: Sandra Denecke

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Kinder: Leyla Düzel (*18.04.2005)
Yunus Düzel (*17.07.2007)



Bildungsweg

Dezember 2004 Zulassung zur Promotion im Fachbereich " an der Universität Magdeburg

Februar 2001 Abschluss Studiengang: **Gesundheitsförderung-und Management** an der Hochschule Magdeburg/Stendal, Deutschland, **Fachbereich Sozialwissenschaften und öffentliches Gesundheitswesen**

Schwerpunkt: betriebliche Gesundheitsförderung

Studienabschluss: Diplom-Gesundheitswirt/in.

Diplomarbeitsthema: „Gesundheitsförderung im Setting Krankenhaus – Implementierung eines Projektes“;

	Bewertung: Gut
März 1996	Beginn des Studienganges " Gesundheitsförderung-und Management " an der Hochschule Magdeburg/Stendal, Deutschland, Fachbereich Sozialwissenschaften und öffentliches Gesundheitswesen
Juli 1995	Hochschulabschluss, Gymnasium Burg, Deutschland

Berufspraxis

Oktober 05 – Juni 08	Gaststudent am "Institute of Cognitive Neuroscience" (ICN) / University College London
Dezember 04 – Dezember 09	Dissertation: " <i>Gesundes Altern und Gedächtnis: Der Einfluss neuromodulatorischer und psychosozialer Faktoren</i> " Institut für Neuropsychologie der O.v.G. Universität Magdeburg, Deutschland, Betreuer: Prof. Thomas Munte
Dezember 04 – anhaltend	wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universitätsklinik für Neurologie, O.v.G Universität Magdeburg, Leitung: Prof. Dr. Heinze.
Februar 01 – November 04	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Arbeitswissenschaften, Fabrikautomatisierung und -betrieb (IAF); Abteilung für Arbeitswissenschaften und Arbeitspsychologie, O.v.G. Universität Magdeburg. Leitung: Prof. Dr. W. Quaas.
November 00 – Januar 01	wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Metop GmbH (An-Institut der O.v.G. Universität Magdeburg, Deutschland).

Qualifikationen

17.11.2003 – 20.03.2004	Qualifikation REFA-Zertifikat: "Arbeitssysteme und Prozessdesign/ Prozessmanagement"
30.06.2003-01.07.2003	3. Workshop "Training und Innovation" (Dresden); Zertifikat: "Strategien zur betrieblichen Gesundheitsförderung"

- 01.11.2001- 30.04.2002 Qualifizierungsprogramm für weibliche Führungskräfte: "Frauen ins Management", gefördert vom Bundesministerium für Arbeit und Frauen, Magdeburg, Deutschland
- Juni 98- August 98 **Auslandspraktikum:** Health Promotion Directorate, National Health Service (Leitung: Chris Scorer), Durham, England
- Fernstudium 1997/ 1998 "Health Promotion", The Open University, Walton Hall, Milton Keynes, United Kingdom

Publikationen

- Düzel S**, Schütze H, Stallforth S, Kaufmann J, Bodammer N, Bunzeck N, Münte TF, Lindenberger U, Heinze HJ, Düzel E.; „A close relationship between verbal memory and SN/VTA integrity in young and older adults.“; *Neuropsychologia*. 2008 Nov; 46(13) : 3042-52.
- Düzel S**, Münte TF, Lindenberger U, Bunzeck N, Schütze H, Heinze HJ, Düzel E.; „Basal Forebrain Integrity and Cognitive Memory Profile in Healthy Aging.“; *Brain Res*. 2009 Oct 23.
- Düzel E, Bunzeck N, Guitart-Masip M, **Düzel S**, „NOvelty-related Motivation of Anticipation and exploration by Dopamine (NOMAD): Implications for healthy aging.“, *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 Aug 26
- Bunzeck N, Schütze H, Stallforth S, Kaufmann J, **Düzel S**, Heinze HJ, Düzel E, „Mesolimbic novelty processing in older adults.“, *Cereb Cortex*. 2007 Dec;17(12):2940-8

Sandra Düzel

Sandra Düzel

Magdeburg, 25.01.2009

ANHANG 3: EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Dipl. Gesundheitswirtin Sandra Düzel
Universitätsklinik für Neurologie
Leipzigerstrasse 44
39120 Magdeburg

Tel: 0176-82033712
sandra.duezel@med.ovgu.de

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die von mir eingereichte Dissertation zu dem Thema:

„Gesundes Altern und Gedächtnis: Der Einfluss neuromodulatorischer und psychosozialer Faktoren“

selbständig verfasst, nicht bereits als Dissertation verwendet habe und die benutzten Hilfsmittel und Quellen vollständig angegeben wurden.

Weiterhin erkläre ich, dass ich weder diese noch eine andere Arbeit zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.) an anderen Einrichtungen eingereicht habe.

Magdeburg, den 25.01.2010