

# Auswirkungen der Aufgabenschwierigkeit auf altersabhängige Aktivierungsmuster in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe



Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Philosophie an der  
Ludwig-Maximilians-Universität  
München

vorgelegt von  
Thomas Fink

München 2015

Gutachter : 1. Prof. Dr. Josef Zihl  
2. Prof. Dr. Paul Sauseng

Datum der Einreichung: 30.04.2015

Datum der mündlichen Prüfung: 01.07.2015

„The tragedy of old age is not that one is old, but that one is young.”

*Oscar Wilde, The Picture of Dorian Gray*

# Danksagung

Die Anfertigung dieser Arbeit wäre ohne die Hilfe der hier honorierten Personen nicht möglich gewesen.

Als erstes danke ich meinem Doktorvater Herr Professor Zihl. Sie haben mir durch die Anstellung an Ihrem Lehrstuhl, die Einbindung in das Max-Planck-Institut für Psychiatrie und die unermüdliche fachliche und philosophische Führung die Möglichkeit der Promotion eröffnet. Ich habe durch Sie einen Einblick in die Welt der Wissenschaft erhalten, der mich nachhaltig geprägt hat. Auch bedanke ich mich bei Herrn Professor Sauseng und Herrn Professor Vossenkuhl dafür, dass sie sich freundlicherweise dazu bereit erklärt haben, meine Promotionsvorprüfung abzunehmen.

Meinen Kolleginnen am Lehrstuhl für Neuropsychologie gebührt mein größter Dank: Liebe Katrin, liebe Ruth, liebe Lydia, liebe Christine und liebe Frau Professor Münzel, ich habe viel über die Neurowissenschaften, die Psychologie, die Statistik, die Uni und das Leben von euch gelernt. Die offene und freundschaftliche Atmosphäre am Lehrstuhl hat mir dabei geholfen, die letzten drei Jahre zu genießen. Danke.

Auch der Arbeitsgruppe Neuroimaging am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, die mich bereitwillig aufgenommen hat, möchte ich danken. Allen voran gebührt Philipp Sämann mein Dank dafür, dass er mich in die Welt der funktionellen Magnetresonanztomographie eingeführt hat und in Treffen, die bis weit in die Nacht reichten, meine Fragestellungen und deren Überprüfung kritisch mit mir diskutiert hat. Der Arbeitsgruppenleiter Michael Czisch hat mich einem eigenem Doktoranden gleich aufgenommen und mir seine Ressourcen zur Verfügung gestellt. Auch die phantastischen MTAs Ines und Rosa waren mir stets eine Hilfe bei meinen Erhebungen.

Meine Familie und meine Freunde halfen mir dabei, den moralischen Marathonlauf, den eine Promotion darstellt, zu bewältigen. Meine Mutter hat meinen akademischen Weg stets gefördert und mir bei der Umsetzung meiner Ziele ungemein geholfen. Meine Frau hat meine Marotten und meine Arbeitszeiten ertragen und mich gestützt. Ohne Sie hätte ich die nötige Ausdauer nicht aufgebracht.

Zuletzt möchte ich all den bereitwilligen jüngeren und älteren Probanden danken, die geduldig Stunden ihrer Zeit für unsere Forschung und somit auch meine Dissertation aufgebracht haben. Insbesondere einige der älteren Probanden haben mich mit ihrer Lebenseinstellung, Weisheit und Aktivität berührt: Ich hoffe sehr, auch selbst im höheren Alter ihrem bewundernswerten Beispiel folgen zu können.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung</b> .....	<b>4</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>13</b>
1.1 Kognitive Funktionen im Alter.....	14
1.1.1 Aufmerksamkeit/ Verarbeitungsgeschwindigkeit .....	14
1.1.2 Gedächtnis.....	15
1.1.3 Exekutive Funktionen.....	16
1.1.4 Theorien des kognitiven Alterns .....	17
1.2 Strukturelle Veränderungen im Alter .....	18
1.2.1 Graue Gehirnsubstanz .....	18
1.2.2 Weiße Gehirnsubstanz.....	19
1.3 Funktionelle Veränderungen im Alter .....	20
1.3.1 Dedifferenzierung.....	20
1.3.2 Überaktivierung.....	21
1.3.3 Verminderte Inhibierung.....	22
1.3.4 Veränderungen des BOLD-Signals .....	23
1.4 Reserve .....	23
1.4.1 Konzepte & Operationalisierungen.....	24
1.4.2 Vereinigung der Theorien zur Reserve.....	36
1.5 Fragestellung .....	38
<b>2. Methode</b> .....	<b>39</b>
2.1 Studiendesign .....	39
2.2 Stichprobe.....	39
2.3 Messinstrumente.....	41
2.3.1 Verfahren zur Sicherstellung der Ein- und Ausschlusskriterien .....	41
2.3.2 Neuropsychologische Testverfahren .....	43
2.3.3 Erfassung der kognitiven Reserve.....	48
2.3.4 Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT).....	49
2.3.5 Weitere Verfahren.....	54
2.4 Untersuchungsablauf .....	54
2.5 Statistische Methoden.....	56

---

2.5.1	Programme .....	56
2.5.2	Schritte der statistischen Analyse der fMRT-Daten .....	57
2.6	Ableitung der Hypothesen .....	61
2.6.1	Fragestellung 1 und Hypothesen.....	61
2.6.2	Fragestellung 2 und Hypothesen.....	62
2.6.3	Fragestellung 3 und Hypothesen.....	63
2.6.4	Fragestellung 4 und Hypothesen.....	64
2.6.5	Fragestellung 5 und Hypothesen.....	65
2.6.6	Fragestellung 6 und Hypothesen.....	65
2.6.7	Fragestellung 7 und Hypothesen.....	66
2.6.8	Fragestellung 8 und Hypothesen.....	66
2.6.9	Fragestellung 9 und Hypothesen.....	67
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>69</b>
3.1	Deskriptive Darstellung .....	69
3.2	Ergebnisse zu Fragestellung 1 .....	71
3.3	Ergebnisse zu Fragestellung 2.....	73
3.4	Ergebnisse zu Fragestellung 3.....	79
3.4.1	Zusatzanalyse: Zusammenhang zwischen KR und Leistungsabfall.....	80
3.5	Ergebnisse zu Fragestellung 4.....	81
3.5.1	Zusatzanalyse: Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Probanden ..	88
3.5.2	Zusatzanalyse: Korrektur für die Effekte der Leistung und Reaktionszeit ..	91
3.6	Ergebnisse zu Fragestellung 5.....	92
3.7	Ergebnisse zu Fragestellung 6.....	93
3.7.1	Zusatzanalyse: Überschneidung der Cluster der älteren und jüngeren Probanden .....	97
3.7.2	Zusatzanalyse: Regression des BOLD-Kontrasts und dem Leistungserhalt bei den älteren Probanden mit gesenktem $\alpha$ -Niveau zur Trendanalyse.....	99
3.8	Ergebnisse zu Fragestellung 7.....	100
3.8.1	Zusatzanalysen: Korrelation/ Regression statt Extremgruppenvergleich ..	102
3.8.2	Zusatzanalyse: Extremgruppenvergleich mit Leistungsabfall als Kovariate.....	103
3.9	Ergebnisse zu Fragestellung 8.....	103
3.10	Ergebnisse zu Fragestellung 9.....	104
3.11	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	106
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>108</b>
4.1	Interpretation der Ergebnisse je Fragestellung.....	108
4.1.1	Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 1 .....	108

---

4.1.2	Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 2.....	109
4.1.3	Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 3.....	110
4.1.4	Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 4.....	111
4.1.5	Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 5.....	113
4.1.6	Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 6.....	114
4.1.7	Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 7.....	116
4.1.8	Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 8.....	118
4.1.9	Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 9.....	118
4.2	Einschränkungen der Studie .....	119
4.3	Zusammenfassung der Diskussion .....	121
4.4	Wissenschaftlicher Beitrag und Fazit .....	122
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>124</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>136</b>
	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>139</b>
	<b>Anhang .....</b>	<b>140</b>

# Zusammenfassung

Der Erhalt der geistigen Leistungsfähigkeit bis ins hohe Alter spielt eine zentrale Rolle für die Gesellschaft der Zukunft und bildet das Hauptaugenmerk dieser Studie. Obwohl einige kognitive Funktionen konstant bleiben (z.B. Wortflüssigkeit) bzw. bis ins hohe Alter kontinuierlich ansteigen (z.B. verbales Wissen), nimmt die Mehrzahl der kognitiven Funktionen im Laufe des Erwachsenenalters ab. Von dieser Tendenz am stärksten betroffen sind die Verarbeitungsgeschwindigkeit und das Arbeitsgedächtnis.

Diese Veränderungen werden begleitet von strukturellen Alterungsprozessen der grauen und weißen Hirnsubstanz. Sowohl eine Volumenminderung der grauen Substanz als auch eine verminderte Integrität der Faserverbindungen wird mit verringerten kognitiven Leistungen assoziiert. Studien der funktionellen Bildgebung deuten auf unterschiedliche Aktivierungsmuster bei jüngeren und älteren Probanden hin. Überaktivierung, verminderte Inhibierung und Dedifferenzierung führen bei älteren Probanden zu schlechterer Performanz. Auch eine geringere Effizienz und/ oder Kapazität der neuronalen Netzwerke wird berichtet. Allerdings treten auch kompensatorische zusätzliche (De-)Aktivierungen auf, die zum Erhalt oder zur Steigerung der Leistung beitragen.

Der Alterungsprozess zeichnet sich aber auch durch große interindividuelle Unterschiede aus. Zur Beschreibung der Ursachen und Wirkmechanismen werden biopsychosoziale Modelle herangezogen, zu denen auch die Theorie der Kognitiven Reserve gezählt wird. Die Theorien der Reserve sind aus der Beobachtung entstanden, dass strukturelle Veränderungen des Gehirns, die durch Krankheiten, Verletzungen aber auch durch normale Alterungsprozesse bedingt sind, nicht bei allen Personen zwangsläufig zu Einbußen in der Kognition führen müssen. Die Modelle der Kognitiven Reserve führen aus, dass diese über das Leben hinweg erworben wird und bei Bedarf aktiviert werden kann. Als Operationalisierungen der Kognitiven Reserve wurden meist die Stellvertretervariablen hohe Bildung, hohe prämorbid Intelligenz, Herausforderungen im Beruf und bei Freizeitaktivitäten und gute Einbindung in soziale Netzwerke herangezogen. Einen Teilbereich der Kognitiven Reserve stellt die Neuronale Reserve dar, welche in der effizienteren oder flexibleren Nutzung neuronaler Netzwerke besteht.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe und ihrer funktionellen Aktivierungsmuster und dem Konstrukt der Kognitiven Reserve bei Berücksichtigung des Alters.



Hierzu wurden 104 ältere gesunde Erwachsene im Alter zwischen 60 und 75 Jahren ( $M = 68,24$  Jahre) und 40 jüngere gesunde Erwachsene im Alter zwischen 18 und 25 Jahren ( $M = 21,15$  Jahre) untersucht. Die Studie beinhaltete eine umfassende neuropsychologische Testung am ersten Tag, in der Teilbereiche der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und der exekutiven Funktionen erfasst wurden. Zudem wurde die Kognitive Reserve durch eine wiederholte Durchführung des Zahlen-Symbol-Tests und die Ermittlung der Zugewinne (Testing-the-limits-Verfahren) erhoben. Diese dynamische Testungsmethode weicht von den vielfach verwendeten Methoden der Stellvertretervariablen bewusst ab, da das so erhobene Maß der Definition der Kognitiven Reserve als Leistungspotential besser gerecht wird. Am zweiten Tag folgte die Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (n-back-Aufgabe) mit drei (bei den jüngeren Probanden vier) unterschiedlichen Schwierigkeitsstufen während mit Hilfe von funktioneller Magnetresonanztherapie die Aktivierungsmuster des Gehirns aufgezeichnet wurden. Ergänzend wurden strukturelle MRT-Aufnahmen erhoben, welche zur Eruierung der Integrität der weißen Hirnsubstanz herangezogen wurden.

Wie erwartet nahmen mit höherer Aufgabenschwierigkeit die Genauigkeit in der Arbeitsgedächtnisaufgabe ab und die Reaktionszeiten zu. Im Vergleich zu jüngeren Probanden reagierten ältere Probanden signifikant langsamer, wiesen mehr Fehler auf und wurden stärker von der Aufgabenschwierigkeit beeinflusst. Überraschend war die Tatsache, dass die Bearbeitung der Aufgabe bei Älteren und Jüngeren mit sehr unterschiedlichen kognitiven Funktionen zusammen hing: Alleine die Verarbeitungsgeschwindigkeit nahm in beide Gruppen eine zentrale Rolle ein. Mit steigender Aufgabenschwierigkeit zeigte sich bei beiden Gruppen eine steigende (De-)Aktivierung in den relevanten Bereichen, jedoch wurde bei älteren Probanden vor allem eine schwächere Deaktivierung des Ruhenetzwerks um den Precuneus beobachtet. Zusätzlich wurden Regionen identifiziert, in denen ein Zusammenhang zwischen der (De-)Aktivierung und dem Leistungsabfall zur Bedingung mit der höchsten Aufgabenschwierigkeit bestand. Während bei den Älteren eine geringere frontale Deaktivierung und höhere Deaktivierung im Precuneus mit einem Leistungserhalt einherging, bewirkte bei den Jüngeren eine höhere frontale Deaktivierung den Leistungserhalt. Die Kognitive Reserve wies in beiden Gruppen jeweils nur einen Zusammenhang mit der Leistung der schwierigsten Aufgabenbedingung auf, was einen Nachweis der externen Validität der verwendeten Operationalisierung, als Leistungspotential, welches bei Bedarf herangezogen werden kann, darstellt. Eine höhere Aktivierung im mittleren und inferioren frontalen Cortex korrelierte positiv mit der Kognitiven Reserve und war leistungsförderlich. Es zeigte sich eine Mediation des

---

Zusammenhangs zwischen der Aktivierung und der Leistung durch die Kognitive Reserve. Dies deutet auf die Vermittlerrolle hin, welche durch die Reserve eingenommen wird. Einen Moderationseffekt der Kognitiven Reserve auf den Zusammenhang der strukturellen Integrität der weißen Substanz des gesamten Gehirns und der Leistung in der Arbeitsgedächtnisaufgabe konnte nicht festgestellt werden.

Die Ergebnisse legen zusammengenommen nahe, dass den älteren Probanden hauptsächlich durch gescheiterte Deaktivierung Leistungseinbußen entstanden, dass sie aber in der Lage waren, kompensatorisch weitere Regionen zur Bearbeitung der Aufgabe hinzuzuziehen. Die Kognitive Reserve bildet das Bindeglied zwischen Aktivierung und Leistung und sollte somit in mögliche Modelle mit aufgenommen werden. Insgesamt liefern die Ergebnisse dieser Arbeit einen Beitrag zur Grundlagenforschung im Bereich des kognitiven Alterns und der Kognitiven Reserve. Besonders der Zusammenhang der Kognitiven Reserve mit den fordernden Bedingungen und die Mediation des Zusammenhangs zwischen Aktivierung und Leistung zeigen, dass die hier gewählte Operationalisierung ein valides Testinstrument für zukünftige Studien darstellt.

# Abkürzungsverzeichnis

Die Abkürzungen können sowohl für die Singular- als auch die Pluralform des vollen Wortes stehen.

ANOVA	Varianzanalyse (englisch.: analysis of variance)
BA	Brodmann-Areal
BM	Brain Maintenance
BNV	BrainNet Viewer
BOLD	blood oxygen level dependent
BRC	Brain Reserve Capacity
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra
DN	Ruhenetzwerk (englisch: default network)
EF	exekutiven Funktionen
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
fMRT	funktionellen Magnetresonanztomographie/ -tomograph
FOV	field of view
FSL	FMRIB Software Library
FWIT	Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop
GDS	Geriatrische Depressionsskala
GLM	allgemeines linearen Modellen (englisch: general linear model)
HAROLD	hemisphärischen Asymmetrie in älteren Erwachsenen (englisch: Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults)
IDL	Interactive Data Language
KR	Kognitiven Reserve
KS-Test	Kolmogorow-Smirnow-Test
MarsBaR	MARSeille Boîte À Région d'Intérêt
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie/ -tomograph
MZ	Matrizen-Test
oGTT	oralen Glukose-Toleranz-Test

---

PASA	Verschiebung der Aktivierung von posterioren zu anterioren Arealen bei älteren Probanden (englisch: posterior-anterior shift in aging)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie/ -tomograph
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RT	Reaktionszeit (englisch: reaction time)
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SEM	Strukturgleichungsmodell (englisch: structural equation model)
SPM	Statistical parametric mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STAC	Scaffolding Theory of Aging and Cognition
SWLS	Satisfaction with Life Scale
TE	echo time
TMT	Trail-Making-Test
TR	repetition time
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WHOQOL-BREF	WHO Quality of Life Question
WMH	Hyperintensitäten der weißen Hirnsubstanz (englisch: White Matter Hyperintensities)
ZS	Zahlenspanne
ZST	Zahlen-Symbol-Test

# 1. Einleitung

Die Industrienationen der Welt, Deutschland und Japan allen voran, stellen sich in den letzten Jahren einer Herausforderung, deren Ausmaß in den kommenden zwanzig Jahren noch deutlich zunehmen wird: Die Überalterung der Gesellschaft. Die zwei wesentlichen Problemkomplexe, die aus dieser Thematik entstehen, sind wirtschaftlicher und privater Natur. Wirtschaftlich entsteht den Ländern eine Herausforderung in der Finanzierung der Renten und der Aufrechterhaltung einer Arbeitnehmerschaft, die die Sicherung des bereits erreichten Lebensstandards zu garantieren vermag. Privat streben die Menschen auch bis ins hohe Alter nach einem aktiven Alltag mit hoher Beteiligung am gesellschaftlichen Leben.

Ein Teil der Lösung dieser komplexen Herausforderungen liegt in der Aufrechterhaltung einer hohen geistigen Leistungsfähigkeit bis ins hohe Alter. Die bereits heute kommerziell angebotenen Trainings, die dies versprechen, ignorieren oft eine wesentliche Tatsache des Forschungsstandes: Die Grundlagenforschung weist in dem Bereich der Zusammenhänge zwischen Alterungsprozessen, Gehirnmorphologie, Gehirnaktivierung, kognitiven Funktionen und Trainings noch so große Lücken auf, dass effiziente Trainings oder Ratschläge für den Alltag oft augenscheinlich sinnvoll erscheinen mögen, aber wissenschaftlich nicht nachgewiesen sind.

Doch es gibt guten Grund zur Hoffnung: Der Forschungsbereich der Reserve widmet sich der Untersuchung des Erhalts kognitiver Funktionen nach Hirnverletzungen, neurologischen und neurodegenerativen Erkrankungen und auch bei Hirnveränderungen im Lauf des gesunden Alterungsprozesses. Vielen Personen gelingt dieser Erhalt besser, als bis jetzt erklärbar ist. Aber in diesem noch relativ jungen Forschungsbereich stehen auch noch viele Fragen offen: Wie kann die Reserve am besten theoretisch beschrieben werden? Wie kann sie am besten gemessen werden? Wie steht sie mit kognitiven Funktionen in Zusammenhang? Was passiert bei strukturellen und funktionellen Veränderungen im Gehirn mit der Reserve? Welche genetischen Faktoren tragen zur Ausbildung der Reserve bei? Welche sozialen, körperlichen und geistigen Aktivitäten erhöhen die Reserve? Wie wirken sich hormonelle oder metabolische Erkrankungen oder Veränderungen auf die Reserve aus? Gibt es Trainingsmaßnahmen oder Medikamente zur Steigerung der Reserve bei gesunden und/ oder kranken Personen?

Die vorliegende Arbeit soll einen Teil zur humanen Grundlagenforschung beitragen, indem sie die Zusammenhänge einer möglichen aktiven Operationalisierung der Reserve mit kognitiven Funktionen, funktionellen Hirnaktivierungsmustern bei der

Bearbeitung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe und Parametern der strukturellen Integrität des Gehirns bei einer Gruppe von jüngeren und einer Gruppe von älteren gesunden Erwachsenen untersucht und vergleicht. In der Einleitung wird dabei zuerst die Veränderung der kognitiven Funktionen und der strukturellen und funktionellen Gehirnmaße im Alter beschrieben und die verschiedenen Theorien und Operationalisierungen der Reserve dargestellt. Abschließend wird eine begründete Kombination der Theorien erfolgen und die zu bearbeitende Fragestellung der Arbeit genauer ausgeführt.

## **1.1 Kognitive Funktionen im Alter**

Der Zusammenhang zwischen den meisten kognitiven Funktionen und dem Alter ist keineswegs linear negativ: Einige Funktionen sind im Alter beeinträchtigt, andere verbleiben auf einem relativ konstanten Niveau erhalten und manche verbessern sich sogar bis zu einem bestimmten Alter (Park, 2012). Und auch bei den von Alterungseffekten betroffenen Bereichen gibt es Unterschiede im Ausmaß und in der Art der Veränderungen: Effektivität und Effizienz können in verschiedenen Zeitverläufen betroffen sein. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Forschung zu den kognitiven Teilbereichen getrennt dargestellt. Allgemein ist allerdings noch anzumerken, dass große individuelle Unterschiede in der Veränderung der kognitiven Funktionen bestehen, dass also personenspezifische Faktoren eine größere Rolle spielen als generelle Alterungseffekte, und dass auch innerhalb einzelner Individuen der Zusammenhang der Veränderung der verschiedenen Funktionen nur schwach bis mittel korreliert (Wilson et al., 2002).

### **1.1.1 Aufmerksamkeit/ Verarbeitungsgeschwindigkeit**

Einige Teilbereiche der Aufmerksamkeit, speziell die Verarbeitungsgeschwindigkeit, zählen zu den am stärksten von Alterungsprozessen betroffenen kognitiven Funktionen (Salthouse, 2000). Verhaeghen und Salthouse (1997) errechneten in einer Meta-Analyse einen gewichteten mittleren Zusammenhang von  $r = 0,52$  zwischen Geschwindigkeitsmaßen und dem Alter der Testpersonen. Dieser Effekt ist nach Cohen (1988) als hoch zu bewerten. Der Alterseffekt zeigt sich im Besonderen bei neuropsychologischen Testverfahren, die die Reaktionszeit (RT) als Ergebnismaß für die Verarbeitungsgeschwindigkeit heranziehen. Welford (1977) konnte errechnen, dass sich die RT bei reinen Mehrfach-Wahlaufgaben durch jedes weitere Jahr im Leben eines

Erwachsenen um durchschnittlich 1,5 ms erhöht. Dieser Effekt ist so grundlegend, dass er sich auf andere Bereiche auswirkt: Auch die visuelle Suche und der Zahlen-Symbol-Test (ZST) sind hiervon beispielsweise betroffen (Salthouse, 1991).

### **1.1.2 Gedächtnis**

Im Bereich des Gedächtnisses treten von Unterfunktion zu Unterfunktion im Laufe des Alterungsprozesses stark unterschiedliche Veränderungen auf.

Die Klassifizierung nach nondeklarativem und deklarativem Gedächtnis scheint eine sinnvolle im Zusammenhang mit Alterungsprozessen darzustellen: Light und La Voie (1993) eruierten in einer Metaanalyse, dass nondeklarative Gedächtnisfunktionen deutlich weniger ( $d = -0,18$ ) von Alterseffekten betroffen sind als deklarative Funktionen ( $d = -0,5$  bis  $-1,5$ ). Das nondeklarative Gedächtnis umfasst Verhaltensweisen, Automatismen und Fähigkeiten, die im Vergleich zu deklarativen Gedächtnisinhalten nicht verbalisiert werden können.

In der Forschung unterscheidet sich Lernen von Gedächtnis laut Craik (1977) dadurch, dass bei der Operationalisierung des Lernens das Material mehrmals präsentiert und mehrmals abgefragt wird, während dies für die Ermittlung von Gedächtnisfunktionen jeweils nur einfach ausgeführt wird. Die Lernkurve bei älteren Erwachsenen unterscheidet sich von der Lernkurve von jüngeren Erwachsenen dadurch, dass sowohl der Anfangswert niedriger ist, als auch der maximale Zuwachs geringer ausfällt. Je nach Art und Menge des Lernmaterials treten hier Unterschiede auf, die dazu führen können, dass der Unterschied im Zuwachs nicht signifikant ausfällt (Zihl, Fink, Pargent, Ziegler & Bühner, 2014).

#### **1.1.2.1 Arbeitsgedächtnis (n-back-Aufgabe)**

Das Arbeitsgedächtnis als Teilbereich des Gedächtnisses erhält hier eine erweiterte Beschreibung, da es für diese Studie von besonderem Belang ist. Die Funktionen des Arbeitsgedächtnis beinhalten die Speicherung und, im Vergleich zum Kurzzeitgedächtnis, auch die Verarbeitung, von Gedächtnisinhalten über eine kurze Zeitspanne. Nach Baddeley (2012) beinhaltet das Arbeitsgedächtnis drei wesentliche Komponenten: Die zentrale Exekutive, die phonologische Schleife und den räumlich-visuellen Notizblock. Die phonologische Schleife ist für die Speicherung und Verarbeitung von sprachlichen Informationen in phonetischer Form (Lautform) für weniger als zwei Sekunden zuständig. Der räumlich-visuelle Notizblock ist kritisch für die Speicherung und Manipulation von

räumlichen und visuellen Informationen. Beide Systeme sind in Ihrer Kapazität begrenzt. Die Funktionen der zentralen Exekutive bestehen in der Herstellung einer Verbindung zum Langzeitgedächtnis und der Fokussierung, Lenkung und Teilung der Aufmerksamkeit während Arbeitsgedächtnisprozessen (Baddeley, 2003).

Salthouse (1994) untersuchte die Auswirkung von Alterungsprozessen auf das Arbeitsgedächtnissystem nach Baddeley (1992). Er argumentierte, dass zwar zwischen fast allen Maßen des Arbeitsgedächtnisses und dem Alter eine signifikante negative Korrelation besteht, diese aber durch die im Alter absinkende Verarbeitungsgeschwindigkeit mediiert wird. Auch entdeckte er, dass die durch die Verarbeitungsgeschwindigkeit induzierte schlechtere Leistung zu einer Verlängerung der Zeitspanne führt, welche für eine stabile Enkodierung benötigt wird, nicht aber eine geringeren Leistung im Behalten oder Verarbeiten der Informationen bewirkt.

Bopp und Verhaeghen (2005) untersuchten in einer Metaanalyse Unterschiede zwischen der Auswirkung von Alter auf verschiedene Spannenmaße, welche als Maß für das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis dienen. Ihre Ergebnisse legen nahe, dass all diese Maße eine lineare Korrelation mit dem Alter aufweisen. Am deutlichsten sind jedoch die Tests betroffen, welche das Arbeitsgedächtnis operationalisieren (ältere Probanden erreichten 73% der Leistung jüngerer Probanden). Das Kurzzeitgedächtnis scheint hingegen kaum betroffen (ältere Probanden erreichten 95% der Leistung jüngerer Probanden).

### **1.1.3 Exekutive Funktionen**

Zu den exekutiven Funktionen (EF) sollte zunächst erklärt werden, dass eine große Bandbreite an teilweise sehr unterschiedlichen Funktionen unter diesem Begriff zusammengefasst wird (Fink & Kunisch, 2013). Und selbst einzelne EF sind in Ihrem Anforderungsprofil sehr komplex und erfordern zur erfolgreichen Ausübung die Intaktheit zahlreicher basaler Funktionen (Miyake et al., 2000). Aus diesem Grund sind Veränderungen in den EF (in)direkt abhängig von Veränderungen in der Aufmerksamkeit/ Verarbeitungsgeschwindigkeit und Gedächtnisfunktionen. Die Diskussion um die den EF zu Grunde liegende kognitive Struktur ist weiterhin ungeklärt (Royall, Chiodo & Polk, 2003).

Salthouse, Atkinson und Berish (2003) stellten eine Untersuchung zur Konstruktvalidität der EF an, in die sie 261 gesunde Erwachsene im Alter von 18 bis 84 Jahren einschlossen. Neben neuropsychologischen und kognitiven Testverfahren zur Erfassung der EF, führten sie mit den Probanden auch psychometrische Verfahren durch,



welche der Erfassung basaler kognitiver Funktionen dienen. Mit Hilfe von Strukturgleichungsmodellen sollten die Effekte dieser grundlegenden Funktionen aus den Ergebnissen zu den EF eliminiert werden, um danach die Tests für die EF bewerten zu können. So bewerteten Salthouse et al. (2003) Wortflüssigkeit als „optimalen“ Test zur Erfassung der EF und den Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop als „beste“ Operationalisierung der Inhibitionsfähigkeit. Ihre Ergebnisse deuteten aber auch darauf hin, dass die Testverfahren zu den EF wenig miteinander zusammenhängen, aber alle relativ hohe Korrelationen mit anderen Variablen (besonders der fluiden Intelligenz) aufwiesen. Die Autoren schlossen hieraus, dass interindividuelle Unterschiede in den EF in vielen Fällen aus Unterschieden der fluiden Intelligenz entstehen können.

Kemper und Sumner (2001) verglichen Maße der Wortflüssigkeit von jüngeren (Alter: 18 bis 27 Jahre) und älteren (Alter: 63 bis 88 Jahre) gesunden Probanden. In ihrer Untersuchung versuchten sie aufzuklären, welche anderen kognitiven Funktionen Einfluss auf diese Fähigkeit haben und wie sich dies bei den beiden Altersgruppen unterscheidet. Bei den älteren Probanden zeigte sich ein Zusammenhang mit Maßen der Verarbeitungseffizienz, wie der Lesegeschwindigkeit. Die Autoren führten dies auf die Einschränkungen zurück, die verringerte Verarbeitungseffizienz bei dem Durchsuchen eines mentalen Lexikons nach geeigneten Wörtern verursacht. Im Gegensatz dazu wurde die Wortflüssigkeit der jüngeren Probanden durch die Größe ihres Wortschatzes beschränkt. Mit Mayr und Kliegl (2000) übereinstimmend schlussfolgerten sie, dass bei gesunden älteren Erwachsenen die Wortflüssigkeit weniger von Unterschieden im semantischen Gedächtnis und mehr von Unterschieden in den EF abhängt.

#### **1.1.4 Theorien des kognitiven Alterns**

Es lassen sich drei Gruppen von Begründungen für die Veränderung der kognitiven Funktionen im Alter identifizieren (Craik & Salthouse, 2000):

##### *1. Psychologische Theorien*

Diese führen die Effekte des kognitiven Alterns auf gemeinsame zu Grunde liegende Faktoren zurück. Besonders hervorzuheben ist hier die kognitive Verlangsamung, die als Ursache für die anderen Effekte angesehen wird (Finkel, Reynolds, McArdle & Pedersen, 2007). Diese Theorien beziehen sich in ihren Modellen besonders auf interindividuelle Unterschiede.

## 2. *Biologische Theorien*

Kern dieser Theorien ist die höhere Anfälligkeit aller körperlichen Funktionen im Alter. Es wird argumentiert, dass die Beeinträchtigungen der neurologischen und neurovaskulären Unversehrtheit im Alter vermehrt zu (prä-)klinischen Erkrankungen führt, welche als exogene Einflussfaktoren auf die kognitiven Funktionen wirken (Waldstein, 2000).

## 3. *Soziologische Theorien*

Diese Erklärungsmodelle nennen soziologische Prozesse als Ursache für den Gesundheitsstatus und den kognitiven Status. Sie postulieren, dass Unterschiede im sozialen Umfeld (allen voran der sozioökonomische Status) das Individuum zu unterschiedlichen Zeitpunkten in seiner Entwicklung beeinflussen und dass sich diese Beeinflussungen über die Zeit kumulativ aufaddieren (O'Rand, 1996).

Insgesamt geht der Trend in der Forschung inzwischen zu bio-psycho-sozialen Modellen, welche versuchen, Elemente aus den drei genannten Theoriefeldern zu inkorporieren. Auch das Konzept der kognitiven Reserve (Siehe Kapitel 1.4) zählt zu diesen Modellen.

## 1.2 **Strukturelle Veränderungen im Alter**

Die Struktur des Gehirns durchläuft über die gesamte Lebensspanne hinweg Veränderungen, welche als „gesundes Altern“ bezeichnet werden können. Besonders nach dem 60. Lebensjahr beginnen in der grauen und weißen Gehirnsubstanz Prozesse, welche nachfolgend genauer aufgeschlüsselt werden. Die graue Substanz besteht vorwiegend aus Nervenzellkörpern (Somata mit Zellkernen und Dendriten), während Leitungsbahnen (myelinisierte Axone) den Hauptbestandteil der weißen Substanz darstellen. Die Farben entstehen erst bei der postmortalen Präparierung des Gehirns mit Formalin. Die Bereiche der grauen Hirnschicht liegen im menschlichen Gehirn überwiegend außen, weshalb sie als Rinde (Cortex) bezeichnet werden. Die weiße Substanz liegt „unter“ der grauen Substanz, jedoch liegen einige Kerngebiete (Nuclei) der grauen Substanz auch in die weiße Substanz eingebettet.

### 1.2.1 **Graue Gehirnschicht**

Nach der Erschließung der Magnetresonanztomographie (MRT) für strukturelle Bildgebung in der Forschung wurden zahlreiche Untersuchungen angestellt, die die Größe, meist durch das Volumen operationalisiert, von unterschiedlichen Gehirnregionen

im Alterungsprozess untersuchten (Good et al., 2002; Raz et al., 1997). Raz et al. (2005) verglichen in einer Längsschnittstudie die Abnahme des Volumens von bestimmten Regionen über einen Zeitraum von fünf Jahren in 98 gesunden Erwachsenen im Alter von 31 bis 83 Jahren (zum zweiten Messzeitpunkt). Die deutlichsten Volumensabnahmen stellten sie im Nucleus Caudatus, dem Cerebellum, dem Hippocampus und dem Assoziationskortex fest. Nur minimale Veränderungen konnten für den entorhinalen Kortex und keine für den primären visuellen Kortex nachgewiesen werden. Die Autoren fanden eine hohe Variabilität in den Veränderungen zwischen den verschiedenen Personen. Innerhalb der Personen gab es allerdings starke Zusammenhänge zwischen den Veränderungen, was eine gemeinsame Ursache für die Veränderungen wahrscheinlich erscheinen lässt. Im Vergleich zu Querschnittstudien fielen die Veränderungen in dieser Studie größer aus. Diese Tatsache wurde durch die Eliminierung der interpersonellen Varianz erklärt. Auch Studien, die die Dicke des Cortex maßen, kamen zu vergleichbaren Ergebnissen (Salat et al., 2004).

### **1.2.2 Weiße Gehirnsubstanz**

Auch die weiße Gehirnsubstanz ist Änderungen im Laufe des Alterungsprozesses unterworfen. Allerdings nimmt sie, im Vergleich zur grauen Gehirnsubstanz, in den meisten Bereichen nicht signifikant an Volumen mit dem Alter ab, sondern ändert ihre Beschaffenheit (Sullivan, Rosenbloom, Serventi & Pfefferbaum, 2004). Die Integrität der weißen Substanz kann durch Diffusions-Tensor-Bildgebung abgebildet werden: Die Diffusion von Wassermolekülen wird hierbei genutzt, um die Dichte, Gerichtetheit und Intaktheit von Faserbündeln darzustellen. Head et al. (2004) untersuchten 25 jüngere (19 – 28 Jahre) und 25 ältere (69 – 88 Jahre) gesunde Erwachsene und berichteten eine Abnahme der Integrität mit dem Alter in allen untersuchten Bereichen. Des Weiteren beschrieben sie einen Alterungsgradienten, der von anterior nach posterior verläuft: So waren der frontale Balken und die frontalen zentralen Bereiche der weißen Substanz die vom Alter am stärksten betroffenen Bereiche, während posterior die geringsten Änderungen stattfanden.

Eine andere Methode zur Untersuchung der weißen Gehirnsubstanz im Alter ist die Darstellung von kleinen Schäden, die Teil des normalen Alterungsprozesses sein können, aber auch nach Demyelinisierung, Trauma, entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems oder anderen neuralen Verletzungen auftreten (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Diese werden auch Hyperintensitäten der weißen Masse (WMH, englisch: White Matter Hyperintensities) genannt, da sie in T2\*-gewichteten MRT-Aufnahmen als

hyperintense Stellen innerhalb der sonst dunkelgrauen Bereiche hervortreten. de Groot et al. (2000) untersuchten 1077 nicht-demente Erwachsene zwischen 60 und 89 Jahren und fanden bei 95% der Probanden WMH. Ihre Feststellung, dass Probanden zwischen 60 und 69 Jahren durchschnittlich 15,5 kleine (SD = 17,4), 1,6 mittlere (SD = 3,0) und 0,6 große (SD = 1,5) WMH aufweisen, deckt sich mit späteren Studien (Wen & Sachdev, 2004). Genau wie bei der Integrität der weißen Substanz sind auch bei den WMH frontale Bereiche am stärksten betroffen.

DeBette und Markus (2010) führten eine Metaanalyse zu WMH durch und schlossen 19 Studien ein, die den Zusammenhang zwischen WMH und Kognition untersuchen. Drei von fünf Studien, die sich speziell mit der Frage beschäftigten, ob ein höheres Volumen an WMH mit einem niedrigeren globalen kognitiven Status zusammenhängt, fanden einen solchen Zusammenhang. Von zwei Studien, die den Zusammenhang zwischen WMH und dem Absinken in spezifischen kognitiven Funktionen untersuchten, berichtete eine über einen signifikanten Zusammenhang zwischen periventrikulären WMH und einer Abnahme der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der exekutiven Funktionen, während die andere keinen Zusammenhang feststellte. Diese beiden Aufstellungen zeigen, dass die Forschungsergebnisse in diesem Gebiet zu teils sehr widersprüchlichen Ergebnissen führen und wichtige weitere Variablen für ein umfassenderes Modell hier noch nicht zur Berücksichtigung kommen (Brickman et al., 2011).

### **1.3 Funktionelle Veränderungen im Alter**

Neben den strukturellen Veränderungen des Gehirns gehen auch Änderungen in der funktionellen Arbeitsweise des Gehirns mit dem Alterungsprozess einher. Nachfolgend werden zunächst vier Änderungen der Funktion bei älteren Probanden dargestellt, welche der Performanz nicht zuträglich sind. Kompensatorische Effekte werden dann in Kapitel 1.4 dargestellt. Die beschriebenen Ergebnisse stammen aus Studien, die sich der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der funktionellen MRT (fMRT) zur Erfassung der Veränderungen bedienen. Diese Techniken werden im Methodenteil der Arbeit in Kapitel 2.3.4 genauer beschrieben.

#### **1.3.1 Dedifferenzierung**

Das Konzept der Dedifferenzierung wurde von Lindenberger und Baltes (1994) in der kognitiven Verhaltensforschung aufgestellt und in der bildgebenden Forschung wieder

aufgegriffen. Im Zusammenhang mit Aktivierungen bezeichnet es die Reduzierung der regionalen Spezialisierung/ Spezifizierung von Gehirnregionen (Reuter-Lorenz & Park, 2010). Die Dedifferenzierung zeigt sich in geringerer Aktivierung in Gehirnregionen, die für die Verarbeitung einer bestimmten Aufgabe kritisch sind, und in geringerer Inhibition von eigentlich unbeteiligten Regionen. Das entstehende Muster geht mit einer geringeren Leistung in der zu bearbeitenden Aufgabe einher.

Park et al. (2004) beschrieben die Dedifferenzierung der neuralen Spezialisierung der verschiedenen Bereiche des visuellen Kortex. Dieser zeigt bei jungen Probanden spezifische Regionen, die jeweils selektiv auf verschiedene Stimuli (Gesichter, Orte und Wörter) reagieren. Bei älteren Probanden sinkt die Eindeutigkeit dieser Spezialisierung und auch die Fähigkeit zur schnellen Identifikation nimmt ab. Zur Interpretation der Ergebnisse muss aber beachtet werden, dass diese Studie eine sehr spezifische Funktion betrachtet, in der die Verteilung der Aufgaben bestimmter Gehirnbereiche relativ eindeutig ist: Die Generalisierbarkeit dieser Ergebnisse muss dementsprechend kritisch betrachtet werden (Cabeza, 2002).

### **1.3.2 Überaktivierung**

Die Ergebnisse von PET-Studien, die bereits in den 1990er Jahren durchgeführt wurden, weisen darauf hin, dass bei älteren Erwachsenen während der Bearbeitung bestimmter Aufgaben im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen stärkere Aktivierungen in den verantwortlichen Gehirnbereichen auftreten (Grady et al., 1992). In späteren bildgebenden Studien wurden diese stärkeren Aktivierungen mit besserer Leistung in Zusammenhang gebracht und ihnen somit eine kompensatorische Wirkung zugeschrieben (Cabeza, Anderson, Locantore & McIntosh, 2002).

Auch Aktivierungen in zusätzlichen Gehirnbereichen wurden in diesem Zusammenhang untersucht: Cabeza et al. (1997) beschrieben in einer PET-Studie mit 12 jüngeren (Altersdurchschnitt: 25,7 Jahre) und 12 älteren (Altersdurchschnitt: 70,5 Jahre) gesunden Erwachsenen eine Gedächtnisaufgabe, für die Enkodierung, Abruf und Wiedererkennung getrennt aufgezeichnet wurden. Eine zusätzliche Aktivierung der Älteren in der Insular-Region während dem Einspeichern schrieben die Autoren der Verwendung einer inadäquaten Strategie zu, da sie mit geringerer Performanz einherging. Mehr-Aktivierungen im (Pre-)Cuneus während der Wiedererkennung und im linken präfrontalen Kortex während der Erinnerung hingegen deuteten sie als kompensatorische Vorgänge. Die in dieser Studie auch entdeckte Reduzierung der hemisphärischen

---

Asymmetrie bei den Aktivierungen der älteren im Vergleich zu den jüngeren Probanden wird in Kapitel 1.4.1.5.2 detaillierter dargestellt.

### **1.3.3 Verminderte Inhibierung**

Das von Shulman et al. (1997) in ihrer Metaanalyse über neun PET-Studien beschriebene Ruhenetzwerk (DN, englisch: default network) ist dadurch charakterisiert, dass es während der Bearbeitung von Aufgaben einen geringeren Blutfluss aufweist als während vermeintlich inaktiver Phasen. Es erstreckt sich über den ventralen Precuneus, mediale Bereiche des präfrontalen, des temporalen und des inferioren parietalen Cortex und den posterioren cingulären Cortex. Die Autoren argumentierten, dass entweder für die Ausführung von Aufgaben eine aktive Inhibition dieses Netzwerkes stattfinden könnte oder passive Routinen Aktivität in diesen Bereichen erzeugen, die während der Bearbeitung anderer Aufgaben weniger zur Ausführung kommen. Als mögliche Routinen führten sie an: Einen unkontrollierten verbal gestützten Gedankenfluss, die Berücksichtigung interner Prozesse, wie Körpereindrücke und emotionaler Regungen, und die Überwachung der externen Umwelt und Vorbereitung von Reaktionen auf Änderungen in dieser. Die Diskussion über die Klärung dieser Hypothesen dauert weiterhin an (Smallwood et al., 2013).

Für ältere Erwachsene konnte durch Lustig et al. (2003) eine stärkere Aktivierung/ geringere Deaktivierung des DN während der Ausführung kognitiver Aufgaben gezeigt werden. Auch ein Interaktionseffekt zwischen Alter und Aufgabenanforderung wurde entdeckt: Mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit stieg der Unterschied in der fehlenden Unterdrückung zwischen älteren und jüngeren Probanden (Persson, Lustig, Nelson & Reuter-Lorenz, 2007). Eine Ursache könnte in der geringeren Konnektivität liegen, die bei Älteren zwischen den einzelnen Bereichen des DN besteht (Damoiseaux et al., 2008). Insgesamt unterstützen diese Befunde die von einigen Forschern vertretene Ansicht, dass die altersbedingte Dysregulation der Ruheaktivität in einem engen Zusammenhang mit der Überaktivierung der anderen Gehirnbereiche steht und diese vielleicht sogar fördert (Park & Reuter-Lorenz, 2009; Reuter-Lorenz & Lustig, 2005).

### 1.3.4 Veränderungen des BOLD-Signals

D'Esposito, Deouell und Gazzaley (2003) geben zu bedenken, dass sich im Laufe des Alterungsprozesses durch zerebrovaskuläre Veränderungen<sup>1</sup> auch Veränderungen des Signals in PET- und MRT-Studien ergeben: Eine Verschlechterung des Signal-Rausch-Verhältnisses, einer Verminderung der mittleren Amplitude und eine verlängerte Verzögerung der hämodynamischen Antwort. Die Autoren betonen, dass diese Veränderungen keine pathologischen Vorgänge darstellen, sondern Teil des gesunden Alterns sind. Aus diesem Grund raten sie auch von einem Ausschluss auf Basis von post-hoc ermittelten neurovaskulären Parametern ab, da dies zu einer Verzerrung im Auswahlprozess führen würde, der die Generalisierbarkeit stark einschränkt. Stattdessen raten sie zu einer Miteinbeziehung dieses Wissens in alle Phasen einer Studie: Bei der Auswahl der Probanden kann bereits auf Homogenität in anderen Variablen geachtet werden, bei Analysen, die zwischen Jungen und Alten vergleichen, sollten Interaktionseffekte zwischen Alter und Bedingungen stärkere Bedeutung beigemessen werden, als reinen Alterseffekten, und bei der Interpretation von Altersunterschieden sollte umsichtig argumentiert werden. Bisherige Befunde weisen darauf hin, dass aufgrund der altersbedingten Signalveränderung Effekte der Dedifferenzierung wohl stärker betroffen sind als Effekte von gesteigerter Aktivierung oder verminderter Inhibierung (Reuter-Lorenz & Park, 2010). Diese Erkenntnisse sollten somit bei der Ergebnisinterpretation immer mit einfließen.

## 1.4 Reserve

Der Grundtenor in der Forschung zur Entwicklung der kognitiven Funktionen im höheren Alter war bis in die 70er Jahre sehr pessimistisch: Es wurde weitgehend von einem generellen Abbau der kognitiven Funktionen ausgegangen, der sich nur in seinem Fortschreiten zwischen Personen unterscheidet. Dann trat jedoch eine Wende ein und Forschungsinteressen konzentrierten sich mehr auf Plastizität und die kompensatorischen Potentiale (P. B. Baltes, Dittmann-Kohli & Kliegl, 1986) sowie auf erfolgreiche

---

<sup>1</sup> Verminderung der vaskulärer Plastizität, verstärkte Windungen und Aneurysmen in den zerebralen Gefäßen, ultravaskuläre Veränderungen der zerebralen Gefäße durch Arteriosklerose, Verminderung des zerebralen Blutflusses und des metabolischen Sauerstoffverbrauches im Ruhezustand

Interventionen und Trainingsprogramme (P. B. Baltes & Willis, 1982; Hoyer, Hoyer, Treat & Baltes, 1978) im Alter.

Katzman et al. (1988) trugen dieses Umdenken in den Bereich der morphologischen Forschung: Sie führten an 137 Patienten eines Pflegeheims anatomische postmortale Untersuchungen durch, um das Ausmaß der Hirnpathologie im Bezug auf Morbus Alzheimer detailliert festzustellen. Diese Patienten hatten noch zu Lebzeiten eine ausführliche neuropsychologische Testung durchlaufen. Der von den Autoren erwartete Zusammenhang zwischen den kognitiven Funktionen und der Hirnpathologie konnte von ihnen nicht nachgewiesen werden. Personen, die neuropathologisch von Alzheimer betroffen waren und keine für die Erkrankung typischen kognitiven Beeinträchtigungen zeigten, mussten folglich eine Art Reserve aufweisen. Was sich zuerst für Morbus Alzheimer zeigte, konnte später auf andere Hirnpathologien übertragen werden: So ließ sich das Prinzip der Reserve beispielsweise auf kognitive Veränderungen, die mit Schizophrenie, bipolaren Störungen und Depressionen in Zusammenhang gebracht werden (Barnett, Salmond, Jones & Sahakian, 2006), auf Nachwirkungen von Schädel-Hirn-Traumata (Kesler, Adams, Blasey & Bigler, 2003) und sogar auf die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer Demenz bei einer Erkrankung an dem Humanen Immundefizienz-Virus (Farinpour et al., 2003) übertragen.

#### **1.4.1 Konzepte & Operationalisierungen**

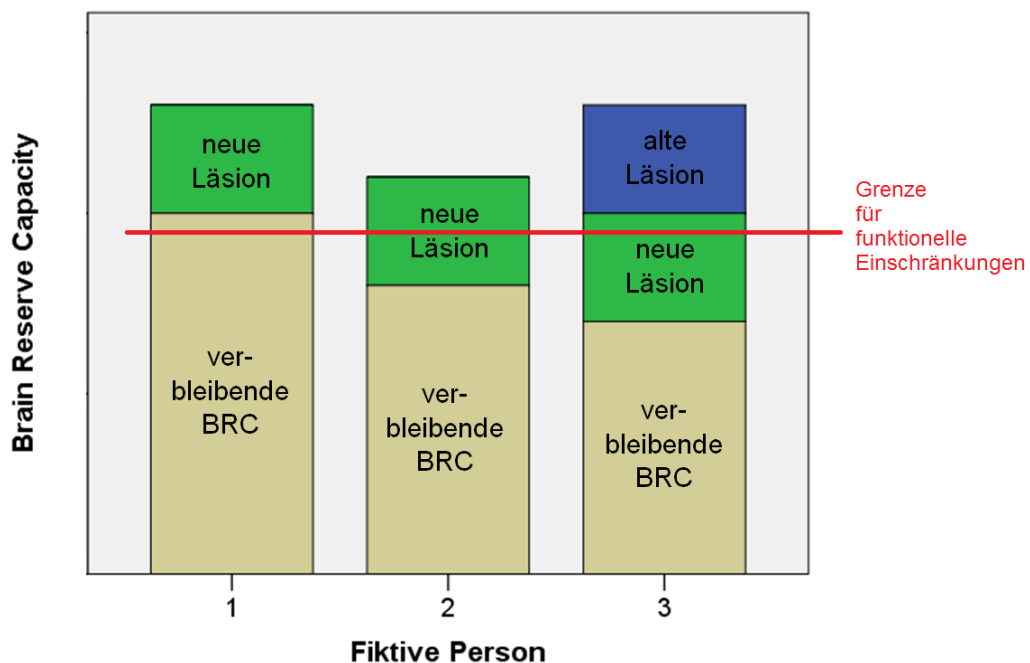
Seit den ersten Entdeckungen wurden zahlreiche Studien zur kognitiven Reserve durchgeführt, die jedoch sehr unterschiedliche Konzepte, Operationalisierungen und Überzeugungen aufweisen. Gemein ist allen Modellen, dass die Reserve bei der Kompensation oder dem Erdulden von Hirnveränderungen jeglicher Art, welche durch Krankheiten, Verletzungen aber auch durch normale Alterungsprozesse hervorgerufen werden, behilflich ist und somit das Auftreten von Symptomen verzögert. In den folgenden Abschnitten werden die bedeutendsten Modelle dargestellt und verglichen.

##### **1.4.1.1 Brain Reserve Capacity**

Das erste Modell der Reserve wurde Brain Reserve Capacity (BRC) genannt (Satz, 1993) und bezog sich auf rein quantitative morphologische Maße wie beispielsweise den Kopfumfang (Mortimer, Snowden & Markesbery, 2003). Die BRC stellt dabei einen Puffer dar, welcher durch Hirnveränderungen aufgebraucht wird. Nach dem Überschreiten einer bestimmten Grenze an Hirnveränderungen treten funktionelle Einschränkungen auf.



Personen unterscheiden sich in ihrer BRC und können dadurch eine unterschiedliche Menge an Pathologie erdulden, bevor die Grenze zur Symptomatik überschritten wird. Abbildung 1 zeigt die BRC drei theoretischer Personen, die die gleiche Läsion erleiden: Fiktive Person 1 befindet sich auf Grund eines höheren Ausgangsniveaus an BRC nach der Läsion noch oberhalb der Grenze der funktionellen Beeinträchtigung. Person 2 überschreitet diese Grenze durch die Läsion, da sie eine geringere anfängliche BRC aufweist. Person 3 verfügt über die gleiche anfängliche BRC, wie Person 1, hat aber bereits vorher eine Läsion erlitten und überschreitet durch die neue Läsion auch die Grenze zur funktionellen Einbuße. Das Modell der BRC, in dem die Reserve eine eher passive Rolle einnimmt (Y. Stern, 2002), bedient sich nach der Einführung der MRT in die neurowissenschaftliche Forschung komplexerer Maße: So wurden das intrakranielle Volumen, WMH (Chao et al., 2013) und die Integrität der weißen Substanz (Wang et al., 2012) als Operationalisierungen der BRC herangezogen. In Tierexperimenten werden bereits weitere Maße verwendet, die später auch Einzug in den humanen Bereich finden könnten: Mikrostrukturelle anatomische Unterschiede wie die Länge der dendritischen Dornfortsätze oder die Dichte der Dendriten (Lerch et al., 2011).



**Abbildung 1: Modell der Brain Reserve Capacity mit drei Beispielen**  
(abgewandelt nach Satz (1993))

### **1.4.1.2 Brain Maintenance**

Das von Nyberg, Lövdén, Riklund, Lindenberger und Bäckman (2012) eingeführte Modell der Brain Maintenance (BM) ähnelt dem der BRC in dem Verständnis eines Puffers, setzt diesen aber an anderer Stelle an: BM schützt vor der Entstehung von strukturellen, neurochemischen oder funktionellen Veränderungen, die im Normalfall durch eine Krankheit oder den Alterungsprozess ausgelöst werden und verhindert somit indirekt den Abfall der kognitiven Funktionen. Operationalisierungen bilden bestimmte vorteilhafte genetische Faktoren und ein fordernder und fördernder Lebensstil, im Beruf und in Freizeitaktivitäten. Sie verhindern die Entstehung von pathologischen Veränderungen. Diese Vorstellung steht der der BRC nicht entgegen, da durchaus vorstellbar ist, dass beide Effekte, also die Verhinderung von Veränderungen und die unterschiedliche Auswirkung dieser, zusammen oder sogar unabhängig voneinander auftreten können (Barulli & Stern, 2013). Für die Interpretation von Studien zur Untersuchung von BRC und BM ist aber durchaus zu beachten, dass eine Untersuchung der gleichen Krankheit oder des Alterungsprozesses zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann, wenn das jeweils andere Modell bei der Interpretation der Ergebnisse nicht beachtet wird.

### **1.4.1.3 Plastizität**

Eine der ersten Forschergruppen, die sich mit der Reserve beschäftigten waren P. B. Baltes und Willis (1982). Sie verwandten die Begriffe Plastizität und Reservekapazität (P. B. Baltes et al., 1986) und beschrieben damit in ihren Studien das Lern- und Leistungspotential älterer Probanden bei dem Training von kognitiven Aufgaben. Wichtig dabei ist, dass sie zwischen drei Maßen unterschieden (Kliegl, Smith & Baltes, 1989): Der Grundleistung, der Grund-Reservekapazität und der Entwicklungs-Reservekapazität. Die Grundleistung ist die Leistung einer Person in einem einmal durchgeführten Test. Die Grund-Reservekapazität stellt das Leistungspotential einer Person unter optimierten Bedingungen und wiederholter Durchführung dar. Die Entwicklungs-Reservekapazität hingegen ist die Leistung nach der Durchführung einer Interventionen oder Erfahrungen, die darauf ausgelegt sind, die kognitiven und motivationalen Potentiale einer Person zu optimieren. Zur Messung dieser Potentiale wurde das Testing-the-limits-Verfahren angewandt (M. Baltes & Kindermann, 1985): Ein Test wurde wiederholt in gleicher Weise dargeboten und die Verbesserung der Leistung gemessen. So soll, Schritt für Schritt, das Leistungspotential einer Person approximiert werden. Kliegl und Baltes (1987) führten aus, dass altersbedingte Unterschiede in der Reservekapazität am deutlichsten im

Bereich der maximalen Leistung hervortreten sollten. In ihrer Forschung erlernten die Probanden Wortlisten mit Hilfe der Loci-Methode. Die Experimente wurden mit gesunden Probanden durchgeführt, jedoch wurde von P. B. Baltes, Staudinger und Lindenberger (1999) dargelegt, dass altersbedingte Veränderungen, Hirnverletzungen und eine Anhebung der Aufgabenschwierigkeit den gleichen Kompensationsmechanismus auslösen und dass dessen Effizienz mit dem Konstrukt der Reservekapazität zusammenhängt.

#### **1.4.1.4 Scaffolding Theory of Aging and Cognition**

Park und Reuter-Lorenz (2009) beschreiben in ihrem Modell der Scaffolding Theory of Aging and Cognition (STAC) einen Kompensationsmechanismus, den nach ihrer Aussage jeder Mensch besitzt: Funktionelle Reorganisation nach struktureller (oder funktioneller) Veränderung. Diese setzt bereits dann ein, sobald eine Aufgabe nicht mehr effizient von den verantwortlichen Netzwerken ausgeführt werden kann. Zur Kompensation werden komplementäre alternative neuronale Netzwerke für die Bearbeitung aktiviert. Dies findet nicht nur beim Auftreten von Hirnpathologien statt, sondern auch bei besonders fordernden Aufgaben und im Rahmen von Lernprozessen. Obwohl der Mechanismus über das gesamte Leben hinweg besteht, gewinnt er besonders im alternden Gehirn an Bedeutung: Während bei Jüngeren eher das Erlernen von neuen unbekanntem Aufgaben funktionelle Reorganisation erfordert, werden bei Älteren bereits vorher überlernte Prozesse, welche im Alltag häufig ausgeführt werden müssen, durch die Anwendung von funktioneller Reorganisation aufrecht erhalten, falls sie auf Grund von altersbedingten Veränderungen an Effizienz verlieren würden. Der Prozess wird gestärkt durch konstante kognitive Herausforderungen, Übung und eine erfolgreiche Unterdrückung des Ruhenetzwerkes.

#### **1.4.1.5 Kognitive Reserve**

Die Arbeitsgruppe um Y. Stern (2011) prägte den Begriff der Kognitiven Reserve (KR) und trennte diesen von der BRC ab, indem sie definierte, dass KR als aktives Maß der Reserve auf Erfahrungen aus dem Leben des Individuums beruht und somit nicht morphologisch operationalisiert werden kann. KR stellt laut Y. Stern (2002) die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung des kognitiven Leistungsniveaus trotz dem Auftreten von Hirnveränderungen dar. Ähnlich wie das Modell der STAC baut Stern auf den Grundsatz auf, dass kein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an Hirnveränderungen

und dem Auftreten von Symptomen, beispielsweise bei Morbus Alzheimer (Katzman et al., 1988), besteht. Die kognitiven Einschränkungen von verschiedenen Personen mit vergleichbaren Hirnveränderungen fallen also sehr unterschiedlich aus. Diese Unterschiede beruhen auf der vorhandenen KR, welche über das Leben hinweg erworben wurde und bei Bedarf aktiviert werden kann. Die Operationalisierung der KR erfolgte in dieser Forschergruppe durch Stellvertretervariablen: Für die Bildung (Y. Stern, Alexander, Prohovnik & Mayeux, 1992), die prämorbid Intelligenz (Manly, Schupf, Tang & Stern, 2005), die Komplexität des Berufes (Y. Stern et al., 1994), die Ausführung von Freizeitaktivitäten (Scarmeas, Levy, Tang, Manly & Stern, 2001) und die Einbindung in soziale Netzwerke (Scarmeas & Stern, 2003) eines Individuums konnten positive Zusammenhänge mit dem Erhalt von kognitiven Funktionen aufgezeigt werden. Dabei sollte beachtet werden, dass viele dieser Faktoren, einige theoretisch und einige belegt, eine positive Korrelation aufweisen: So ist der Zusammenhang zwischen Bildung und Intelligenz beispielsweise mehrfach dokumentiert (Ceci, 1991; Matarazzo & Herman, 1984). Die unabhängigen Beiträge der verschiedenen Stellvertretervariablen bleiben also noch zu untersuchen.

Eine von Valenzuela und Sachdev (2006a) durchgeführte Metaanalyse schloss 18 verschiedene Längsschnittstudien zum Thema KR und Veränderung der Kognition im gesunden Alterungsprozess ein und integrierte somit insgesamt eine Stichprobe von 47.028 Probanden. Als Stellvertretervariablen für KR fokussierten sie auf Bildung, Beruf und mentale und soziale Freizeitaktivitäten. Zehn von 13 Studien deuten auf Bildung als einen protektiven Faktor hin ( $\chi^2 (N = 13) = 89,92; p < 0,0001$ ). Drei von vier Studien identifizierten den Beruf als einen protektiven Faktor ( $\chi^2 (N = 4) = 1,09; p = 0,78$ ). Und fünf von sechs Studien wiesen Freizeitaktivitäten als einen protektiven Faktor aus ( $\chi^2 (N = 6) = 11,63; p = 0,003$ ). Insgesamt konnte eine signifikante Auswirkung der KR auf die Verlangsamung des Absinkens des kognitiven Leistungsniveaus mit einem starken Effekt ( $\phi = 1,72$ ) aufgezeigt werden. Die Autoren deuten diese Ergebnisse als einen Nachweis für die positive Rolle der KR in der Aufrechterhaltung der Kognition und erweiterten die Perspektive durch eine ähnliche Metaanalyse, in der sie für Individuen mit hoher KR ein um 46% verringertes Risiko, an Demenz zu erkranken, feststellten (Valenzuela & Sachdev, 2006b).

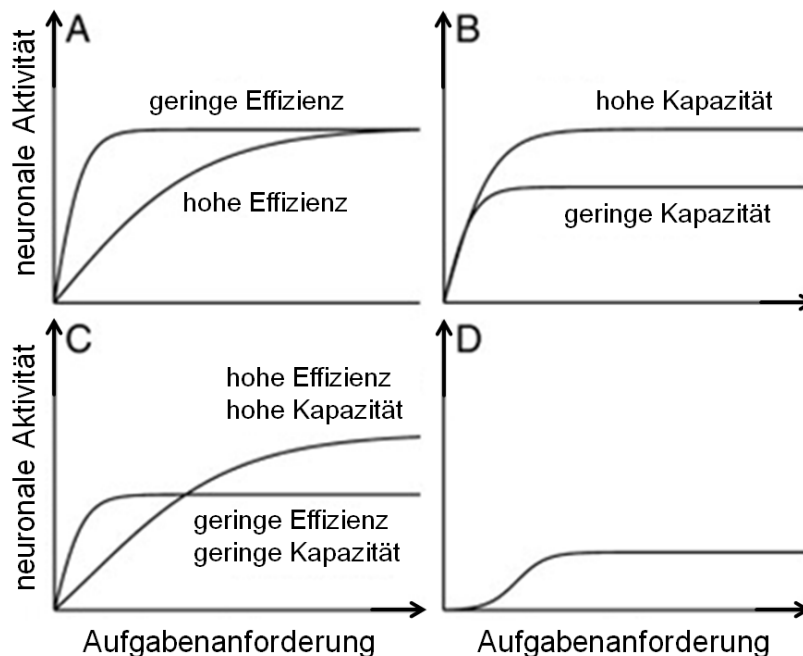
Als neuronale Mechanismen, die hinter der Funktionsweise der KR stehen, führen Y. Stern et al. (2005) die Neuronale Reserve (NR) und die Neuronale Kompensation (NK) an. Für die Erklärung und Ergründung dieser Mechanismen muss auf das neuronale Denkmodell um (De-)Aktivierungen und Netzwerklogik eingegangen werden.

#### 1.4.1.5.1 Neuronale Reserve

Die Neuronale Reserve ist nach Y. Stern (2009) die interindividuelle Variabilität in den neuronalen Netzwerken und kognitiven Verarbeitungsschritten, die der erfolgreichen Bearbeitung von Aufgaben im gesunden Gehirn zu Grunde liegt. Diese Unterschiede entstehen aus verschiedener Effizienz, Kapazität und Flexibilität der Netzwerke. Ein Individuum, dessen Netzwerke effizienter arbeiten und größere Kapazität oder Flexibilität aufweisen, könnte besser dazu befähigt sein, eine höhere Aufgabenschwierigkeit zu bewältigen. Nach der gleichen Logik könnten Hirnveränderungen, die zu Beeinträchtigungen der Leistung führen, durch Neuronale Reserve besser ausgeglichen werden. Das Auftreten von Hirnveränderungen kann also einer internen Anhebung der Aufgabenschwierigkeit gleichgesetzt werden. Abbildung 2 zeigt die postulierten Zusammenhänge zwischen Aufgabenanforderung und Neuronaler Aktivität. Unterschiede in der Effizienz äußern sich dadurch, dass der Anstieg der Aktivierung bei steigender Aufgabenanforderung nach einem anderen Muster verläuft (siehe Abbildung 2A): Bei höherer Effizienz kann mit weniger Aktivierung lange die gleiche Aufgabenanforderung bewältigt werden, die bei niedrigerer Effizienz mehr Aktivierung erfordert. Aus Abbildung 2B ist zu erkennen, dass bei unterschiedlicher Kapazität der Netzwerke die neuronale Aktivierung bis zu unterschiedlichen Maximalwerten steigt. Dies würde dann bei hoher Aufgabenanforderung und einer hohen Kapazität dazu führen, dass die Leistung in der Aufgabe besser ausfällt. Auch eine Kombination der Theorien zu Effizienz und Kapazität ist möglich (siehe Abbildung 2C), jedoch bis jetzt nicht erforscht.

Holtzer et al. (2009) konzipierten eine Studie, die auf eine Untersuchung der Neuronalen Kapazität im Bereich des Arbeitsgedächtnisses ausgelegt war: 25 jüngere (Alter: 19 – 34 Jahre) und 25 ältere (Alter: 65 – 84 Jahre) gesunde Probanden führten im MRT eine Aufgabe zur verzögerten Item-Erkennung (DIR, englisch: delayed item recognition) durch. Die DIR-Aufgabe bestand aus dem Merken eines Musters, dem Abgleich mit einem danach gezeigten Muster und einer Entscheidung, ob Unterschiede bestehen. Die Aufgabenschwierigkeit konnte durch die Anzahl der Muster (1,2 oder 3) variiert werden. Behavioral waren die älteren Probanden, wie erwartet, langsamer und erreichten weniger korrekte Antworten als die jüngeren Probanden. Die von der Aufgabenschwierigkeit abhängige Aktivierung während der Vergleichsphase, also während der Entscheidung, ob die Muster identisch waren, bestand in einem einzigen neuronalen Netzwerk bei den jüngeren und den älteren Probanden. Bei der Berücksichtigung des behavioralen Leistung bei der Betrachtung der Aktivierung dieses Netzwerkes fiel auf, dass bei den älteren Probanden eine Kapazitätsbeschränkung vorlag.

Bei den einfacheren Bedingungen wiesen jüngere und ältere Probanden gleichsam höhere Aktivierung auf und erreichten bessere Leistung. Bei hoher Aufgabenschwierigkeit allerdings, zeigte sich nur bei den jüngeren Probanden eine höhere Aktivierung, während dies bei den älteren Probanden nicht auftrat und ihre Leistung absank.



**Abbildung 2: Aufgabenanforderung und neuronale Aktivität bei unterschiedlicher Effizienz und Kapazität**

(abgewandelt nach Steffener und Stern (2012))

A) Geringe und hohe Effizienz bei identischer Kapazität führt zu unterschiedlich starkem Anstieg der neuronalen Aktivität mit der Aufgabenschwierigkeit. B) Geringere und höhere Kapazität bei identischer Effizienz führt zu unterschiedlicher maximaler neuronaler Aktivität. Nach dem Erreichen des Maximums ist auch bei weiter steigender Aufgabenanforderung keine Erhöhung der neuronalen Aktivität mehr möglich. C) Hohe Effizienz und Kapazität führt zu einem langsameren Ansteigen und gleichzeitig zu einem höheren maximalen Niveau der neuronalen Aktivität. D) Neuronale Aktivität beginnt erst ab einem bestimmten Level an Aufgabenanforderung. Diese Aktivierung kann kompensatorisch in einem Netzwerk bestehen, das normalerweise nicht an der Bearbeitung der Aufgabe beteiligt ist.

Die Idee der Flexibilität beruht auf einer anderen Logik: Hohe Flexibilität führt dazu, dass für das Lösen einer Aufgabe andere, sonst unbeteiligte, Gehirnbereiche herangezogen werden könnten. Eine Metapher, die sich auch auf Aktivierungen übertragen lässt, bildet die Bearbeitung einer mathematischen Problemstellung durch einen Mathematiker und einen Nicht-Mathematiker. Dem Mathematiker eröffnen sich wahrscheinlich viele mögliche Lösungswege, während der Nicht-Mathematiker davon überzeugt ist, dass es nur einen Weg zur Lösung gibt.

#### 1.4.1.5.2 Neuronale Kompensation

Der Begriff der Neuronalen Kompensation bezieht sich auf Prozesse, die nach erworbener Hirnpathologie auftreten, um die Leistung zu erhalten. Sie wird deshalb von Y. Stern (2012) von der Neuronalen Reserve abgetrennt, da diese sich auf gesunde Ausgleichsprozesse bezieht. So vergleicht eine PET-Studie die Aktivierung während der Bearbeitung einer Gedächtnisaufgabe von Patienten mit Morbus Alzheimer mit gesunden Probanden und kommt zu dem Ergebnis, dass die Patienten mit Morbus Alzheimer durch kompensatorische Aktivierungen zur Aufrechterhaltung eines guten Leistungsniveaus befähigt sind (Becker et al., 1996; Grady et al., 1993). Schwieriger wird die theoretische Abtrennung zwischen Neuronaler Reserve und Neuronaler Kompensation bei der Betrachtung von Aktivierungs- und Netzwerkunterschieden zwischen jüngeren und älteren gesunden Probanden, da die älteren Probanden zwar Hirnpathologien aufweisen, deren Auftreten aber, wie in Kapitel 1.2 dargestellt, als normal betrachtet wird. Barulli und Stern (2013) folgend werden in dieser Aufstellung Ergebnisse aus Studien zu Altersunterschieden unter Neuronaler Kompensation aufgeführt, allerdings erfolgt eine kritische Auseinandersetzung mit dieser Fragestellung in Kapitel 1.4.2.

Das von Cabeza (2002) aufgestellte Modell der Reduktion der hemisphärischen Asymmetrie in älteren Erwachsenen (HAROLD, englisch: Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults) folgt laut Barulli und Stern (2013) der Theorie der Neuronalen Kompensation und stellt ein gutes Beispiel für sie dar. Das HAROLD-Modell besagt, dass bei der Bearbeitung von Aufgaben die präfrontale Aktivierung in älteren Probanden im Vergleich zu jüngeren Probanden eine geringere Lateralisierung aufweist. Während bei Jüngeren die Bearbeitung einiger Aufgaben eine stark unilateral präfrontale Aktivierung des Gehirns hervorruft, ist dies bei Älteren mit schlechter Leistung nicht mehr der Fall. Ältere Probanden, die ein hohes Leistungsniveau erreichen, weisen die Aktivierung mehr bilateral auf. Diese Aktivierungsmuster wurden für das episodische Gedächtnis (Cabeza et al., 1997), das semantische Gedächtnis (Stebbins et al., 2002), das Arbeitsgedächtnis (Reuter-Lorenz et al., 2000), die Erkennung von Gesichtern (Grady, Randy McIntosh, Horwitz & Rapoport, 2000) und die inhibitorische Kontrolle (Nielson, Langenecker & Garavan, 2002) berichtet. Cabeza, Nyberg und Park (2005) führen aus, dass diese Aktivierungsunterschiede von kompensatorischer Natur sind, falls die Leistung in einer Aufgabe durch ihr Ausbleiben absinkt, sonst allerdings der Dedifferenzierung zugeschrieben werden können.

Davis, Dennis, Daselaar, Fleck und Cabeza (2008) stellten ein weiteres Modell zur neuronalen Kompensation auf: Sie beschrieben eine Verschiebung der Aktivierung von

posterioren zu anterioren Arealen bei älteren Probanden (PASA, englisch: posterior-anterior shift in aging). Diese Verschiebung wurde während der Ausführung einer Gedächtnis-/ Wiedererkennungsaufgabe beobachtet und zeigte sich über alle Bedingungen hinweg. Sie kann insofern als kompensatorisch angesehen werden, als die Aktivierung im präfrontalen Cortex mit der Leistung in der Aufgabe eine signifikant Korrelation aufwies ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ). Diese Korrelation zeigte sich nur bei den älteren Probanden.

Die Unterscheidung zwischen Neuronaler Kompensation und Dedifferenzierung erfordert eine umfassende methodische Herangehensweise. So untersuchten Zarahn, Rakitin, Abela, Flynn und Stern (2007) 40 jüngere (Alter:  $M = 25,1$  Jahre,  $SD = 3,9$  Jahre) und 18 ältere (Alter:  $M = 74,4$  Jahre,  $SD = 6,9$  Jahre) Probanden im MRT bei der Bearbeitung einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe (Letter-Sternberg-Aufgabe). Die Aufgabe war in ihrer Anforderung an das Arbeitsgedächtnis variierbar: 1, 3 oder 6 Einheiten konnten dargeboten werden. Die von der Aufgabenschwierigkeit abhängige Aktivierung während der Behaltensphase zeigte sich in zwei wesentlichen Netzwerken: Das erste Netzwerk ist typisch für Arbeitsgedächtnisaufgaben und wurde von jüngeren und älteren Probanden gleichermaßen aktiviert. Das zweite Netzwerk allerdings wurde nur von den älteren Probanden aktiviert und zeigte eine negative Korrelation mit der Leistung in der Aufgabe auf. Die Autoren führten zwei mögliche Erklärungen an: Entweder handelt es sich um Dedifferenzierung, also ungenügende Konzentrierung der Aktivierung auf das erste Netzwerk, wodurch die Leistung absinkt, oder Unterdrückung des zweiten Netzwerkes und unvollständige Kompensation. Zur unvollständigen Kompensation führten sie an, dass eine pathologische Beeinträchtigung des ersten Netzwerkes zu einer kompensatorischen Rekrutierung des zweiten Netzwerkes führen könnte, die aber das Absinken der Leistung trotzdem nicht komplett verhindern kann. Steffener und Stern (2012) zogen für diese Erklärung eine Metapher heran: Eine Person, die einen Gehstock benötigt, wird immer schlechter vorankommen als eine Person, bei der dies nicht der Fall ist, aber der Gehstock wird sie trotzdem unterstützen. In einer Nachfolgeuntersuchung zu ihrem Experiment konnten Steffener, Brickman, Rakitin, Gazes und Stern (2009) nachweisen, dass die regionale Dicke des Cortex im ersten Netzwerk einen negativen Zusammenhang mit der Aktivierung des zweiten Netzwerkes aufwies. Sie werteten dies als Nachweis für Neuronale Kompensation, die das Absinken der Leistung nach dem Verlust der Integrität des ersten, ursprünglich verantwortlichen, Netzwerkes zwar nicht verhindern kann, aber doch abmildert.



### 1.4.1.6 Ganzheitliche Modelle der Reserve

Das Zusammenspielen der in Kapitel 1.1 beschriebenen Veränderung der kognitiven Funktionen, der in Kapitel 1.2 ausgeführten strukturellen und der in Kapitel 1.3 dargestellten funktionellen Veränderungen des Gehirns im Laufe des Alterungsprozesses sollte bei der Konzeption und Interpretation von Theorien der Reserve berücksichtigt werden. Im Folgenden werden zwei Ansätze dargestellt, die eine besonders ganzheitliche Herangehensweise zu inkorporieren versuchen.

#### 1.4.1.6.1 Komponentenmodell

Satz, Cole, Hardy und Rassevsky (2011) fassen in ihren theoretischen Ausführungen zusammen, dass für KR und BRC in den letzten Jahren viele einzelne Ergebnisse dargestellt werden konnten, aber ein ganzheitliches Modell fehlt, welches eines der beiden Konstrukte, oder sogar beide zugleich, in einen theoretischen Rahmen fasst. Sie stellen, auf der aktuellen Literatur basierend, drei mögliche Modelle auf. Nach Meinung der Autoren seien diese Modelle unbedingt notwendig, um die Konstruktvalidität<sup>2</sup> der KR und BRC zu testen. Eine solche Testung könnte mit Hilfe von Strukturgleichungsmodellen stattfinden. Das erste Modell besitzt nur einen latenten Faktor, der KR und BRC in sich vereint, und für den alle Indikatoren, siehe Abbildung 3, bedeutend sind. Das zweite Modell integriert zwei latente Faktoren: BRC und KR werden hier als mathematisch getrennte Konstrukte aufgeführt, die sich aber gegenseitig beeinflussen. Dieser Logik folgend besteht eine Untersuchung von MacLulich et al. (2002), welche zu dem Ergebnis kommt, dass ein Zwei-Faktoren-Modell, wie in Abbildung 4 dargestellt, zu favorisieren ist. Dieses Ergebnis basiert auf einer hohen konvergenten<sup>3</sup> und einer geringen diskriminanten<sup>4</sup> Validität in einer Hauptkomponentenanalyse. Das dritte Modell besitzt als Kern den g-Faktor der Intelligenz und wird hier nicht näher ausgeführt. Die Autoren stimmen auch den Ausführungen von Christensen et al. (2006) und der Annahme zu, dass die Validität dieser Reservemodelle nur untersucht werden kann, falls drei Komponenten in eine Untersuchung einfließen: Ein Maß der Reserve (prämorbid Intelligenz, Bildung,

---

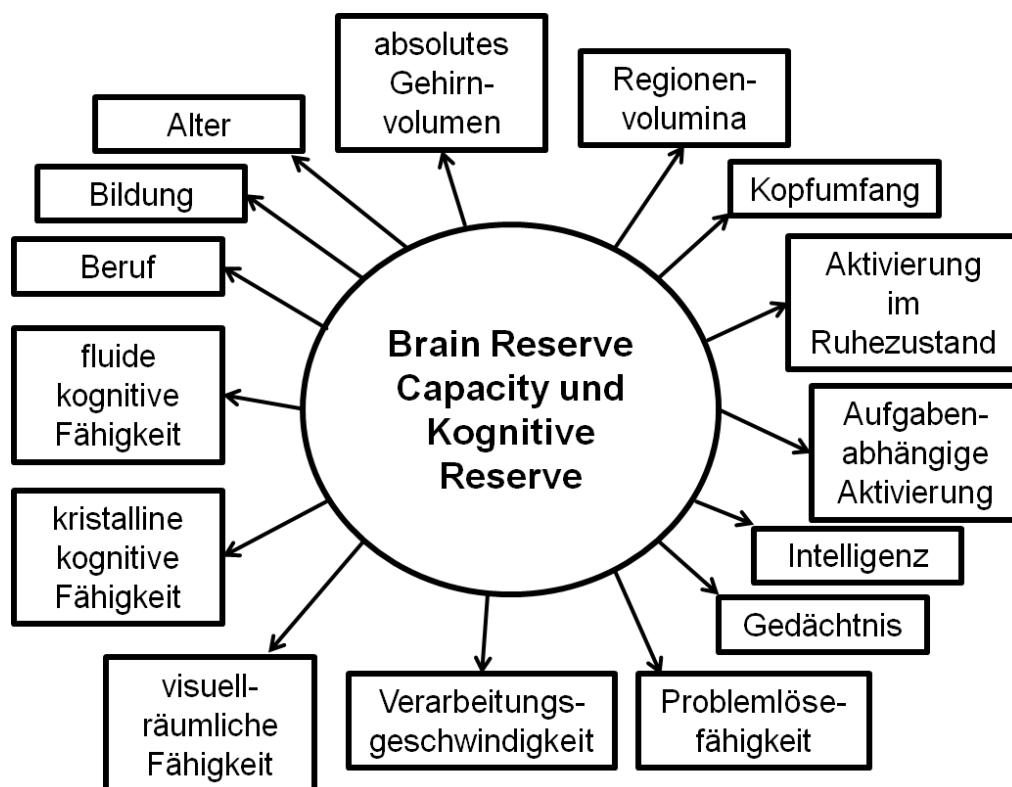
<sup>2</sup> Die Konstruktvalidität bezieht sich auf die Zulässigkeit von Aussagen auf Grund der Operationalisierung über das gesamte dahinter liegende Konstrukt. Als empirische Indikatoren der Konstruktvalidität gelten die konvergente und diskriminante Validität. (Bühner, 2011)

<sup>3</sup> Die konvergente Validität besteht aus den Korrelationen zwischen Faktoren oder Messungen, die das gleiche Konstrukt abbilden. Je höher sie ausfällt, desto valider ist ein Konstrukt.

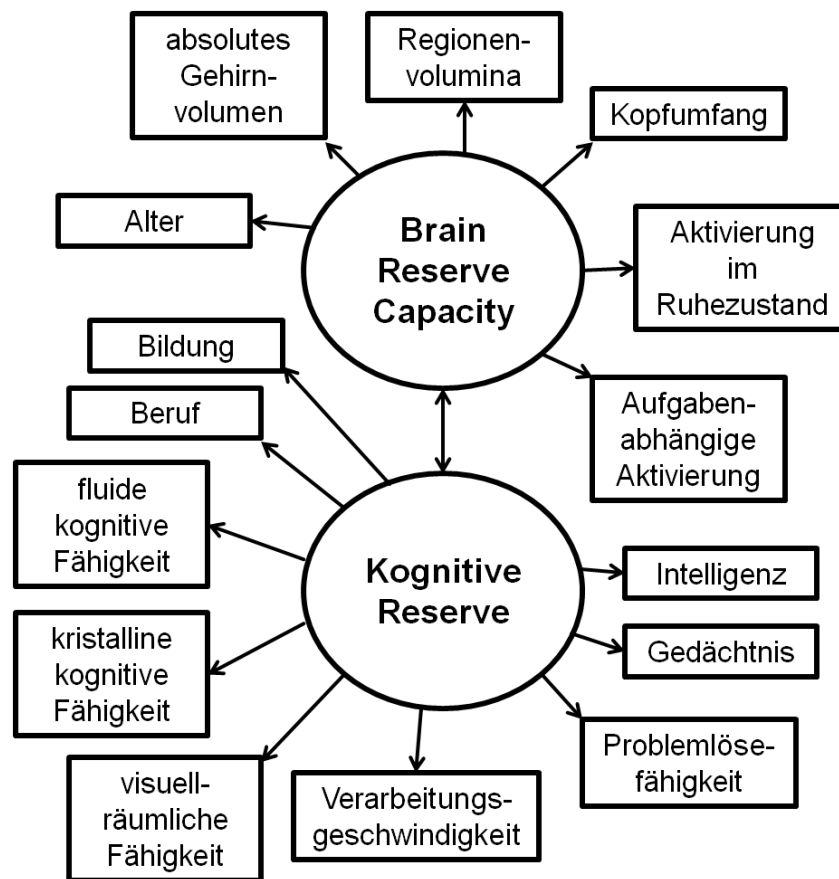
<sup>4</sup> Die diskriminante Validität besteht aus den Korrelationen zwischen Faktoren oder Messungen, die unterschiedliche Konstrukte abbilden. Je niedriger sie ausfällt, desto valider ist ein Konstrukt.

Gehirnvolumen), ein Maß der strukturellen Integrität des Gehirns (Atrophie) und ein oder mehrere kognitive Ergebnismaße (neuropsychologische Testverfahren).

Eine anregende Umwelt, eine der Stellvertretervariablen der KR, konnte in Tierexperimenten bereits mit dem Wachstum von neuen Neuronen, also Neurogenese, in Bereichen des Hippocampus in Zusammenhang gebracht werden (Brown et al., 2003). Dieses Ergebnis, welches eine Erklärungslücke in den frühen Modellen der KR schließt, spricht für die Bedeutung der KR und für die Anwendung von Modellen, die neben der KR und der kognitiven Leistung auch morphologische Variablen einschließen.



**Abbildung 3: Ein-Faktor-Modell der Reserve**  
(abgewandelt nach Satz et al. (2011))



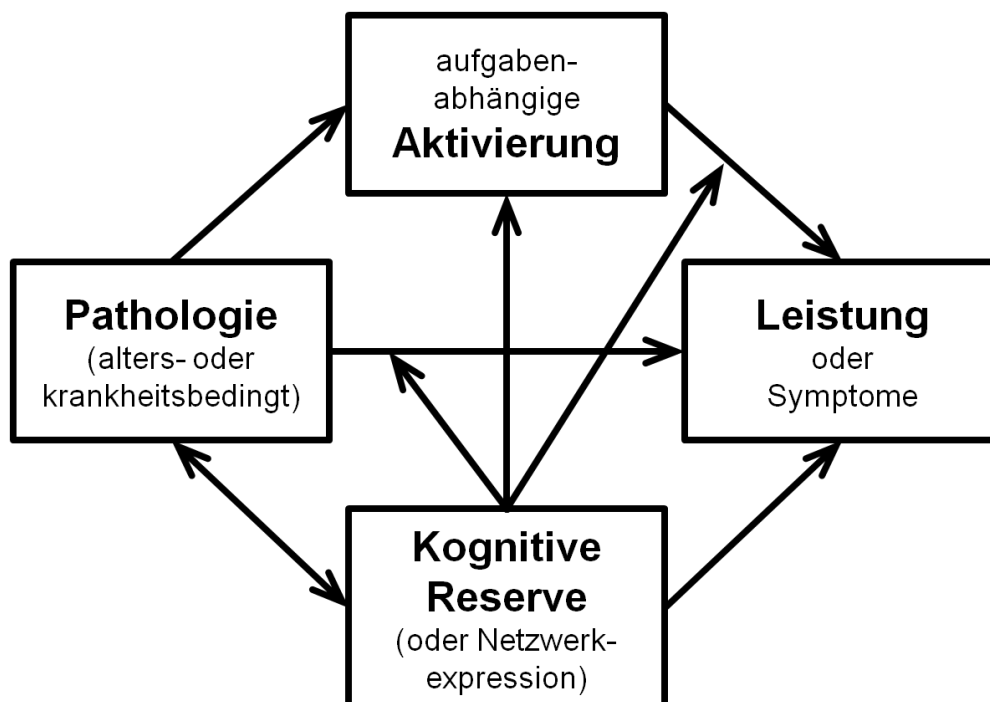
**Abbildung 4: Zwei-Faktoren-Modell der Reserve**  
(abgewandelt nach Satz et al. (2011))

#### 1.4.1.6.2 Modell der neuronalen Grundlage

Steffener und Stern (2012) stellen ein konzeptuelles Modell der neuronalen Grundlage der KR auf: Abbildung 5 zeigt die Faktoren und Zusammenhänge. Die Pfeile sind dabei, falls so dargestellt, direktional zu interpretieren. Das Modell enthält vier Komponenten: Die KR, die alters- oder krankheitsbedingte Pathologie, die aufgabenabhängige neuronale Aktivierung und als Ergebnismaß die Leistung in neuropsychologischen Tests oder das Ausmaß der Symptome. Laut den Autoren müssen die einzelnen Pfade erst separat untersucht werden, um die Zusammenhänge aufzuklären, die das komplexe Gesamtmodell ausmachen. Auch mögliche Moderations- und Mediationseffekte sind in diesem Modell berücksichtigt. Die Grundannahmen, welche bereits mit ersten Studienergebnissen belegt werden, beinhalten laut Steffener und Stern (2012), dass:

- Pathologische oder altersbedingte Hirnveränderungen eine Auswirkung auf die funktionale neuronale Aktivierung (Grady et al., 1994; Reuter-Lorenz, 2002)
- und auf die kognitive Leistung oder die Symptome (Y. Stern, 2003) ausüben,
- diese Wirkung aber von der R moderiert wird (Bennett, 2006),

- zwischen pathologischen oder altersbedingten Hirnveränderungen und der KR eine wechselseitige Beziehung besteht (Perneczky et al., 2006),
- die KR einen direkten Einfluss auf die kognitive Leistung ausübt (Valenzuela & Sachdev, 2006a)
- oder dieser durch die funktionale neuronale Aktivität vermittelt wird (Steffener et al., 2009) und
- die KR die Beziehung zwischen funktionaler neuronaler Aktivität und kognitiver Leistung oder den Symptomen moderiert (Steffener, Reuben, Rakitin & Stern, 2011).



**Abbildung 5: Konzeptuelles Modell der neuronalen Grundlage der Kognitiven Reserve**

(abgewandelt nach Steffener und Stern (2012))

#### 1.4.2 Vereinigung der Theorien zur Reserve

Die Vereinigung dieser Theorien in ein allumfassendes Reserve-Modell ist sicher kaum möglich, da sich diese teilweise im Kleinen und/ oder Großen widersprechen. Aber einige Argumente und Ergebnisse können angeführt werden, die deutlich machen, warum eine bestimmte Sichtweise erreicht wurde, die schon in der Konzeption der Experimente und Operationalisierung der Reserve in dieser Arbeit deutlich wird.

Whalley, Deary, Appleton und Starr (2004) und Barulli und Stern (2013) führen zur BRC aus, dass diese eine passive Kontextualisierung der KR darstellt, die keine Adaption erlaubt. Diese Tatsache alleine führt nicht dazu, dass das Konstrukt insgesamt als inadäquat zu charakterisieren ist, sondern schränkt seine Anwendbarkeit ein. Auch gibt es Anhaltspunkte dafür, dass die verwendeten Operationalisierungen nach Berücksichtigung von anderen Variablen keinen wesentlichen Einfluss zur Aufklärung der Effekte liefern: So fanden Graves et al. (2001) in einer Langzeitstudie Anhalte dafür, dass der Kopfumfang nur in Verbindung mit einem Gen für erhöhtes Apolipoprotein E zu einem signifikant erhöhten Risiko (HR, englisch: hazard ratio) führte, an Morbus Alzheimer zu erkranken (HR = 14,1;  $p = 0.0007$ ). Der Kopfumfang alleine jedoch führte nicht zu einem signifikant erhöhten Risiko (HR = 2,3;  $p = 0.16$ ).

Brayne et al. (2010) führen aus, dass das Konzept der BM nicht die Variabilität im Erhalt der kognitiven Funktionen nach dem Auftreten von pathologischen Hirnereignissen, wie Schlaganfall, Demenz vom Alzheimer Typus und Multiple Sklerose erklärt. Auch Erkenntnisse, dass Stellvertretervariablen der KR, die auch für BM verwendet werden, nicht neuroprotektiv sondern kompensatorisch wirken, sprechen gegen die Annahmen der Modelle zur BM. Insgesamt besteht also zur BM mit den weiter oben aufgeführten Studien eine uneinheitliche Ergebnislandschaft, die weiterer Untersuchungen bedarf.

Die Modelle der Plastizität (P. B. Baltes & Willis, 1982), der STAC (Park & Reuter-Lorenz, 2009) und der KR (Y. Stern, 2011) weisen insgesamt die beste Untermauerung durch die soeben aufgeführten Studienergebnisse auf. Eine Kombination scheint durchaus möglich. Aus der Theorie der Plastizität wurde in der folgenden Auswertung die Grundidee aufgenommen, dass ein latentes Lern- und Leistungspotential besteht, welches wandelbar und trainierbar ist, und einen protektiven Effekt bei Hirnveränderungen darstellen kann. Da Hirnveränderungen wie Anforderungsanhebungen zu interpretieren sind, kann dieses Potential nur durch eine aktive Operationalisierung erhoben werden. Auf funktioneller Ebene wurde die Ansichtswiese der STAC und der NK angenommen, dass auf strukturelle Veränderungen funktionelle Ausgleichsprozesse eingeleitet werden, die aus Reorganisation bestehender Netzwerke und kompensatorische Rekrutierung alternativer Netzwerke bestehen können. Von den Erkenntnissen aus den ganzheitlichen Modellen wurde abgeleitet, dass erst basale Zusammenhänge untersucht werden sollten, die aber bereits wesentliche andere Variablen durch Korrekturen berücksichtigen, und dann im weiteren Verlauf komplexere Modelle erstellt werden sollten.

## 1.5 Fragestellung

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit liegt auf dem Einfluss, den die hier angewandte Operationalisierung der KR auf Zusammenhänge zwischen funktionellen und strukturellen bildgebenden Variablen und der Leistung ausübt. Ein wesentliches weiteres Untersuchungsgebiet, das auf diese Fragestellung hinführt, bilden die Effekte der Aufgabenschwierigkeit und des Alters auf die Aktivierungsmuster und Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe. Um dieses komplexe Modell aufzustellen und die bestehenden mathematischen Zusammenhänge aufzuklären, wird vom Basalen zum Komplexen vorangeschritten. Die Fragen, die sich aus der bestehenden wissenschaftlichen Literatur ergeben, werden nun in prosaischer Form ausgeführt und in Kapitel 2.6.1 bis 2.6.9 in formeller Form mit klaren Hypothesen detailliert dargestellt:

- Welche Effekte haben die Aufgabenschwierigkeit und das Alter auf die Leistung und die Aktivierungsmuster in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?
- Wie beeinflussen andere kognitive Fähigkeiten und die Kognitive Reserve die Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?
- Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Aktivierungsmustern und Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?
- Welche Zusammenhänge bestehen zwischen der Veränderung der Aktivierungsmuster und der Leistung in dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe zu Bedingungen mit der höchsten Aufgabenschwierigkeit hin?
- Welcher Zusammenhang besteht zwischen Kognitiver Reserve und den Aktivierungsmustern in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?
- Welchen Effekt hat die Kognitive Reserve auf den Zusammenhang zwischen den Aktivierungsmustern und der Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?
- Welchen Effekte hat die Kognitive Reserve auf den Zusammenhang zwischen strukturellen Eigenschaften des Gehirns und der Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

## **2. Methode**

### **2.1 Studiendesign**

Zur Überprüfung der Fragestellung wurde ein Quasi-Experiment mit einer jüngeren und einer älteren Stichprobe gewählt. Die Probanden erhielten eine mündliche und schriftliche Aufklärung über die Inhalte der Untersuchung und wurden auf die Freiwilligkeit der Teilnahme, ihre folgenlose Rücktrittsmöglichkeit und die Verwendung ihrer Daten hingewiesen. Ein Fragebogen zu möglichen Kontraindikationen für die MRT-Messung<sup>5</sup> wurde bei der telefonischen Rekrutierung und vor der Messung mündlich mit den Probanden bearbeitet. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigte die Untersuchung vorab.

### **2.2 Stichprobe**

Zwei Stichproben wurden mit dem identischen Untersuchungsablauf erhoben: Eine ältere Stichprobe und eine jüngere Stichprobe. Für beide Stichproben galten als Einschlusskriterien das Alter (ältere Stichprobe: 60 – 75 Jahre, jüngere Stichprobe: 18 – 25 Jahre), ein hoher Bildungsgrad (Bildungsjahre  $\geq 12$ ) und ausreichendes Sprachverständnis. Als Ausschlusskriterien wurden herangezogen: Beeinträchtigung des Sehens (Abfrage: Zeitungslesen mit Sehhilfe), Beeinträchtigung der Feinmotorik der dominanten Hand, Rot-Grün-Blindheit, neurodegenerative oder akute psychiatrische Erkrankungen, Einnahme von kognitiv wirksamen Medikamenten, insulinpflichtiger Diabetes Mellitus und Kontraindikationen für eine MRT-Messung. Die Anwerbung von Probanden erfolgte in den Vorlesungen des Zentrums für Seniorenstudium (ältere Probanden) und den regulären Vorlesungen des Departments Psychologie der Ludwig-Maximilians Universität München. Bereits bei der Rekrutierung in den Vorlesungen wurde ein kurzer Vortrag zu den Ein- und Ausschlusskriterien und dem Ablauf der Untersuchung gehalten, wodurch spätere Ausschlüsse reduziert werden sollten. Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 80 € (ältere Probanden) oder fünf Versuchspersonen-

---

<sup>5</sup> Klaustrophobie, Herzschrittmacher, Neurostimulator, Insulinpumpe, Cochleaimplantat, künstliche Herzklappe, Metall-/Granatsplitter, Operationsnägel, Metallplatten, Gelenkprothesen, Zahnspangen und sonstige magnetische Einsätze

stunden und 30 € (jüngere Probanden), um den zeitlichen Aufwand von insgesamt etwa fünf Stunden und die zusätzliche Belastung durch Blutabnahme und MRT-Scan zu kompensieren.

Für die Erhebung der Stichprobe der älteren Probanden wurden 247 Personen kontaktiert, von denen 145 in die Studie eingeschlossen werden konnten (Abbildung 6). Nach einer geringen Zahl an Absagen ( $n = 7$ ) mussten 15 Personen aus den Analysen ausgeschlossen werden, da keine vollständige oder korrekte Bearbeitung der Aufgabe im MRT vorlag. Bei der Qualitätskontrolle der fMRT-Datensätze wurden 9 Probanden auf Grund von neurologischen Auffälligkeiten und 11 Probanden auf Grund von starken Bewegungen während der Messung ausgeschlossen. Die ältere Stichprobe (Alter:  $M = 68,24$  Jahre;  $SD = 3,51$  Jahre) enthielt nach all diesen Ausschlüssen 103 gesunde Probanden. Ihre Untersuchung fand von Oktober 2012 bis April 2013 im Rahmen des Forschungsprojektes Switchbox (grant HEALTH-F2-2010-259772), welches von der Europäischen Union gefördert wurde, statt.

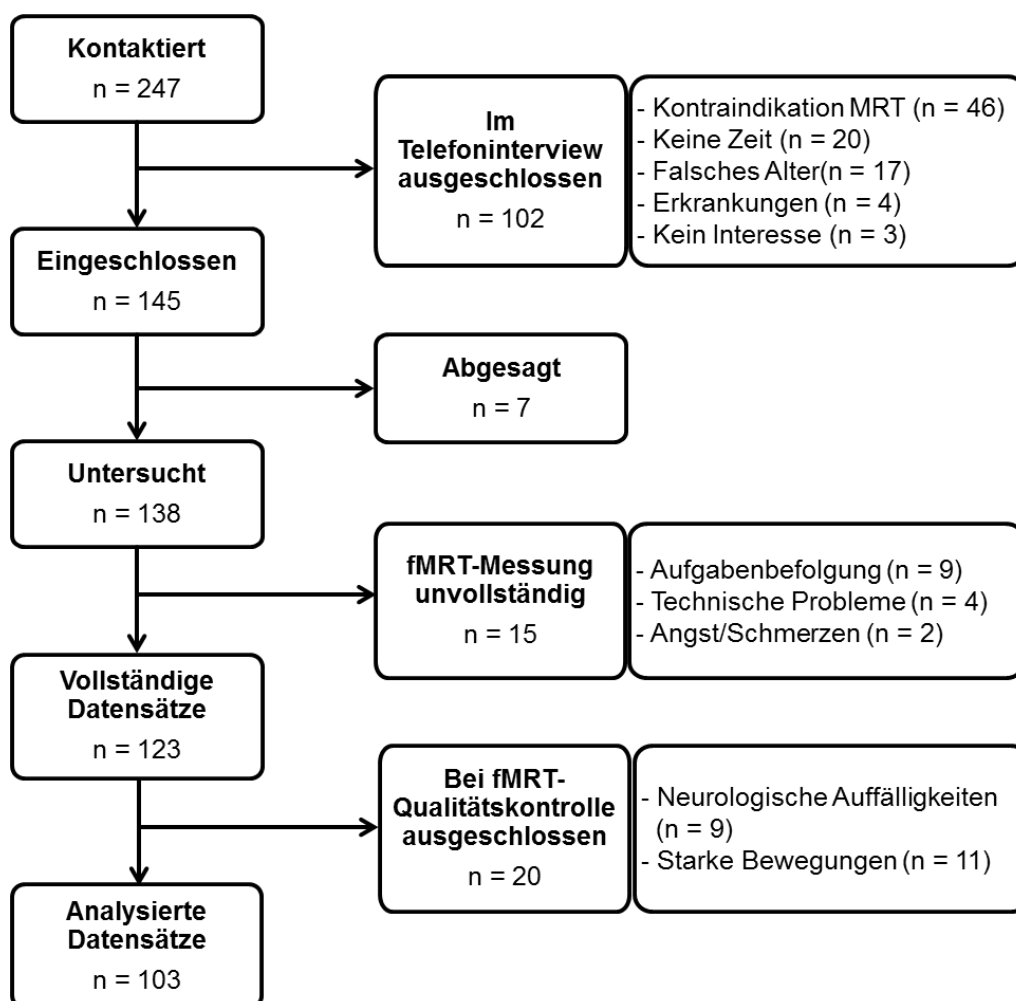


Abbildung 6: Flussdiagramm der älteren Stichprobe



Abbildung 7 zeigt den detaillierten Verlauf der Entstehung der jüngeren Stichprobe. Die Anwendung der gleichen Standards wie bei der älteren Stichprobe führte zu einem Endergebnis von 40 gesunden Probanden (Alter:  $M = 21,15$  Jahre;  $SD = 1,93$  Jahre). Die Untersuchung der jüngeren Stichprobe fand von Oktober 2012 bis August 2013 statt.

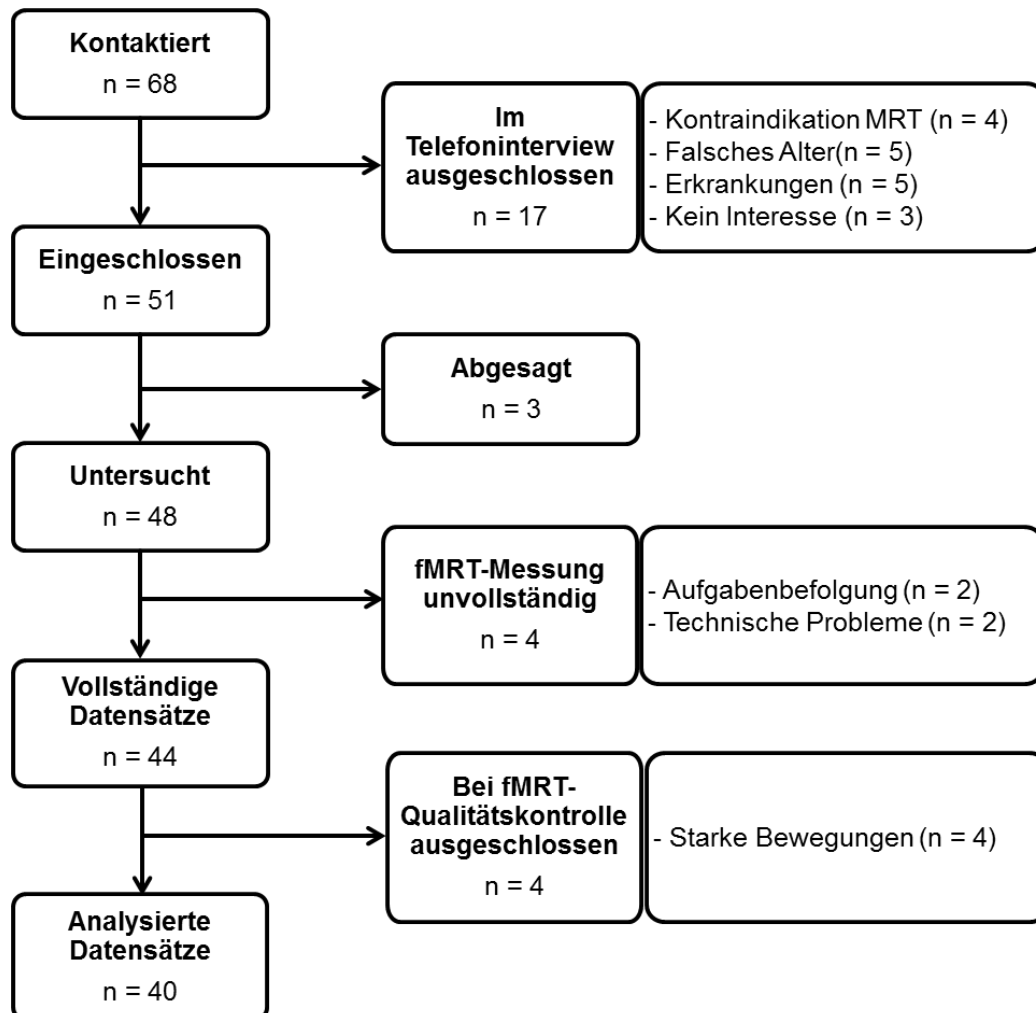


Abbildung 7: Flussdiagramm der jüngeren Stichprobe

## 2.3 Messinstrumente

### 2.3.1 Verfahren zur Sicherstellung der Ein- und Ausschlusskriterien

#### 4. Strukturiertes Telefoninterview

Ein strukturiertes Telefoninterview stellte den ersten direkten Kontakt zu den Probanden dar (siehe Anhang 1). Neben grundlegenden Informationen über die Studie für die Probanden wurden in diesem Interview auch demographische Informationen eruiert. Auch

die MRT-Checkliste, die später, vor der tatsächlichen Messung, nochmals bearbeitet wurde, kam im Rahmen des Interviews zum Einsatz. Am Ende dieses Interviews stand, falls alle Einschluss- und keine Ausschlusskriterien erfüllt waren, die Einladung zum ersten Untersuchungstermin.

### 5. *MRT-Checkliste*

Die MRT-Checkliste wurde im Telefoninterview und direkt vor der Messung von den Probanden bearbeitet und enthielt alle bekannten Gegebenheiten, die eine Kontraindikation für eine MRT-Messung darstellen könnten.

### 6. *Sehschärfetest*

Die Probanden mussten von einer „Echelle de dor“-Sehschärfetafel, die in Leseabstand positioniert wurde (zentral und ca. 60 cm von den Augen entfernt), eine Reihe von Ziffern ablesen, die deutlich kleiner als alle in der dann folgenden Testung zu lesenden Texte proportioniert waren. Dieser Test wurde zu Beginn der neuropsychologischen Testung durchgeführt, um eine Sehschärfe sicherzustellen, die eine uneingeschränkte Bearbeitung der Verfahren gewährleistet. Sehhilfen durften von den Probanden angewandt werden.

### 7. *Geriatrische Depressionsskala (GDS)*

Die Geriatrische Depressionsskala (GDS; Gauggel & Birkner, 1999) wurde bereits am ersten Untersuchungstag durchgeführt, um sicherzustellen, dass das Ausschlusskriterium der Depression nicht erfüllt war. Die Kurzform des Fragebogens besteht aus 15 dichotomen Auswahlmöglichkeiten und ist speziell für die Erfassung depressiver Symptome bei älteren Menschen konstruiert. Um eine hohe Trennschärfe in dieser Anwendungsgruppe zu erreichen, verzichtet die GDS auf Fragen zu somatischen Symptomen der Depression. Ein Cut-Off-Wert von 6 Punkten führt zur höchsten Sensitivität (84,0%) und Spezifität (88,9%), die der Sensitivität und Spezifität (auch 84,0% und 88,9%) der Langform (30 Items) in nichts nachsteht (Gauggel & Birkner, 1999). Die mittlere Trennschärfe (0.49), die mittlere Fragebogenschwierigkeit ( $P = 43$ ), die niedrige Interitemkorrelation ( $r = 0.19$ ) und die hohe interne Konsistenz (Cronbachs  $\alpha = 0.91$ ) belegen, dass die deutsche Version insgesamt als Fragebogen mit guten psychometrischen Eigenschaften zu bewerten ist. Ferraro und Chelminski (1996) konnten zeigen, dass die GDS auch für junge Probanden eine geeignete Untersuchungsmethode darstellt, indem sie eine hohe Korrelation ( $r = 0.84$ ,  $p < 0.01$ ) zu etablierten Instrumenten der Depressions-Diagnostik nachwies. Zwei Probanden der älteren Stichprobe überschritten den Cut-Off (6 und 8 Punkte), wurden allerdings trotzdem in die Stichprobe

aufgenommen, da die Ursache für den erhöhten Wert in einem akuten persönlichen Ereignis lag und im Interview keine weiteren Anzeichen für eine Depression gefunden werden konnten.

### 8. *Mini-Mental-Status-Test (MMST)*

Der Mini-Mental-Status-Test (MMST; Folstein, Folstein & McHugh, 1975; Kessler, Markowitsch & Denzler, 1990) ist ein im klinischen Alltag etabliertes Screening-Instrument für kognitive Beeinträchtigungen und wird im Rahmen der Demenzdiagnostik eingesetzt. Er untersucht die Teilbereiche Orientierung (räumlich und zeitlich), Merkfähigkeit (drei Worte), Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit (kontinuierliches Abziehen), Erinnerungsfähigkeit (drei Worte), Sprache (Benennen und Befolgen) und Konstruktion (Abzeichnen). In dieser Untersuchung wurde er zum Ausschluss von globalen kognitiven Leistungsbeeinträchtigungen angewandt. Es sind maximal 30 Punkte erreichbar, wobei jede korrekt bearbeitete Teilaufgabe mit einem Punkt bewertet wird. Die Interrater-Reliabilität ( $r = 0.83$ ) als auch die Retest-Reliabilität ( $r = 0.89$ ) sind hoch. Anthony, LeResche, Niaz, Von Korff und Folstein (1982) zeigten eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 82% bei einem Cut-Off von 23 Punkten. Für die ältere Stichprobe wurde ein Cut-Off von 26 Punkten festgelegt, um die Sensitivität weiter zu steigern. Keiner der älteren Probanden unterschritt diesen Cut-Off. Die jüngere Gruppe führte das Demenz-Screening nicht durch.

### 2.3.2 Neuropsychologische Testverfahren

Die neuropsychologischen Testverfahren, die in dieser Untersuchung zur Anwendung kamen, lassen sich drei wesentlichen Funktionsbereichen zuordnen: Aufmerksamkeit/Verarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht zu den Verfahren und den Funktionen, zu deren Operationalisierung sie dienen. Die in dieser Tabelle aufgeführten Funktionen sind keineswegs die einzigen, die in die genannten Tests einfließen, sondern stellen jeweils die Bedeutendsten dar.

**Tabelle 1: Übersicht über die neuropsychologischen Untersuchungsverfahren und deren zu Grunde liegenden kognitiven Funktionen**

<b>Untersuchungsverfahren</b>	<b>kognitive Funktion</b>
Zahlen-Symbol-Test	Verarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis
Zahlenspanne vorwärts	verbales Kurzzeitgedächtnis
Zahlenspanne rückwärts	verbales Arbeitsgedächtnis
Wortliste Lernen	verbales Lernen
Wortliste verzögerter Abruf	verbales Langzeitgedächtnis
Trail-Making-Test Teil A	Verarbeitungsgeschwindigkeit
Trail-Making-Test Teil B-A	kognitive Flexibilität
Regensburger Wortflüssigkeits-Test	Wortflüssigkeit
Farbe-Wort-Interferenztest	Interferenz-Ausgleich
Matrizen	visuellen Problemlösen

### 1. Zahlen-Symbol-Test (ZST)

Der Zahlen-Symbol-Test (ZST) wird in verschiedenen Ausführungen bereits seit 1944 als Teil von Intelligenztests verwendet und erfasst Teilbereiche der Aufmerksamkeit, wie kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und selektive Aufmerksamkeit, als auch das visuelle Kurzzeitgedächtnis sowie die visuo-motorische Koordination (Schellig, Drechsler, Heinemann & Sturm, 2009). Die in dieser Studie verwendete Version aus dem Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE; von Aster, Neubauer & Horn, 2006) umfasst 7 Beispieltens und 133 zu bearbeitende Items, für die die Testperson mit Hilfe einer Zuordnungszeile für die Ziffern von 1 bis 9 jeweils das passende Symbol eintragen muss. Der Leistungswert ergibt sich aus der Anzahl der korrekt übertragenen Symbole. Die Bearbeitungszeit beträgt 120 Sekunden. Die interne Konsistenz des Tests, anhand von Split-half-Koeffizienten berechnet, liegt bei  $r = 0.84$ , wurde allerdings nur für drei Altersgruppen berechnet. Die Retest-Reliabilität der amerikanischen

Normierungsstichprobe lag bei durchschnittlich  $r = 0.90$ . Nach Fisseni (2004) sind diese Koeffizienten als mittel bis hoch zu bewerten. Der ZST wurde sowohl in seiner Standardform, als auch in einer abgewandelten Form zur Erfassung der KR angewandt.

## 2. *Wortliste Lernen, Abrufen & Wiedererkennen*

Die Untertests Wortliste Lernen, Abrufen & Wiedererkennen aus der CERAD-Plus-Testbatterie (Memory\_Clinic\_Basel, 2005) erfassen im Bereich Gedächtnis die Teilfunktionen Kurzzeit-/ Arbeitsgedächtnis, Lernen, Langzeitgedächtnis und Wiedererkennung von verbalen Informationen. Testpersonen werden zunächst gebeten, eine Liste aus zehn Wörtern einzeln vorzulesen und anschließend möglichst viele Wörter zu reproduzieren, wobei die Reihenfolge irrelevant ist. Dieser Vorgang wird dreimal mit identischen Wörtern wiederholt. Die Summe der insgesamt bei diesen drei Durchgängen korrekt reproduzierten Wörter entspricht der Operationalisierung der verbalen Lernleistung. Nach einem kurzen Intervall (etwa zehn Minuten), in dem TMT durchgeführt wurde, folgt der verzögerte Abruf, bei dem die Personen ohne erneutes Vorlesen möglichst viele Wörter der Lernliste frei abrufen sollen (verbales Langzeitgedächtnis). Abschließend die zehn Wörter der Lernliste und zehn neuen Wörtern präsentiert, wobei die Probanden für jedes Wort angeben sollen, ob es ein bereits bekanntes aus der Lernliste oder ein neues Wort darstellt (Rekognition). Für diese Untersuchung flossen die verbale Lern- und Langzeitgedächtnisleistung in die Auswertung mit ein. Nur die ältere Stichprobe führte diesen Test aus der CERAD durch.

## 3. *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)*

Die jüngere Stichprobe führte statt der Wortliste aus der CERAD-Plus-Testbatterie den Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001) durch. Diese Anpassung wurde vorgenommen, um durch die höhere Schwierigkeit des VLMT Deckeneffekte in der Messung zu vermeiden. Der VLMT unterscheidet sich durch die Anzahl der präsentierten Wörter in der Lernliste (15 statt zehn), durch die Anzahl der Lerndurchgänge (fünf statt drei) und durch den Einsatz einer Interferenzliste (die aber hier nicht in die Auswertung mit einfließt). Die Kennwerte Gesamtleistung (Summe der Durchgänge 1 bis 5) und Gedächtnis (verzögerter Abruf), welche hier in die Auswertung mit einfließen, weisen eine hohe Paralleltest-Reliabilität von  $r = 0.82$  und  $r = 0.87$  (Helmstaedter et al., 2001) auf. Im Bezug auf die Validität lässt sich anführen, dass eine Faktorenanalyse auf drei wesentliche Elemente hinwies: Aufnahme (Kurzzeitgedächtnis), Speicherung sowie Abruf (Vakil, Arbell, Gozlan, Hoofien & Blachstein, 1992).

#### 4. *Trail-Making-Test (TMT)*

Auch der Trail-Making-Test (TMT), der in dieser Untersuchung angewendet wurde, stammt aus der CERAD-Plus-Testbatterie (Memory\_Clinic\_Basel, 2005). Teil A dient der Operationalisierung der Verarbeitungsgeschwindigkeit und Teil B der Fähigkeit zum Aufgabenwechsel. Für Teil A besteht die Aufgabe darin, Zahlen, die ungeordnet auf einem DIN A4 Blatt aufgetragen sind, schnellstmöglich in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden, ohne den Stift abzusetzen. Teil B weist eine höhere Komplexität auf: Neben den Zahlen befinden sich auf dem Aufgabenblatt auch Buchstaben. Zahlen und Buchstaben sollen nun in alternierender Reihenfolge aufsteigend verbunden werden (Bsp.: A, 1, B, 2,...). Neben der Bearbeitungszeit für Teil A fand auch die Differenz aus Teil A und Teil B als Ergebnismaß Verwendung; er steht für kognitive Flexibilität, wobei ein niedrigerer Wert eine höhere Flexibilität andeutet. Zu Reliabilität und Validität bestehen keine empirischen Untersuchungen (Schellig et al., 2009).

#### 5. *Zahlenspanne vorwärts und rückwärts*

Die hier angewendete Form der Zahlenspanne ist ein Untertest aus dem WIE (von Aster et al., 2006). Bei der Zahlenspanne vorwärts ist die zugrunde liegende kognitive Funktion das Kurzzeitgedächtnis und bei der Zahlenspanne rückwärts das Arbeitsgedächtnis, da die Informationen bei Zahlenspanne vorwärts nur gehalten, bei der Zahlenspanne rückwärts aber gehalten und umkehrt wiedergegeben, also verarbeitet, werden müssen. Bei beiden Verfahren werden dem Probanden Zahlenreihen steigender Länge im Sekundentakt (also eine Zahl pro Sekunde) vorgelesen, die dieser dann im Anschluss unmittelbar wiedergeben soll. Bei der Zahlenspanne vorwärts soll die Testperson die Zahlen in gleicher, bei der Zahlenspanne rückwärts in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Jeder Schwierigkeitsgrad (vorwärts: drei bis acht Zahlen in Reihe, rückwärts: zwei bis sieben Zahlen in Reihe) enthält zwei Durchgänge und ein Abbruch erfolgt, falls der Proband keinen der beiden Durchgänge erfolgreich absolviert hat. Die Auswertung erfolgt für die beiden Bedingungen getrennt. Das Ergebnismaß ist jeweils die maximale Spannenlänge, die erfolgreich reproduziert wurde. Die Retest-Reliabilität des Gesamtergebnisses der Zahlenspanne (also vorwärts und rückwärts kombiniert) liegt nach sechs Monaten bei mittleren  $r = 0.83$  (von Aster et al., 2006).

#### 6. *Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)*

Durch den Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT; Aschenbrenner, Tucha & Lange, 2000) wird die Wortflüssigkeit als ein Maß des divergenten Problemlösens erfasst. Die Testperson soll möglichst viele Wörter nach einem vorgegebenen Kriterium innerhalb

eines begrenzten Zeitraumes mündlich generieren. Es wurde in der S- (sehr großer Suchraum), M- (großer Suchraum) und K-Bedingung (geringer Suchraum) die formallexikalische Wortflüssigkeit der Probanden getestet. Die Probanden erhielten jeweils 60 Sekunden und sollten ohne Vorbereitung so viele Wörter als möglich mit den entsprechenden Anfangsbuchstaben (S, M, und K) nennen, ohne Eigennamen oder Wortstammergänzungen zu verwenden. Die Gesamtsumme (korrekte Wörter) aus allen drei Teilaufgaben wurde als Ergebnismaß herangezogen. Die Retest-Reliabilität liegt bei  $r = 0,72$  bis  $r = 0,89$ , jedoch für eine nicht repräsentative Stichprobe mit einem mittleren IQ von 123 Punkten (Schellig et al., 2009).

### 7. Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop (FWIT)

Der Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop (FWIT; Bäuml, 1985) ist ein Geschwindigkeits-Leistungstest, der die kognitiven Grundfunktionen des Lesens, des Benennens und der Selektivität (Farb-Wort-Interferenz) erfasst. Der Test besteht aus drei Teilen: Dem Benennen von Farbstrichen (B), dem Lesen von Farbwörtern (L) und dem Interferenzversuch (I). Der Interferenzversuch besteht im Benennen der Farbe von farbig gedruckten Farbwörtern bei Farb-Wort-Inkongruenz (Beispiel: **rot**). Alle korrekt benannten Items werden mit einem Punkt bewertet. Somit entstehen drei separate Maße. Die Retest-Reliabilität ist hoch ( $r = 0,90$  bis  $0,96$ ) und Faktorenanalysen wiesen nach, dass die drei Aufgabenteile jeweils mathematisch unterschiedliche Konstrukte beschreiben (Schellig et al., 2009). Für die vorliegende Arbeit wurde je Bedingung von den Probanden 45 Sekunden lang durchgeführt und der Interferenz-Ausgleich nach der Formel von Golden und Freshwater (2002) berechnet:

$$\text{Interferenzausgleich} = I - \frac{B \times L}{B + L}$$

*B = Benennen Farbstriche; L = Lesen Farbwörter; I = Interferenzversuch*

### 8. Matrizen-Test (MZ)

Der Matrizen-Test ist ein Untertest des WIE (von Aster et al., 2006) und misst die visuelle Problemlösefähigkeit. Bei der Durchführung werden mit dem Probanden nach einer kurzen Instruktion drei Übungsaufgaben bearbeitet, für die die richtige Lösung erklärt wird. Es folgen 26 Einzelaufgaben steigender Schwierigkeit, bei denen die Versuchsperson zwischen fünf möglichen Lösungsausschnitten für ein unvollständiges Muster oder eine Musterabfolge wählen muss. Die verschiedenen Aufgaben lassen sich in die Konstruktionsprinzipien Analogiebildungen, Klassifikationen, serielle Schlussfolgerung und kontinuierliche und diskrete Mustervervollständigung einordnen. Pro Aufgabe wird bei

korrekter Lösung ein Punkt vergeben. Ein Abbruch erfolgt, falls der Proband vier Aufgaben in Folge oder innerhalb der Bearbeitung von fünf Aufgaben falsch oder nicht beantwortet. Die interne Konsistenz, anhand von Split-half-Koeffizienten ermittelt, liegt bei  $r = 0.92$  (Spannweite = 0.88 - 0.95), was nach Fisseni (2004) als mittel bis hoch zu bewerten ist.

### 2.3.3 Erfassung der kognitiven Reserve

Zur Erfassung der kognitiven Reserve bearbeiteten die Probanden das identische Aufgabenblatt einer modifizierten Version (andere, komplexere Symbole) des ZST zehnmal direkt nacheinander, mit jeweils einer Pause von ca. 20 bis 30 Sekunden zum Ausruhen der Hand, Wechseln der Blätter und eventueller Bereitstellung eines neuen Bleistifts. Für das TtL-Verfahren zur Erfassung der kognitiven Reserve wurden standardisierte Instruktionen erstellt. Die Bearbeitungszeit wurde von 120 auf 90 Sekunden reduziert, um Deckeneffekte zu vermeiden.

Für die Berechnung von Ergebnismaßen zur Darstellung von Übungszuwächsen wird in der Wissenschaft seit geraumer Zeit diskutiert, ob und wie dieser Herausforderung mathematisch beizukommen ist (Cronbach & Furby, 1970; Rogosa & Willett, 1983). Williams und Zimmerman (1996) verteidigten die Position, dass auch in der Forschung einfache und modifizierte Zuwächse ein sinnvolles Maß darstellen. In der Untersuchung wurde aus diesem Grunde folgende Formel zur Operationalisierung der KR angewendet:

$$KR = \sum_{i=1}^{10} \left(1 + \frac{x_1}{x_{max}}\right) * \frac{x_i - x_1}{x_{max}}$$

$x_1 = \text{Anfangswert}; x_{max} = \text{Populationsmaximum}; x_i = \text{Wert im Durchgang}$

Hierbei handelt es sich um das Integral der relativierten Funktion des Zuwachses. Für jeden Durchgang wird der Zuwachs durch den Maximalwert der Population geteilt und dann mit dem Quotienten aus Anfangswert und Populationsmaximum multipliziert. Diese Berechnungsmethode hat einige Vorteile: Deckeneffekte werden durch die Einbeziehung des Anfangswertes relativiert, die Vergleichbarkeit der KR-Werte wird durch die Verwendung des Populationsmaximums erhöht und der gesamte Verlauf der Messung wird berücksichtigt, da jeder einzelne Durchgang zu dem Endergebnis beiträgt. Das Ergebnis der Formel wird für den ersten Durchgang immer 0 sein und dann bei Zuwachs positive und bei Abfall negative Werte annehmen. Hohe Anfangswerte, die weniger Zuwachs ermöglichen, ergeben durch die Verwendung dieser Formel einen höheren KR-Wert, als niedrigere Anfangswert mit gleichwertigem Zuwachs.



### 2.3.4 Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT)

In der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) werden mittels starker Magnetfelder und hochfrequenter Radiowellen die Anatomie (Muskeln, Knochen, Fett, Gehirnmasse, und Weiteres) und physiologische Funktionen im Inneren des Körpers dargestellt (Weishaupt, Köchli & Marincek, 2009). Dabei werden Wasserstoffprotonen durch das Magnetfeld erst in eine bestimmte Raumrichtung ausgerichtet und dann durch die Radiowellen abgelenkt. Bei ihrer Wiederausrichtung (Relaxation) geben die Protonen ein messbares Signal ab, das durch Spulen aufgefangen wird. Da das Vorkommen der Wasserstoffprotonen in den unterschiedlichen Gewebearten in seiner Dichte und Anordnung variiert, kann eine Kontrastierung stattfinden. Der zu untersuchende Bereich wird für die Messung in Schichten eingeteilt, die dann für die Generierung eines dreidimensionalen Bildes wieder zusammengefügt werden. Der wesentliche Vorteil für die Untersuchungssubjekte besteht im Vergleich zu anderen Verfahren (Röntgen, Computertomographie, PET) in dem Verzicht auf radioaktive Strahlung oder Abbauprodukte (Weishaupt et al., 2009). Besonders bei der Darstellung von weichen, gallertartigen Substanzen, zu denen auch das Gehirn zu rechnen ist, liefert MRT gute Ergebnisse (Fink & Kunisch, 2013).

Die funktionelle MRT (fMRT) ist ein indirektes bildgebendes Verfahren, das auf der Erkenntnis beruht, dass das Gehirn bei Aktivität Sauerstoff verbraucht. Da das Gehirn nicht direkt Sauerstoff speichern kann, muss eine kontinuierlich Versorgung durch den zerebralen Blutfluss stattfinden (Buxton, 2009). Ogawa, Lee, Kay und Tank (1990) verbanden dieses Wissen mit der früheren Entdeckung, dass sauerstoffarmes und sauerstoffreiches Blut unterschiedliche magnetische Eigenschaften besitzen (Pauling & Coryell, 1936) und führten den Begriff des blood oxygen level dependent (BOLD) Signals ein. Da die neuronale Aktivität direkt mit der Blutversorgung zusammenhängt (hämodynamische Antwort) und diese wiederum einen direkten Einfluss auf das BOLD Signal hat, besteht also ein indirekter Zusammenhang zwischen der Aktivität und dem Signal (Logothetis, Pauls, Augath, Trinath & Oeltermann, 2001). Die Tatsache, dass es sich um einen indirekten Effekt handelt, sollte bei der Interpretation stets Beachtung finden.

Die strukturellen und funktionellen Aufnahmen dieser Studie wurden in einem 3 Tesla Scanner (Signa Excite, GE, Milwaukee, USA) mit einer 8-Kanal Kopfspule erstellt. Die Probanden wurden, von einer medizinisch-technischen Assistentkraft begleitet, bequem gelagert, um körperliches Unwohlsein während der bis zu 1,5 Stunden langen Messung zu vermeiden. Zur Minimierung der Lärmbelästigung trugen die Probanden Ohrstöpsel. In der linken Hand befand sich ein Notfallknopf und in der rechten Hand die

Reaktionstaste für die Bearbeitung der n-back-Aufgabe. Der Kopf wurde mit Hilfe von Polstern so stabilisiert, dass keine großen Bewegungen möglich wären. Bei allen Messungen wurden die Probanden instruiert, sich im Scanner nicht zu bewegen und Arme und Beine nicht zu überkreuzen. Bewegungen führen zu niedriger Qualität in den Aufnahmen und gekreuzte Extremitäten können eine magnetische Spule erzeugen, welche die Signalqualität verringert.

Die funktionellen Daten wurden mit einer Sequenz nach dem Echo-Planar Verfahren aufgenommen. Jedes Volumen bestand aus 32 Schichten (3,5 mm Schichtdicke, 0,5 mm Abstand zwischen den einzelnen Schichten, 90° Anregungswinkel, 64 x 64 Matrix, 22,4 cm Bildfeld) und war entlang der AC-PC-Achse<sup>6</sup> orientiert. Die Zeit zwischen den Aufnahmen zweier aufeinanderfolgender Volumen (repetition time (TR)) betrug 2000 ms, die Zeit zwischen einem Puls und dem Höhepunkt des Echosignals (echo time (TE)) betrug 30 ms. Insgesamt wurden pro Proband 494 Volumen aufgenommen. Die Messzeit während der Bearbeitung der n-back-Aufgabe betrug ca. 20 Minuten bei der jüngeren Stichprobe und ca. 16 Minuten bei der älteren Stichprobe.

Es wurden drei strukturelle Aufnahmen durchgeführt, die der klinischen Untersuchung dienten und in anderen Studien ausgewertet wurden. Von diesen strukturellen Aufnahmen werden hier lediglich jene zwei dargestellt, welche zur Berechnung des Maßes der Integrität der weißen Substanz, der WMH, verwendet wurden. Erstens wurde eine hochauflösende T1-gewichtete Aufnahme aus der sagittalen Ebene mit einer Schichtdicke von 1 mm angefertigt (ohne Abstand, TR = 6,1 ms; TE = 2,2 ms; Anregungswinkel = 12°; Matrix = 256 x 256). Hier betrug das Bildfeld (field of view (FOV)) 256 x 256 mm<sup>2</sup>. Zweitens wurde eine hochauflösende T2-FLAIR (englisch: fluid-attenuated inversion recovery) Aufnahme aus der sagittalen Ebene mit einer Schichtdicke von 1 mm (ohne Abstand, TR = 7500 ms; TE = 115 ms; Anregungswinkel = 90°; Matrix = 256 x 256, Bildfeld = 256 x 256 mm<sup>2</sup>) erstellt.

#### **2.3.4.1 n-back Aufgabe**

Im MRT-Scanner wurde von den Probanden die n-back-Aufgabe ausgeführt. Die Aufgabe besteht generell in der kontinuierlichen Aktualisierung von Arbeitsgedächtnisinhalten, dem Vergleich dieser mit früheren Reizen und dem Anzeigen von Übereinstimmungen (Owen,

---

<sup>6</sup> Eine Achse entlang der anterioren und posterioren Kommissur. Die Ausrichtung der Aufnahmen an dieser Achse verbessert die Vergleichbarkeit und spätere Überlagerung der Bilder.

McMillan, Laird & Bullmore, 2005). Die erste Version einer n-back-Aufgabe wurde von Kirchner (1958) durchgeführt. In dieser Untersuchung wurde die Aufgabe als Operationalisierung für das exekutive Arbeitsgedächtnis verwendet. Neben diesem fließen auch Teilbereiche der Aufmerksamkeit und verwendete Strategien in die erfolgreiche Bearbeitung ein. Die Aufgabe fordert die konzentrierte Betrachtung von visuellen Stimuli (einzelner Buchstaben), die nacheinander dargeboten werden und das Reagieren (Knopfdruck mit dem rechten Zeigefinger), falls der nun präsentierte Stimulus identisch mit einem n zuvor dargebotenen Stimulus ist. Mit steigendem n erhöhen sich auch die kognitiven Anforderungen der Aufgabe (z.B. Jonides et al., 1997). Die Reliabilität von visuellen 0-back bis 3-back Maßen fällt je nach Studie sehr unterschiedlich aus und reicht von  $r = 0,02$  bis  $r = 0,91$  (Friedman et al., 2006; Jaeggi, Buschkuhl, Perrig & Meier, 2010). Allerdings weisen die fordernden n-back-Aufgaben ( $n > 1$ ) durchschnittlich gute Reliabilität auf,  $r = 0,80$ , was durchaus durch die Deckeneffekte in den einfacheren Bedingungen begründet werden kann. In der älteren Stichprobe wurden die 0-back-, 1back- und 2-back-Bedingung durchgeführt. Das Untersuchungsprotokoll der jüngeren Stichprobe wurde durch die 3-back-Bedingung ergänzt, um Deckeneffekte zu vermeiden, also eine Bedingung durchzuführen, die die Leistungsgrenzen des Arbeitsgedächtnisses dieser Stichprobe herausfordert. Die 0-back-Bedingung stellt lediglich einen Reaktionstest dar: Erscheint der gesuchte Buchstabe, soll auch direkt die Reaktion erfolgen. In der Instruktion wurden die Probanden dazu aufgefordert, so korrekt als auch so schnell als möglich zu antworten. Noch bevor die Probanden ihre Position im MRT-Scanners einnahmen, erfolgte eine Erläuterung der Aufgabe und ein Übungsdurchlauf mit allen möglichen Bedingungen. Jede Bedingung wurde dann bei der Durchführung nur kurz angekündigt und für ca. 40 Sekunden durchgeführt. Tabelle 2 zeigt die genaue Abfolge der Bedingungen in der Aufgabe für die älteren und jüngeren Probanden. Als Stimuli wurden einzelne weiße Buchstaben auf schwarzem Grund zentral (Schriftgröße 200) für 500 ms dargeboten. Nach der Darbietung war weitere 1000 ms das Abgeben einer Antwort in Form eines Knopfdrucks möglich. Die Antwortspanne betrug also insgesamt 1500 ms. Danach folgte ein Inter-Stimulus-Intervall von 1000 ms. Es erfolgte keine Rückmeldung nach erfolgter Reaktion. Jede Bedingung beinhaltete 16 Stimuli, von denen vier Zielstimuli darstellten und 12 als Distraktoren dienten. Zwischen den Bedingungen erfolgte jeweils eine Pause von 10 Sekunden.

**Tabelle 2: Ablauf der n-back-Aufgabe**

<b>Ältere Probanden</b>	<b>Jüngere Probanden</b>
0-back	0-back
2-back	2-back
1-back	1-back
Fixation	Fixation
2-back	3-back
1-back	2-back
Fixation	1-back
0-back	Fixation
1-back	3-back
Fixation	0-back
0-back	1-back
2-back	Fixation
Fixation	3-back
0-back	0-back
2-back	2-back
1-back	Fixation
	3-back
	0-back
	2-back
	1-back
	3-back

Während der Aufgabe wurde neben den funktionellen Bildgebungsdaten auch die Reaktionszeit und die Korrektheit der Antworten aufgezeichnet. Die Reaktionszeit kann dabei als Ergebnismaß gut unverändert in Analysen einfließen. Für die Auswertung der Qualität der Antworten werden hier die Erkenntnisse der Signalentdeckungstheorie angewandt (Green & Swets, 1966). Grundlegend ist die Vorstellung, dass im Bezug auf das Vorliegen eines Signals und die Reaktion vier mögliche Zustände bestehen (Tabelle 3): Das Signal ist vorhanden und eine Reaktion wird gegeben (Treffer), das Signal ist vorhanden und es wird keine Reaktion gegeben (Auslasser), das Signal ist nicht vorhanden und es wird trotzdem eine Reaktion gegeben (falscher Alarm) und das Signal ist nicht vorhanden und es erfolgt auch keine Reaktion (korrekte Ablehnung). Um all diese möglichen Zustände in einem Ergebnismaß darstellen zu können, wurde das Sensitivitätsmaß  $d'$  herangezogen. Eine Schätzung für dieses berechnet sich laut folgender Formel (Stanislaw & Todorov, 1999):

$$d' = z(\text{Treffer}) - z(\text{falscher Alarm})$$

$$z = z - \text{transformierte relative Häufigkeit eines Ereignisses}$$

Ein Problem ergibt sich für die Berechnung, falls die relative Häufigkeit der Treffer 100% erreicht oder die relative Häufigkeit der falschen Alarme 0% annimmt. Auf Basis der Erkenntnisse von Macmillan und Creelman (2004) wurde dieses Problem gelöst, indem folgende Ersetzung stattfand:

$$\text{falls } z(\text{Treffer}) = 1, \text{ dann } z(\text{Treffer}) = 1 - \frac{1}{2N}$$

$$\text{falls } Z(\text{falscher Alarm}) = 0, \text{ dann } z(\text{falscher Alarm}) = \frac{1}{2N}$$

$$z = z - \text{transformierte relative Häufigkeit eines Ereignisses}$$

$$N = \text{maximale Anzahl an Ereignissen}$$

Dies bedeutet, einfach erklärt, dass falls nur Treffer vorlagen, ein halber Treffer abgezogen wurde und falls keine falschen Alarme auftraten, ein halber falscher Alarm angenommen wurde. Diese Korrektur ist möglich, da es sich um mathematische Schätzer handelt.  $d'$  stellt ein dimensionsloses Maß dar. Falls ein Proband 50% der Antworten korrekt beantwortet, erreicht er einen  $d'$  von 0. Um die Interpretierbarkeit zu verbessern wurde die erhaltene Größe in dieser Studie in eine Prozentangabe transformiert, die das erreichte mit dem größtmöglichen  $d'$  relativiert.

**Tabelle 3: Zustände in der Signalentdeckungstheorie**

		Signal	
		vorhanden	nicht vorhanden
Reaktion	gegeben	Treffer	falscher Alarm
	nicht gegeben	Auslasser	korrekte Ablehnung

### 2.3.5 Weitere Verfahren

Im Rahmen der Studie kamen einige weitere Tests und Untersuchungen zur Anwendung, die hier aber nur kurz der Vollständigkeit halber aufgeführt werden, da sie nicht in die Analysen dieser Arbeit mit einfließen:

- Lesetest
- Edinburgh Handedness Inventory (EHI)
- Blutabnahme
- Körpermaße
- Oraler Glukose-Toleranz-Test (oGTT)
- WHO Quality of Life (WHOQOL-BREF)
- Satisfaction with Life Scale (SWLS)
- Aktivitätsfragebogen
- Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

## 2.4 Untersuchungsablauf

Personen wurden angerufen, nachdem sie sich in Listen eingetragen hatten, die in den Vorlesungen nach Informationen zu den Ein- und Ausschlusskriterien und einer Kurzbeschreibung der Studie ausgeteilt worden waren. Nachdem in dem Telefonat der Ablauf der Untersuchung dargestellt wurde, erfolgte das strukturierte Telefoninterview. Falls die potentiellen Probanden nach den Informationen weiter an einer Teilnahme an der Studie interessiert waren und alle Kriterien erfüllten, wurden zwei Termine für die Untersuchungstage vereinbart. Tabelle 4 zeigt den Ablauf der Untersuchung an den beiden Testtagen. Der erste Tag beinhaltete alle neuropsychologischen Testverfahren und fand in einem Raum der LMU statt und der zweite Tag bestand neben den MRT-

Messungen aus den Fragebögen und physischen Messungen und wurde in den Räumen des MPIP durchgeführt. Alle Testungen wurden vormittags von Diplompsychologen durchgeführt. Für die Blutabnahme, den oGTT und die Körpermaße assistierte eine medizinisch-technische Mitarbeiterin.

**Tabelle 4: Zeitlicher Ablauf der Untersuchung**

<b>Tag 1</b>	(ca. 120 Min)	<b>Tag 2</b>	(ca. 170 Min)
Einleitung & Aufklärung	(5 Min)	Einleitung & Aufklärung	(5 Min)
Demografisches Interview	(10 Min)	EHI	(5 Min)
Sehschärfe-Test	(3 Min)	Blutabnahme	(5 Min)
GDS	(5 Min)	Körpermaße	(5 Min)
Lesetest	(7 Min)	oGTT	(5 Min, über 120 Min)
MMSE	(5 Min)	WHOQOL-BREF	(5 Min)
ZST	(5 Min)	SWLS	(5 Min)
CERAD Wortliste Lernen	(10 Min)	Aktivitätsfragebogen	(10 Min)
TMT	(5 Min)	PSQI	(5 Min)
CERAD Wortliste Abruf & WE	(5 Min)	Pause – Frühstück	(15 Min)
FWIT	(10 Min)	Rückmeldung NPT	(5 Min)
ZS vorwärts & rückwärts	(5 Min)	MRT-Fragebogen	(5 Min)
RWT	(5 Min)	MRT-Vorbereitung	(5 Min)
Pause	(5 Min)	MRT	(60 Min)
Kognitive Reserve	(15 Min)	fMRT (n-back)	(15 Min)
MZ	(15 Min)	Erläuterung Aufnahmen	(10 Min)
Vorbereitung & Verabschiedung	(5 Min)	Verabschiedung	(5 Min)

## 2.5 Statistische Methoden

### 2.5.1 Programme

#### 1. *IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*

SPSS (Version 22) ist eine Statistik-Software und wurde für die Speicherung und Verarbeitung der Ergebnisse aus der neuropsychologischen Testungen und Fragebögen verwendet. T-Tests, Korrelationen und ANOVAs wurden mit SPSS berechnet und Abbildungen zu diesen Tests erstellt.

#### 2. *PROCESS*

PROCESS (Version 2.13, Hayes, 2013) ist eine Anwendung für SPSS und erlaubt die Überprüfung von Mediations- und Moderationsmodellen. Es wurde für die Beantwortung der Fragestellungen 8 und 9 angewandt.

#### 3. *Interactive Data Language (IDL)*

IDL (Version 6.4; B. Stern, 2000) ist ein Bildbearbeitungsprogramm auf Skripten-Basis. Es wurde zur Vorverarbeitung der fMRT-Daten verwendet.

#### 4. *FMRIB Software Library (FSL)*

FSL (Version 4.1; Jenkinson, Beckmann, Behrens, Woolrich & Smith, 2012) ist eine Programmbibliothek der Universität Oxford. FSL wurde für die Vorverarbeitung der fMRT-Bilder eingesetzt.

#### 5. *Matlab*

Matlab (Version 2013a) ist eine mathematische Software zur Datenanalyse, Algorithmenentwicklung, Modellerstellung und -testung. Skripte, die in Matlab ausgeführt wurden, und von dort auf andere Programme (IDL, FSL und SPM) zugegriffen, dienen zur Vorverarbeitung und zur Erstellung und Testung von 1<sup>st</sup>-level und 2<sup>nd</sup>-level-Modellen in der Analyse der fMRT-Daten.

#### 6. *Statistical parametric mapping (SPM)*

SPM (SPM8; Friston, Ashburner, Kiebel, Nichols & Penny, 2011) ist eine Anwendung von Matlab und spezialisiert auf die Verarbeitung von strukturellen und funktionellen Bildgebungsdaten. Statistische, parametrische Karten dienen der Erstellung von



allgemeinen, linearen Modellen (GLM) auf Voxel<sup>7</sup>-Niveau und damit letztendlich der Hypothesentestung. Eine wesentliche Rolle dabei durch die verschiedenen Korrekturmethode für multiples Testen, die in SPM implementiert sind.

### 7. *Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL)*

DARTEL (Ashburner, 2007) ist eine SPM Funktion, die eine bessere räumliche Normalisierung der einzelnen Gehirne auf die verwendeten Schablonen im Rahmen der Vorverarbeitung der fMRT-Daten erlaubt (Klein et al., 2009).

### 8. *MARSeille Boîte À Région d'Intérêt (MarsBaR)*

MarsBaR (Version 0.44, Brett, Anton, Valabregue & Poline, 2002) ist ebenfalls eine Anwendung von Matlab und dient zur Extraktion von  $\beta$ - und Kontrast-Werten aus SPM-Dateien. Nach der Extraktion dieser Werte konnten sie mit Hilfe von SPSS für statistische Tests und die Darstellung verwendet werden.

### 9. *BrainNet Viewer (BNV)*

BNV (Version 1.43; Xia, Wang & He, 2013) ist eine Matlab-Anwendung. Es ermöglicht die Darstellung von strukturellen und funktionellen Netzwerken im menschlichen Gehirn. In dieser Arbeit diente es der Darstellung der Ergebnisse aus Matlab.

## 2.5.2 Schritte der statistischen Analyse der fMRT-Daten

### 2.5.2.1 Vorverarbeitung

Zunächst wurden alle Datensätze von Personen ausgeschlossen, die entweder neurologische Auffälligkeiten (jüngere Stichprobe:  $n = 0$ , ältere Stichprobe:  $n = 9$ ) oder zu starke Bewegungsartefakte (jüngere Stichprobe:  $n = 4$ , ältere Stichprobe:  $n = 11$ ) aufwiesen. Neurologischen Auffälligkeiten wurden von einem Nervenarzt<sup>8</sup> und Neuropsychologen in Kooperation definiert und beinhalteten: Große Zysten, Tumore, Schlaganfälle, neurodegenerative Erkrankungen und undefinierte Raumforderungen. Bewegungen wurden aus den funktionellen Daten mit Hilfe eines Matlab-Skripts

---

<sup>7</sup> Ein Voxel ist ein dreidimensionales Volumenelement bestimmter Kantenlänge.

<sup>8</sup> Facharztausbildung in Psychiatrie und Neurologie

errechnet: Eine Translation von mehr als 3 mm oder eine Rotation von mehr als  $0.045^\circ$  führte jeweils zum Ausschluss des gesamten Datensatzes.

Der nächste Schritt bestand im Ausschluss einzelner Blöcke. Als Kritikpunkt an funktionellen Tests im MRT-Scanner allgemein und der n-back-Aufgabe speziell wird oft angeführt, dass es schwierig ist, zu überprüfen, ob eine Person die Aufgabe ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr aufmerksam bearbeitet (Owen et al., 2005). Um diesem Problem zu begegnen, wurde eine Methode entwickelt, um inaktive Durchgänge auszuschließen: Jeder Durchgang der 0-, 1- und 2-back-Aufgabe einer Person wurde aus der Analyse ausgeschlossen, falls das Leistungsmaß  $d'$  um 1,5 Standardabweichungen geringer war, als der durchschnittliche Wert der gesamten Stichprobe. Tabelle 5 zeigt die Anzahl der ausgeschlossenen Durchgänge für die beiden Stichproben je Bedingung.

**Tabelle 5: Anzahl ausgeschlossene Durchgänge der n-back-Aufgabe je Bedingung**

	Anzahl ausgeschlossener Durchgänge	
	Jüngere Stichprobe	Ältere Stichprobe
<b>0-back</b>	12 (=7,5%)	27 (=6,5%)
<b>1-back</b>	9 (=5,6%)	40 (=9,6%)
<b>2-back</b>	16 (=10,0%)	51 (=12,3%)
<b>3-back</b>	6 (=3,0%)	

Anmerkung: Gezeigt wird die absolute Anzahl und in Klammern die relative Anzahl

Nach diesen Ausschlüssen erfolgten vier Schritte (1,2,3 und 5) der Vorverarbeitung, deren Durchführung zum Standard-Vorgehen in der fMRT-Forschung geworden ist (Song, Huettel & McCarthy, 2006):

#### 1. Schicht-Zeit-Korrektur (englisch: *slice-time-correction*)

Das Gehirn wird während der funktionellen Aufnahmen in Schichten (hier: 32) eingeteilt, die nacheinander aufgenommen werden. Die Aufnahmen finden verschoben (engl. interleaved) statt, um die Anregung der nächstliegenden Schichten zu minimieren. So werden zuerst die ungeraden und dann die geraden Schichten aufgenommen (1,3,5,...31,2,4,6,...32). Da auch Änderungen in der Intensität auftreten, während diese Schichten aufgenommen werden, die dann zusammen ein 3D-Bild ergeben, muss durch

Interpolation mit der ersten Schicht eine so genannte Slice-time-Korrektur durchgeführt werden. Diese wurde mit SPM ausgeführt.

## 2. *Wiederausrichtung (englisch: realignment)*

Um kleine Bewegungen<sup>9</sup> zu berücksichtigen, die auch bei den Probanden auftreten, die nicht auf Grund zu starker Kopfbewegungen ausgeschlossen werden, wird eine „rigid body transformation“ durchgeführt. Hier werden die einzelnen Volumen verschoben und rotiert, bis eine zufriedenstellende dreidimensionale Passung erreicht ist. Dies ist notwendig, da in der späteren Analyse die einzelnen Voxel in allen Aufnahmen genau ihre Position einhalten müssen, um nicht mit anderen Voxeln verglichen zu werden. Als Referenz wurde die erste Aufnahme verwendet. Das Realignment wurde in SPM durchgeführt.

## 3. *Räumliche Normalisierung (englisch: spatial normalization)*

Die Gehirne einzelner Menschen weisen große Unterschiede in Bezug auf Größe und Form auf. Um eine Vergleichbarkeit zwischen Personen zu ermöglichen, muss eine räumliche Normalisierung durchgeführt werden. Diese stellt eine non-lineare Transformation dar, d.h., dass die Aufnahmen nicht nur rotiert und verschoben, sondern auch gezerzt und komprimiert werden. Als Basis für die Transformation der einzelnen Aufnahmen dient die IXI-Schablone<sup>10</sup>. Die Normalisierung wurde mit DARTEL in SPM durchgeführt. Da die Normalisierung unmoduliert durchgeführt wurde, d.h. die Verzerrungen der Gehirnbereiche nicht durch eine Anpassung der Intensität ausgeglichen wurde, fand indirekt eine Korrektur für die unterschiedliche Größe der Gehirne statt. Diese Tatsache trägt besonders zur Vergleichbarkeit zwischen der jüngeren und der älteren Stichprobe bei.

## 4. *Gehirn-Extrahierung (englisch: brain extraction)*

Im folgenden Schritt werden automatisch mit FSL alle Bildpunkte aus den fMRT-Aufnahmen entfernt, die nicht als Gehirngewebe klassifiziert werden. Dies bezieht sich hauptsächlich auf die Haut, die Augen, die (äußeren) Hirnhäute und die Muskeln. Aber auch Liquor, der das Gehirn zum Schädel hin umgibt, wird entfernt. Das Ergebnis der

---

<sup>9</sup> In der Mehrzahl ausgelöst durch Atmung und Herzschlag, aber auch durch Weiterleitung von Arm- und Beinbewegungen.

<sup>10</sup> IXI-Schablone: eine von der Biomedical Image Analysis Group am Imperial College London entwickelte Gehirnschablone, die auf den Aufnahmen von annähernd 600 gesunden Probanden aus Londoner Krankenhäusern basiert.

Brain Extraction stellt in der fMRT das BOLD-Signal der grauen und weißen Gehirnbereiche mitsamt der darin eingeschlossenen Ventrikel und deren Liquor dar.

### 5. Glättung (englisch: smoothing)

Bei der Glättung der Daten wird ein Gauß-Filter (hier:  $6 \times 6 \times 6 \text{ mm}^3$ ) angewandt, der das Signal von einem jeden Voxel auf die umliegenden Voxel verteilt. Drei wesentliche Vorteile entstehen aus dem Smoothing der Daten (Huettel, Song & McCarthy, 2004):

- Durch die Verwendung eines Filters mit der gleichen räumlichen Ausdehnung, die auch die gesuchten Effekte aufweisen, wird das Signal-Rausch-Verhältnis optimiert.
- Der unzureichenden Präzision der Schicht-Zeit-Korrektur, der Wiederausrichtung und der Normalisierung und der Tatsache, dass sich Aktivierungen über weite Bereiche erstrecken können<sup>11</sup>, wird hiermit Rechnung getragen.
- Aus mathematischer Perspektive werden Ausreißer abgeschwächt, die zu falsch positiven Ergebnissen führen könnten. Dies wirkt dem Problem des multiplen Testens<sup>12</sup> entgegen, das bei der fMRT eine große Rolle spielt.

### 6. Errechnung globaler Signalschwankungen

Der sechste Schritt gehört nicht zum Standard-Verfahren und besteht in der Errechnung von globalen Signalschwankungen, die maßgeblich aus Störsignalen aus der weißen Gehirnssubstanz und der Cerebrospinalflüssigkeit erzeugt werden.

#### 2.5.2.2 Modell auf Personenebene (1st level)

In der fMRT-Datenverarbeitung wird zwischen Modellen auf Personen- und Gruppenebene unterschieden. Zunächst müssen die Modelle auf Personenebene erstellt werden, welche deshalb auch 1st level (engl. für erste Ebene) Modelle genannt werden. Sie beinhalten die separate Aktivierung jedes einzelnen Probanden. Diese wurden in SPM erzeugt und beinhalten die Regressoren für die verschiedenen Phasen der n-back-

---

<sup>11</sup> Die Aktivierung nur einer einzigen kortikalen Säule kann sich über bis zu 5 mm erstrecken. Dies kann zu einem Signal in bis zu drei Voxeln führen.

<sup>12</sup> Da in den Analysen der fMRT die Veränderungen der Aktivierung global über das gesamte Gehirn für jeden einzelnen Voxel bestimmt werden, besteht eine starke Inflation des Fehlers 1. Art, der zwar mit starken Korrekturen entgegengewirkt wird, die jedoch dadurch statistisch nicht ausgelöscht wird.

Aufgabe: Fixation, 0-back-, 1-back-, 2-back- (und 3-back-)Bedingung. Zusätzlich war auch ein Regressor für die Pausen und das Lesen der Instruktionen enthalten, um diese Faktoren von der Aufgabenbearbeitung trennen zu können. Als Kovariaten wurden in dieses Modell die Störfaktoren aufgenommen. Die Bewegung, die globalen Signalschwankungen und die ausgeschlossenen Blöcke der n-back-Aufgabe fallen in diese Kategorie.

### **2.5.2.3 Modell auf Gruppenebene (2nd level)**

Bei den 2nd level (engl. für zweite Ebene) Modellen, die die Daten auf Gruppenebene verarbeiten, wurden dann T-Tests gegen eine implizite Baseline und zwischen Gruppen, Regressionen und Varianzanalysen durchgeführt. Die einzelnen Analysen sind in den folgenden Beschreibungen zu den Fragestellungen jeweils aufgeführt. Das Alter und das Geschlecht wurden auf dem 2nd level als Kovariaten in die Analysen mit aufgenommen.

### **2.5.3 Berechnung des strukturelles Maßes der WMH**

Die Segmentierung der WMH aus den T2-FLAIR-Aufnahmen geschah mit Hilfe einer Analyse der Histogramme der Voxel-Intensitäten. Zur Bestimmung des optimalen Schwellenwertes wurde der Triangel-Algorithmus von Zack, Rogers und Latt (1977) verwendet. Durch der Anwendung des Algorithmus entstand eine binäre Schablone mit den WMH. Um auszuschließen, dass Voxel aus Regionen in das Ergebnis mit einfließen, die aus anderen Regionen als der weißen Hirnsubstanz stammten, wurde die erstellte Schablone mit dem T1-Segment der weißen Substanz abgeglichen. Ab einer Wahrscheinlichkeit von 70% der Zugehörigkeit von Voxeln zur weißen Substanz wurden WMH berücksichtigt. Nach einer Normalisierung mit DARTEL wurde das Volumen der WMH in Voxeln entzogen.

## **2.6 Ableitung der Hypothesen**

### **2.6.1 Fragestellung 1 und Hypothesen**

- Welche Effekte haben die Aufgabenschwierigkeit und das Alter auf die Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Zunächst wurden die Verhaltensdaten aus dem fMRT-Experiment analysiert. Das Abschneiden in den Maßen Leistung ( $d'$ ) und Reaktionszeit (RT, englisch: reaction time)

der jüngeren und älteren Probanden sollte über die Bedingungen der n-back-Aufgabe hinweg, welche verschiedene Stufen der Aufgabenschwierigkeit darstellen, überprüft werden. Dazu wurde eine Varianzanalyse (ANOVA, englisch: analysis of variance) mit Messwiederholungen durchgeführt. Die drei Bedingungen (0-,1- und 2-back) wurden als Innersubjektfaktoren festgelegt und die Altersgruppe (Jüngere, Ältere) als Zwischensubjektfaktoren. In Post-hoc T-Tests wurden die gefundenen Effekte genauer untersucht.

Nach Owen et al. (2005) wird angenommen, dass die Zunahme der Aufgabenschwierigkeit zu schlechterem Abschneiden führt (geringere Leistung ( $d'$ ), höhere Reaktionszeit) und dass die Gruppe der älteren Probanden insgesamt schlechter abschneidet als die Gruppe der Jüngeren. Auch eine Interaktion dieser Effekte, also die Tatsache, dass bei den älteren Probanden ein Absinken der Leistung und ein Anstieg der Reaktionszeiten bereits bei geringeren Aufgabenbelastungen zu beobachten ist, wurde prognostiziert.

H1a) Eine höhere Aufgabenschwierigkeit der n-back-Aufgabe führt zur Abnahme der Leistung und zu langsameren Reaktionen (gerichteter Haupteffekt für die Bedingungen in den ANOVAs).

H1b) Ältere Probanden erreichen signifikant schlechtere Leistung und langsamere Reaktionen als jüngere Probanden (gerichteter Haupteffekt für die Altersgruppe in den ANOVAs).

H1c) Mit höherer Aufgabenschwierigkeit fällt bei älteren Probanden die Leistung deutlicher ab und die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt deutlicher zu als bei jüngeren Probanden (gerichteter Interaktionseffekt für die Bedingungen und die Altersgruppe in den ANOVAs).

### **2.6.2 Fragestellung 2 und Hypothesen**

- Wie beeinflussen andere kognitive Fähigkeiten die Leistung in dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Da die Leistung in den verschiedenen Bedingungen der n-back-Aufgabe ( $d'$ ) als zentrales Maß in viele weitere Analysen dieser Arbeit eingeht, wurde als Nächstes überprüft, welche kognitiven Anforderungen in die Bearbeitung der Aufgabe einfließen. Hierzu wurden für die älteren Probanden Korrelationen zwischen  $d'$  in der 2-back-Bedingung (hohe Anforderung) und den Maßen aus der neuropsychologischen Testung errechnet. Für die jüngeren Probanden wurden die Korrelationen sowohl für die 2-back- als auch für die 3-

back-Bedingung berechnet, um Vergleichbarkeit zu den Älteren im absoluten als auch relativen Schwierigkeitsgrad zu ermöglichen.

Durch die Beschreibungen dieser und ähnlicher visueller n-back-Aufgaben in Owen et al. (2005) und Jaeggi et al. (2010) konnte angenommen werden, dass bei hoher Aufgabenanforderung ein positiver Zusammenhang der Leistung mit Maßen der Verarbeitungsgeschwindigkeit, des Kurzzeit- und des Arbeitsgedächtnisses und den exekutiven Funktionen besteht. Da diese Kategorisierung allerdings fast alle zehn verwendeten Maße beinhaltet und in vielen Arbeiten sowohl andere Versionen der n-back-Aufgabe als auch andere neuropsychologische Tests angewandt wurden (beispielsweise Haatveit et al., 2010), wurden keine detaillierteren Annahmen zu den Zusammenhängen formuliert. Ein Unterschied in den zugrunde liegenden Funktionen zwischen den älteren und jüngeren Probanden wurde nicht erwartet.

H2a) Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Leistung in der n-back-Aufgabe und Maßen der Verarbeitungsgeschwindigkeit, des Kurzzeit- und des Arbeitsgedächtnisses und den exekutiven Funktionen bei jüngeren und älteren Probanden.

H2b) Diese Zusammenhänge unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den jüngeren und älteren Probanden.

### **2.6.3 Fragestellung 3 und Hypothesen**

- Wie beeinflusst die Kognitive Reserve die Leistung in dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe?

In dieser Fragestellung soll der Zusammenhang zwischen der KR und Leistung in den verschiedenen Schwierigkeitsstufen der n-back-Aufgabe bei älteren und jüngeren Probanden untersucht werden. Die Überprüfung dieses Zusammenhangs diene der Etablierung des dynamischen Reserve-Maßes. Da die hier angewandte Operationalisierung der KR durch die wiederholte Messung die Erfassung eines Lern- und Leistungspotentials, also die Anpassung an Herausforderungen darstellt, wurde eine positive Korrelation mit den Bedingungen der n-back-Aufgabe erwartet, die eine kognitive Herausforderung darstellen. Für die älteren Probanden sollte dies die 2-back und für die jüngeren Probanden die 3-back-Bedingung darstellen.

H3a) Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Leistung der n-back-Aufgabe bei hoher Aufgabenschwierigkeit und der Kognitiven Reserve.

H3b) Für diesen Zusammenhänge besteht eine Altersverschiebung, insofern er bei den älteren Probanden in der 2-back-Bedingung und bei den jüngeren Probanden in der 3-back-Bedingung auftritt.

#### 2.6.4 Fragestellung 4 und Hypothesen

- Welche Effekte haben die Aufgabenschwierigkeit und das Alter auf die Aktivierungsmuster in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Fragestellung 4 befasst sich mit der grundlegenden Untersuchung der Signaldaten aus der funktionellen Magnetresonanztomographie für die jüngeren und älteren Probanden und untersucht Aktivierungs- und Deaktivierungsmuster bei der Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe. Um zu testen, welche Areale durch Aktivierung und Deaktivierung an der Bearbeitung der n-back-Aufgabe beteiligt sind, wurden Kontraste gebildet, die die 0-back-Bedingung als so genannte Baseline verwendeten. Da in der 0-back-Bedingung bereits alle wesentlichen Funktionen, wie visuelle Wahrnehmung und Verarbeitung weißer Buchstaben auf schwarzem Grund, memorieren der Instruktion, Ausführen von Reaktionen auf gefragte Stimuli mit einem Druck des rechten Zeigefingers, sowie Aufrechterhalten der Aufmerksamkeit beansprucht werden, sollte durch diese Kontraste die höhere Anforderung abgebildet werden, die durch das Ansteigen der Aufgabenschwierigkeit durch die Bedingungen hinweg erzeugt wird. Zu diesem Zweck wurden auf der Personenebene für ältere und jüngere Probanden jeweils zwei Kontraste erstellt: „1-back > 0-back“ und „2-back > 0-back“. Diese wurden dann auf der Gruppenebene in einer ANOVA mit zwei Innersubjektfaktoren (Altersgruppen) und zwei Bedingungen („1-back > 0-back“ und „2-back > 0-back“) zur Errechnung der Haupteffekte und der Interaktion verwendet. Zur weiteren Aufklärung der signifikanten Effekte wurden danach Post-Hoc Tests durchgeführt. Für die Ergebnisdarstellung wurden aus signifikanten Arealen individuelle Kontrastwerte extrahiert und in Diagrammen visualisiert.

H4a) Eine höhere Aufgabenschwierigkeit der n-back-Aufgabe geht mit einer stärkeren frontaler Aktivierung und stärkeren Aktivierung parietaler sekundär visueller Areale, aber auch mit einer stärkeren Deaktivierung des Ruhenetzwerks einher (gerichteter Haupteffekt für die Aufgabenschwierigkeit in der ANOVA).

H4b) Älteren Probanden weisen im Vergleich zu den jüngeren Probanden insgesamt eine geringere Deaktivierung des Ruhenetzwerks und eine geringere Aktivierung in einigen aufgabenspezifischen Arealen auf (gerichteter Haupteffekt für die Altersgruppe in der ANOVA).



H4c) Mit höherer Aufgabenschwierigkeit steigt bei jüngeren Probanden die Aktivierung und Deaktivierung deutlicher an als bei älteren Probanden (gerichteter Interaktionseffekt für die Aufgabenschwierigkeit und die Altersgruppe in der ANOVA).

### 2.6.5 Fragestellung 5 und Hypothesen

- Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Aktivierungsmustern und Leistung in dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Nach der reinen Untersuchung des BOLD-Signals widmet sich Fragestellung 5 dem Zusammenhang zwischen Aktivierung und Deaktivierung und der Performanz in der Aufgabe. Hierzu wurde in SPM eine Regression zwischen dem BOLD-Signal in der 2- und 3-back-Bedingung und den jeweiligen  $d'$ -Werten gebildet. Die 0- und 1-back-Bedingung wurden in diese Analysen nicht mit einbezogen, da die geringe Aufgabenschwierigkeit zu geringen Unterschieden in der Leistung führt (siehe Kapitel 3.2). Potentielle Alters- oder Geschlechtseffekte wurden eliminiert, indem diese Variablen als Kovariaten in das Modell aufgenommen wurden. Diese Analysen wurden sowohl für die älteren als auch für die jüngeren Probanden getrennt durchgeführt.

H5a) Eine bessere Arbeitsgedächtnisleistung bei hoher Aufgabenschwierigkeit geht einher mit einer stärkeren bilateralen frontalen Aktivierung und stärkeren Deaktivierung des Ruhenetzwerks.

H5b) Diese Zusammenhänge unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den jüngeren und älteren Probanden.

### 2.6.6 Fragestellung 6 und Hypothesen

- Welche Zusammenhänge bestehen zwischen der Veränderung der Aktivierungsmuster und der Leistung in dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe zu Bedingungen mit der höchsten Aufgabenschwierigkeit hin?

Ein besonderes Interesse bestand an der Untersuchung der Daten zum Zeitpunkt höchster Anforderung bzw. eingeschränkter Leistungsfähigkeit. Zur weiteren Untersuchung der Vorgänge wurde der Zusammenhang zwischen dem BOLD-Signal bei dem Leistungsabfalls und dem Ausmaß des Leistungsabfall geprüft. Bei den älteren Probanden bestand der deutlichste Abfall der Leistung von der 1-back- zur 2-back-Bedingung und bei den jüngeren Probanden von der 2-back- zur 3-back-Bedingung. Durch eine Regression der Leistungsänderung an der BOLD-Signal-Veränderung sollte aufgeklärt werden, welche (De-) Aktivierung von Arealen mit einem guten Erhalt der

Leistung oder mit einem Leistungsabfall zusammenhängen. Als Kovariaten wurden innerhalb der älteren und jüngeren Gruppe das Geschlecht und das Alter verwendet.

H6a) Ein geringerer Leistungsabfall bei hoher Aufgabenanforderung weist einen positiven Zusammenhang mit stärkerer bilateraler frontaler Aktivierung und stärkerer Deaktivierung des Ruhenetzwerks auf.

H6b) Diese Zusammenhänge unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den jüngeren und älteren Probanden.

### **2.6.7 Fragestellung 7 und Hypothesen**

- Welcher Zusammenhang besteht zwischen Kognitiver Reserve und den Aktivierungsmustern in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Auch der Einfluss der Kognitiven Reserve auf die Aktivierungsmuster und auf die Leistung wurde untersucht. Diese Analyse wurde nur für die älteren Probanden durchgeführt. Hierzu wurden die 103 Probanden an Hand ihrer Kognitiven Reserve in drei Gruppen eingeteilt. In einem Extremgruppenvergleich wurden die Gruppen mit hoher und niedriger Reserve gegenübergestellt. Dieser Vergleich fand für die Leistung und die Aktivierung statt.

H7a) Ältere Probanden mit höherer Kognitiver Reserve erreichen, im Vergleich zu älteren Probanden mit niedriger Kognitiver Reserve, einen höheren Leistungserhalt zwischen der 1-back- und der 2-back-Bedingung.

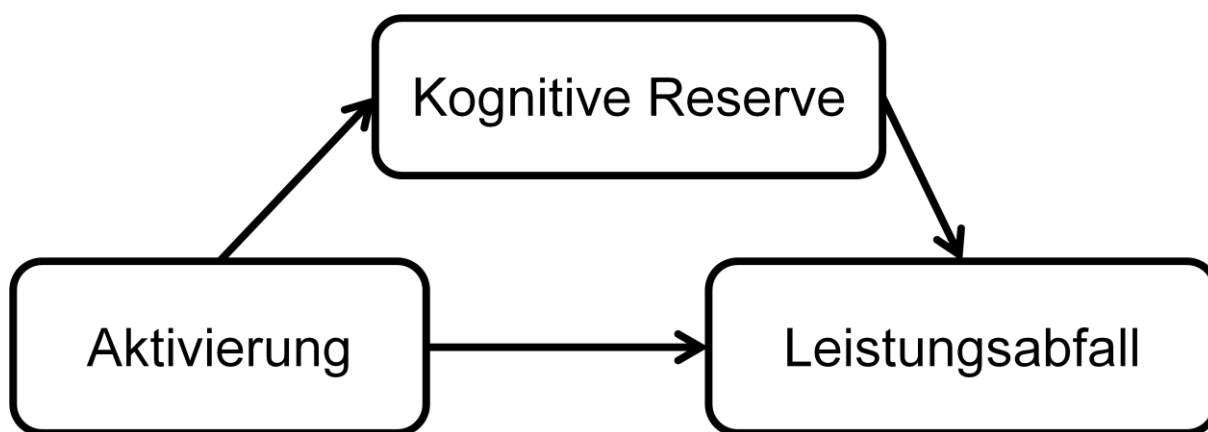
H7b) Ältere Probanden mit niedriger und hoher Reserve unterscheiden sich signifikant in ihrer Art der Aktivierung in spezifischen Bereichen.

### **2.6.8 Fragestellung 8 und Hypothesen**

- Welchen Effekt hat die Kognitive Reserve auf den Zusammenhang zwischen den Aktivierungsmustern und der Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Um die komplexen Zusammenhänge der erhobenen Variablen im Zusammenhang mit der KR besser untersuchen zu können, wurden auch Moderations- und Mediationsanalysen durchgeführt. Für den Zusammenhang zwischen Aktivierung, Leistungsabfall und KR wurde das in Abbildung 8 dargestellte Moderationsmodell postuliert. Die Überprüfung fand mit Hilfe von PROCESS statt. Für diese Analyse wurden lediglich die älteren Probanden herangezogen. Die Aktivierung wurde aus dem in Fragestellung 7 aufgefundenen Cluster extrahiert, der Unterschiede in der Aktivierung zwischen Probanden mit hoher und

niedriger KR aufwies. Das Modell postuliert, dass der Zusammenhang, der zwischen der Aktivierung und dem Leistungsabfall besteht, durch die Zusammenhänge zwischen Aktivierung und KR sowie die Zusammenhänge zwischen KR und Leistungsabfall erklärt werden kann. Für die Überprüfung und das Vorhandensein einer Mediation ist kein direkter Zusammenhang zwischen Aktivierung und Leistungsabfall notwendig (Hayes, 2013). Als Kovariaten wurden Alter und Geschlecht herangezogen. Zur Erleichterung der Interpretation wurden alle angegebenen Korrelationskoeffizienten z-standardisiert.



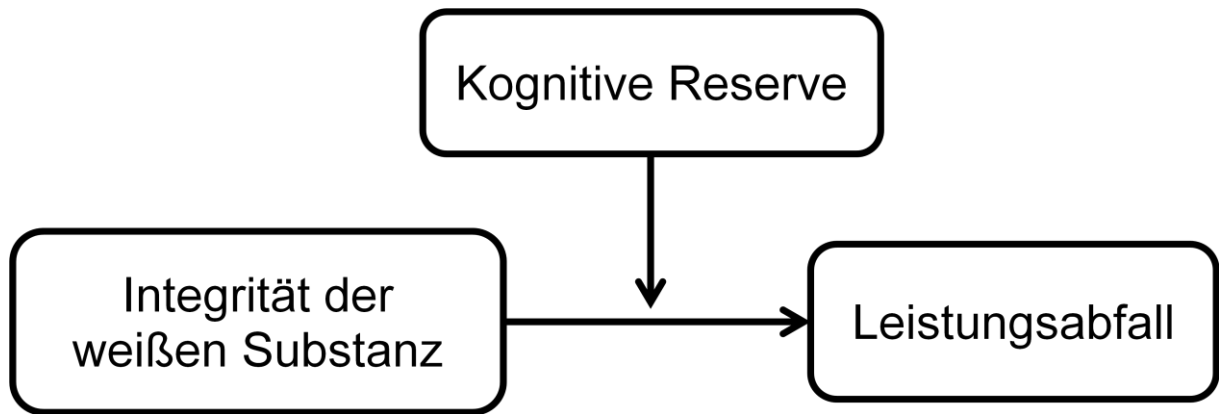
**Abbildung 8: Postuliertes Mediationsmodell mit Kognitiver Reserve als Mediator, Aktivierung als unabhängiger Variable und Leistungsabfall als Ergebnismaß**

H8a) Bei den älteren Probanden wird der Zusammenhang zwischen der Aktivierung und dem Leistungsfall durch die Kognitive Reserve mediiert.

### 2.6.9 Fragestellung 9 und Hypothesen

- Welchen Effekte hat die Kognitive Reserve auf den Zusammenhang zwischen strukturellen Eigenschaften des Gehirns und der Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Fragestellung 9 beschäftigt sich mit der Integrität der weißen Substanz in Form von WMH, der Leistung in der Arbeitsgedächtnisaufgabe und der KR. Um den Einfluss der KR auf den Zusammenhang zwischen der Integrität der weißen Hirnsubstanz und dem Leistungsabfall zwischen der 1-back- und 2-back-Bedingung bei den älteren Probanden zu testen wurde ein Moderationsmodell aufgestellt (siehe Abbildung 9). Die Testung des Modells fand mit Hilfe von PROCESS statt. Für diese Analyse wurden lediglich die älteren Probanden herangezogen.



**Abbildung 9: Postuliertes Moderationsmodell mit Kognitiver Reserve als Moderator, Integrität der weißen Substanz als unabhängiger Variable und Leistungsabfall als Ergebnismaß**

H9a) Bei den älteren Probanden wird der Zusammenhang zwischen der Integrität der weißen Substanz und dem Leistungsfall durch die Kognitive Reserve moderiert.

### 3. Ergebnisse

Im folgenden Ergebnisteil werden zunächst die Variablen deskriptiv beschrieben, die später für die Untersuchung der Fragestellungen relevant sind. Danach werden die Ergebnisse zu den Fragestellungen jeweils nacheinander aufgeführt, so wie sie in Kapitel 2.6.1 bis 2.6.9 dargestellt wurden. Hierbei erfolgt zuerst die Untersuchung der Leistung in der Arbeitsgedächtnisaufgabe und deren Zusammenhang mit den neuropsychologischen Funktionen und der KR, dann die Auseinandersetzung mit dem Zusammenhang zwischen den Ergebnissen aus der funktionellen Bildgebung, der Leistung und der KR und abschließend Mediations- und Moderationsmodelle, die die Gesamtzusammenhänge zu ergründen versuchen. Am Ende des Kapitels wird aufgestellt, welche Hypothesen durch die Ergebnisse gestützt wurden.

#### 3.1 Deskriptive Darstellung

In Tabelle 6 werden für die Gruppe der älteren und jüngeren Probanden deskriptiv das Alter, die Geschlechtsverteilung, die neuropsychologischen Variablen, die Leistung und Reaktionszeit in den verschiedenen Bedingungen der Arbeitsgedächtnisaufgabe, der Leistungsabfall zur schwierigsten Bedingung, die KR und das Volumen der WMH dargestellt. Bei der Betrachtung fällt auf, dass die älteren Erwachsenen zwar in allen Variablen schlechter abschneiden, aber in einigen (wie bei der Reaktionszeit in der 2-back-Bedingung) nur marginal. Die älteren Probanden erreichten allerdings einen höheren durchschnittlichen Wert (1,27 zu 0,91) in der KR.

**Tabelle 6: Deskriptive Darstellung der relevanten Variablen für die älteren und jüngeren Probanden**

	ältere Probanden (n = 103)		jüngere Probanden (n = 40)	
	M ( $\pm$ SD)	Range	M ( $\pm$ SD)	Range
Alter	68,24 ( $\pm$ 3,53)	60 - 75	21,15 ( $\pm$ 1,96)	18 - 25
Geschlecht	48 m / 55 w		18 m / 22 w	
ZST	69,24 ( $\pm$ 13,23)	40 - 129	97,18 ( $\pm$ 12,8)	74 - 133

	ältere Probanden (n = 103)		jüngere Probanden (n = 40)	
	M ( $\pm$ SD)	Range	M ( $\pm$ SD)	Range
ZS vorwärts	5,85 ( $\pm$ 1,00)	3,5 - 8,5	6,79 ( $\pm$ 1,04)	5 - 8,5
ZS rückwärts	4,91 ( $\pm$ 1,16)	3 - 8	5,79 ( $\pm$ 1,23)	3,5 - 7,5
WL Lernen	0,77 ( $\pm$ 0,11)	0,47 - 1	0,90 ( $\pm$ 0,06)	0,76 - 1
WL verz. Abruf	0,81 ( $\pm$ 0,16)	0,2 - 1	0,98 ( $\pm$ 0,05)	0,8 - 1
TMT A	37,47 ( $\pm$ 11,63)	19 - 76	20,13 ( $\pm$ 5,25)	13 - 37
TMT B-A	42,95 ( $\pm$ 21,83)	-2 - 110	20,40 ( $\pm$ 8,18)	5 - 38
RWT	44,92 ( $\pm$ 9,69)	21 - 66	47,75 ( $\pm$ 8,29)	33 - 75
FWIT	0,68 ( $\pm$ 5,54)	-13,7 - 14,1	7,42 ( $\pm$ 5,84)	-1,71 - 20,48
Matrizen	19,65 ( $\pm$ 4,12)	7 - 25	23,73 ( $\pm$ 1,84)	19 - 26
Leistung 0-back	98,18 ( $\pm$ 3,91)	79 - 100	100 ( $\pm$ 0)	100 - 100
Leistung 1-back	93,65 ( $\pm$ 6,72)	71 - 100	98,85 ( $\pm$ 2,11)	92 - 100
Leistung 2-back	71,15 ( $\pm$ 16,06)	22 - 100	94,13 ( $\pm$ 5,66)	83 - 100
Leistung 3-back			55,38 ( $\pm$ 17,84)	30 - 100
RT 0-back	490 ( $\pm$ 64)	399 - 714	455 ( $\pm$ 48)	371 - 593
RT 1-back	536 ( $\pm$ 107)	350 - 1002	469 ( $\pm$ 67)	335 - 707
RT 2-back	553 ( $\pm$ 134)	308 - 972	546 ( $\pm$ 113)	389 - 1095
RT 3-back			475 ( $\pm$ 122)	275 - 796
Leistungsabfall	-22,48 ( $\pm$ 16,14)	-67,79 - 15,85	-38,91 ( $\pm$ 17,58)	-65,2 - 3,94

	ältere Probanden (n = 103)		jüngere Probanden (n = 40)	
	M ( $\pm$ SD)	Range	M ( $\pm$ SD)	Range
KR	1,27 ( $\pm$ 0,61)	0,07 - 3,26	0,91 ( $\pm$ 0,68)	-0,23 - 2,13
WMH	3,5 ( $\pm$ 2,34)	0,05 - 13,87		

Abkürzungen: n = Stichprobengröße, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, m = männlich, w = weiblich, ZST = Zahlen-Symbol-Test, ZS = Zahlenspanne, WL = Wortliste, verz. = verzögert, TMT A = Trail-Making-Test Teil A, TMT B = Trail-Making-Test Teil B, RWT = Regensburger Wortflüssigkeits-Test, FWIT = Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop, RT = Reaktionszeit, KR = Kognitive Reserve, WMH = Hyperintensitäten der weißen Substanz

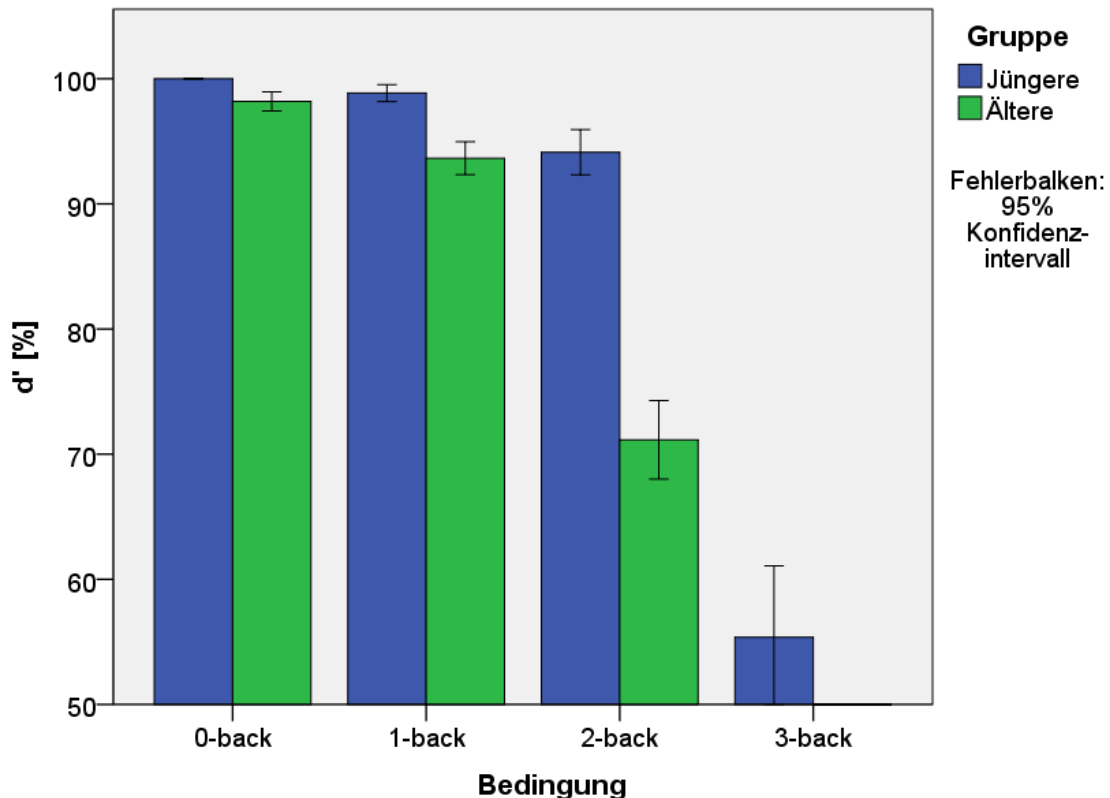
Anmerkungen: Das Alter ist in Jahren angegeben. Die Einheiten der neuropsychologischen Verfahren sind in Kapitel 2.3.2 dargestellt. Die Leistung in der n-back-Aufgabe wird in Prozent des höchstmöglichen Leistungsmaßes  $d'$  und die Reaktionszeit in Millisekunden angegeben. Der Leistungsabfall ist der Unterschied der Leistung zwischen der 1-back- und 2-back-Bedingung (jüngere Probanden) bzw. 2-back- und 3-back-Bedingung (ältere Probanden). Die Hyperintensitäten sind in ml Volumen angegeben. Für die älteren Probanden bestehen keine Daten für die 3-back-Bedingung und für die jüngeren Probanden keine Werte für Hyperintensitäten.

### 3.2 Ergebnisse zu Fragestellung 1

- Welche Effekte haben die Aufgabenschwierigkeit und das Alter auf die Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Zunächst werden die Ergebnisse für die ANOVA mit dem Leistungsmaß  $d'$  in drei Schwierigkeitsstufen (0-,1- und 2-back-Bedingung) als Innersubjektfaktor und der Altersgruppe (Jüngere, Ältere) als Zwischensubjektfaktor berichtet. Da die Sphäritätsannahme in dieser Analyse verletzt wurde, also die Varianzen für die Schwierigkeitsstufen unterschiedliche Größen aufwiesen ( $p < 0.001$ ), und da  $\epsilon = 0,65$  im Mauchly-Test  $< 0,75$  ausfiel, sind alle berichteten Ergebnisse der Greenhouse-Geisser-Korrektur unterzogen. Aus dieser Korrektur entstehen auch die teilweise nicht ganzzahligen Werte der Freiheitsgrade. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für die Aufgabenschwierigkeit,  $F(1,29; 182,16) = 125,08$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,47$ , und für die Altersgruppe,  $F(1; 141) = 88,28$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,39$ . Auch ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Aufgabenschwierigkeit und Alter konnte festgestellt werden,  $F(1,29; 182,12) = 52,23$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,27$ . Abbildung 10 dient als Veranschaulichung dieser ANOVA und bildet das Ausmaß der Effekte ab. Die 3-back-Bedingung, die in der Abbildung inkludiert ist, floss nicht in die ANOVA mit ein und dient hier nur dem visuellen Vergleich. Gemäß Bühner und Ziegler (2009) sind Werte für  $\eta_p^2$  aus einer ANOVA mit Messwiederholungen ab 0,02 als klein, ab 0,13 als mittel und ab 0,26 als groß zu interpretieren. Dementsprechend sind die

in dieser Analyse gefundenen Haupteffekte und der Interaktionseffekt groß. Die post-hoc T-Tests zur Bestätigung der in den Hypothesen angenommenen Richtung der Effekte fielen alle signifikant aus (größtes  $p = 0,004$  bei 0-back). Somit lässt sich schlussfolgern, dass ein Anstieg der Aufgabenschwierigkeit zur Abnahme der Leistung führt, dass ältere Probanden schlechtere Leistungen erzielten als jüngere Probanden und dass bei älteren Probanden die Leistung durch das Ansteigen der Aufgabenschwierigkeit schneller abnahm als bei jüngeren Probanden.

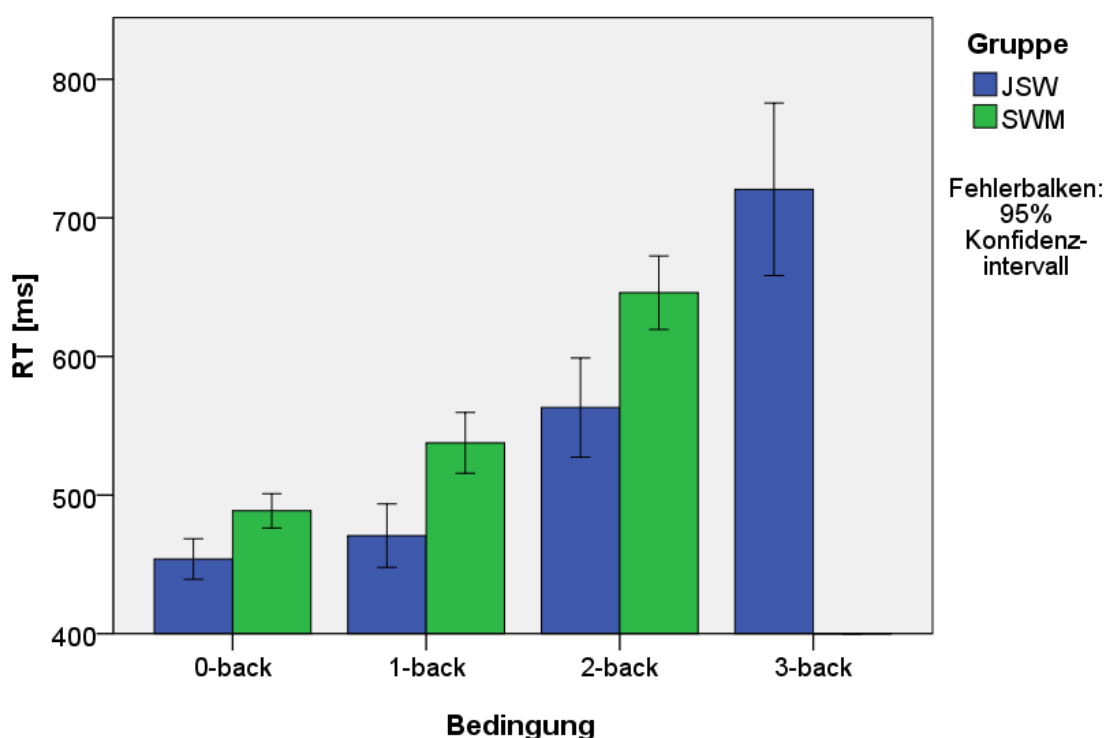


**Abbildung 10: Leistung (d') der Jüngeren und Älteren in den verschiedenen Bedingungen der n-back-Aufgabe**

Die zweite ANOVA mit Messwiederholungen untersuchte die Reaktionszeit in den drei Schwierigkeitsstufen (0-,1- und 2-back-Bedingung) als Innersubjektfaktor und die Altersgruppe (Jüngere, Ältere) als Zwischensubjektfaktor. Der Mauchly-Test zeigte, dass die Sphäritäts-Annahme auch in dieser Analyse verletzt wurde ( $p < 0,001$ ), allerdings wurde eine Huynh-Feldt-Korrektur vorgenommen, da  $\epsilon = 0,90$  größer als die Grenze von 0,75 ausfiel. Es zeigte sich ein signifikanter großer Haupteffekt für die Aufgabenschwierigkeit,  $F(1,81; 254,86) = 114,24$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,45$ , und ein signifikanter kleiner Haupteffekt für die Altersgruppe,  $F(1; 141) = 15,57$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,10$ . Auch ein signifikanter kleiner Interaktionseffekt zwischen Aufgabenschwierigkeit und



Alter konnte festgestellt werden,  $F(1,81; 254,86) = 3,55$ ,  $p = 0,035$ ,  $\eta_p^2 = 0,03$ . Abbildung 11 zeigt die Reaktionszeiten der jüngeren und älteren Probanden in den in die ANOVA aufgenommenen Bedingungen und in der 3-back-Bedingung für die Jüngeren. Die angenommenen Richtungen der Effekte konnte in Post-hoc T-Tests bestätigt werden (größtes  $p = 0,002$  bei 0-back). Auch für die Reaktionszeit kann also zusammenfassend festgehalten werden, dass diese mit steigender Schwierigkeit ansteigt, dass ältere Probanden durchschnittlich langsamer reagieren als jüngere Probanden, allerdings nur mit einem kleinen Effekt, und dass der Anstieg der Reaktionszeit bei den Älteren bezogen auf die Aufgabenschwierigkeit schneller stattfindet.



**Abbildung 11: Reaktionszeit (RT) der Jüngeren und Älteren in den verschiedenen Bedingungen der n-back-Aufgabe**

### 3.3 Ergebnisse zu Fragestellung 2

- Wie beeinflussen andere kognitive Fähigkeiten die Leistung in dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Für die zweite Fragestellung wurden Korrelationen zwischen der Leistung ( $d'$ ) und den Maßen zur Operationalisierung der kognitiven Funktionen erstellt. Da viele der Verteilungen der neuropsychologischen Maße in der visuellen Kontrolle keine

Normalverteilungen aufzuweisen schienen und auch eine Überprüfung mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test (KS-Test) einige signifikante Ergebnisse lieferte, wurden sowohl Korrelationen nach Pearson als auch nach Kendall (non-parametrisches Verfahren ohne Voraussetzung der Normalverteilung) durchgeführt. Für die Interpretation wird auf die Korrelationen nach Pearson eingegangen, da diese laut Bühner und Ziegler (2009) recht robust gegen Abweichungen von der Normalverteilungsannahme sind. Die Korrelationen nach Kendall dienen den statistisch interessierten Lesern dieser Arbeit. Zur Interpretation der Korrelationen ist weiterhin zu beachten, dass die Signifikanz und das nach der Bonferroni-Holm-Prozedur errechnete zu übertreffende  $\alpha$ -Niveau zwar angegeben werden, dass aber gemäß Field (2013) den Signifikanzen nur wenig Bedeutung beigemessen wird, die Korrelationen also auf Basis der Korrelationskoeffizienten ( $r$  und  $\tau$ ) interpretiert werden. Diese sind ab 0,1 als klein, ab 0,3 als mittel und ab 0,5 als groß zu betrachten (Bühner & Ziegler, 2009).

Tabelle 7 zeigt die Korrelationen der Leistung in der 2-back-Bedingung mit den neuropsychologischen Testverfahren bei den älteren Probanden. Zur Identifikation der kognitiven Funktionen, die in die Testverfahren eingehen, wird auf Kapitel 2.3.2 und speziell auf Tabelle 1 verwiesen. Die stärkste Korrelation ist mittleren Effekts ( $r = 0,33$ ) und besteht zur kognitiven Flexibilität (TMT B-A). Auch die Verarbeitungsgeschwindigkeit (TMT A, ZST), das verbale Lernen (WL Lernen) und Langzeitgedächtnis (WL verzögerter Abruf) und der Interferenz-Ausgleich (FWIT) erreichen  $r > 0,2$  und somit kleine bis mittlere Effekte. Der kleinste Korrelationskoeffizient ( $r = 0,05$ ) und somit der unbedeutendste Effekte besteht zum verbalen Arbeitsgedächtnis (ZS vorwärts).

**Tabelle 7: Parametrische und Non-parametrische Korrelationen zwischen der Leistung ( $d'$ ) in der 2-back-Bedingung und den neuropsychologischen Testverfahren für die älteren Probanden**

	Korrelationen der Leistung ( $d'$ ) in der 2-back-Bedingung mit...					
	Pearson-Korrelation			Kendall-Korrelation		
	$r$	$p$	$\alpha$ - Niveau	$\tau$	$p$	$\alpha$ - Niveau
ZST	0,25*	0,006	0,006	0,20*	,002	0,006
ZS vorwärts	0,18	0,033	0,017	0,13	,032	0,017

<b>Korrelationen der Leistung (d') in der 2-back-Bedingung mit...</b>						
	<b>Pearson-Korrelation</b>			<b>Kendall-Korrelation</b>		
	<i>r</i>	<i>p</i>	$\alpha$ - Niveau	$\tau$	<i>p</i>	$\alpha$ - Niveau
ZS rückwärts	0,05	0,325	0,050	0,01	,455	0,050
WL Lernen	0,21	0,016	0,010	0,16	,013	0,007
WL verz. Abruf	0,24*	0,007	0,007	0,14	,025	0,010
TMT A	0,24	0,007	0,006	0,16	,008	0,006
TMT B-A	0,33*	0,000	0,005	0,22*	,001	0,005
RWT	0,16	0,053	0,025	0,09	,088	0,025
FWIT	0,22	0,011	0,008	0,13	,031	0,013
Matrizen	0,18	0,032	0,013	0,15	,016	0,008

Abkürzungen: *r* = Korrelationskoeffizient der Pearson-Korrelation,  $\tau$  = Korrelationskoeffizient der Kendall-Korrelation, ZST = Zahlen-Symbol-Test, ZS = Zahlenspanne, WL = Wortliste, verz. = verzögert, TMT A = Trail-Making-Test Teil A, TMT B = Trail-Making-Test Teil B, RWT = Regensburger Wortflüssigkeits-Test, FWIT = Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop.  
Anmerkungen:  $\alpha$ -Niveau nach Bonferroni-Holm-Prozedur, \*Korrelationen, deren Signifikanzwert das  $\alpha$ -Niveau auch nach der Korrektur durch die Bonferroni-Holm-Prozedur unterschreitet.

In Tabelle 8 sind die Korrelationen der Leistung in der 2-back-Bedingung mit den neuropsychologischen Testverfahren bei den jüngeren Probanden abgebildet. Die Operationalisierung des Kurzzeitgedächtnisses (ZS vorwärts) erreicht mit  $r = 0,34$ , also einem mittleren Effekt, die stärkste Korrelation mit der Leistung. Auch das Arbeitsgedächtnis (ZS rückwärts), die Verarbeitungsgeschwindigkeit (TMT A), die Wortflüssigkeit (RWT) und die visuelle Problemlösefähigkeit (Matrizen) erreichen  $r > 0,2$  und somit kleine bis mittlere Effekte. Ein negativer aber weniger als kleiner, und somit nicht interpretationswürdiger, Effekt besteht zum Langzeitgedächtnis (WL verzögerter Abruf). Auf die bereits hier zu beobachtenden Unterschiede zu den Korrelationen der älteren Probanden, wird in weiter unten und in Tabelle 10 näher eingegangen.

**Tabelle 8: Parametrische und Non-parametrische Korrelationen zwischen der Leistung ( $d'$ ) in der 2-back-Bedingung und den neuropsychologischen Testverfahren für die jüngeren Probanden**

	Korrelationen der Leistung ( $d'$ ) in der 2-back-Bedingung mit...					
	Pearson-Korrelation			Kendall-Korrelation		
	$r$	$p$	$\alpha$ -Niveau	$\tau$	$p$	$\alpha$ -Niveau
ZST	0,18	0,138	0,013	0,10	0,201	0,025
ZS vorwärts	0,34	0,017	0,005	0,30	0,007	0,005
ZS rückwärts	0,26	0,053	0,006	0,21	0,044	0,006
WL Lernen	0,10	0,269	0,017	0,07	0,282	0,050
WL verz. Abruf	-0,09	0,286	0,025	-0,13	0,179	0,010
TMT A	0,27	0,044	0,006	0,23	0,026	0,006
TMT B-A	0,04	0,410	0,050	0,11	0,181	0,013
RWT	0,24	0,066	0,007	0,15	0,106	0,008
FWIT	0,19	0,124	0,010	0,16	0,081	0,007
Matrizen	0,24	0,066	0,008	0,11	0,200	0,017

Abkürzungen:  $r$  = Korrelationskoeffizient der Pearson-Korrelation,  $\tau$  = Korrelationskoeffizient der Kendall-Korrelation, ZST = Zahlen-Symbol-Test, ZS = Zahlenspanne, WL = Wortliste, verz. = verzögert, TMT A = Trail-Making-Test Teil A, TMT B = Trail-Making-Test Teil B, RWT = Regensburger Wortflüssigkeits-Test, FWIT = Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop.  
Anmerkungen:  $\alpha$ -Niveau nach Bonferroni-Holm-Prozedur,

Tabelle 9 zeigt die Korrelationen der Leistung in der 3-back-Bedingung mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung für die jüngeren Probanden. Für die Korrelation der Leistung zum Interferenz-Ausgleich (FWIT) besteht ein großer Effekt ( $r = 0.52$ ). Des Weiteren erreichen das Kurzzeitgedächtnis (ZS vorwärts), die Verarbeitungsgeschwindigkeit (TMT A), die Wortflüssigkeit (RWT) und das Arbeitsgedächtnis (ZS rückwärts) Korrelationskoeffizienten von  $r > 0,2$  und somit kleine bis mittlere Effekte. Auch hier besteht ein negativer aber weniger als kleiner, und somit

nicht interpretationswürdiger, Effekt besteht zum Langzeitgedächtnis (WL verzögerter Abruf).

**Tabelle 9: Parametrische und Non-parametrische Korrelationen zwischen der Leistung ( $d'$ ) in der 3-back-Bedingung und den neuropsychologischen Testverfahren für die jüngeren Probanden**

	Korrelationen der Leistung ( $d'$ ) in der 3-back-Bedingung mit...					
	Pearson-Korrelation			Kendall-Korrelation		
	$r$	$p$	$\alpha$ -Niveau	$\tau$	$p$	$\alpha$ -Niveau
ZST	0,09	0,300	0,017	0,02	0,412	0,050
ZS vorwärts	0,35	0,014	0,006	0,24	0,021	0,006
ZS rückwärts	0,20	0,103	0,008	0,09	0,215	0,017
WL Lernen	0,00	0,499	0,050	-0,09	0,203	0,010
WL verz. Abruf	-0,09	0,292	0,013	-0,18	0,077	0,007
TMT A	0,33	0,018	0,006	0,19	0,048	0,006
TMT B-A	0,05	0,389	0,025	0,05	0,341	0,025
RWT	0,24	0,070	0,007	0,09	0,207	0,013
FWIT	0,52*	0,000	0,005	0,31*	0,002	0,005
Matrizen	0,14	0,189	0,010	0,14	0,124	0,008

Abkürzungen:  $r$  = Korrelationskoeffizient der Pearson-Korrelation,  $\tau$  = Korrelationskoeffizient der Kendall-Korrelation, ZST = Zahlen-Symbol-Test, ZS = Zahlenspanne, WL = Wortliste, verz. = verzögert, TMT A = Trail-Making-Test Teil A, TMT B = Trail-Making-Test Teil B, RWT = Regensburger Wortflüssigkeits-Test, FWIT = Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop. Anmerkungen:  $\alpha$ -Niveau nach Bonferroni-Holm-Prozedur, \*Korrelationen, deren Signifikanzwert das  $\alpha$ -Niveau auch nach der Korrektur durch die Bonferroni-Holm-Prozedur unterschreitet.

Zur Beantwortung der Frage, ob sich die Zusammenhänge zwischen der Leistung in der n-back-Aufgabe und der Performanz in den neuropsychologischen Testverfahren zwischen älteren und jüngeren Probanden unterscheiden, dient Tabelle 10, in welche nur Effekte mit  $r > 0,2$  einfließen. Während bei älteren Probanden die kognitive Flexibilität

(TMT B-A), die Verarbeitungsgeschwindigkeit (TMT A, ZST), das verbale Lernen (WL Lernen) und Langzeitgedächtnis (WL verzögerter Abruf) und der Interferenz-Ausgleich (FWIT) von größerer Bedeutung für die Leistung in der 2-back-Bedingung sind, bilden für die jüngeren Probanden das Kurzzeitgedächtnisses (ZS vorwärts), das Arbeitsgedächtnis (ZS rückwärts), die Verarbeitungsgeschwindigkeit (TMT A), die Wortflüssigkeit (RWT) und die visuelle Problemlösefähigkeit (Matrizen) die zentralen Fähigkeiten für eine gute Leistung in der 2-back-Bedingung. Allerdings ist zu beachten, dass keiner der Unterschiede in den Korrelationen zwischen Älteren und Jüngeren ein signifikantes Niveau erreicht (kleinster  $p$ -Wert = 0,08). Dies wurde über eine Transformation der Korrelationskoeffizienten in  $z$ -Werte nach Fischer und eine anschließende zweiseitige Signifikanzermittlung bestimmt. An Tabelle 10 fällt auch auf, dass die Zusammenhänge zwischen der Leistung in der 2-back und der 3-back-Bedingung bei den jüngeren Probanden sehr ähnlich ausfallen, obwohl die Leistung in der 2- und 3-back-Bedingung eher schwach miteinander korrelieren ( $r = 0,19$ ,  $p = 0,23$ ). Auffällig ist auch, dass bei den Jüngeren der Interferenz-Ausgleich (FWIT) mit  $r = 0,52$  den größten Zusammenhang zur Leistung in der 3-back-Bedingung aufwies, während diese Interferenzfähigkeit in der 2-back-Bedingung eine eher untergeordnete Rolle spielt.

**Tabelle 10: Pearson-Korrelationen zwischen der Leistung ( $d'$ ) in der 2- und 3-back-Bedingung und den neuropsychologischen Testverfahren für ältere und jüngere Probanden im Vergleich**

	Pearson-Korrelationen der Leistung ( $d'$ ) mit...		
	Ältere Probanden	Jüngere Probanden	
	2-back	2-back	3-back
ZST	0,25		
ZS vorwärts		0,34	0,35
ZS rückwärts		0,26	0,20
WL Lernen	0,21		
WL verz. Abruf	0,24		
TMT A	0,24	0,27	0,33

	Pearson-Korrelationen der Leistung ( $d'$ ) mit...		
	Ältere Probanden	Jüngere Probanden	
	2-back	2-back	3-back
TMT B-A	0,33		
RWT		0,24	0,24
FWIT	0,22		0,52
Matrizen		0,24	

Abkürzungen:  $r$  = Korrelationskoeffizient der Pearson-Korrelation, ZST = Zahlen-Symbol-Test, ZS = Zahlenspanne, WL = Wortliste, verz. = verzögert, TMT A = Trail-Making-Test Teil A, TMT B = Trail-Making-Test Teil B, RWT = Regensburger Wortflüssigkeits-Test, FWIT = Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop.

Anmerkungen: Es werden nur Korrelationen mit einem Koeffizienten  $r > 0,2$  abgebildet.

### 3.4 Ergebnisse zu Fragestellung 3

- Wie beeinflusst die Kognitive Reserve die Leistung in dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen KR und der Leistung in der n-back-Arbeitsgedächtnisaufgabe wurden einseitige Pearson-Korrelationen für die älteren und jüngeren Probanden erstellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 aufgeführt. Wie in den Hypothesen formuliert, konnten Korrelationen, die  $r = 0,1$  übersteigen, nur zu den Bedingungen mit der höchsten Schwierigkeitsstufe gefunden werden: Bei den älteren Probanden zu der 2-back-Bedingung ( $r = 0,20$ ;  $p = 0,02$ ) und bei den jüngeren Probanden zu der 3-back-Bedingung ( $r = 0,18$ ,  $p = 0,14$ ). Um diese Ergebnisse genauer zu charakterisieren wurde ein Bootstrap-Verfahren mit 1.000 Wiederholungen durchgeführt. Das 95%-Konfidenzintervall für die Korrelation der Leistung der Älteren in der 2-back-Bedingung mit der KR erstreckt sich von  $r = 0,023$  bis  $0,359$  und das der Jüngeren für die Korrelation der Leistung in der 3-back-Bedingung mit der KR von  $r = -0,226$  bis  $0,496$ . Die Unterschiede in den Korrelationen wurden mit einer Umwandlung in  $z$  Werte nach Fischer und anschließender Signifikanztestung untersucht. Der Unterschied zwischen der Korrelation der weniger anspruchsvollen 1-back-Bedingung und der Korrelation der sehr anspruchsvollen (aus den  $d'$  und RT von Fragestellung 1 geschlussfolgert) 2-back-

Bedingung bei den älteren Probanden ist signifikant ( $z = 2,00$ ,  $p = 0,02$ ). Bei den Jüngeren erreicht der Unterschied zwischen der Korrelation zur 2-back- und zur 3-back-Bedingung keine Signifikanz ( $z = 1,17$ ,  $p = 0,12$ ). Das Verfehlen der Signifikanz des Unterschiedes bei den Jüngeren ist mathematisch wahrscheinlich der geringer Stichprobengröße von  $n = 40$  geschuldet, da die Werte fast identisch zu denen der Älteren sind (0,28 Unterschied bei den Älteren und 0,27 Unterschied bei den Jüngeren).

**Tabelle 11: Korrelationen zwischen der Kognitiven Reserve (KR) und der Leistung in den verschiedenen n-back-Bedingungen für die älteren und jüngeren Probanden**

	Korrelationen der kognitiven Reserve mit...					
	ältere Probanden			jüngere Probanden		
	<i>r</i>	<i>p</i>	$\alpha$ -Niveau	<i>r</i>	<i>p</i>	$\alpha$ -Niveau
Leistung 0-back	0,05	0,318	0,05	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>
Leistung 1-back	-0,08	0,222	0,025	-0,03	0,419	0,05
Leistung 2-back	0,20	0,022	0,017	-0,09	0,301	0,025
Leistung 3-back				0,18	0,135	0,017

Abkürzungen: *r* = Korrelationskoeffizient der Pearson-Korrelation

Anmerkungen:  $\alpha$ -Niveau nach Bonferroni-Holm-Prozedur, <sup>a</sup> konnte nicht berechnet werden, da das *d'* der jüngeren Probanden keine Varianz aufweist (keine Fehler)

### 3.4.1 Zusatzanalyse: Zusammenhang zwischen KR und Leistungsabfall

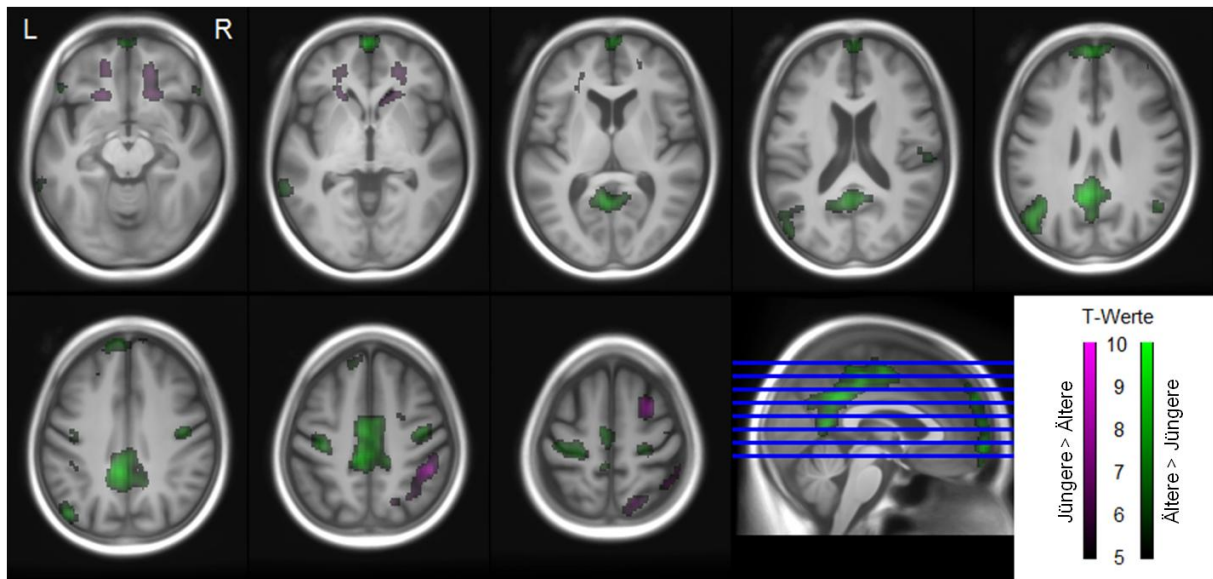
Da in weiteren Analysen nicht nur die Leistung mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit von Bedeutung ist, sondern auch der Leistungsabfall im Vergleich zur leichteren Schwierigkeitsstufe, wurde auch dessen Zusammenhang mit der KR ermittelt. Zu diesem Zweck wurden einseitige Pearson-Korrelationen aufgestellt. Bei den älteren Probanden zeigte sich ein signifikanter kleiner bis mittlerer Zusammenhang ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,012$ ) zwischen dem Leistungsabfall von der 1-back- auf die 2-back-Bedingung und der KR. Bei den jüngeren Probanden konnte auch ein mittlerer bis kleiner Zusammenhang ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,098$ ) zwischen dem Leistungsabfall von der 2-back- auf die 3-back-Bedingung und der KR ermittelt werden.



### 3.5 Ergebnisse zu Fragestellung 4

- Welche Effekte haben die Aufgabenschwierigkeit und das Alter auf die Aktivierungsmuster in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

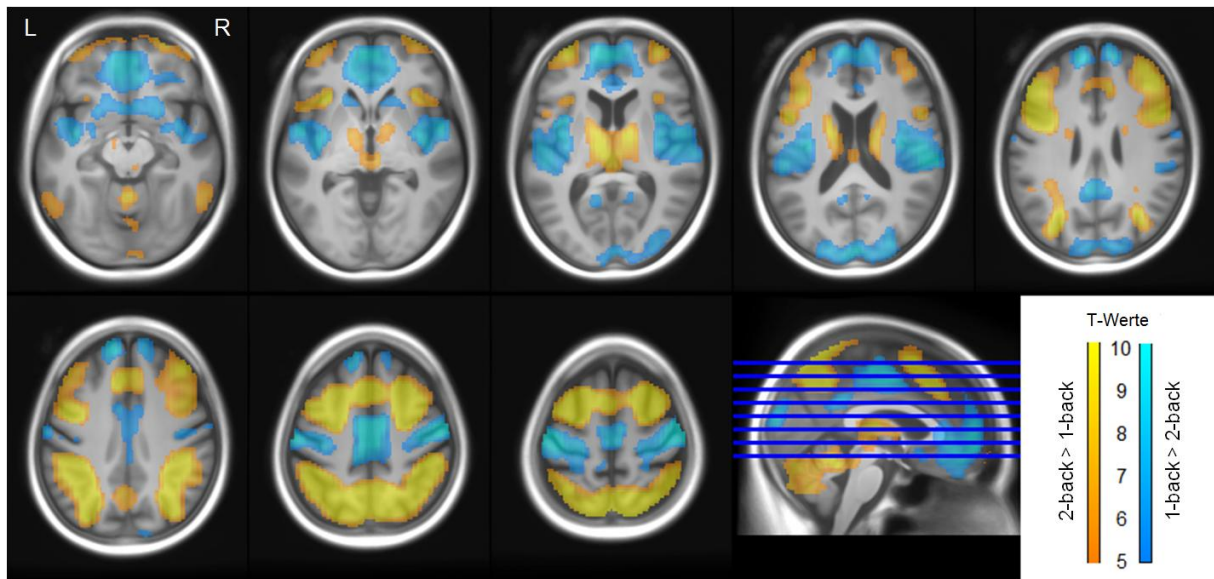
Für die Untersuchung der Effekte der Altersgruppe und der Aufgabenschwierigkeit auf die (De-) Aktivierungsmuster der n-back-Aufgabe wurden auf der Personenebene die 1-back- und 2-back-Bedingung durch die 0-back-Bedingung relativiert und dann auf der Gruppenebene eine ANOVA mit Messwiederholungen und den zwei Innersubjektfaktoren für die Aufgabenschwierigkeit (1-back- und 2-back-Bedingung) und dem Zwischensubjektfaktor für die Altersgruppe (Ältere und Jüngere) berechnet. Abbildung 12 zeigt den Haupteffekt für die Altersgruppe. Jüngere Probanden zeigen im Vergleich zu älteren Probanden eine stärkere bilaterale Aktivierung im inferioren und superioren frontalen Cortex, inferioren parietalen Cortex und dem rechten mittleren frontalen Cortex. Älteren Probanden weisen hingegen im Vergleich zu jüngeren Probanden eine stärkere Aktivierung in einem großen medialen Cluster auf ( $k = 4352$ ), der sich bilateral über den Precuneus, den posterioren und mittleren cingulären Cortex bis zum parazentralen Cortex erstreckt und eine Überschneidung mit dem Ruhenetzwerk aufweist. Des Weiteren zeigen sich stärkere bilaterale Aktivierungen für ältere Probanden im inferioren, medialen superioren und mittleren frontalen Cortex, superioren und mittleren temporalen Cortex (aber stärker links ausgeprägten) und prä- und postzentralen Cortex. In den Tabellen im Anhang (Anhang 2 und Anhang 3) werden die Cluster hinsichtlich ihrer Größe, maximalem T-Wert und Koordinaten genauer beschrieben.



**Abbildung 12: Haupteffekt der Altersgruppe in der ANOVA zu den Kontrasten der Signale der 0-,1- und 2-back-Bedingung für die älteren und jüngeren Probanden**

Anmerkungen: Axiale Ansicht. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster gezeigt, die 100 Voxel überschreiten. Die (De-)Aktivierungen sind auf einem T1-Durchschnittsbild aller Probanden darstellt.

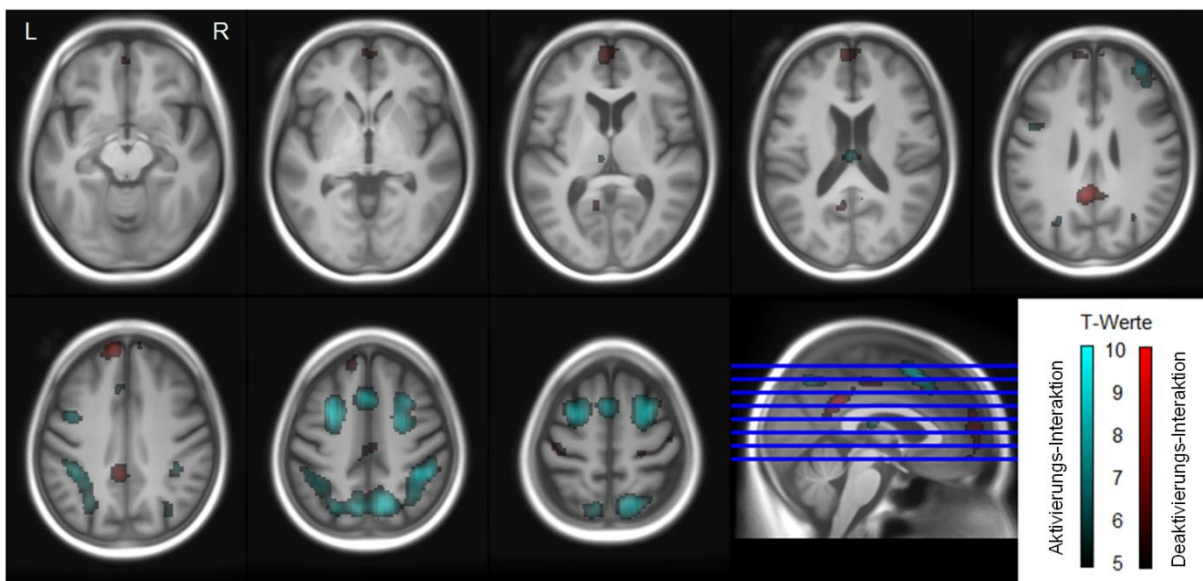
Ein weiterer Haupteffekt wurde für die Aufgabenschwierigkeit gefunden und wird in Abbildung 13 dargestellt. Höhere Aufgabenschwierigkeit geht mit stärkerer bilateraler Aktivierung im inferioren, mittleren und superioren frontalen und präzentralen Cortex, Inselcortex, Precuneus, inferioren, mittleren und superioren parietalen Cortex, mittleren und superioren okzipitalen Cortex, prä-, post- und parazentraler Cortex Cerebellum, Thalamus und inferioren und mittleren temporalen Cortex einher. Gleichzeitig führt die höhere Aufgabenanforderung zu stärkerer Deaktivierung im bilateralen inferioren, mittleren und superioren frontaler Cortex, mittleren und superioren okzipitalen Cortex, inferioren und mittleren temporalen Cortex, prä- und postzentralen Cortex, Inselcortex, superioren temporalen Cortex, parahippocampalen Cortex, dem Hippocampus und der Amygdala. Anhang 4 und Anhang 5 liefern detailliertere Angaben über die Größe, den maximalen T-Wert und die Koordinaten der Cluster.



**Abbildung 13: Haupteffekt der Aufgabenschwierigkeit in der ANOVA zu den Kontrasten der Signale der 0-, 1- und 2-back-Bedingung für die älteren und jüngeren Probanden**

Anmerkungen: Axiale Ansicht. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster gezeigt, die 100 Voxel überschreiten. Die (De-)Aktivierungen sind auf einem T1-Durchschnittsbild aller Probanden darstellt.

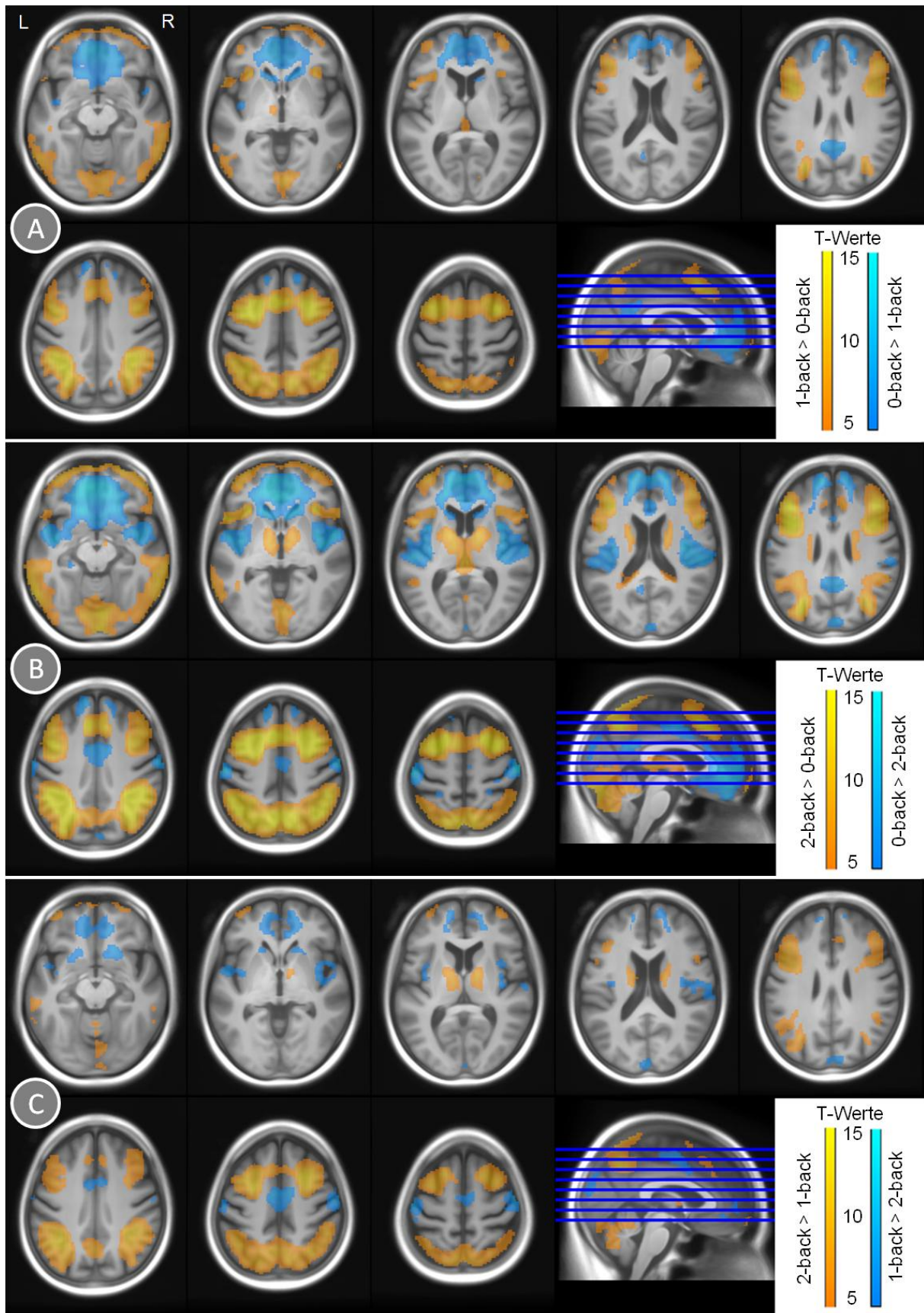
Abbildung 14 visualisiert den signifikanten Interaktionseffekt zwischen Altersgruppe und Aufgabenschwierigkeit. Eine Interaktion bezogen auf die Aktivierung zeigt sich bilateral im inferioren und superioren parietaler Cortex, Precuneus, präzentralen Cortex, mittleren und superioren okzipitalen Cortex (alle rechts stärker ausgeprägt), bilateral im mittleren und superioren frontalen Cortex, mittleren cingulären Cortex, im linker inferioren frontalen Cortex und rechten mittleren und superioren frontalen Cortex und bilateralen Thalamus. Diese Bereiche gehören alle den Clustern an, die, wie in Verbindung mit Abbildung 13 erkennbar, bei höherer Aufgabenschwierigkeit eine höhere Aktivierung erfahren. Eine Interaktion bezogen auf die Deaktivierungs-Cluster besteht auf signifikantem Niveau bilateral im medialen superioren und orbitalen frontalen Cortex (beides stärker links ausgeprägt), im mittleren und posterioren cingulären Cortex und Precuneus (beides stärker links ausgeprägt) und im prä- und postzentralen Cortex. Anhang 6 und Anhang 7 liefern detailliertere Angaben über die Größe, den maximalen T-Wert und die Koordinaten der Cluster.



**Abbildung 14: Interaktionseffekt zwischen Altersgruppe und Aufgabenschwierigkeit in der ANOVA zu den Kontrasten der Signale der 0-, 1- und 2-back-Bedingung für die älteren und jüngeren Probanden**

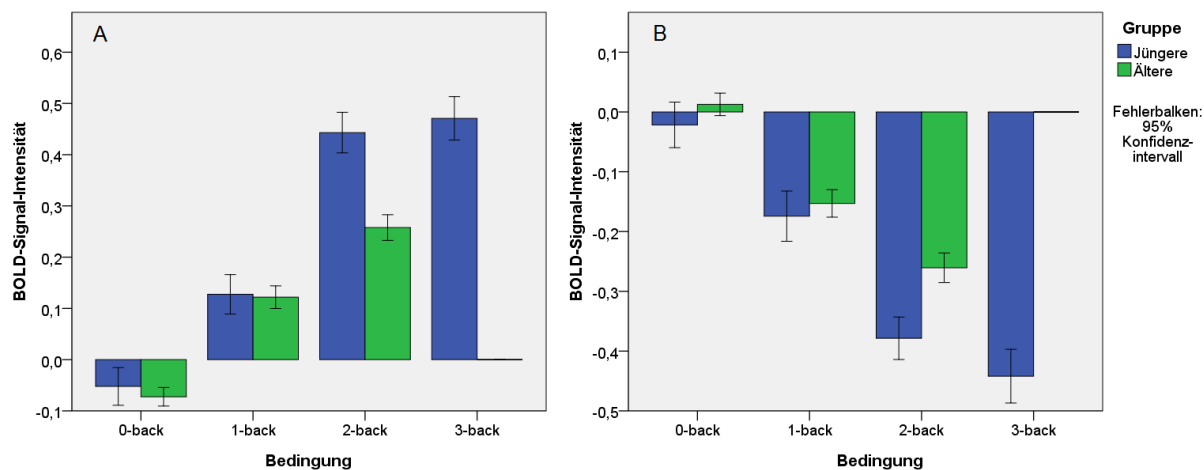
Anmerkungen: Axiale Ansicht. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster gezeigt, die 100 Voxel überschreiten. Die (De-)Aktivierungen sind auf einem T1-Durchschnittsbild aller Probanden darstellt.

Um den Haupteffekt der Aufgabenschwierigkeit aus der ANOVA genauer zu analysieren, wurden für die älteren (Abbildung 15) und jüngeren Probanden (Abbildung 17) T-Tests zwischen den einzelnen Bedingungen der n-back-Aufgabe berechnet. Mit Hilfe dieser Tests und den extrahierten Werten der BOLD-Signal-Intensität in den einzelnen Bedingungen (siehe Abbildung 16), ist erkennbar, dass sich in beiden Altersgruppen mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit die Bereiche der (De-)Aktivierung ausweiten sowie die Intensität der (De-)Aktivierung ansteigt.



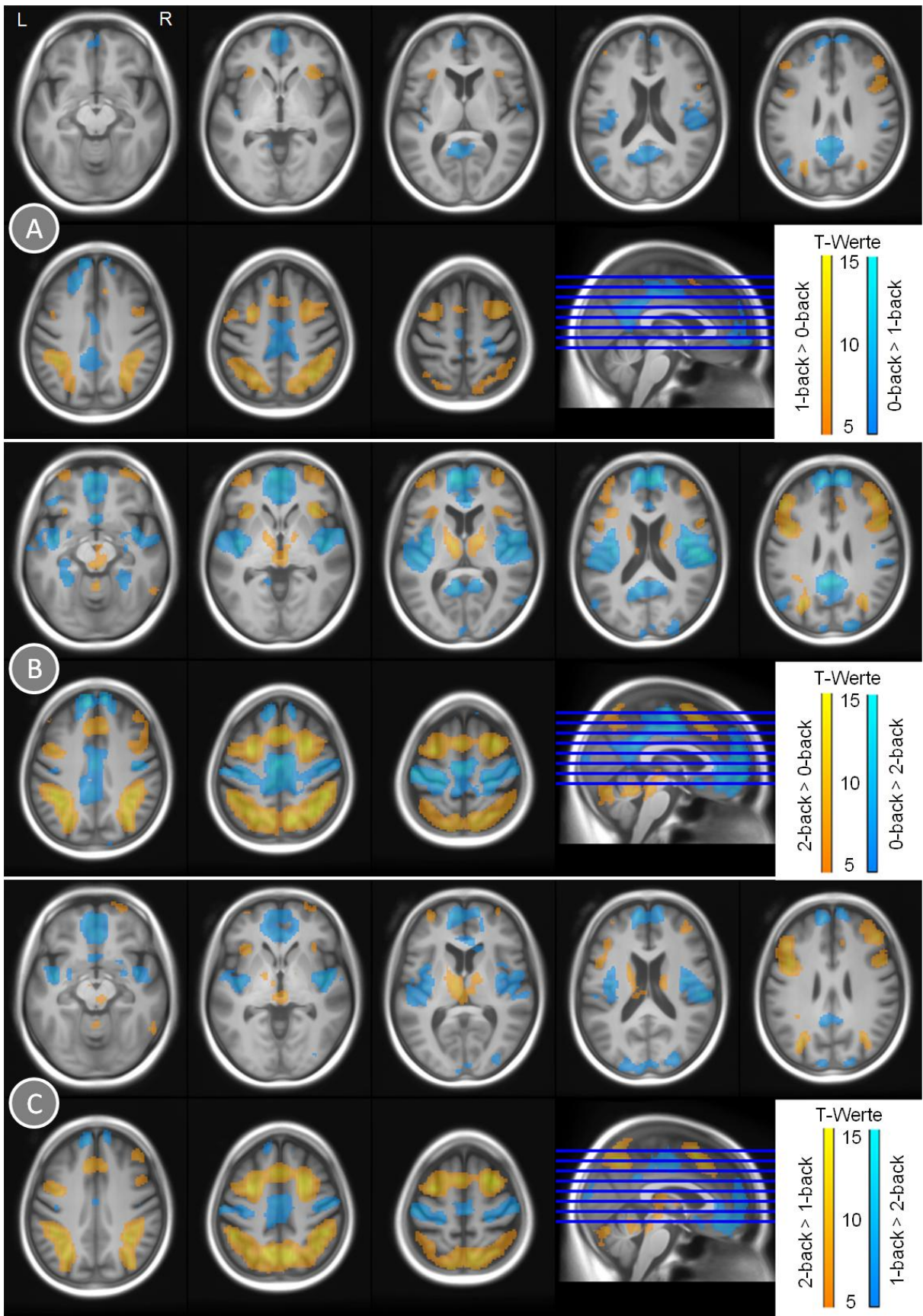
### Abbildung 15: T-Kontraste zur genaueren Analyse der Effekte der Aufgabenschwierigkeit bei den älteren Probanden

A) BOLD-Kontrast zwischen der 1-back- und der 0-back-Bedingung bei den älteren Probanden, B) BOLD-Kontrast zwischen der 2-back- und der 0-back-Bedingung bei den älteren Probanden, C) BOLD-Kontrast zwischen der 2-back- und der 1-back-Bedingung bei den älteren Probanden, Anmerkungen: Axiale Ansicht. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster gezeigt, die 100 Voxel überschreiten. Die (De-)Aktivierungen sind auf einem T1-Durchschnittsbild aller Probanden darstellt.



### Abbildung 16: BOLD-Signal-Intensität aus den Clustern des Haupteffektes der Aufgabenschwierigkeit während der 0-,1-,2- und 3-back Bedingung bei den älteren und jüngeren Probanden

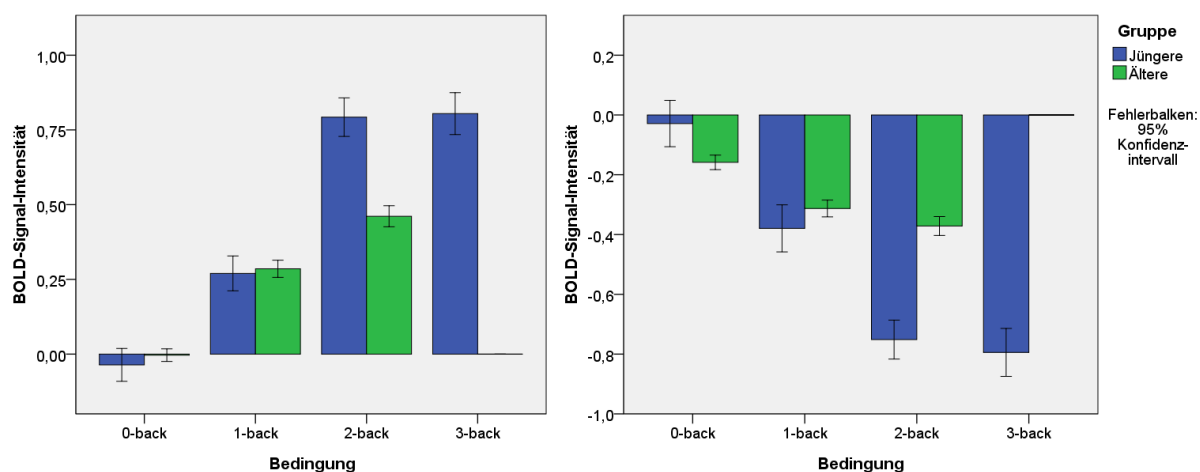
A) BOLD-Signal-Intensität aus den Clustern mit signifikant stärkerer Aktivierung bei höherer Aufgabenschwierigkeit (2-back > 1-back), B) BOLD-Signal-Intensität aus den Clustern mit signifikant stärkerer Deaktivierung bei höherer (2-back > 1-back)



### Abbildung 17: T-Kontraste zur genaueren Analyse der Effekte der Aufgabenschwierigkeit bei den jüngeren Probanden

A) BOLD-Kontrast zwischen der 1-back- und der 0-back-Bedingung bei den jüngeren Probanden, B) BOLD-Kontrast zwischen der 2-back- und der 0-back-Bedingung bei den jüngeren Probanden, C) BOLD-Kontrast zwischen der 2-back- und der 1-back-Bedingung bei den jüngeren Probanden, Anmerkungen: Axiale Ansicht. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster gezeigt, die 100 Voxel überschreiten. Die (De-)Aktivierungen sind auf einem T1-Durchschnittsbild aller Probanden darstellt.

Auch für die Cluster des Interaktionseffekts zwischen Altersgruppe und Aufgabenschwierigkeit wurden die BOLD-Signal-Intensitäten aus der 0-,1-,2- und 3-back-Bedingung für ältere und jüngere Probanden extrahiert, die in Abbildung 18 veranschaulicht sind. Der Interaktionseffekt entsteht dadurch, dass die jüngeren Probanden mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit in diesen Regionen schneller (de-)aktivieren sowie stärkere Signalanhebungen bzw. Signalsenkungen im Vergleich zu älteren Probanden aufweisen. Letzteres deutet auf eine höhere Kapazität an (De-)Aktivierung bei jüngeren Probanden hin.



### Abbildung 18: BOLD-Signal-Intensität aus den Clustern des Interaktionseffekts zwischen der Altersgruppe und der Aufgabenschwierigkeit während der 0-,1-,2- und 3-back Bedingung bei den älteren und jüngeren Probanden

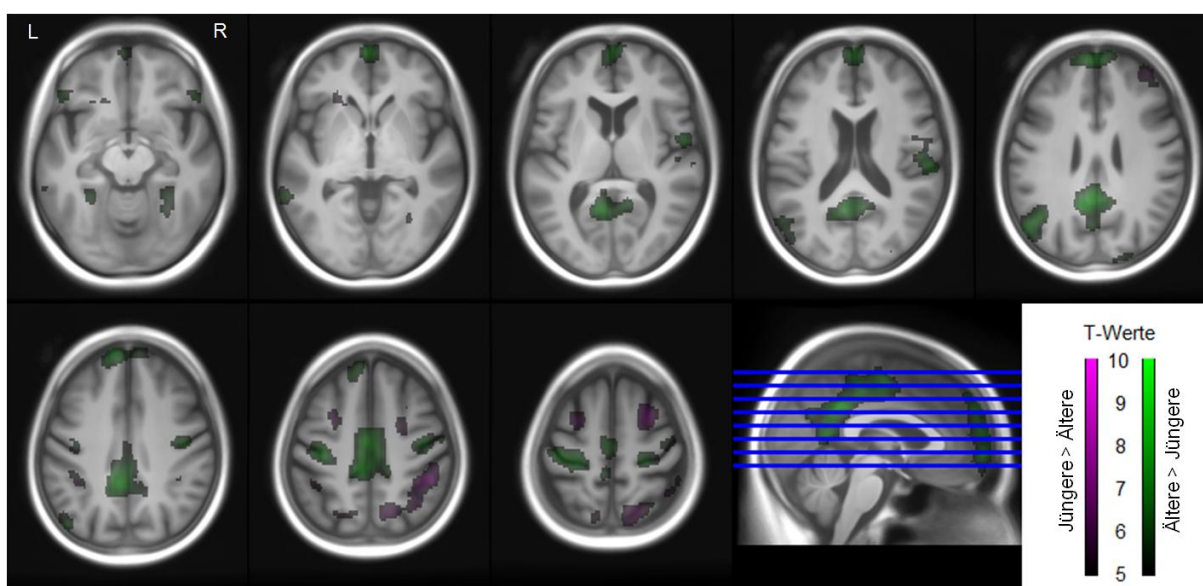
A) BOLD-Signal-Intensität aus den Clustern mit signifikant positiver Interaktion zwischen den Effekten der Aufgabenschwierigkeit und der Altersgruppe, B) BOLD-Signal-Intensität aus den Clustern mit signifikant negativer Interaktion zwischen den Effekten der Aufgabenschwierigkeit und der Altersgruppe

#### 3.5.1 Zusatzanalyse: Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Probanden

Nach diesen Analysen und Ergebnissen zu den Effekten über alle Stufen der Aufgabenschwierigkeit hinweg, schien eine weitere Frage besonders angebracht: Wie



genau zeigen sich die Altersunterschiede an der Leistungsgrenze der älteren und jüngeren Probanden? Zur Abklärung dieser Frage wurden weitere spezifische T-Tests der BOLD-Signale durchgeführt. Abbildung 19 zeigt den Unterschied zwischen der älteren und jüngeren Gruppe in der 2-back-Bedingung (im Kontrast gegen die 0-back-Bedingung). Im Gegensatz zu dem Haupteffekt für die Altersgruppe in der ANOVA fällt auf, dass die Regionen zwar identisch sind, der Unterschied zwischen den Altersgruppen aber deutlich geringer ausfällt. Wie in der vorherigen ANOVA zeigen jüngere im Vergleich zu älteren Probanden eine stärkere Aktivierung im rechten mittleren und superioren frontalen Cortex sowie inferioren und superioren parietalen Cortex, während sich die berichtet zentral frontale Aktivierung nicht mehr von der der Älteren unterscheidet. Ältere Probanden verglichen mit jüngere Probanden zeigen, wie in der vorherigen ANOVA auch, hier stärkere Aktivierungen bilateral im Precuneus, posterioren und mittleren cingulären Cortex, parazentralen Cortex, inferioren, superioren und mittleren frontalen Cortex, superioren und mittleren temporalen Cortex und prä- und postzentralen Cortex.

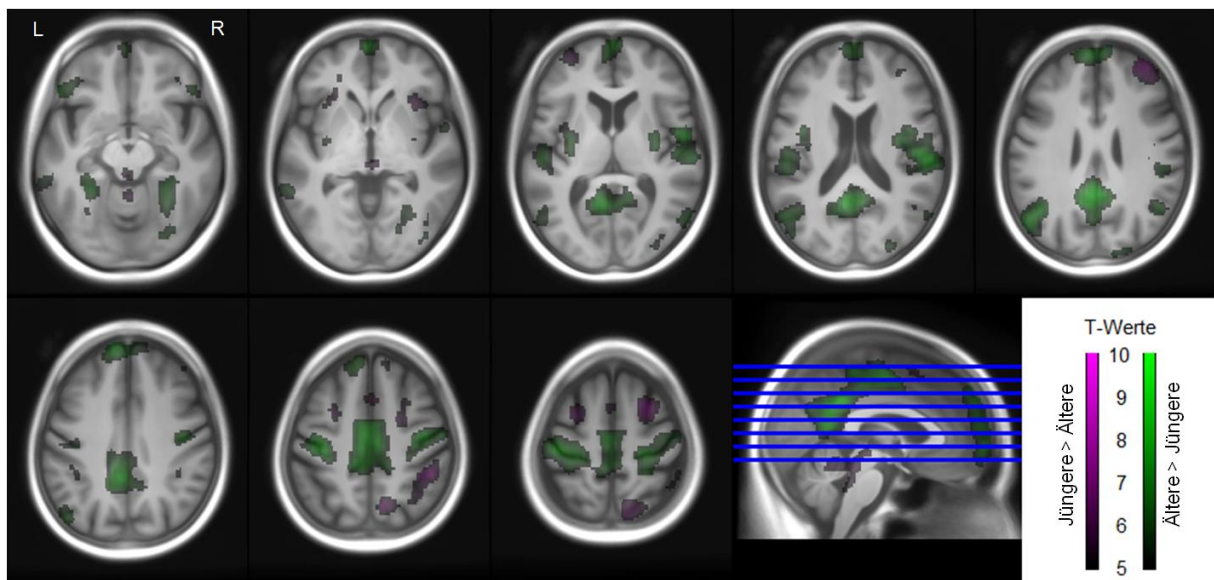


**Abbildung 19: T-Kontrast zwischen dem BOLD-Signal der älteren und jüngeren Probanden in der 2-back-Bedingung**

Anmerkungen: Axiale Ansicht. In beiden Gruppen ist für die Baseline der 0-back-Bedingung korrigiert. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster gezeigt, die 100 Voxel überschreiten. Die (De-)Aktivierungen sind auf einem T1-Durchschnittsbild aller Probanden darstellt.

Ein Störfaktor in diesem Kontrast könnte durch die unterschiedliche Aufgabenanforderung entstehen, die für die älteren und jüngeren Probanden während der Bearbeitung der 2-back-Aufgabe besteht. An den Werten der Leistung und Reaktionszeit in Kapitel 3.2 zeigte sich, dass ältere Probanden weniger korrekt und langsamer

reagieren, für sie also scheinbar eine höhere Anforderung besteht. Um den Einfluss der Aufgabenanforderung weiter zu untersuchen wurde ein T-Test zwischen dem BOLD-Signal der 2-back-Bedingung der älteren und der 3-back-Bedingung der jüngeren Probanden durchgeführt (beides jeweils im Kontrast gegen die 0-back-Bedingung). Abbildung 20 stellt diesen Kontrast dar. Im Vergleich zu dem soeben angestellten T-Test zwischen der gleichen Bedingung (2-back) zeigt sich hier ein fast identisches Muster, aber mit stärkerer Ausprägung (maximaler T-Wert hier: 12,99; maximaler T-Wert im Direktvergleich: 11,74). Zusätzlich zu den soeben im Direktvergleich beschriebenen Arealen findet sich bei den älteren Probanden im Vergleich zu den jüngeren Probanden eine stärkere Bilateralität: Auch links findet sich nun ein signifikanter Cluster, welcher sich über den gesamten parietalen Cortex und den Inselcortex erstreckt. Bei den jüngeren Probanden ist im Vergleich zu den älteren Probanden ein Cluster im rechten mittleren und superioren frontalen Cortex hinzugekommen

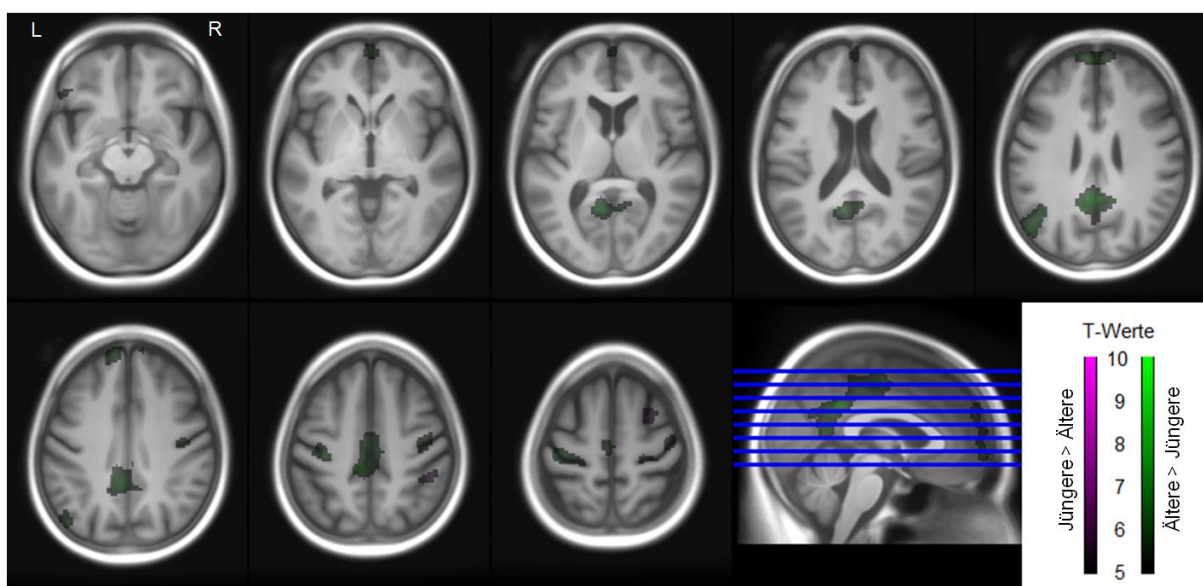


**Abbildung 20: T-Kontrast zwischen dem BOLD-Signal der älteren Probanden in der 2-back-Bedingung und dem Signal der jüngeren Probanden in der 3-back-Bedingung**

Anmerkungen: Axiale Ansicht. In beiden Gruppen ist für die Baseline der 0-back-Bedingung korrigiert. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster gezeigt, die 100 Voxel überschreiten. Die (De-)Aktivierungen sind auf einem T1-Durchschnittsbild aller Probanden dargestellt.

### 3.5.2 Zusatzanalyse: Korrektur für die Effekte der Leistung und Reaktionszeit

Allerdings unterscheidet sich nicht nur die Aufgabenanforderung, sondern auch, wie eben ausgeführt, die Leistung und die Reaktionszeit. Um für diese Effekte umfassend zu kontrollieren, wurden sie als Kovariaten in die Modelle aufgenommen. Abbildung 21 zeigt den T-Kontrast zwischen älteren und jüngeren Probanden in der 2-back-Bedingung, also wie Abbildung 19, nur mit der Korrektur für Leistung ( $d'$ ) und RZ. Die Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Probanden nehmen an Ausmaß und Stärke durch die Korrektur deutlich ab (maximaler T-Wert hier: 9,41). Allerdings bestehen alle Cluster, in denen die älteren Probanden im Vergleich zu den jüngeren Probanden eine höhere Aktivierung aufweisen auch nach der Korrektur. Bei den Cluster, in welchen die jüngeren Probanden im Vergleich zu den Älteren Probanden eine höhere Aktivierung aufweisen, verschwinden jedoch alle Cluster, bis auf zwei eher kleine Cluster ( $k = 119$  und  $138$  Voxel) im inferioren parietalen und superioren und mittleren frontalen Cortex.

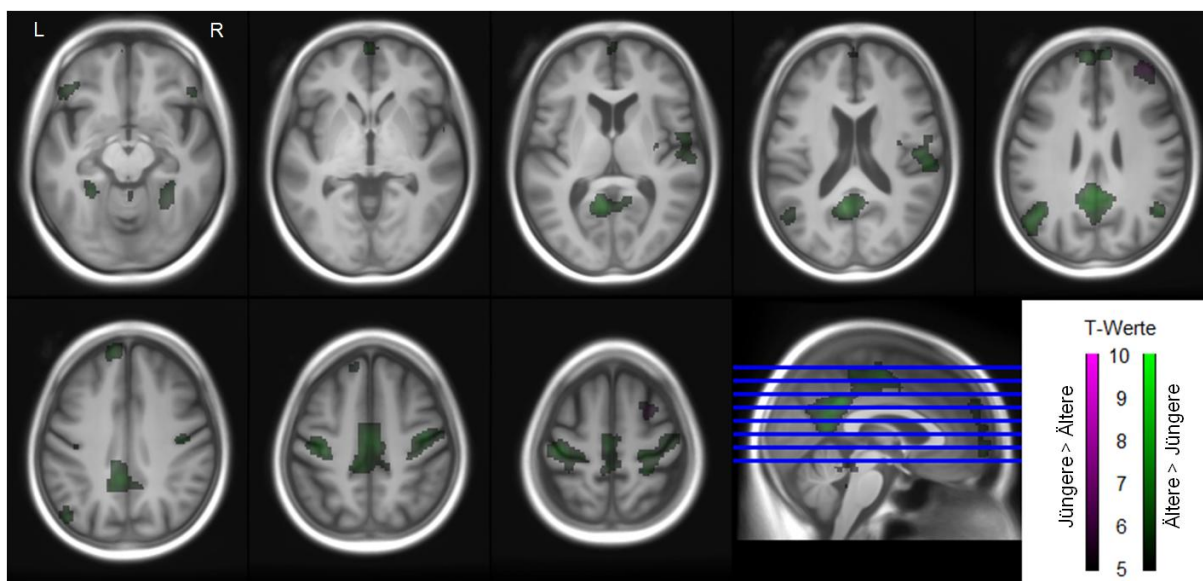


**Abbildung 21: T-Kontrast zwischen dem BOLD-Signal der älteren und jüngeren Probanden in der 2-back-Bedingung korrigiert für die Effekte von Leistung und Reaktionszeit**

Anmerkungen: Axiale Ansicht. In beiden Gruppen ist für die Baseline der 0-back-Bedingung korrigiert. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster gezeigt, die 100 Voxel überschreiten. Die (De-)Aktivierungen sind auf einem T1-Durchschnittsbild aller Probanden darstellt.

Abschließend wurde der Vergleich zwischen der 2-back-Bedingung der älteren und der 3-back-Bedingung der jüngeren Probanden mit der Leistung und RZ als Kovariaten

durchgeführt. Somit sollten Aufgabenanforderung sowie die Performanz berücksichtigt sein. Abbildung 22 zeigt das Ergebnis. Für die höhere Aktivierung der älteren Probanden zeigen sich drei zusätzliche Cluster im Vergleich zu dem soeben beschriebenen Direktvergleich: Einer im rechten superioren temporalen, prä- und postzentralen Cortex und zwei bilateral im parahippocampalen Cortex. Für die jüngeren Probanden (im Vergleich zu den älteren Probanden) tritt nur ein zusätzlicher Cluster im rechten superioren und mittleren frontalen Cortex.



**Abbildung 22: T-Kontrast zwischen dem BOLD-Signal der älteren Probanden in der 2-back-Bedingung und dem Signal der jüngeren Probanden in der 3-back-Bedingung korrigiert für die Effekte von Leistung und Reaktionszeit**

Anmerkungen: Axiale Ansicht. In beiden Gruppen ist für die Baseline der 0-back-Bedingung korrigiert. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster gezeigt, die 100 Voxel überschreiten. Die (De-)Aktivierungen sind auf einem T1-Durchschnittsbild aller Probanden darstellt.

### 3.6 Ergebnisse zu Fragestellung 5

- Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Aktivierungsmustern und Leistung in dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Bei der Untersuchung der Regression zwischen dem BOLD-Signal und der Leistung  $d'$  in der Arbeitsgedächtnisaufgabe für die 2-back- (für jüngere Probanden) und 3-back-Bedingung (für ältere Probanden) ergaben sich keine bedeutsamen Zusammenhänge. Sowohl für die älteren als auch für die jüngeren Probanden besteht also kein direkter Zusammenhang zwischen dem BOLD-Signal und der Performanz der Aufgabe.

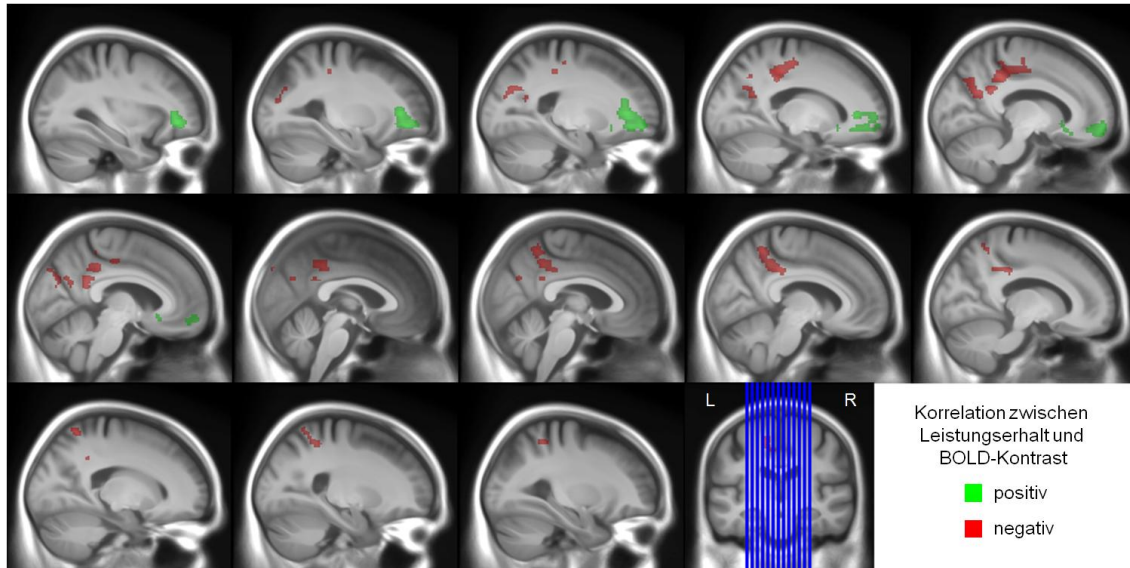
### 3.7 Ergebnisse zu Fragestellung 6

- Welche Zusammenhänge bestehen zwischen der Veränderung der Aktivierungsmuster und der Leistung in dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe zu Bedingungen mit der höchsten Aufgabenschwierigkeit hin?

Der Zusammenhang zwischen dem BOLD-Signal-Kontrast und dem Leistungserhalt/-abfall zwischen den Bedingungen, in denen es durchschnittlich zu einem starken Leistungsabfall kam, wurde für die beiden Altersgruppen getrennt durchgeführt. Bei den älteren Probanden kam es von der 1-back- zur 2-back-Bedingung zu diesem Leistungsabfall und bei den jüngeren Probanden erfolgte er von der 2-back- auf die 3-back-Bedingung.

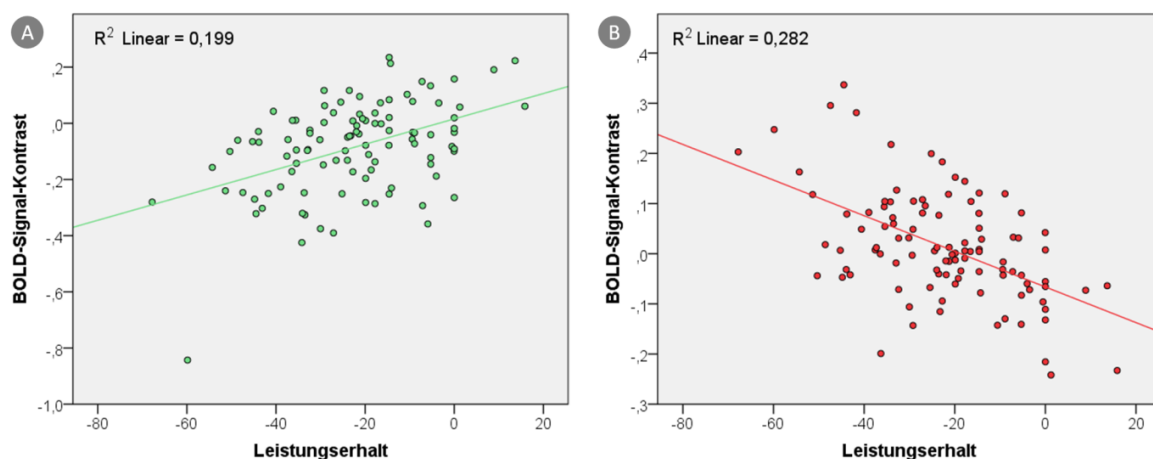
Für die älteren Probanden zeigt Abbildung 23 jene Cluster, in welchen der Zusammenhang zwischen dem BOLD-Signal-Kontrast zwischen der 1-back- und der 2-back-Bedingung und dem Leistungserhalt/-abfall statistisch signifikante Werte erreichte. Ein größerer Cluster ( $k = 1136$  Voxel) im linken inferioren, mittleren und superioren frontalen Cortex (in Abbildung 23 grün markiert), welcher innerhalb der typischen Regionen des Ruhenetzwerkes lokalisiert ist, weist eine positive Korrelation des Aktivierungsunterschieds mit dem Leistungserhalt auf. Ein höherer positiver Kontrastwert in der 2-back- im Verhältnis zur 1-back-Bedingung in diesem Cluster geht mit einem größeren Leistungserhalt einher (siehe Abbildung 24A). Die Varianzaufklärung kann mit  $R^2 = 0,199$  als mittel bis hoch bewertet werden. Abbildung 25A verdeutlicht die BOLD-Signal-Intensitäten aus den beiden Bedingungen: Auf Gruppenebene steigt in dem Cluster durchschnittlich die Deaktivierung von der 1-back- auf die 2-back-Bedingung signifikant an (zweiseitiger T-Test für eine Stichprobe:  $t(102) = 5,32$ ;  $p < 0,001$ ). Allerdings führt eine höhere Deaktivierung, nicht eine geringere Aktivierung wie aus Abbildung 23 und Abbildung 24A geschlussfolgert werden könnte, zum Abfall der Leistung. Zwei weitere Cluster ( $k = 458$  und  $1438$  Voxel), die sich bilateral über den Precuneus, den mittleren cingulären Cortex und superioren parietalen Cortex erstrecken, weisen eine negative Korrelation mit dem Leistungserhalt auf. Auch dies sind Cluster, welche durch ihre Lokalisierung dem Ruhenetzwerk zugeschrieben werden können. Abbildung 25B zeigt, dass im Gruppendurchschnitt in beiden Bedingungen signifikante Deaktivierungen vorliegen (zweiseitiger T-Tests für eine Stichprobe:  $t(102) = 12,82$  und  $11,29$ ; jeweils  $p < 0,001$ ), diese sich aber nicht signifikant unterscheiden (zweiseitiger T-Test für eine Stichprobe:  $t(102) = 1,27$ ;  $p = 0,21$ ). In Verbindung mit den Informationen aus Abbildung 24B ergibt sich, dass eine stärkere Deaktivierung bei höherer Aufgabenschwierigkeit mit

einem höheren Leistungserhalt, bzw. niedrigeren Leistungsabfall, einher geht. Für diesen Zusammenhang besteht ein hohes Maß an Varianzaufklärung ( $R^2 = 0,282$ ). Wichtig für die Interpretation dieser Ergebnisse ist auch, dass die positive und die negative Beziehung nicht unabhängig voneinander auftreten, sondern gleichzeitig bestehen.



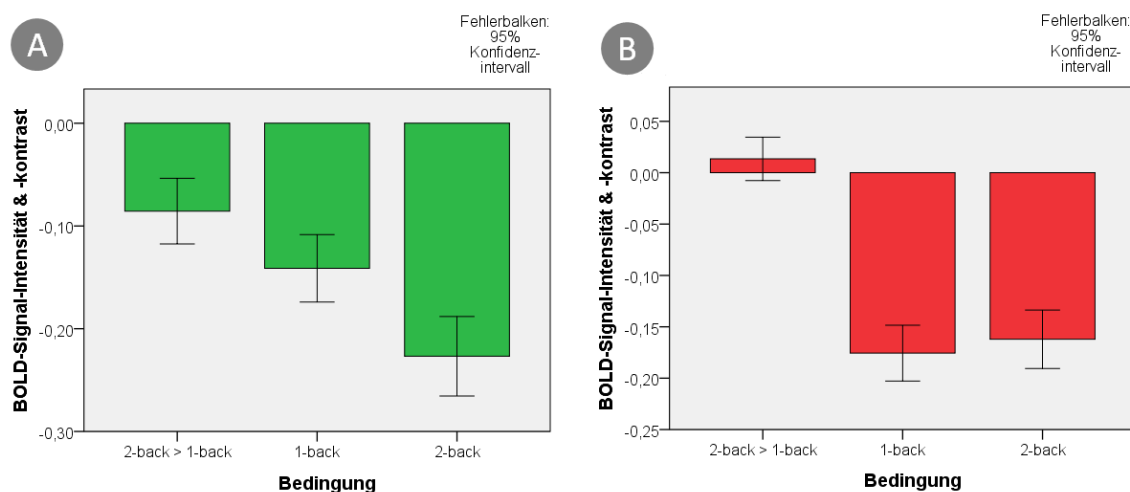
**Abbildung 23: Regression des BOLD-Kontrasts zwischen der 2-back- und der 1-back-Bedingung und dem Leistungserhalt bei den älteren Probanden**

Anmerkungen: Sagittale Ansicht. Alle Effekte sind auf dem Niveau  $p < 0,005$  unkorrigiert untersucht und die Ergebniscluster dann einer FWE-Korrektur dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen. Es werden nur Cluster gezeigt, die 100 Voxel überschreiten. Die Cluster sind auf einem T1-Durchschnittsbild aller Probanden darstellt.



**Abbildung 24: Positiver und negativer Zusammenhang zwischen dem BOLD-Signal-Kontrast und Leistungserhalt zwischen der 2-back- und der 1-back-Bedingung bei den älteren Probanden**

A) BOLD-Kontrast-Werte aus dem Cluster mit positivem Zusammenhang, B) BOLD-Kontrast-Werte aus dem Cluster mit negativem Zusammenhang

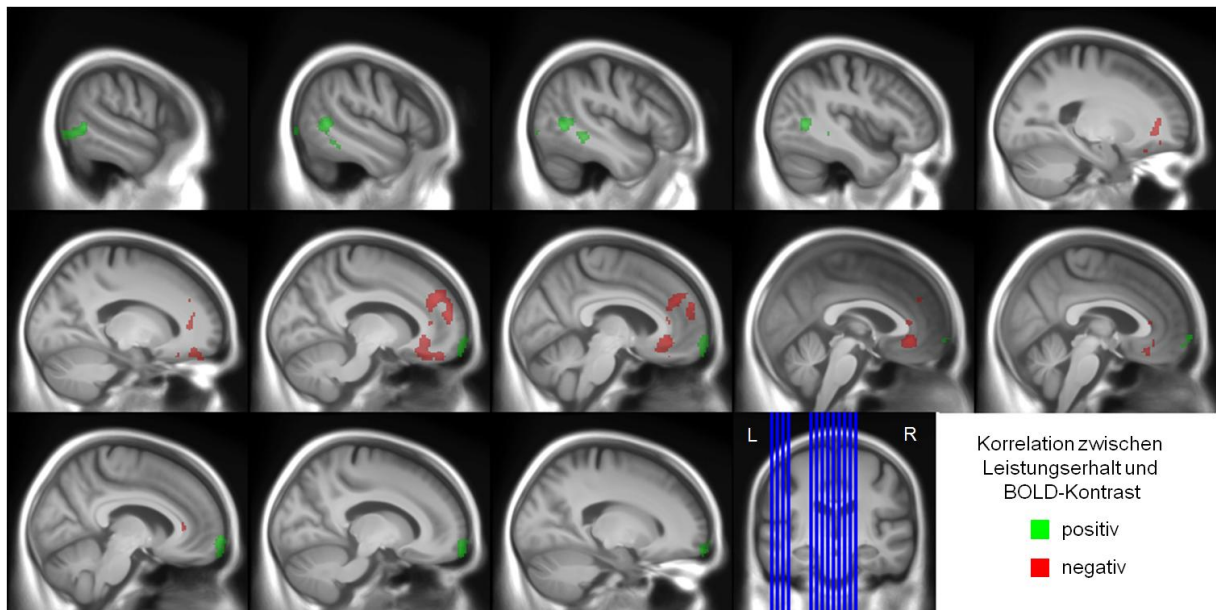


**Abbildung 25: BOLD-Signal-Intensitäten und Kontraste aus den signifikant mit der Leistung korrelierenden Clustern bei den älteren Probanden**

A) BOLD-Kontrast-Werte aus dem Cluster mit positivem Zusammenhang, B) BOLD-Kontrast-Werte aus dem Cluster mit negativem Zusammenhang

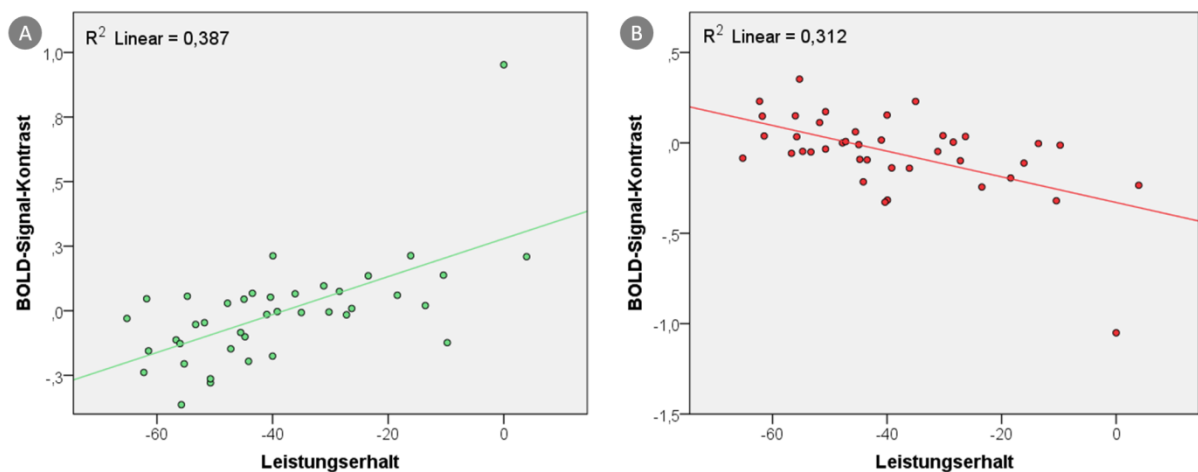
Bei den jüngeren Probanden zeigen sich andere Zusammenhänge des BOLD-Signal-Kontrasts mit dem Leistungsabfall/ -erhalt. Abbildung 26 stellt die Cluster mit positiven und negativen Korrelationen dar. Ein positiver Zusammenhang besteht mit zwei Clustern: Der erste Cluster ( $k = 617$  Voxel) befindet sich im linken mittleren und inferioren temporalen Cortex, der zweite Cluster ( $k = 417$  Voxel) ist bilateral im superioren frontalen Cortex lokalisiert. Abbildung 27A weist darauf hin, dass eine stärkere Aktivierung mit zunehmenden Schwierigkeitsgrad mit einem Leistungserhalt einher geht, obwohl sich im Gruppenschnitt die 2-back- und die 3-back-Bedingung in ihrem Aktivierungsniveau nicht signifikant unterscheiden (zweiseitiger T-Test für eine Stichprobe:  $t(39) = 0,20$ ;  $p < 0,84$ ; Abbildung 28A). Auch die durchschnittliche Aktivierung ist nicht signifikant von 0 unterschiedlich (zweiseitiger T-Test für eine Stichprobe:  $t(39) = 1,95$  und  $1,28$ ;  $p = 0,06$  und  $0,21$ ). Der Zusammenhang ist insgesamt stark mit einer hohen Varianzaufklärung ( $R^2 = 0,387$ ). Ein negativer Zusammenhang besteht dagegen zu zwei Clustern, die im linken medialen mittleren und superioren frontalen und im cingulären Cortex ( $k = 508$  und  $554$  Voxel) lokalisiert sind. Diese Bereiche sind dem Ruhenetzwerk zuzurechnen, was durch die in allen Bedingungen bestehende Deaktivierung (Abbildung 28B; zweiseitiger T-Test für eine Stichprobe:  $t(39) = 8,99$  und  $7,29$ ; jeweils  $p < 0,001$ ) unterstrichen wird. Im Gruppenmittel werden diese Regionen mit schwierigerer Anforderung stärker deaktiviert (Abbildung 28B), allerdings unterscheiden sich die Schwierigkeitsstufen nicht signifikant (zweiseitiger T-Test für eine Stichprobe:  $t(39) = 1,52$ ;  $p = 0,14$ ) in ihrem Ausmaß an Deaktivierung. Die Aufrechterhaltung der Leistung wird jedoch schwerer, falls diese

Regionen nicht weiter deaktiviert werden können. Die Varianzaufklärung ( $R^2 = 0,312$ ) ist als hoch zu bewerten.



**Abbildung 26: Regression des BOLD-Kontrasts zwischen der 3-back- und der 2-back-Bedingung und dem Leistungserhalt bei den jüngeren Probanden**

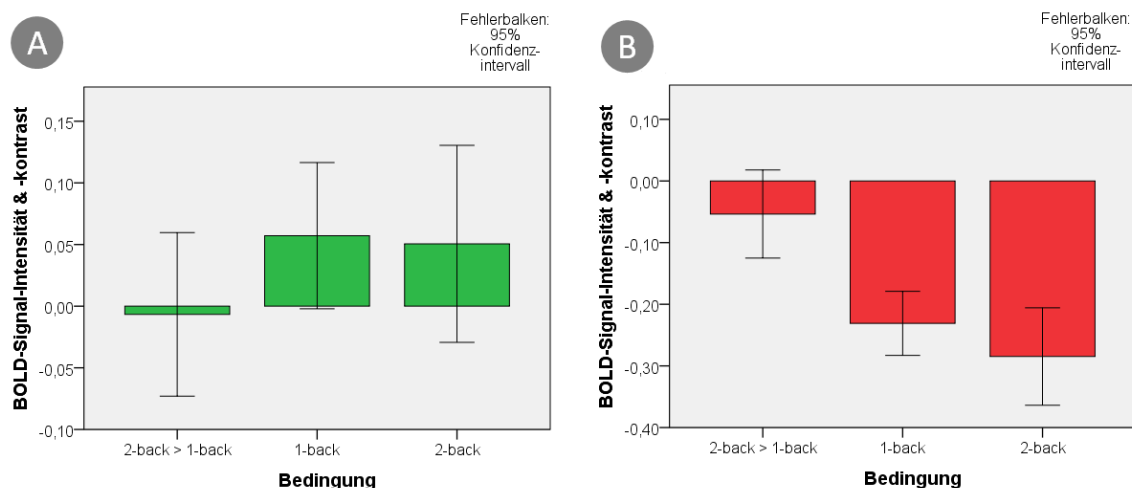
Anmerkungen: Sagittale Ansicht. Alle Effekte sind auf dem Niveau  $p < 0,005$  unkorrigiert untersucht und die Ergebniscluster dann einer FWE-Korrektur dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen. Es werden nur Cluster gezeigt, die 100 Voxel überschreiten. Die Cluster sind auf einem T1-Durchschnittsbild aller Probanden darstellt.



**Abbildung 27: Positiver und negativer Zusammenhang zwischen dem BOLD-Signal-Kontrast und Leistungserhalt zwischen der 3-back- und der 2-back-Bedingung bei den jüngeren Probanden**

A) BOLD-Kontrast-Werte aus dem Cluster mit positivem Zusammenhang, B) BOLD-Kontrast-Werte aus dem Cluster mit negativem Zusammenhang





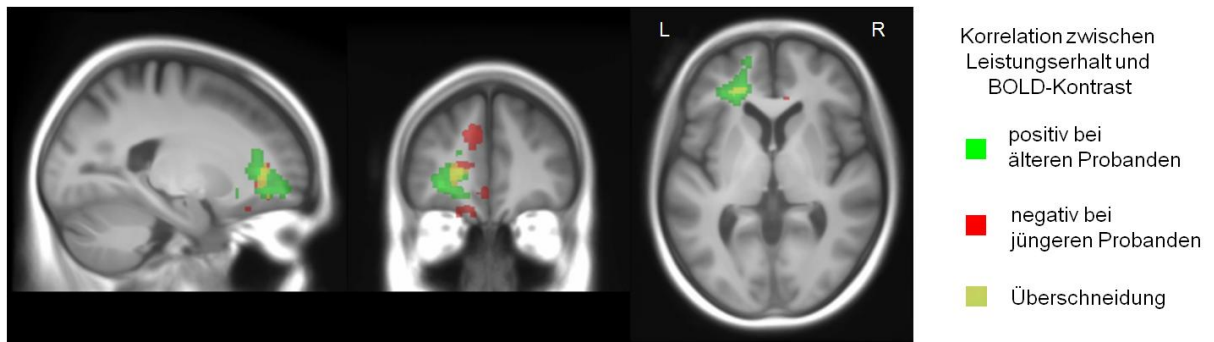
**Abbildung 28: BOLD-Signal-Intensitäten und Kontraste aus den signifikant mit der Leistung korrelierenden Clustern bei den jüngeren Probanden**

A) BOLD-Kontrast-Werte aus dem Cluster mit positivem Zusammenhang, B) BOLD-Kontrast-Werte aus dem Cluster mit negativem Zusammenhang

### 3.7.1 Zusatzanalyse: Überschneidung der Cluster der älteren und jüngeren Probanden

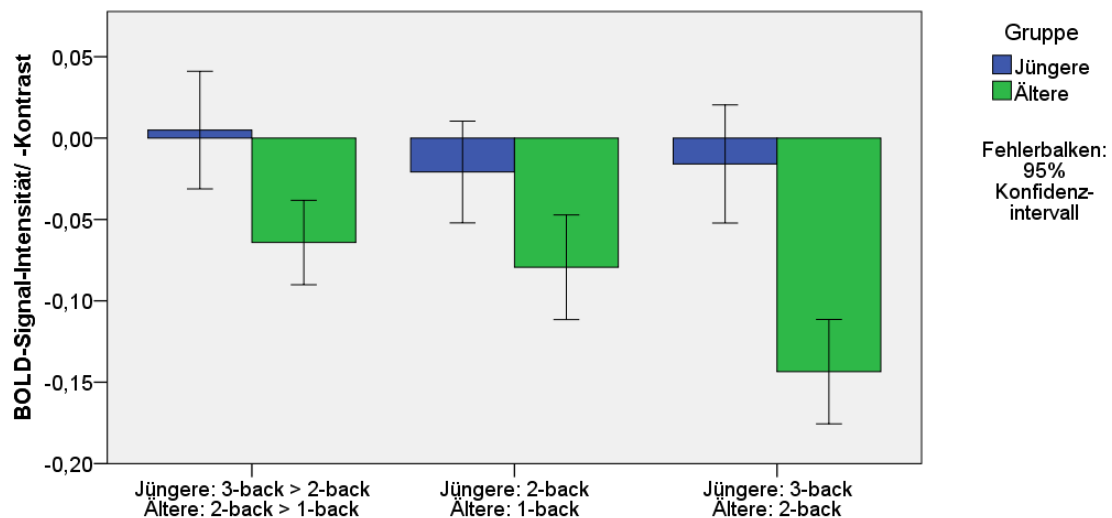
Bei der Betrachtung der positiven und negativen Zusammenhänge des BOLD-Intensitäts-Kontrasts mit dem Leistungserhalt bei den älteren (Abbildung 23) und jüngeren (Abbildung 26) Probanden fiel auf, dass ein Cluster mit positiver Korrelation bei den älteren und ein Cluster mit negativer Korrelation bei den jüngeren Probanden, die sich beide an der Grenze zwischen dem frontalen und dem cingulären Cortex befanden, eine Überlappung zu bestehen schien. Dieser Beobachtung wurde in einer Zusatzanalyse Rechnung getragen. Abbildung 29 verdeutlicht, dass eine Überschneidung zwischen diesen beiden Ergebnissen besteht. Der Bereich der Überschneidung beträgt 85 Voxel und befindet sich im linken medialen mittleren und inferioren frontalen Cortex. Dieses Areal, welches von größeren Clustern in beiden Gruppen umgeben ist, die sich nicht direkt überschneiden, aber den gleichen Regionen zugerechnet werden können, korreliert bei den älteren Probanden positiv und bei den jüngeren Probanden negativ mit dem Leistungserhalt. Die Untersuchung der BOLD-Signal-Kontraste und deren Zustandekommen durch die Intensitäten in den Schwierigkeitsstufen (Abbildung 30) zeigte, dass für diesen Bereich der Überschneidung bei den jüngeren Probanden eine leichte Deaktivierung besteht, die sich im Mittel kaum zwischen den Bedingungen unterscheidet und dass bei den älteren Probanden eine Deaktivierung besteht, die mit höherer Aufgabenanforderung an Intensität zunimmt. In diesem Bereich führt bei den

älteren Probanden weniger Deaktivierung zu größeren Leistungserhalt und bei den jüngeren Probanden mehr Deaktivierung zu größerem Leistungserhalt.



**Abbildung 29: Überschneidung zwischen dem Cluster des positiven Zusammenhangs zwischen BOLD-Kontrast und Leistungserhalt der älteren und dem Cluster des negativen Zusammenhangs zwischen BOLD-Kontrast und Leistungserhalt bei den jüngeren Probanden**

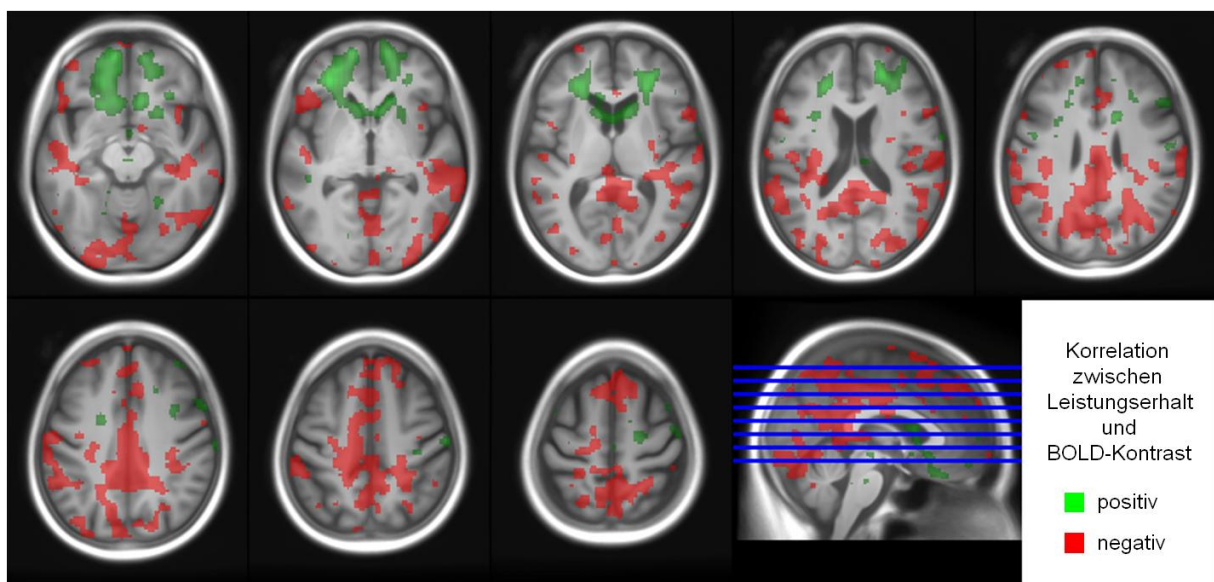
Anmerkungen: Sagittale, koronale und axiale Ansicht. Es werden nur die Cluster gezeigt, die bei den älteren Probanden einen positiven Zusammenhang mit dem Leistungserhalt und bei den jüngeren Probanden einen negativen Zusammenhang mit dem Leistungserhalt aufweisen. Die Cluster sind auf einem T1-Durchschnittsbild aller Probanden darstellt.



**Abbildung 30: BOLD-Signal-Intensitäten und Kontraste aus dem Cluster mit der Überschneidung zwischen älteren und jüngeren Probanden**

### 3.7.2 Zusatzanalyse: Regression des BOLD-Kontrasts und dem Leistungserhalt bei den älteren Probanden mit gesenktem $\alpha$ -Niveau zur Trendanalyse

Die beiden Ergebnis-Cluster dieser Fragestellung (siehe Abbildung 23) bei den älteren Probanden deuten auf spezifische Effekte hin: Positive Korrelation des BOLD-Kontrasts mit dem Leistungserhalt wurden in anterioren Bereichen gefunden und negative Korrelationen des BOLD-Kontrasts mit dem Leistungserhalt in posterioren Bereichen. Um nachzuprüfen, ob diese Hypothese zutreffen könnte, wurde die gleiche Analyse mit deutlich geringerem Korrekturniveau durchgeführt ( $p < 0,01$ ;  $k > 25$ ). Abbildung 31 zeigt das Ergebnis, das den durch die zwei Cluster entstandenen Eindruck bestärkt: Positive Zusammenhänge des Leistungserhalts bestehen fast ausschließlich mit dem frontalen Cortex, während für den gesamten Rest der grauen Substanz negative Zusammenhänge zu bestehen scheinen.



**Abbildung 31: Regression des BOLD-Kontrasts zwischen der 2-back- und der 1-back-Bedingung und dem Leistungserhalt bei den älteren Probanden bei Anwendung geringer Korrekturen**

Anmerkungen: Axiale Ansicht. Alle Effekte sind auf dem Niveau  $p < 0,01$  unkorrigiert untersucht. Es werden nur Cluster gezeigt, die 25 Voxel überschreiten. Die Cluster sind auf einem T1-Durchschnittsbild aller Probanden dargestellt.

### 3.8 Ergebnisse zu Fragestellung 7

- Welcher Zusammenhang besteht zwischen Kognitiver Reserve und den Aktivierungsmustern in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Die älteren Probanden wurden anhand der KR in drei Gruppen gleicher Größe eingeteilt (Cut-Off-Werte: 0,92 und 1,44). Tabelle 12 zeigt die Einteilung und die Unterschiede der Gruppen in der KR, dem Alter und Geschlecht, dem Leistungsabfall (zwischen der 1-back- und 2-back-Bedingung der Arbeitsgedächtnisaufgabe) und den neuropsychologischen Funktionen. Extremgruppenvergleiche zwischen den Probanden mit niedriger und hoher KR an Hand von einseitigen T-Tests für unabhängige Stichproben (Signifikanzen auch in Tabelle 12 markiert) zeigten, dass sich Alter ( $t(67) = 0,87$ ;  $p = 0,33$ ) und Geschlecht (mit  $\chi^2$ -Test ermittelt;  $\chi^2(1, N = 69) = 1,17$ ;  $p = 0,28$ ) zwischen den Gruppen nicht signifikant unterscheidet. Die Gruppe mit hoher KR weist allerdings einen signifikant geringeren Leistungsverlust zwischen der 1back und 2 back Bedingung auf ( $t(67) = 4,32$ ;  $p = 0,017$ ). Im Bereich der neuropsychologischen Funktionen bestanden signifikante Unterschiede für das verbale Lernen (WL Lernen;  $t(67) = 5,72$ ;  $p = 0,003$ ), das Langzeitgedächtnis (WL verz. Abruf;  $t(67) = 7,44$ ;  $p < 0,001$ ), die kognitive Flexibilität (TMT B-A;  $t(67) = 5,68$ ;  $p = 0,001$ ) und das visuelle Problemlösen (Matrizen;  $t(67) = 4,43$ ;  $p = 0,015$ ). Nach einer Bonferroni-Holm-Korrektur für multiples Testen blieben bis auf das visuellen Problemlösen alle Unterschiede als signifikant bestehen.

**Tabelle 12: Gruppeneinteilung anhand der Kognitiven Reserve für die älteren Probanden**

	niedrige KR	mittlere KR	hohe KR
n	34	34	35
KR***	0,66 ( $\pm 0,21$ )	1,17 ( $\pm 0,14$ )	1,96 ( $\pm 0,42$ )
Alter	68,29 (3,56)	68,53 ( $\pm 3,41$ )	67,91 ( $\pm 3,68$ )
Geschlecht	15 w/ 19 m	20 w/ 14 m	20 w/ 15 m
Leistungsabfall*	-27,21 ( $\pm 14,44$ )	-20,82 ( $\pm 18,03$ )	-19,51 ( $\pm 15,14$ )
ZST	67,50 ( $\pm 13,21$ )	69,71 ( $\pm 11,44$ )	70,49 ( $\pm 14,97$ )

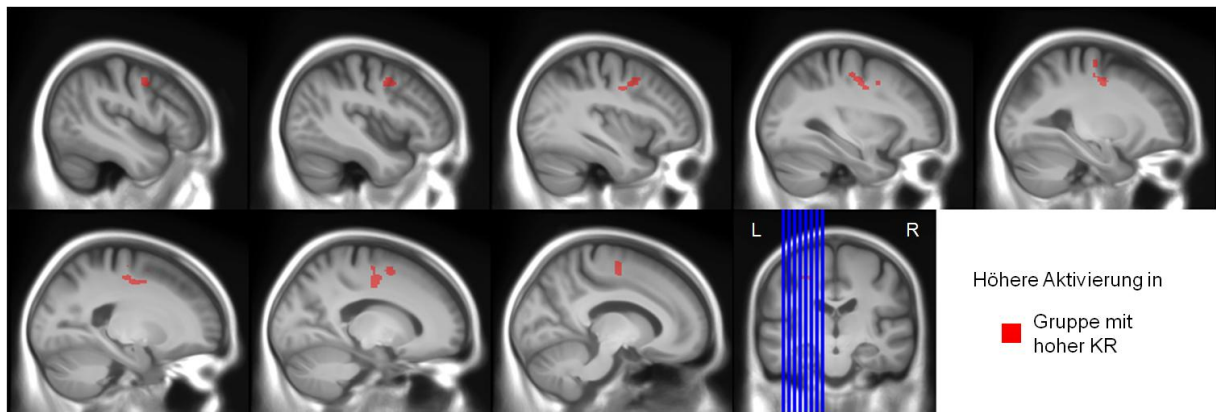
	niedrige KR	mittlere KR	hohe KR
ZS vorwärts	5,81 ( $\pm$ 1,01)	5,87 ( $\pm$ 0,99)	5,87 ( $\pm$ 1,02)
ZS rückwärts	4,71 ( $\pm$ 1,03)	4,94 ( $\pm$ 1,23)	5,09 ( $\pm$ 1,22)
WL Lernen**	0,74 ( $\pm$ 0,12)	0,75 ( $\pm$ 0,11)	0,81 ( $\pm$ 0,09)
WL verz. Abruf***	0,74 ( $\pm$ 0,21)	0,81 ( $\pm$ 0,12)	0,89 ( $\pm$ 0,1)
TMT A	35,71 ( $\pm$ 12,22)	36,21 ( $\pm$ 10,65)	40,4 ( $\pm$ 11,7)
TMT B-A**	50,65 ( $\pm$ 26,65)**	43,21 ( $\pm$ 17,73)	35,23 ( $\pm$ 17,72)
RWT	42,91 ( $\pm$ 10,08)	45,53 ( $\pm$ 8,95)	46,29 ( $\pm$ 9,95)
FWIT	0,11 ( $\pm$ 5,71)	-0,17 ( $\pm$ 5,01)	2,05 ( $\pm$ 5,74)
Matrizen*	18,85 ( $\pm$ 3,82)	19,15 ( $\pm$ 4,43)	20,91 ( $\pm$ 3,91)

Abkürzungen: KR = Kognitive Reserve, n = Stichprobengröße, ZST = Zahlen-Symbol-Test, ZS = Zahlenspanne, WL = Wortliste, verz. = verzögert, TMT A = Trail-Making-Test Teil A, TMT B = Trail-Making-Test Teil B, RWT = Regensburger Wortflüssigkeits-Test, FWIT = Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop.

Anmerkungen: Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichungen).

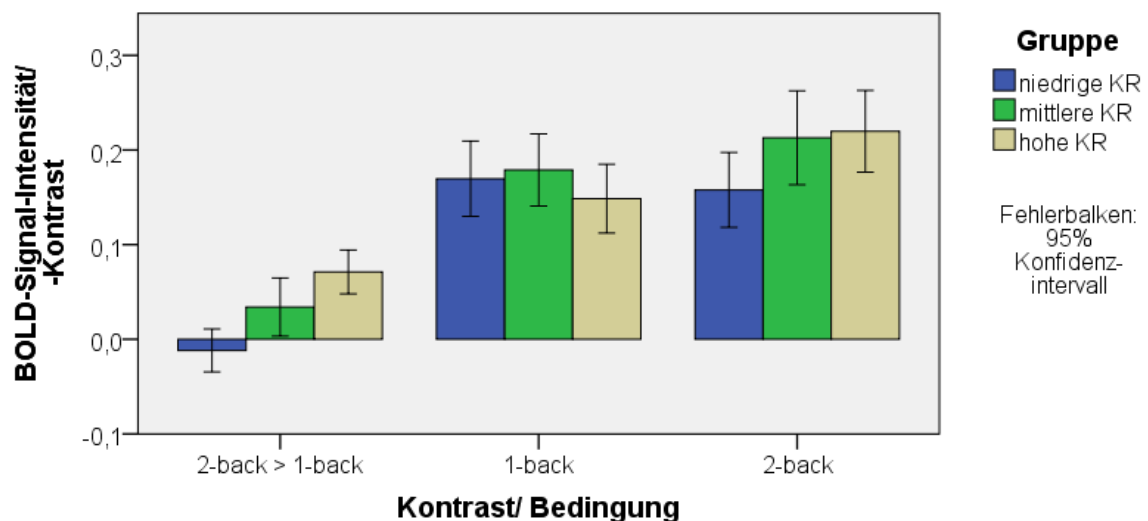
Leistungserhalt bezeichnet den Unterschied in der Leistung zwischen der 1-back- und 2-back Aufgabe. Mit Hilfe von T-Tests für unabhängige Stichproben wurde der Unterschied zwischen der Gruppe mit niedriger und hoher Reserve in den angegebenen Variablen gemessen. Hierfür markieren: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ . Der Unterschied in der Geschlechtsverteilung wurde mittels  $\chi^2$ -Test ermittelt.

Dieser Extremgruppenvergleich wurde auch auf die Aktivierung angewandt: In einem T-Test wurden die Kontraste aus der 2-back- und 1-back-Bedingung zwischen der Gruppe mit niedriger und hoher KR verglichen. Das Ergebnis ist in Abbildung 32 abgebildet. Nur die Gruppe mit höherer KR weist in einem Cluster ( $k = 555$  Voxel) einen positiven BOLD-Kontrast auf. Dieser befindet sich in der linken Hemisphäre und erstreckt sich über den präzentralen und mittleren und inferioren frontalen Cortex bis zum cingulären Cortex. Abbildung 33 stellt dar, dass es sich generell um einen mit Aktivierung an der Bearbeitung der Aufgabe beteiligten Cluster handelt: Probanden mit niedriger KR aktivieren bereits in der 1-back-Bedingung relativ stark und können diese Aktivierung zur 2-back-Bedingung nicht weiter anheben. Probanden mit hoher KR hingegen verstärken die Aktivierung von der 1- zur 2-back-Bedingung.



**Abbildung 32: Aktivierungsunterschied zwischen der Gruppe mit niedriger und hoher Kognitiver Reserve im Kontrast zwischen der 2-back- und 1-back-Bedingung bei den älteren Probanden**

Anmerkungen: Sagittale Ansicht. Alle Effekte sind auf dem Niveau  $p < 0,005$  unkorrigiert untersucht und die Ergebniskluster dann einer FWE-Korrektur dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen. Es werden nur Cluster gezeigt, die 100 Voxel überschreiten. Die Cluster sind auf einem T1-Durchschnittsbild aller Probanden darstellt.



**Abbildung 33: BOLD-Signal-Intensität/-Kontrast-Werte aus dem Cluster, in dem sich ältere Probanden mit niedriger, mittlerer und hoher Kognitiver Reserve signifikant in der Aktivierung unterscheiden**

### 3.8.1 Zusatzanalysen: Korrelation/ Regression statt Extremgruppenvergleich

Es lassen sich zahlreiche Vor- und Nachteile von Extremgruppenvergleichen oder korrelations-/ regressionsbasierten Analysen hervorbringen. Hier wurde der Extremgruppenvergleich gewählt, um in den T-Tests auch mögliche u-förmige

Zusammenhänge aufzudecken. Nachdem die Ergebnisse solche Zusammenhänge ausschließen, wurden auch Korrelationen berechnet. Die Ergebnisse sind identisch: Die stärksten Korrelationen mit der KR weisen ein kleinerer Leistungsabfall ( $r = 0,25$ ), das verbale Lernen ( $r = 0,34$ ), das verbale Langzeitgedächtnis ( $r = 0,41$ ), die kognitive Flexibilität ( $r = 0,38$ ) und das visuelle Problemlösen ( $r = 0,34$ ) auf. Auch die Analyse der Aktivierungsdaten wurde ergänzend mit einer Regression des 2-back- und 1-back-Kontrasts gegen die KR berechnet. Der einzige Cluster, der nach der Korrektur ein signifikantes Niveau erreicht, weist einen positiven Zusammenhang mit der KR auf und beinhaltet 605 Voxel, von denen 358 (59%) mit den 555 Voxeln des Extremgruppenvergleiches übereinstimmen. Es lässt sich also zusammenfassen, dass eine Untersuchung mit Korrelationen und Regressionen nicht zu anderen Ergebnissen geführt hätte.

### **3.8.2 Zusatzanalyse: Extremgruppenvergleich mit Leistungsabfall als Kovariate**

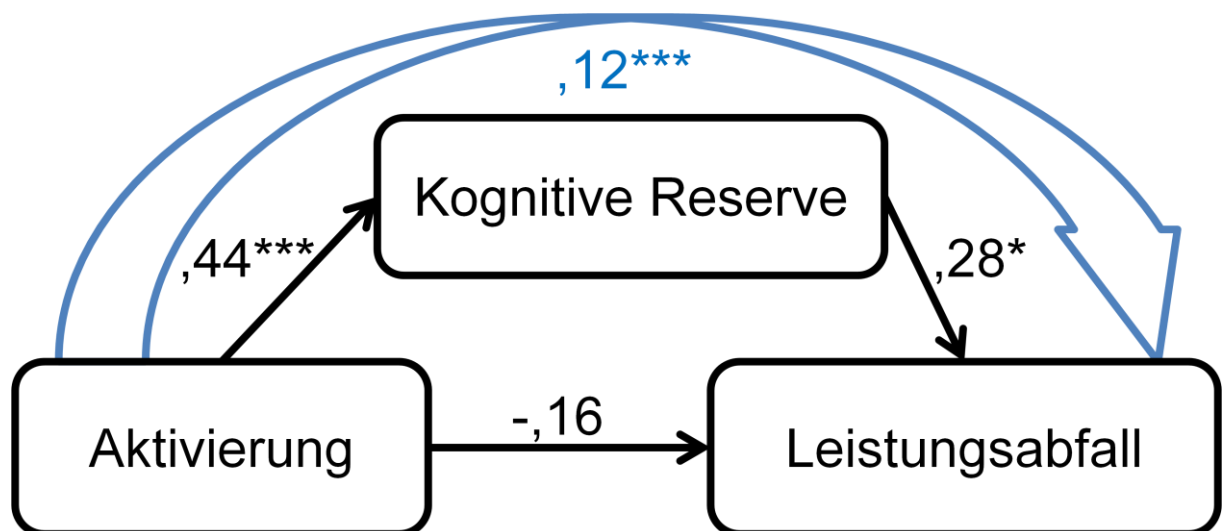
Die Ergebnisse aus Fragestellung 7 legen nahe, dass zwischen der Aktivierung, der KR und dem Leistungsabfall ein komplexer Zusammenhang zu bestehen scheint, welcher in der nächsten Fragestellung näher untersucht wird. Als Erweiterung der jetzigen Fragestellung wurde die Korrelation zwischen dem BOLD-Signal-Kontrast in dem soeben besprochenen Cluster und dem Leistungsabfall untersucht: Diese ist signifikant mit mittlerem bis starken Effekt ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,001$ ). Also wurde die in der Hauptanalyse unternommene SPM-Analyse zu der Aktivierung mit einer Korrektur für den Leistungsabfall durchgeführt. Auch hier ergab sich ein Cluster, der eine stärkere Aktivierung in der Gruppe mit hoher KR aufwies. Er umfasste 685 Voxel, von denen 500 (73%) mit den 555 Voxeln des Extremgruppenvergleiches übereinstimmen. Auch ein Gruppenvergleich, der den Leistungsabfall als Störvariable mit einschließt führt also zu einem sehr ähnlichen Ergebnis.

## **3.9 Ergebnisse zu Fragestellung 8**

- Welchen Effekt hat die Kognitive Reserve auf den Zusammenhang zwischen den Aktivierungsmustern und der Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Abbildung 34 zeigt eine Visualisierung der Ergebnisse des Mediationsmodells mit KR als Mediator für den Zusammenhang zwischen Aktivierung und Leistungsabfall. Insgesamt erreichte das Modell ein signifikantes Niveau ( $R^2 = 0,19$ ;  $F(3, 99) = 7,90$ ;  $p < 0,001$ ). Die

Zusammenhänge zwischen Aktivierung und KR ( $a = 0,44$ ;  $p < 0,001$ ;  $KI = 0,25$  bis  $0,62$ ) sowie zwischen KR und Leistungsabfall ( $b = 0,28$ ;  $p = 0,011$ ;  $KI = 0,07$  bis  $0,49$ ) nahmen in dem Modell signifikante Werte an. Obwohl zwischen Aktivierung und Leistungsabfall ohne den Effekt der KR kein signifikanter direkter Zusammenhang bestand ( $c' = -0,16$ ;  $p = 0,13$ ;  $KI = -0,38$  bis  $0,05$ ), erreichte der indirekte Zusammenhang, der über die KR ausgeübt wurde, ein signifikantes Niveau ( $ab = 0,12$ ;  $KI = 0,04$  bis  $0,25$ ). Für diesen indirekten Wert kann kein  $p$ -Wert angegeben werden, allerdings ist er als signifikant zu interpretieren, da das  $KI$  (Bootstrapping mit 50.000 Proben) komplett über 0 liegt. Es kann also geschlussfolgert werden, dass die KR einen mediierenden Effekt auf die Beziehung zwischen der Aktivierung aus dem in Fragestellung 7 definierten Cluster im linken mittleren und inferioren frontalen und cingulären Cortex (siehe Abbildung 32) und dem Leistungsabfall zwischen der 1-back- und 2-back-Aufgabe bei den älteren Probanden besitzt.



**Abbildung 34: Ergebnisse für das Mediationsmodell mit Kognitiver Reserve als Mediator, der Aktivierung als unabhängiger Variable und dem Leistungsabfall als Ergebnismaß**

Anmerkungen: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

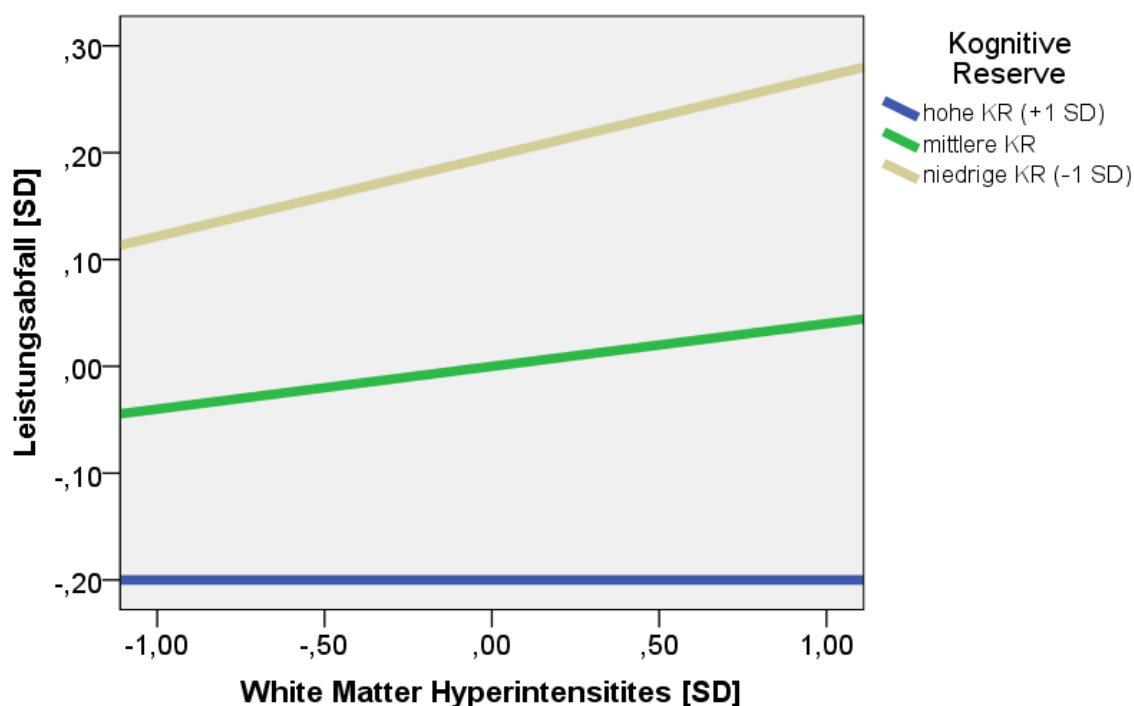
### 3.10 Ergebnisse zu Fragestellung 9

- Welchen Effekte hat die Kognitive Reserve auf den Zusammenhang zwischen strukturellen Eigenschaften des Gehirns und der Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?



Für die letzte Fragestellung wurde die Einwirkung der KR auf den Zusammenhang zwischen strukturellen Hirneigenschaften, hier dem Ausmaß der WMH, und dem Leistungsabfall untersucht. Abbildung 35 zeigt die komplexen Zusammenhänge: Mit steigender KR wird der Zusammenhang zwischen WMH und Leistungsabfall geringer. Insgesamt erreichte das Moderationsmodell allerdings kein signifikantes Niveau ( $R^2 = 0,07$ ;  $F(5, 97) = 1,53$ ;  $p = 0,19$ ). Auch die Steigerung der Varianzaufklärung, die durch die Berücksichtigung der KR in dem Modell entstand, war nicht signifikant ( $\Delta R^2 = 0,00$ ;  $F(1, 97) = 0,16$ ;  $p = 0,69$ ). Trotz eines visuellen Trends zeigt sich also kein signifikanter Moderationseffekt der KR auf den Zusammenhang zwischen der globalen Integrität der weißen Substanz und dem Leistungsabfall zwischen der 1-back- und 2-back-Bedingung in der Arbeitsgedächtnisaufgabe.

Um dieses Ergebnis in einem Post-hoc-Test zu überprüfen, wurden die drei KR-Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher KR herangezogen, die für Fragestellung 7 definiert wurden. Für jede Gruppe wurde der Zusammenhang zwischen WMH und Leistungsabfall getrennt errechnet. Keiner dieser Zusammenhänge erreichte einen hohen Koeffizienten (alle  $r < 0,05$ ) oder einen signifikantes Niveau (alle  $p > 0,40$ ).



**Abbildung 35: Die Vorhersage des Leistungsabfalls durch die White Matter Hyperintensities bei unterschiedlichen Ausprägungen an Kognitiver Reserve**

Abkürzungen: KR = Kognitive Reserve, SD = Standardabweichung

Anmerkungen: Alle Maße sind z-standardisiert und die Einheiten von White Matter Hyperintensities und Leistungsabfall zeigen somit Standardabweichungen vom Mittelwert an.

### 3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse in kompakter Form als Vorbereitung auf die Diskussion. Allerdings sollte beachtet werden, dass durch die Reduktion der Komplexität auch viele Informationen verloren gehen, die aus den Analysen und Zusatzauswertungen hervorgingen.

**Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse**

FS	Hypothese	Ergebnis
1	H1a) Eine höhere Aufgabenschwierigkeit der n-back-Aufgabe führt zur Abnahme der Leistung und zu langsameren Reaktionen.	+
	H1b) Ältere Probanden erreichen signifikant schlechtere Leistung und langsamere Reaktionen als jüngere Probanden.	+
	H1c) Mit höherer Aufgabenschwierigkeit fällt bei älteren Probanden die Leistung deutlicher ab und die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt deutlicher zu als bei jüngeren Probanden.	+
2	H2a) Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Leistung in der n-back-Aufgabe und Maßen der Verarbeitungsgeschwindigkeit, des Kurzzeit- und des Arbeitsgedächtnisses und den exekutiven Funktionen bei jüngeren und älteren Probanden.	+
	H2b) Diese Zusammenhänge unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den jüngeren und älteren Probanden.	-
3	H3a) Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Leistung der n-back-Aufgabe bei hoher Aufgabenschwierigkeit und der Kognitiven Reserve.	+
	H3b) Für diesen Zusammenhänge besteht eine Altersverschiebung, insofern er bei den älteren Probanden in der 2-back-Bedingung und bei den jüngeren Probanden in der 3-back-Bedingung auftritt.	+
4	H4a) Eine höhere Aufgabenschwierigkeit der n-back-Aufgabe geht mit einer stärkeren frontaler Aktivierung und stärkeren Aktivierung parietaler sekundär visueller Areale, aber auch mit einer stärkeren Deaktivierung des Ruhenetzwerks einher.	+

FS	Hypothese	Ergebnis
	H4b) Älteren Probanden weisen im Vergleich zu den jüngeren Probanden insgesamt eine geringere Deaktivierung des Ruhenetzwerks und eine geringere Aktivierung in einigen aufgabenspezifischen Arealen auf.	+
	H4c) Mit höherer Aufgabenschwierigkeit steigt bei jüngeren Probanden die Aktivierung und Deaktivierung deutlicher an als bei älteren Probanden.	+
5	H5a) Eine bessere Arbeitsgedächtnisleistung bei hoher Aufgabenschwierigkeit geht einher mit einer stärkeren bilateralen frontalen Aktivierung und stärkeren Deaktivierung des Ruhenetzwerks.	-
	H5b) Diese Zusammenhänge unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den jüngeren und älteren Probanden.	+
6	H6a) Ein geringerer Leistungsabfall bei hoher Aufgabenanforderung weist einen positiven Zusammenhang mit stärkerer bilateraler frontaler Aktivierung und stärkerer Deaktivierung des Ruhenetzwerks auf.	+
	H6b) Diese Zusammenhänge unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den jüngeren und älteren Probanden.	-
7	H7a) Ältere Probanden mit höherer Kognitiver Reserve erreichen, im Vergleich zu älteren Probanden mit niedriger Kognitiver Reserve, einen höheren Leistungserhalt zwischen der 1-back- und der 2-back-Bedingung.	+
	H7b) Ältere Probanden mit niedriger und hoher Reserve unterscheiden sich signifikant in ihrer Art der Aktivierung in spezifischen Bereichen.	+
8	H8a) Bei den älteren Probanden wird der Zusammenhang zwischen der Aktivierung und dem Leistungsfall durch die Kognitive Reserve mediiert.	+
9	H9a) Bei den älteren Probanden wird der Zusammenhang zwischen der Integrität der weißen Substanz und dem Leistungsfall durch die Kognitive Reserve moderiert.	-

Anmerkung: FS = Fragestellung; „+“ steht für angenommen und „-“ steht für abgelehnt

## **4. Diskussion**

In dem Diskussionsteil der Arbeit werden die Ergebnisse zuerst je Fragestellung interpretiert und mit dem bestehenden Forschungsstand verglichen. Darauf folgt eine generelle Diskussion der Ergebnisse. Nachdem auch die Einschränkungen der Studie kritisch beleuchtet wurden, erfolgt eine Zusammenfassung der Diskussion. Den Abschluss bildet der Ausblick auf die Verwendung der erworbenen Kenntnisse und weitere mögliche Forschungsvorhaben.

### **4.1 Interpretation der Ergebnisse je Fragestellung**

Die Diskussion der Ergebnisse folgt der Reihenfolge der Fragestellungen von Kapitel 2.6.1 bis 2.6.9. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass sich die veröffentlichten Studien zu n-back-Aufgaben teilweise deutlich hinsichtlich ihrer Methodik unterscheiden (räumlich, mit Wörtern, Doppelaufgaben,...) und/ oder andere Operationalisierungen weiterer kognitiver Variablen und der KR bestehen. Somit wird eine direkte Gegenüberstellung und Vergleichbarkeit mit den Befunden dieser Studie eingeschränkt. Aus diesem Grund muss immer primär das hier gefundene Ergebnis für sich betrachtet werden und nur sekundär der Vergleich mit anderen Ergebnissen stattfinden.

#### **4.1.1 Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 1**

- Welche Effekte haben die Aufgabenschwierigkeit und das Alter auf die Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Die erste Analyse galt der Überprüfung der Auswirkung der Aufgabenschwierigkeit auf die Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe von jungen und älteren Probanden. Der gefundene Haupteffekt für die Aufgabenschwierigkeit wies darauf hin, dass eine höhere Aufgabenschwierigkeit mit einer signifikanten Reduktion der Leistung und einem signifikanten Anstieg der Reaktionszeit einhergeht. Dieser Befund bestätigt, dass die Manipulation der Anforderung wie erwartet unterschiedliche Leistungsprofile hervorruft und somit für die Untersuchung von Signalveränderung bei unterschiedlicher Aufgabenanforderung geeignet ist. Die weitläufige Anwendung von Pilot-Studien und der

in der Wissenschaft bestehende Publikationsbias<sup>13</sup> (Fanelli, 2012) stellen sicher, dass Manipulationen dieser Art in fast allen veröffentlichten Arbeiten erfolgreich sind.

Der gefundene Haupteffekt für die Altersgruppe zeigte, dass ältere Probanden mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit signifikant langsamer und weniger korrekt antworteten als jüngere Probanden. Eine zusätzliche signifikante Interaktion mit der Aufgabenschwierigkeit wies darauf hin, dass ältere Probanden deutlicher von der Aufgabenschwierigkeit beeinflusst wurden und sich vor allem in der 2-back-Bedingung von den jüngeren Probanden unterschieden. Ältere Probanden fielen in ihrer Leistung vor allem in der 2-back-Bedingung ab, während dies bei jüngeren erst in der 3-back-Bedingung zu beobachten war. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in den Studien von Sala-Llonch et al. (2012) und Daffner et al. (2011) berichtet.

#### 4.1.2 Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 2

- Wie beeinflussen andere kognitive Fähigkeiten die Leistung in dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Zur Einordnung und Interpretation des Leistungsmaßes  $d'$  aus der n-back-Aufgabe wurde dessen Zusammenhang mit den erhobenen neuropsychologischen Variablen getestet. Bei älteren Probanden ergaben sich bedeutsame Zusammenhänge zur kognitiven Flexibilität, der Verarbeitungsgeschwindigkeit, dem verbalen Lernen sowie Langzeitgedächtnis und dem Interferenz-Ausgleich. Bei den jüngeren Probanden zeigten sich hierzu deutlich unterschiedliche Zusammenhänge: Das Kurzzeit- und das Arbeitsgedächtnis, die Verarbeitungsgeschwindigkeit, die Wortflüssigkeit, der Interferenz-Ausgleich (bzw. bei der 2-back-Bedingung die visuelle Problemlösefähigkeit) wiesen signifikante Korrelationen auf. Diese Unterschiede deuten darauf hin, dass jüngere und ältere Erwachsene die Aufgaben unterschiedlich verarbeiten und andere Prozesse stattfinden oder andere Funktionen zur Anwendung kommen. Daraus ergibt sich die Frage, ob sich unterschiedliche Aktivierungen zeigen. Sowohl die die Verarbeitungsgeschwindigkeit als auch der Interferenz-Ausgleich scheinen in beiden Altersgruppen eine große Bedeutung für die Performanz in der n-back-Aufgabe zu spielen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Ciesielski, Lesnik, Savoy, Grant und Ahlfors (2006), die ebenso hohe Zusammenhänge ( $r = 0,55$ ) der 2-back-Leistung mit dem Interferenz-Ausgleich, hier

---

<sup>13</sup> Die statistisch verzerrte Darstellung der Datenlage in wissenschaftlichen Zeitschriften in Folge einer bevorzugten Veröffentlichung von Studien mit positiven Ergebnissen bzw. signifikanten Effekten.

allerdings bei Kindern, fanden. Gray, Chabris und Braver (2003) räsionierten, dass der in ihrer Studie gefundene Zusammenhang zwischen der n-back-Leistung und der fluiden Intelligenz, aus den falschen Antworten und deren Vermeidung entstand, nicht aber aus den korrekten Reaktionen. Hingegen fiel dieser Zusammenhang in einer Studie von Friedman et al. (2006) für eine räumlichen n-back-Aufgabe mit  $r = 0,10$  eher gering aus. Für die Verarbeitungsgeschwindigkeit kann angenommen werden, dass sie als basale Funktion in fast allen anderen komplexen kognitiven Funktionen einfließt (Salthouse, 1991). Hartley, Speer, Jonides, Reuter-Lorenz und Smith (2001) zeigen für eine Operationalisierung des Arbeitsgedächtnisses, die aus drei n-back-Aufgaben bestand, eine hohe Korrelation ( $r = 0,45$ ) mit der Verarbeitungsgeschwindigkeit.

Bei den Unterschieden zwischen den Altersgruppen ist besonders erstaunlich, dass für ältere Probanden das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis eher eine untergeordnete Rolle für die Leistung in der 2-back-Bedingung spielt. Stattdessen fallen verbalem Lernen und verbalem Langzeitgedächtnis größere Bedeutung zu. Dies ist vor allem deswegen erstaunlich, da die n-back-Aufgabe traditionell dem Arbeitsgedächtnis zugeschrieben wird (Owen et al., 2005). Allerdings eruierten auch Jaeggi et al. (2010), dass in die Bearbeitung wesentlich Teilbereiche der fluiden Intelligenz und der exekutiven Funktionen einfließen. Eine mögliche Theorie, die aus diesen Ergebnissen abgeleitet werden kann, lautet: Durch die Verschlechterung in den Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnismaßen werden für die älteren Probanden das Lernen und die Anwendung leistungsförderlicher Strategien zu wesentlichen Aspekten für die Bearbeitung der fordernden Bedingungen. Eine weitere Begründung für die gefundenen Zusammenhänge könnte die von Oberauer (2005) angeführte Ausführung sein, dass die Bearbeitung einer fordernden n-back-Aufgabe ( $n > 1$ ) eigentlich drei unterschiedliche Herausforderungen beinhaltet: Die erfolgreiche Enkodierung der neuen Inhalte, die Inhibition von Reaktionen auf alte Inhalte, die mehr als  $n$  Reize zurückliegen, und die kontinuierliche Erneuerung der Definitionen von neuen und alten Reizen.

#### 4.1.3 Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 3

- Wie beeinflusst die Kognitive Reserve die Leistung in dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Bei den Untersuchungen des Zusammenhanges der Leistung über die Schwierigkeitsstufen der n-back-Aufgabe mit der KR zeigte sich, dass nur die Leistung in der Bedingungen mit der höchsten Aufgabenschwierigkeit (2-back bei den älteren Probanden und 3-back bei den jüngeren Probanden) mit der KR bedeutsam korrelieren

und eine besser Leistung mit einer höheren KR einher geht. Es findet also, wie postuliert, eine altersbedingte Verschiebung des Zusammenhanges statt. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ausführungen von Zihl et al. (2014) zu der hier angewandten Operationalisierung der KR. Die Autoren beschreiben, dass die KR die Fähigkeit darstellt, die Leistung unter höheren Anforderungen oder schwierigen Bedingungen zu verstärken und somit ein besseres Endergebnis zu ermöglichen oder einen Leistungsabfall zu verhindern. Dies passt auch insofern zu dem gefundenen Ergebnis, als nicht erwartet wird, dass die Bedingungen mit geringer Aufgabenschwierigkeit eine Aktivierung der Reserve erforderlich machen. Korrelationen gleichen Ausmaßes zeigten sich auch für den Zusammenhang zwischen der KR und dem Leistungsabfall/-erhalt hin zu den Bedingungen mit der höchsten Aufgabenanforderung. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass die Operationalisierung der KR durch das Testing-the-Limits-Verfahren eine ausreichende externe Validität aufweist: Es wird die Fähigkeit vorhergesagt, die Leistung zu erhalten. Dieses Ergebnis ist umso bedeutender, als die gewählte Operationalisierung der KR die Vorhersage für eine Funktion ermöglicht, die andere kognitive Anforderungen aufweist.

#### **4.1.4 Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 4**

- Welche Effekte haben die Aufgabenschwierigkeit und das Alter auf die Aktivierungsmuster in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

##### *1. Effekt der Aufgabenschwierigkeit*

Zur Untersuchung der Effekte der Aufgabenanforderung, des Alters und deren Interaktion auf die Hirnaktivierungsmuster während der Bearbeitung der n-back-Aufgabe wurde eine ANOVA den funktionellen BOLD-Daten durchgeführt. Die Ergebnisse für den Haupteffekt der Aufgabenanforderung zeigen Muster, die mit den von Owen et al. (2005) in ihrer Metaanalyse zur n-back-Aufgabe beschriebenen Aktivierungen übereinstimmen und darüber hinausgehen: der bilaterale Motor- und Prämotor-Cortex, dorsolaterale und ventrolaterale präfrontale Cortex und mediale und laterale posteriore parietale Cortex erweisen sich als kritische Areale im Zusammenhang mit der Aufgabenschwierigkeit. Dies liegt zum einen daran, dass Owen et al. (2005) eine Metaanalyse durchführten, in der verschiedene Studien mit unterschiedlichen Aufgabenausführungen und Stichproben einfließen und durchschnittlich aktivierte Regionen darstellen. Zum anderen wurde aufgrund der große Probandenstichprobe ( $n = 143$ , da ältere und jüngere Probanden zusammen in dieses Ergebnis einfließen) in dieser Studie eine große statistische Teststärke erzielt, die somit zu einer Ausdehnung der signifikanten Regionen geführt haben könnte. Jene Regionen, welche die stärkste Aktivierung aufweisen, sind allerdings

identisch. Der größte Anteil der Aktivierung deckt sich mit Mustern, die auch bei der Bearbeitung von reinen Arbeitsgedächtnisaufgaben gefunden werden (Wager & Smith, 2003, für eine Metaanalyse). Die Steigerung der Aktivierung mit Aufgabenschwierigkeit, welche sich bilateral fast über den gesamten präfrontalen Cortex erstreckt, und auch von Jansma, Ramsey, Coppola und Kahn (2000) und Braver et al. (1997) beschrieben wurde, deutet auf den steigenden exekutiven Anteil bei der Bearbeitung der schwierigeren Bedingungen hin (Kane & Engle, 2002). Ein Vergleich der Deaktivierung mit der aktuellen Literatur fällt schwer, da alle gefundenen Studien sich in ihrer Darstellung lediglich auf die Aktivierung beschränken.

## 2. *Effekt der Altersgruppe*

Wie Jonides et al. (1997) zum verbalen Arbeitsgedächtnis bereits berichteten weisen jüngere Erwachsene bei der Bearbeitung der gleichen Aufgabenanforderung eine höhere Aktivierung auf, was auf eine höhere Kapazität hinweist. Reuter-Lorenz, Stanczak und Miller (1999) führten in diesem Zusammenhang an, dass normale Alterungsprozesse zu einer generellen Abnahme der Kapazität jeder neuronalen Einheit führen. Diese gesenkte Kapazität, die auch Barulli und Stern (2013) beschreiben, führt dann dazu, dass insgesamt mehr neuronale Einheiten rekrutiert werden müssen, welche in weiter ausgedehnten Arealen sichtbar werden, um der jeweiligen Anforderung gerecht zu werden. Dies wird auch in den hier beschriebenen Ergebnissen deutlich: Ältere Probanden weisen im direkten Vergleich größere Bereiche zusätzlicher Aktivierung auf, als jüngere Probanden. Generell muss beachtet werden, dass diese Ergebnisse noch nicht die Leistung berücksichtigt, aber aus den Verhaltensdaten vermutet werden kann, dass die gefundenen Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Probanden in den Aktivierungsmustern darauf zurückzuführen sind, dass ältere Probanden bei der Bearbeitung der gleichen Bedingung eine höhere Aufgabenschwierigkeit empfinden und eine schlechtere Performanz zeigen. Um diesem Problem entgegenzuwirken wurden Zusatzanalysen mit Korrekturen für die Leistung und RZ sowie der Vergleich mit der 3-back-Bedingung durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung aller Korrekturen führte dazu, dass die Mehr-Aktivierungen der jüngeren Probanden fast komplett verschwanden und die der älteren Probanden zwar an Ausmaß abnahmen, aber in den wesentlichen Arealen bestehen blieben. Die bestehenden Unterschiede im frontalen Cortex und um den Precuneus werden daher nicht durch die unterschiedlichen Leistung oder Aufgabenschwierigkeit hervorgerufen, sondern scheinen systematisch zwischen älteren und jüngeren Probanden zu bestehen. Die größere Aktivierung in diesen beiden



Kernbereichen wird in Kapitel 4.1.6, besonders im Zusammenhang mit der Leistung, genauer diskutiert werden.

### 3. *Interaktionseffekt*

Der Interaktionseffekt zwischen Bedingung und Altersgruppe, welcher für Aktivierungsareale relativ große Bereiche annahm (insgesamt 8.010 Voxel), erstreckte sich hauptsächlich bilateral über den frontalen und parietalen und den mittleren cingulären Cortex. Mattay et al. (2006) fanden für eine räumliche n-back-Aufgabe ebenso einen Interaktionseffekt für Alter und Aufgabenschwierigkeit. Dieser war bilateral in zwei Clustern im mittleren frontalen Cortex (Bordmann-Areal 9, Mittelpunkt bei 49 4 45 und -41 8 41 im MNI-Raum<sup>14</sup>) lokalisiert. Diese Areale sind nicht identisch mit den in dieser Studie entdeckten Bereichen, allerdings liegt das Areal in dem Interaktionsclustern des Aktivierungsbereiches. Auch Mattay et al. (2006) beschreiben eine deutlich gesteigerte Aktivierung der jüngeren Probanden in diesem Interaktionsbereich. Eine weitere Beobachtung der Autoren konnte hier nicht repliziert werden: Sie berichten, dass die älteren Probanden in diesem Interaktionscluster in der 1-back-Bedingung eine höhere Aktivierung zeigen und dann zur 2-back-Bedingung hin die Aktivierung reduzieren. In der vorliegenden Studie zeigen die älteren Probanden in der 1-back-Bedingung noch Aktivierung, die fast identisch mit der der jüngeren Probanden ist und steigern sich auch zur 2-back-Bedingung hin, allerdings deutlich geringer als die Jüngeren. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied könnte in der Art der Aufgabe liegen, die generell eine höhere Aufgabenschwierigkeit besitzen könnte. Mattay et al. (2006) vermuten, dass die älteren Probanden bei der 2-back-Bedingung bereits so stark in der Leistung einbrachen, dass die Aktivierung nicht mehr aufrecht erhalten werden musste, da keine voll konzentrierte Bearbeitung der Aufgabe mehr stattfand. In der hier verwendeten Aufgabe hingegen konnten die älteren Probanden wahrscheinlich noch aufmerksam und erfolgreich teilnehmen (der Großteil der Probanden erlangte sehr gute Ergebnisse), wodurch die Aktivierung weiterhin auf hohem Niveau verblieb.

#### 4.1.5 **Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 5**

- Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Aktivierungsmustern und Leistung in dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe?

---

<sup>14</sup> Der MNI(Montreal Neurological Institute)-Raum ist eine Schablone, die aus 305 normalen gesunden strukturellen MRI-Aufnahmen erstellt wurde und zur Lokalisierung von Voxeln verwendet wird.

Bei der Untersuchung der direkten Zusammenhänge zwischen der Leistung und der Hirnaktivierung in den 2-back (ältere Probanden) bzw. 3-back-Bedingungen (jüngere Probanden) ergaben sich keine signifikanten Aktivierungs- oder Deaktivierungs-Cluster. Dies ist insofern ein überraschendes Ergebnis, als Eyer, Sherzai, Kaup und Jeste (2011) in ihrer Metaanalyse mit 80 Studien zum Zusammenhang zwischen Korrelaten der funktionellen Gehirnbildgebung und der Leistung nur zehn (12%) Studien identifizierten, die auch keinen Zusammenhang fanden. Dagegen wiesen 13 Studien (16%) einen negativen Zusammenhang mit der Aktivierung auf, 31 Studien (39%) wiesen auf einen positiven Zusammenhang hin und 26 der berücksichtigten Arbeiten (32%) fanden sowohl positive als auch negative Zusammenhänge. Dieses Ergebnis macht deutlich, dass kein linearer Zusammenhang zwischen Aktivierung und Performanz in der Gruppe der älteren oder jüngeren Probanden besteht. Allerdings muss es in Kombination mit den Ergebnissen der nächsten Fragestellung diskutiert werden.

#### **4.1.6 Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 6**

- Welche Zusammenhänge bestehen zwischen der Veränderung der Aktivierungsmuster und der Leistung in dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe zu Bedingungen mit der höchsten Aufgabenschwierigkeit hin?

In einer Abwandlung der 5. Fragestellung wurde der Zusammenhang zwischen dem Leistungsabfall und der Hirnaktivierung zur Bedingung mit der höchsten Aufgabenschwierigkeit hin untersucht. Hier zeigten sich unterschiedliche Aktivierungs- und Deaktivierungsareale für ältere und jüngere Erwachsene.

Bei den älteren Probanden ergab sich folgender Trend: Eine geringere Deaktivierung oder stärkere Aktivierung in frontalen Arealen und eine stärkere Deaktivierung in annähernd der gesamten verbleibenden grauen Substanz korrelieren mit höherem Leistungserhalt. Diese Ergebnisse erinnern an die Muster, die Davis et al. (2008) berichteten. Mit dem PASA beschrieben sie eine mit dem Alter einhergehende steigende frontale Aktivierung und eine Reduzierung der okzipitalen Aktivierung. Ihre Hypothese, dass diese Verschiebung einen Kompensationsmechanismus darstellen könnte, da die Verschiebung mit einer besseren Performanz verbunden war, unterstützen die hier dargestellten Ergebnisse durch die direkte Korrelation mit dem Leistungserhalt. Dieser Effekt zeigt sich, obwohl in den Analysen hier für die Altersunterschiede der älteren Probanden untereinander korrigiert wurde. Bei der Betrachtung der zwei Cluster, welche einen negativen Zusammenhang mit dem Leistungserhalt aufweisen, wird deutlich, dass diese Regionen im Ruhenetzwerk liegen. Eine geringere Deaktivierung ist der Leistung

abträglich, da das Ruhenetzwerk zu der erfolgreichen Bearbeitung der Aufgabe unterdrückt werden sollte (Sambataro et al., 2010). Schwieriger scheint die Interpretation der positiven Korrelation des Leistungserhalts mit dem frontalen Cluster. Die Annahme einer kompensatorischen Aktivierung, wie sie für diesen oder andere frontale Bereiche auch von anderen Autoren beschrieben wird (Cabeza, 2002; Davis et al., 2008), liegt nahe, wird aber bei der Betrachtung der BOLD-Intensitäten (in der 1-back- und 2-back-Bedingung), welche eine mit der Aufgabenschwierigkeit steigende Deaktivierung aufweisen, wiederlegt. Außerdem liegen diese Regionen im Ruhenetzwerk. Eine geringere Deaktivierung (in der 2-back-Bedingung), also geringere Inhibition dieses Bereichs, geht mit einem größeren Leistungserhalt, bzw. geringerem Leistungsabfall, einher. Bisher wurden keine ähnlichen Befunde berichtet, so dass über deren Bedeutung nur spekuliert werden kann. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte sein, dass innerhalb dieses Deaktivierungs-Clusters Bereiche bestehen, die durch kompensatorische Aktivierung bei der Bearbeitung der Aufgabe behilflich sind, die aber durch die Art der Analyse (Größe der Voxel und Glättung in der Vorverarbeitung der Daten) nicht eindeutig von dem eruierten Ergebnis-Cluster getrennt werden können. Eine weitere Untersuchung dieses Zusammenhangs in Folgestudien ist ratsam, da auch andere Autoren von kompensatorischen frontalen Aktivierungen berichten (Grady, McIntosh & Craik, 2005; Spreng, Wojtowicz & Grady, 2010).

Bei den jüngeren Probanden zeigten andere Regionen einen positiven und negativen Zusammenhang mit dem Leistungserhalt. Die zwei Cluster mit positivem Zusammenhang (linker mittlerer und inferiorer temporaler und bilateraler superiorer frontaler Cortex) waren nicht dem Netzwerk an Regionen zuzuordnen, die bei der Bearbeitung aller Schwierigkeitsstufen beteiligt waren. Die zusätzliche Rekrutierung dieser Regionen war der Leistung zuträglich und nur Probanden, die diese Areale mit höherer Aufgabenschwierigkeit aktivierten, konnten die Performanz aufrechterhalten. Damit erfüllen diese Cluster die Grundvoraussetzungen für den Begriff „kompensatorische Areale“. Allerdings kann dieser Begriff im Zusammenhang mit den jüngeren Probanden nur insofern angewandt werden, als für die gestiegene Aufgabenschwierigkeit kompensiert wird. Der temporale Cluster liegt hauptsächlich in den Brodmann-Arealen (BA) 19 und 37 und somit am Übergang zwischen dem okzipitalen und dem temporalen Lappen. Diese Bereiche sind Teil des sekundären visuellen Cortex und werden dem ventralen Verarbeitungsstrom zugerechnet, welcher die Rolle der Form- und Objekterkennung übernimmt (Milner & Goodale, 2006). Die superioren frontalen Bereiche (hauptsächlich BA 10 und 11), welchen den zweiten Cluster bilden, wurden von Ramnani und Owen (2004) als wesentlich für strategische Prozesse während dem Abruf von

Gedächtnisinhalten beschrieben. Der positive Zusammenhang mit dem Leistungserhalt in diesen Bereichen wird durch bisherige Erkenntnisse gestützt. Die mit dem Leistungserhalt negativ korrelierten Cluster (linker medialer mittlerer und superiorer frontaler und im cingulärer Cortex) der jüngeren Probanden lagen im Ruhenetzwerk. Eine größere Deaktivierung zwischen der 2-back- und der 3-back-Bedingung in diesem Areal war verbunden mit einem geringeren Leistungsabfall. Dies leistungserhaltene stärkere Deaktivierung ist kongruent mit den von Raichle et al. (2001) beschriebenen Mechanismen des Ruhenetzwerkes.

Interessanterweise überschneiden sich die Cluster mit negativem Zusammenhang der Aktivierung mit dem Leistungserhalt bei den jüngeren mit den Clustern der älteren Probanden, welche einen positiven Zusammenhang aufwiesen. Diese deutet auf unterschiedliche Kompensationsmechanismen, wobei (wie ausgeführt) der Zusammenhang bei den Jüngeren besser in die bestehenden Modellen zur Kompensation integriert werden kann.

#### **4.1.7 Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 7**

- Welcher Zusammenhang besteht zwischen Kognitiver Reserve und den Aktivierungsmustern in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Zur Analyse der Zusammenhänge der KR mit den kognitiven Variablen und dem Aktivierungscontrast zur schwierigsten Bedingung hin wurden die älteren Probanden anhand ihres KR-Werts in drei gleich große Gruppen eingeteilt und dann Extremgruppenvergleiche (Gruppe mit niedriger und Gruppe mit hoher KR) durchgeführt. Sowohl die Extremgruppenvergleichen als auch korrelativen Analysen zeigten gleiche Ergebnisse, so dass von linearen Zusammenhängen zwischen der KR und Kognition ausgegangen werden kann. Das Alter und die Geschlechtsverteilung unterschieden sich nicht zwischen den KR-Gruppen, spielen also keine zentrale Rolle für die KR. Höhere KR ging mit höheren Werten in Tests zu verbalem Lernen und Langzeitgedächtnis, kognitiver Flexibilität und visuellem Problemlösen einher. Es sollte auch erwähnt werden, dass weitere Verfahren zur Messung der Verarbeitungsgeschwindigkeit, des verbalen Kurz- und Arbeitsgedächtnisses, der Wortflüssigkeit und des Interferenz-Ausgleichs keinen signifikanten Zusammenhang mit der KR aufwiesen. Gerade der Zusammenhang mit dem verbalen Lernen und Langzeitgedächtnis scheint durch die hier gewählte Operationalisierung der KR (Testing-the-limits-Verfahren mit dem ZST) hohe Augenscheinvalidität zu besitzen: Der Leistungszuwachs erfordert Lernen und Abrufen von visuellen Inhalten. Auch Yang, Krampe und Baltès (2006) fanden einen

Zusammenhang zwischen dem Zuwachs bei Testwiederholung im ZST und dem visuellen Problemlösen. Singer, Lindenberger und Baltes (2003) fanden in einer Trainingsstudie mit älteren Erwachsenen Hinweise darauf, dass mit der Anzahl der Wiederholungen und der Schwierigkeit der Aufgabe der Einfluss der fluiden Intelligenz wächst, während der Einfluss der kristallinen Intelligenz und sozioökonomischer Variablen sinkt. Dies ist gut vereinbar mit den hier gefundenen Ergebnissen. Piccinin und Rabbitt (1999) untersuchten bei 3.708 gesunden Probanden (im Alter zwischen 49 und 95 Jahren) den Übungsgewinn nach viermaliger Durchführung einer Buchstaben-Buchstaben-Kodierungsaufgabe (dem ZST sehr ähnlich) und analysierten Zusammenhänge des Zuwachses mit anderen kognitiven Variablen. Dabei wies das verbale Gedächtnis (operationalisiert durch Wortlisten wie in dieser Studie) den höchsten Zusammenhang mit dem Zuwachs auf. In einer anderen Untersuchungen von Yang, Reed, Russo und Wilkinson (2009) zum Lernzuwachs bei der mehrmaligen Durchführung des ZST zeigte sich, dass die Lerneffekte auf der Vertrautheit mit dem Test und der Testsituation sowie auf prozeduralen Lernvorgängen beruhen, was die Autoren insbesondere auf bessere Hand-Augen-Koordination und visuelle Suchschemata zurückführten. Das Ergebnis, dass verbales Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis keinen signifikanten Zusammenhang mit der KR aufweisen, scheint zunächst geringe Augenscheinvalidität aufzuweisen. Allerdings war die Modalität in den Operationalisierungen (verbal) auch unterschiedlich zu der Modalität im ZST (visuell). Auch Yang et al. (2006) fanden nur einen geringen Zusammenhang des Lernzuwachses im ZST mit verbalen Gedächtnismaßen.

In dem Extremgruppenvergleich (Gruppe mit hoher KR gegen Gruppe mit niedriger KR) der Aktivierungskontraste zwischen der 1-back- und 2-back-Bedingung konnte ein Cluster, im linken präzentralen Cortex und medialen mittleren und superioren frontalen Cortex lokalisiert, eruiert werden, welcher einen höheren positiven Kontrast in der Gruppe mit hoher KR aufwies. Diese Regionen sind in beiden Extremgruppen über alle Schwierigkeitsstufen aktiviert, allerdings stagnierte die Aktivierung der Probanden mit geringer KR von der 1-back Bedingung zur schwierigeren 2-back-Bedingung, während die Aktivierung der Probanden mit hoher KR weiter anstieg. Die Bereiche des frontalen Cortex werden als kritisch für die Planung und Ausführung von Strategien bezeichnet, während die präzentralen Areale mitunter für die Koordination und Inhibition komplexer Bewegungen verantwortlich gemacht werden (Miller & Cohen, 2001). Neben der in diesem Areal gesteigerten Aktivierung wies die Gruppe mit hoher KR auch einen signifikant geringeren Leistungsabfall von der 1-back- auf die 2-back-Bedingung auf. Dies lässt vermuten, dass eine hohe KR ermöglicht, die Aktivierung und Performanz bei hoher Aufgabenschwierigkeit aufrechtzuerhalten. Der Schluss auf einen kausalen

Zusammenhang zwischen der KR, Aktivierung und dem Leistungserhalt ist hierdurch allerdings noch nicht zulässig und wurde in der nächsten Fragestellung detaillierter untersucht.

#### **4.1.8 Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 8**

- Welchen Effekt hat die Kognitive Reserve auf den Zusammenhang zwischen den Aktivierungsmustern und der Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

In der Mediationsanalyse konnte bestätigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Aktivierung und dem Leistungserhalts nicht direkt besteht, aber durch die KR mediiert wird. Dies bedeutet, dass die KR ein wichtiges Bindeglied in der Aufklärung des Leistungserhalts darstellt, weshalb empfohlen wird, sie in zukünftigen Studien zu berücksichtigen. Auch Steffener et al. (2011) untersuchten vergleichbare Modelle mit Hilfe von Pfadanalysen und fanden einen ähnlichen Zusammenhang: Die KR übte einen indirekten Einfluss auf die Performanz über die Aktivierung von relevanten Clustern aus. Sie beschrieben, dass bei höherer Reserve die negativen Auswirkungen höherer Aufgabenanforderung dadurch abgeschwächt werden konnte, dass eine geringe Aktivierung für gleiche Leistung notwendig war. Dieses Ergebnis entspricht der Theorie einer höheren Effizienz durch höhere neuronale Reserve (Steffener & Stern, 2012). Allerdings ist in ihren Modellen die Aktivierung als Mediator und die Reserve als unabhängige Variable definiert. In der hier ausgeführten Mediationsanalyse sind diese beiden Variablen vertauscht. Das zeugt von einem abweichenden Modellverständnis der KR. Steffener et al. (2011) sehen die KR als Ursprungsvariable, die nicht direkten, aber indirekten Einfluss auf die Leistung ausübt, indem sie die Aktivierung verändert. In der vorliegenden Arbeit wird die KR als Bindeglied zwischen der Aktivierung und der Performanz betrachtet, welche den Grad des Zusammenhangs mediiert. Somit wird die KR weniger als Ursprung sondern mehr als Wandler der Leistungsfähigkeit ausgelegt.

#### **4.1.9 Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 9**

- Welchen Effekte hat die Kognitive Reserve auf den Zusammenhang zwischen strukturellen Eigenschaften des Gehirns und der Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Bei der Moderationsanalyse des Modells, in dem die KR als Moderator, das Ausmaß der WMH als unabhängige Variable und der Leistungsabfall als abhängige Variable definiert waren, konnte keine signifikante Moderation nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich ein Trend zur Moderation durch die KR, also zur Veränderung des Zusammenhangs

zwischen den WMH und dem Leistungsabfall durch die Höhe der KR, der der aufgestellten Hypothese folgte. Eine höhere KR war mit einem geringen Zusammenhang zwischen dem Pathologiemass und der Leistungsveränderung verbunden. Einer der Gründe dafür, dass dieser Effekt in der hier durchgeführten Analyse kein signifikantes Niveau erreichte, könnte auf die zu globale Erfassung der WMH (totales Volumen an WMH) zurückzuführen werden. Die Erfassung von WMH in strategisch wichtigen Lokalisationen (in diesem Fall die weiße Hirnsubstanz mit ihren Faserverbindungen, die in der Arbeitsgedächtnisaufgabe gleichzeitig aktivierte Regionen verbinden) könnten sich als sensitiveres Maß herausstellen und wäre somit ein Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen. Brickman et al. (2011) untersuchten mit einer großen Stichprobe ( $n = 717$ ) gesunder (nicht dementer) älterer ( $M = 80,02$  Jahre,  $SD = 5,56$  Jahre) Probanden vergleichbare Hypothesen mit SEM. Die Modelle zeigten, dass nach einer Korrektur für die Leistung der kognitiven Funktionen Personen mit höherer KR signifikant mehr WMH aufwiesen. Die Autoren interpretierten dies als den Nachweis dafür, dass Personen mit hoher KR trotz eines größeren Ausmaßes an Pathologie die gleiche Leistung erreichen wie Personen mit niedriger KR und weniger Pathologie. Dies stellt zwar statistisch eine andere Herangehensweise dar, die aber zu der gleichen Schlussfolgerung führt: Die KR schützt vor den vermeidlich negativen Konsequenzen, die aus Gehirnveränderungen entstehen. Allerdings wurde von Brickman et al. (2011) auch eine andere Operationalisierung der KR angewandt: Eine Formel, welche Bildungsjahre und einen Lesetest (aus dem Wide Range Achievement Test) beinhaltete. Auch Dufouil, Alperovitch und Tzourio (2003) zeigten, dass WMH in Probanden mit geringer Bildung einen stärkeren negativen Einfluss auf die Kognition ausüben als in Probanden mit hoher Bildung. Insgesamt gibt es jedoch wenige Studien, die sich mit dem Moderationseffekt der KR zwischen WMH und Kognition beschäftigen. Die hier gefundenen Ergebnisse sind nicht eindeutig und deuten darauf hin, dass weitere Studien und eine Präzisierung der Fragestellung notwendig sind.

## 4.2 Einschränkungen der Studie

Nachfolgend werden die Einschränkungen der Untersuchung aufgeführt und eruiert, welche Auswirkungen und Schlussfolgerungen sich aus diesen ergeben.

Die bedeutsamste Limitation dieser Studie stellt die sehr homogene Stichprobe dar. Durch die durchschnittlich sehr hohe Bildung der älteren Probanden und den beabsichtigten (Rekrutierungsweg: Seniorenvorlesungen, Ausschluss von Depressionen

und neurologischen Auffälligkeiten) und unbeabsichtigten (Selbstselektion<sup>15</sup>) Prozess der Stichprobenbildung spiegeln die älteren Probanden nicht den Durchschnitt der deutschen Bevölkerung wieder. Daraus ergibt sich eine nur eingeschränkte Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Es ist anzunehmen, dass die gefundenen Effekte nicht auf die Grundgesamtheit übertragbar sind. Allerdings entsteht aus der homogenen Stichprobe auch ein wesentlicher Vorteil: Die Ergebnisse gewinnen für diese spezielle Gruppe an Bedeutung und der Einfluss der kontrollierten Variable (Bildung) auf die vorliegenden Effekte kann besser ausgeschlossen werden.

Die Art der Operationalisierung der KR könnte als Limitation interpretiert werden: Die dynamische Erfassung über die zehnfache Durchführung des abgewandelten ZST und Anwendung der in Kapitel 2.3.3 dargestellten Formel unterscheidet sich von Grund auf von dem in der Literatur zur KR dominierenden Verfahren der Erfassung mit der Hilfe von Stellvertretervariablen. Die Verwendung eines anderen Verfahrens bringt eine andere Interpretation der KR mit sich. Die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen und Schlussfolgerungen anderer Studien zu den möglichen Modellen und protektiven Effekten der KR wird durch diese Entscheidung eingeschränkt. Die neue Art der Operationalisierung wurde aber durchaus bewusst gewählt, da ein Verfahren gesucht wurde, das plastisch das Lern- und Leistungspotential abbildet, das erst nach der mehrmaligen Bearbeitung von forderndem Material eruiert werden kann. Somit ist als Vorteil anzuführen, dass diese Operationalisierung genau jenes Verständnis der KR darstellt, welches der Autor in der Forschungsliteratur zu etablieren hofft.

Zu den verwendeten statistischen Verfahren ist anzumerken, dass über die Mediations- und Moderationsanalysen hinaus in der Literatur (Satz et al., 2011) auch manchmal zu der Anwendung von Strukturgleichungsmodellen (SEM; englisch: structural equation models) geraten wird. Den wesentlichen Vorteil der SEM bildet die Möglichkeit der Testung komplexer Modelle und der Vergleich dieser Modelle im Hinblick auf die Passung auf die Daten, mit Berücksichtigung der Parsimonität<sup>16</sup>, in einem ganzheitlichen Ansatz. Allerdings sind die Voraussetzungen zur Anwendung dieser Modelle sehr hoch: So müsste für die Prüfung eines relativ einfachen Modells mit drei latenten (etwa KR,

---

<sup>15</sup> Körperlich und geistig gesunde ältere Personen sind eher dazu bereit, an einer Studie teilzunehmen und trugen sich somit mit höherer Wahrscheinlichkeit in die Listen ein.

<sup>16</sup> Sparsamkeit der Modelle im Bezug auf die Anzahl der verwendeten Variablen und angenommenen Zusammenhänge. Ein Modell, welches mit einer geringeren Anzahl von Variablen den Gesamtzusammenhang gleich gut aufklären kann, wie dies ein komplexeres Modell vermag, erhält eine höhere Parsimonität.



Kognition, Aktivierung) und fünf beobachteten Variablen (etwa der Formel für CR, drei neuropsychologische Variablen und dem Wert der BOLD-Intensität aus einem vorher bestimmten Cluster) ein Datensatz mit einem Minimum von 290 Probanden, empfohlen sind hier 489 Probanden, vorliegen (Soper, 2015). Der hier verwendete Datensatz mit 103 älteren und 40 jüngeren Probanden hätte also, obwohl er für eine Studie mit struktureller und funktioneller MRT bereits weit überdurchschnittlich ausfällt, keine Testung von SEM erlaubt.

Bei den Regressionsanalysen des BOLD-Signal-Kontrasts mit der Leistung, dem Leistungserhalt und der KR könnte als Limitation ausgelegt werden, dass diese Analysen jeweils für den gesamten Kontrast durchgeführt wurden: Zeigten sich Zusammenhänge mit Aktivierungs- und Deaktivierungsbereichen, so mussten diese gleichzeitig vorliegen. Allerdings entspricht dies der Realität der Komplexität der Aktivierungszustände im menschlichen Gehirn: Eine hohe Performanz kann nur erreicht werden, falls aufgabenirrelevante Regionen (z.B. das Ruhenetzwerk) inhibiert werden, aufgabenspezifische Areale effizient und bei Bedarf bis an eine hohe Kapazität hin aktiviert werden und gegebenenfalls kompensatorische Areale rekrutiert werden.

### **4.3 Zusammenfassung der Diskussion**

Zunächst wurde sichergestellt, dass die verschiedenen Schwierigkeitsstufen der n-back-Aufgabe eine signifikante Auswirkung auf die Leistung der älteren und jüngeren Probanden ausübten. Es stellte sich heraus, dass dieser Effekt bei den älteren Erwachsenen sowohl in der Performanz als auch in der RZ stärker ausgeprägt war. Überraschend war die Tatsache, dass in die Bearbeitung der Aufgabe bei Älteren und Jüngeren sehr unterschiedliche kognitive Funktionen einfließen: Alleine die Verarbeitungsgeschwindigkeit nahm in beide Gruppen eine zentrale Rolle ein.

Dass die KR in beiden Altersgruppen ausschließlich einen positiven Zusammenhang mit den Bedingungen der n-back-Aufgabe mit höchster Aufgabenschwierigkeit aufwies, bestätigte die externe Validität der gewählten Operationalisierung. Die Messung der KR mit Hilfe des Testing-the-Limits-Verfahrens und der beschriebenen Formel und die damit verbundene Auffassung der KR als dynamisches Maß, das sich plastisch verändert und trainiert werden kann, wird hoffentlich weitere Verbreitung finden.

Die De- und Aktivierungsmuster während der Bearbeitung der n-back-Aufgabe folgten hinsichtlich des regionalen Aktivierungsmusters den in der Literatur beschriebenen

Befunden. Ebenso konnte eine steigende (De-)Aktivierung mit höherem Schwierigkeitsgrad nachgewiesen werden. Jüngere Probanden wiesen hierbei eine stärkere Ausprägung auf, was teilweise mit einer höheren Kapazität ihrer verantwortlichen Netzwerke begründet werden kann. Im direkten Vergleich zeigten die älteren Probanden hauptsächlich eine schwächere Deaktivierung des Ruhenetzwerks um den Precuneus während der Bearbeitung der Aufgabe.

Entgegen den Erwartungen konnte kein direkter Zusammenhang zwischen der Performanz und den (De-)Aktivierungsmustern in der n-back-Aufgabe gefunden werden. Allerdings zeigten sich Zusammenhänge zwischen der Verringerung der Performanz und dem BOLD-Signal-Kontrast zur Bedingung mit der höchsten Aufgabenanforderung hin. Diese unterschieden sich deutlich zwischen den älteren und jüngeren Probanden. Ein frontaler Cluster, dessen geringere Deaktivierung bei den älteren Probanden mit einem geringeren Leistungsabfall einher ging, überschneidet sich teilweise mit einem Cluster der jüngeren Probanden, in welchem höhere Deaktivierung mit geringeren Leistungsabfall assoziiert war. Eine Replizierung dieses Ergebnisses ist notwendig, bevor dieses interpretiert werden kann.

Für die KR konnte bei den älteren Probanden ein positiver Zusammenhang mit dem Leistungserhalt zur Bedingung mit der höchsten Aufgabenanforderung hin nachgewiesen werden. Eine höhere Aktivierung im mittleren und inferioren frontalen Cortex korrelierte positiv mit der KR. Der BOLD-Signal-Kontrast aus diesem Cluster übte keinen direkten Einfluss auf die Leistung aus. Allerdings konnte ein signifikanter mediierender Einfluss über die KR auf die Leistung nachgewiesen werden.

Eine Moderation des Zusammenhangs zwischen WMH und Leistungsabfall in der n-back-Aufgabe durch die KR konnte nicht nachgewiesen werden, jedoch bestand ein Trend hierzu. Weitere Studien zur KR mit einer größeren Stichprobe – oder den gleichen Methoden und einer erweiternden Stichprobe, die auch die Verwendung der hier erhobenen Daten erlaubt – sind empfehlenswert, um SEM aufstellen zu können und die hier separat überprüften Zusammenhänge global auf ihre Modellgütekriterien hin zu testen.

#### **4.4 Wissenschaftlicher Beitrag und Fazit**

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie ableiten, dass ältere und jüngere gesunde Erwachsene sehr unterschiedlich auf die Herausforderung der

---

Arbeitsgedächtnisaufgabe reagierten: Jüngere zeigten eine signifikant höhere Leistung und die Beteiligung anderer kognitiver Funktionen als Ältere. Allerdings weisen die beiden Gruppen, abgesehen von einer geringeren Unterdrückung des DMN bei den Älteren, identische Aktivierungsmuster bei der Bearbeitung der Aufgabe auf. Die KR kann einen Teil der interindividuellen Unterschiede in der Leistung der älteren Probanden und deren Zusammenhänge mit der Aktivierung aufklären. Sie wurde hier als Lern- und Leistungspotential operationalisiert. Eine höhere KR ging mit stärkerer Aktivierung eines Clusters im mittleren und inferioren frontalen Cortex einher. Bei weiterer Untersuchung dieses Ergebnisses könnte die Aktivierung dieses Clusters als zukünftiger Biomarker für die KR herangezogen werden.

Somit ist durch diese Arbeit ein erster Schritt in Richtung Aufklärung der komplexen Zusammenhänge zwischen Aktivierung, Leistungserhalt und KR geschaffen. Die weitere Erforschung dieser Grundlagen und die Konzipierung von Trainingsprogrammen zur Steigerung der KR stellen auf diesem Weg die nächsten Meilensteine dar. Letztendlich arbeiten die Forscher auf diesem Gebiet, und ihre Probanden mit Ihnen, auf eine Zukunft hin, in der hohe geistige Leistungsfähigkeit im privaten und professionellen Bereich bis ins hohe Alter noch besser und von einem größeren Bevölkerungsanteil erreicht werden kann.

# Literaturverzeichnis

- Anthony, J. C., LeResche, L., Niaz, U., Von Korff, M. R. & Folstein, M. F. (1982). Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychological Medicine*, 12(02), 397-408.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O. & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT*. Göttingen: Hogrefe.
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1), 95-113.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 829-839.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*, 63, 1-29.
- Baltes, M. & Kindermann, T. (1985). Die Bedeutung der Plastizität für die klinische Beurteilung des Leistungsverhaltens im Alter. In D. Bente, H. Coper & S. Kanowski (Hrsg.), *Hirnorganische Psychosyndrome im Alter: Vol. 2. Methoden zur Objektivierung pharmakotherapeutischer Wirkung* (S. 171-184). Berlin: Springer.
- Baltes, P. B., Dittmann-Kohli, F. & Kliegl, R. (1986). Reserve capacity of the elderly in aging-sensitive tests of fluid intelligence: replication and extension. *Psychology and Aging*, 1(2), 172.
- Baltes, P. B., Staudinger, U. M. & Lindenberger, U. (1999). Lifespan psychology: Theory and application to intellectual functioning. *Annual Review of Psychology*, 50(1), 471-507.
- Baltes, P. B. & Willis, S. L. (1982). Plasticity and enhancement of intellectual functioning in old age: Penn State's Adult Development and Enrichment Project ADEPT. . In F. I. Craik & S. E. Trehub (Hrsg.), *Aging and cognitive processes* (S. 353-389). New York, NY: Plenum Press.
- Barnett, J., Salmond, C., Jones, P. & Sahakian, B. (2006). Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychological Medicine*, 36(08), 1053-1064.
- Barulli, D. & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: Emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(10), 502-509.
- Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach JR Stroop*. Göttingen: Hogrefe.
- Becker, J. T., Mintun, M. A., Aleva, K., Wiseman, M., Nichols, T. & DeKosky, S. T. (1996). Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46(3), 692-700.
- Bennett, D. A. (2006). Postmortem indices linking risk factors to cognition: results from the Religious Order Study and the Memory and Aging Project. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 20, S63-S68.
- Bopp, K. L. & Verhaeghen, P. (2005). Aging and verbal memory span: A meta-analysis. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 60(5), P223-P233.

- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E. & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5(1), 49-62.
- Brayne, C., Ince, P. G., Keage, H. A., McKeith, I. G., Matthews, F. E., Polvikoski, T. & Sulkava, R. (2010). Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain*, 133(Pt 8), 2210-2216. doi: 10.1093/brain/awq185
- Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R. & Poline, J.-B. (2002). Region of interest analysis using an SPM toolbox. *Neuroimage*, 16(2).
- Brickman, A. M., Siedlecki, K. L., Muraskin, J., Manly, J. J., Luchsinger, J. A., Yeung, L.-K., Brown, T. R., DeCarli, C. & Stern, Y. (2011). White matter hyperintensities and cognition: Testing the reserve hypothesis. *Neurobiology of Aging*, 32(9), 1588-1598.
- Brown, J., Cooper-Kuhn, C. M., Kempermann, G., Van Praag, H., Winkler, J., Gage, F. H. & Kuhn, H. G. (2003). Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 17(10), 2042-2046.
- Bühner, M. (2011). *Einführung in die Test-und Fragebogenkonstruktion*: Pearson Deutschland GmbH.
- Bühner, M. & Ziegler, M. (2009). *Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*. München: Pearson Deutschland GmbH.
- Buxton, R. B. (2009). *Introduction to functional magnetic resonance imaging: principles and techniques* (Vol. 2). New York, NY: Cambridge University Press.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85-100. doi: 10.1037/0882-7974.17.1.85
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K. & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*, 17(3), 1394-1402.
- Cabeza, R., Grady, C. L., Nyberg, L., McIntosh, A. R., Tulving, E., Kapur, S., Jennings, J. M., Houle, S. & Craik, F. I. (1997). Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *The Journal of Neuroscience*, 17(1), 391-400.
- Cabeza, R., Nyberg, L. & Park, D. C. (2005). *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging*. New York, NY: Oxford University Press.
- Ceci, S. J. (1991). How much does schooling influence general intelligence and its cognitive components? A reassessment of the evidence. *Developmental Psychology*, 27(5), 703.
- Chao, L. L., DeCarli, C., Kriger, S., Truran, D., Zhang, Y., Laxamana, J., Villeneuve, S., Jagust, W. J., Sanossian, N. & Mack, W. J. (2013). Associations between White Matter Hyperintensities and  $\beta$  Amyloid on Integrity of Projection, Association, and Limbic Fiber Tracts Measured with Diffusion Tensor MRI. *PloS One*, 8(6), e65175.
- Christensen, H., Anstey, K. J., Parslow, R. A., Maller, J., Mackinnon, A. & Sachdev, P. (2006). The brain reserve hypothesis, brain atrophy and aging. *Gerontology*, 53(2), 82-95.
- Ciesielski, K. T., Lesnik, P. G., Savoy, R. L., Grant, E. P. & Ahlfors, S. P. (2006). Developmental neural networks in children performing a Categorical N-Back Task. *Neuroimage*, 33(3), 980-990.

- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (Vol. 2). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Craik, F. I. (1977). Age differences in human memory. In J. E. Birren & K. W. Schaie (Hrsg.), *Handbook of the psychology of aging* (S. 384-420). New York, NY: Van Nostrand Reinhold.
- Craik, F. I. & Salthouse, T. A. (2000). *The handbook of aging and cognition*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Cronbach, L. J. & Furby, L. (1970). How we should measure "change": Or should we? *Psychological Bulletin*, 74(1), 68.
- D'Esposito, M., Deouell, L. Y. & Gazzaley, A. (2003). Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(11), 863-872. doi: 10.1038/nrn1246
- Daffner, K. R., Chong, H., Sun, X., Tarbi, E. C., Riis, J. L., McGinnis, S. M. & Holcomb, P. J. (2011). Mechanisms Underlying Age- and Performance-related Differences in Working Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(6), 1298-1314. doi: 10.1162/jocn.2010.21540
- Damoiseaux, J., Beckmann, C., Arigita, E. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C., Smith, S. & Rombouts, S. (2008). Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cerebral Cortex*, 18(8), 1856-1864.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S. & Cabeza, R. (2008). Qué PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, 18(5), 1201-1209. doi: 10.1093/cercor/bhm155
- de Groot, J. C., Oudkerk, M., Gijn, J. v., Hofman, A., Jolles, J. & Breteler, M. (2000). Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Annals of Neurology*, 47(2), 145-151.
- Debette, S. & Markus, H. (2010). The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 341.
- Dufouil, C., Alperovitch, A. & Tzourio, C. (2003). Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. *Neurology*, 60(5), 831-836.
- Eyler, L. T., Sherzai, A., Kaup, A. R. & Jeste, D. V. (2011). A Review of Functional Brain Imaging Correlates of Successful Cognitive Aging. *Biological Psychiatry*, 70(2), 115-122. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.032
- Fanelli, D. (2012). Negative results are disappearing from most disciplines and countries. *Scientometrics*, 90(3), 891-904.
- Farinpour, R., Miller, E. N., Satz, P., Selnes, O. A., Cohen, B. A., Becker, J. T., Skolasky, R. L. & Visscher, B. R. (2003). Psychosocial risk factors of HIV morbidity and mortality: findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 654-670.
- Ferraro, F. R. & Chelminski, I. (1996). Preliminary normative data on the Geriatric Depression Scale-Short Form (GDS-SF) in a young adult sample. *Journal of Clinical Psychology*, 52(4), 443-447.
- Field, A. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics* (Vol. 4). London: Sage.
- Fink, T. & Kunisch, R. (2013). *Last Minute: Medizinische Psychologie und medizinische Soziologie*. München: Elsevier.

- Finkel, D., Reynolds, C. A., McArdle, J. J. & Pedersen, N. L. (2007). Age changes in processing speed as a leading indicator of cognitive aging. *Psychology and Aging*, 22(3), 558.
- Fisseni, H. J. (2004). *Lehrbuch der psychologischen Diagnostik: Mit Hinweisen zur Intervention*. Göttingen: Hogrefe.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Friedman, N. P., Miyake, A., Corley, R. P., Young, S. E., DeFries, J. C. & Hewitt, J. K. (2006). Not all executive functions are related to intelligence. *Psychological Science*, 17(2), 172-179.
- Friston, K., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T. & Penny, W. (2011). *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. London: Academic Press.
- Gauggel, S. & Birkner, B. (1999). Validität und Reliabilität einer deutschen Version der geriatrischen Depressionsskala (GDS). *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 28(1), 18-27.
- Golden, C. J. & Freshwater, S. M. (2002). *The Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Chicago, IL: Stoelting.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. & Frackowiak, R. S. (2002). *A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains*. Paper presented at the 5th IEEE EMBS International Summer School on Biomedical Imaging, 2002
- Grady, C. L., Haxby, J. V., Horwitz, B., Gillette, J., Salerno, J. A., Gonzalez-Aviles, A., Carson, R. E., Herscovitch, P., Schapiro, M. B. & Rapoport, S. I. (1993). Activation of cerebral blood flow during a visuoperceptual task in patients with Alzheimer-type dementia. *Neurobiology of Aging*, 14(1), 35-44.
- Grady, C. L., Haxby, J. V., Horwitz, B., Schapiro, M. B., Rapoport, S. I., Ungerleider, L. G., Mishkin, M., Carson, R. E. & Herscovitch, P. (1992). Dissociation of object and spatial vision in human extrastriate cortex: Age-related changes in activation of regional cerebral blood flow measured with [<sup>15</sup>O] water and positron emission tomography. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(1), 23-34.
- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M., Salerno, J., Pietrini, P., Wagner, E. & Haxby, J. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *The Journal of Neuroscience*, 14(3), 1450-1462.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R. & Craik, F. I. (2005). Task-related activity in prefrontal cortex and its relation to recognition memory performance in young and old adults. *Neuropsychologia*, 43(10), 1466-1481.
- Grady, C. L., Randy McIntosh, A., Horwitz, B. & Rapoport, S. I. (2000). Age-related changes in the neural correlates of degraded and nondegraded face processing. *Cognitive Neuropsychology*, 17(1-3), 165-186.
- Graves, A. B., Mortimer, J. A., Bowen, J., McCormick, W. C., McCurry, S. M., Schellenberg, G. D. & Larson, E. (2001). Head circumference and incident Alzheimer's disease Modification by apolipoprotein E. *Neurology*, 57(8), 1453-1460.
- Gray, J. R., Chabris, C. F. & Braver, T. S. (2003). Neural mechanisms of general fluid intelligence. *Nature Neuroscience*, 6(3), 316-322.

- Green, D. M. & Swets, J. A. (1966). *Signal detection theory and psychophysics*. New York, NY: Wiley.
- Haatveit, B. C., Sundet, K., Hugdahl, K., Ueland, T., Melle, I. & Andreassen, O. A. (2010). The validity of d prime as a working memory index: Results from the "Bergen n-back task". *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(8), 871-880.
- Hartley, A. A., Speer, N. K., Jonides, J., Reuter-Lorenz, P. A. & Smith, E. E. (2001). Is the dissociability of working memory systems for name identity, visual-object identity, and spatial location maintained in old age? *Neuropsychology*, 15(1), 3.
- Hayes, A. F. (2013). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*. New York, NY: Guilford Press.
- Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J. S., Williams, L. E., Akbudak, E., Conturo, T. E., McAvoy, M., Morris, J. C. & 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. *Cerebral Cortex*, 14(4), 410-423.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. (2001). *VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Göttingen: Beltz Test.
- Holtzer, R., Rakitin, B. C., Steffener, J., Flynn, J., Kumar, A. & Stern, Y. (2009). Age effects on load-dependent brain activations in working memory for novel material. *Brain Research*, 1249, 148-161.
- Hoyer, F. W., Hoyer, W. J., Treat, N. J. & Baltes, P. B. (1978). Training response speed in young and elderly women. *The International Journal of Aging and Human Development*, 9(3), 247-253.
- Huettel, S. A., Song, A. W. & McCarthy, G. (2004). *Functional magnetic resonance imaging*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Perrig, W. J. & Meier, B. (2010). The concurrent validity of the N-back task as a working memory measure. *Memory*, 18(4), 394-412.
- Jansma, J. M., Ramsey, N. F., Coppola, R. & Kahn, R. S. (2000). Specific versus nonspecific brain activity in a parametric N-back task. *Neuroimage*, 12(6), 688-697. doi: 10.1006/nimg.2000.0645
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W. & Smith, S. M. (2012). Fsl. *Neuroimage*, 62(2), 782-790.
- Jonides, J., Schumacher, E., Smith, E., Lauber, E., Awh, E., Minoshima, S. & Koeppe, R. (1997). Verbal working memory load affects regional brain activation as measured by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(4), 462-475.
- Kane, M. J. & Engle, R. W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An individual-differences perspective. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9(4), 637-671.
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., Renbing, X. & Peck, A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology*, 23(2), 138-144.
- Kemper, S. & Sumner, A. (2001). The structure of verbal abilities in young and older adults. *Psychology and Aging*, 16(2), 312.



- Kesler, S. R., Adams, H. F., Blasey, C. M. & Bigler, E. D. (2003). Premorbid intellectual functioning, education, and brain size in traumatic brain injury: an investigation of the cognitive reserve hypothesis. *Applied Neuropsychology*, *10*(3), 153-162.
- Kessler, J., Markowitsch, H. J. & Denzler, P. (1990). *Mini-Mental-Status-Test*. Weinheim: Beltz.
- Kirchner, W. K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of Experimental Psychology*, *55*(4), 352-358.
- Klein, A., Andersson, J., Ardekani, B. A., Ashburner, J., Avants, B., Chiang, M.-C., Christensen, G. E., Collins, D. L., Gee, J. & Hellier, P. (2009). Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage*, *46*(3), 786-802.
- Kliegl, R. & Baltes, P. B. (1987). Theory-guided analysis of mechanisms of development and aging through testing-the-limits and research on expertise. *Cognitive Functioning and Social Structure over the Life Course*, *14*, 286.
- Kliegl, R., Smith, J. & Baltes, P. B. (1989). Testing-the-limits and the study of adult age differences in cognitive plasticity of a mnemonic skill. *Developmental Psychology*, *25*(2), 247.
- Lerch, J. P., Yiu, A. P., Martinez-Canabal, A., Pekar, T., Bohbot, V. D., Frankland, P. W., Henkelman, R. M., Josselyn, S. A. & Sled, J. G. (2011). Maze training in mice induces MRI-detectable brain shape changes specific to the type of learning. *Neuroimage*, *54*(3), 2086-2095.
- Light, L. L. & La Voie, D. (1993). Direct and indirect measures of memory in old age. In P. Graf & M. E. J. Masson (Hrsg.), *Implicit memory: New directions in cognition, development, and neuropsychology* (S. 207-230). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Lindenberger, U. & Baltes, P. B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: a strong connection. *Psychology and Aging*, *9*(3), 339.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, *412*(6843), 150-157.
- Lustig, C., Snyder, A. Z., Bhakta, M., O'Brien, K. C., McAvoy, M., Raichle, M. E., Morris, J. C. & Buckner, R. L. (2003). Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(24), 14504-14509.
- MacLulich, A., Ferguson, K., Deary, I., Seckl, J., Starr, J. & Wardlaw, J. (2002). Intracranial capacity and brain volumes are associated with cognition in healthy elderly men. *Neurology*, *59*(2), 169-174.
- Macmillan, N. A. & Creelman, C. D. (2004). *Detection theory: A user's guide* (Vol. 2). New York, NY: Cambridge University Press.
- Manly, J. J., Schupf, N., Tang, M.-X. & Stern, Y. (2005). Cognitive decline and literacy among ethnically diverse elders. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *18*(4), 213-217.
- Matarazzo, J. D. & Herman, D. O. (1984). Relationship of education and IQ in the WAIS—R standardization sample. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *52*(4), 631.
- Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., Meyer-Lindenberg, A., Goldberg, T. E., Callicott, J. H. & Weinberger, D. R. (2006).

- Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters*, 392(1), 32-37.
- Mayr, U. & Kliegl, R. (2000). Complex semantic processing in old age: Does it stay or does it go? *Psychology and Aging*, 15(1), 29.
- Memory\_Clinic\_Basel. (2005). *CERAD-Plus: the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*. Basel: Universitaetsspital.
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167-202.
- Milner, A. D. & Goodale, M. A. (2006). *The visual brain in action* (Vol. 2). New York, NY: Oxford University Press.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A. & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.
- Mortimer, J. A., Snowdon, D. A. & Markesbery, W. R. (2003). Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 671-679.
- Nielson, K. A., Langenecker, S. A. & Garavan, H. (2002). Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychology and Aging*, 17(1), 56.
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U. & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(5), 292-305.
- O'Rand, A. (1996). Linking social structures to personal development. In A. Weymann & W. R. Heinz (Hrsg.), *Society and Biography* (S. 67-81). Weinheim: Deutscher Studienverlag.
- Oberauer, K. (2005). Binding and Inhibition in Working Memory: Individual and Age Differences in Short-Term Recognition. *Journal of Experimental Psychology: General*, 134(3), 368-387. doi: 10.1037/0096-3445.134.3.368
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24), 9868-9872.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R. & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 46-59. doi: 10.1002/hbm.20131
- Park, D. C. (2012). *Cognitive aging: A primer*. New York, NY: Psychology Press.
- Park, D. C., Polk, T. A., Park, R., Minear, M., Savage, A. & Smith, M. R. (2004). Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(35), 13091-13095.
- Park, D. C. & Reuter-Lorenz, P. A. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173.
- Pauling, L. & Coryell, C. D. (1936). The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 22(4), 210.
- Pernecky, R., Drzezga, A., Diehl-Schmid, J., Schmid, G., Wohlschlagel, A., Kars, S., Grimmer, T., Wagenpfeil, S., Monsch, A. & Kurz, A. (2006). Schooling mediates brain reserve in Alzheimer's disease: findings of fluoro-deoxy-glucose-positron

- emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(9), 1060-1063. doi: 10.1136/jnnp.2006.094714
- Persson, J., Lustig, C., Nelson, J. K. & Reuter-Lorenz, P. A. (2007). Age differences in deactivation: a link to cognitive control? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(6), 1021-1032.
- Piccinin, A. M. & Rabbitt, P. (1999). Contribution of cognitive abilities to performance and improvement on a substitution coding task. *Psychology and Aging*, 14(4), 539.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676-682.
- Ramnani, N. & Owen, A. M. (2004). Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(3), 184-194.
- Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., Loken, W. J., Thornton, A. E. & Acker, J. D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex*, 7(3), 268-282.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D. & Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, 15(11), 1676-1689.
- Reuter-Lorenz, P. A. (2002). New visions of the aging mind and brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(9), 394-400.
- Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C. & Koeppel, R. A. (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(1), 174-187.
- Reuter-Lorenz, P. A. & Lustig, C. (2005). Brain aging: Reorganizing discoveries about the aging mind. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 245-251. doi: 10.1016/j.conb.2005.03.016
- Reuter-Lorenz, P. A. & Park, D. C. (2010). Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 65(4), 405-415.
- Reuter-Lorenz, P. A., Stanczak, L. & Miller, A. C. (1999). Neural recruitment and cognitive aging: Two hemispheres are better than one, especially as you age. *Psychological Science*, 10(6), 494-500.
- Rogosa, D. R. & Willett, J. B. (1983). Demonstrating the reliability the difference score in the measurement of change. *Journal of Educational Measurement*, 20(4), 335-343.
- Royall, D. R., Chiodo, L. K. & Polk, M. J. (2003). Executive dyscontrol in normal aging: normative data, factor structure, and clinical correlates. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 3(6), 487-493.
- Sala-Llonch, R., Arenaza-Urquijo, E. M., Valls-Pedret, C., Vidal-Pineiro, D., Bargallo, N., Junque, C. & Bartres-Faz, D. (2012). Dynamic functional reorganizations and relationship with working memory performance in healthy aging. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. doi: 10.3389/fnhum.2012.00152

- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S. R., Busa, E., Morris, J. C., Dale, A. M. & Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, *14*(7), 721-730. doi: 10.1093/cercor/bhh032
- Salthouse, T. A. (1991). *Theoretical perspectives on cognitive aging*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Salthouse, T. A. (1994). The aging of working memory. *Neuropsychology*, *8*(4), 535.
- Salthouse, T. A. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biological Psychology*, *54*(1), 35-54.
- Salthouse, T. A., Atkinson, T. M. & Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of Experimental Psychology: General*, *132*(4), 566.
- Sambataro, F., Murty, V. P., Callicott, J. H., Tan, H.-Y., Das, S., Weinberger, D. R. & Mattay, V. S. (2010). Age-related alterations in default mode network: Impact on working memory performance. *Neurobiology of Aging*, *31*(5), 839-852. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, *7*(3), 273.
- Satz, P., Cole, M. A., Hardy, D. J. & Rassovsky, Y. (2011). Brain and cognitive reserve: Mediator (s) and construct validity, a critique. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *33*(1), 121-130.
- Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M.-X., Manly, J. & Stern, Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, *57*(12), 2236-2242.
- Scarmeas, N. & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(5), 625-633. doi: 10.1076/jcen.25.5.625.14576
- Schellig, D., Drechsler, R., Heinemann, D. & Sturm, W. (2009). *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren*. Göttingen: Hogrefe.
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E. & Petersen, S. E. (1997). Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*(5), 648-663.
- Singer, T., Lindenberger, U. & Baltes, P. B. (2003). Plasticity of memory for new learning in very old age: a story of major loss? *Psychology and Aging*, *18*(2), 306.
- Smallwood, J., Tipper, C., Brown, K., Baird, B., Engen, H., Michaels, J. R., Grafton, S. & Schooler, J. W. (2013). Escaping the here and now: evidence for a role of the default mode network in perceptually decoupled thought. *Neuroimage*, *69*, 120-125.
- Song, A. W., Huettel, S. A. & McCarthy, G. (2006). Functional neuroimaging: Basic principles of functional MRI. In R. Cabeza & A. Kingstone (Hrsg.), *Handbook of functional neuroimaging of cognition (2nd ed.)*. (S. 21-52). Cambridge, MA: MIT Press.
- Soper, D. S. (2015). A-priori Sample Size Calculator for Structural Equation Models. from <http://www.danielsoper.com/statcalc>
- Spreng, R. N., Wojtowicz, M. & Grady, C. L. (2010). Reliable differences in brain activity between young and old adults: A quantitative meta-analysis across multiple cognitive domains. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*(8), 1178-1194. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.01.009

- Stanislaw, H. & Todorov, N. (1999). Calculation of signal detection theory measures. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 31(1), 137-149.
- Stebbins, G. T., Carrillo, M. C., Dorfman, J., Dirksen, C., Desmond, J. E., Turner, D. A., Bennett, D. A., Wilson, R. S., Glover, G. & Gabrieli, J. D. (2002). Aging effects on memory encoding in the frontal lobes. *Psychology and Aging*, 17(1), 44.
- Steffener, J., Brickman, A. M., Rakitin, B. C., Gazes, Y. & Stern, Y. (2009). The impact of age-related changes on working memory functional activity. *Brain Imaging and Behavior*, 3(2), 142-153.
- Steffener, J., Reuben, A., Rakitin, B. C. & Stern, Y. (2011). Supporting performance in the face of age-related neural changes: testing mechanistic roles of cognitive reserve. *Brain Imaging and Behavior*, 5(3), 212-221.
- Steffener, J. & Stern, Y. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(3), 467-473.
- Stern, B. (2000). Interactive data language. Reston, VA: American Society of Civil Engineers.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448-460. doi: 10.1017/s1355617701020240
- Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve: a catalyst for research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 589-593.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Stern, Y. (2011). Cognitive reserve. In S. A. Raskin (Ed.), *Neuroplasticity and Rehabilitation* (S. 89-102). New York, NY: Guilford Press.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012.
- Stern, Y., Alexander, G. E., Prohovnik, I. & Mayeux, R. (1992). Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 32(3), 371-375.
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D. & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Jama*, 271(13), 1004-1010.
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., Flynn, J., Sackeim, H. & van Heertum, R. (2005). Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex*, 15(4), 394-402. doi: 10.1093/cercor/bhh142
- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M., Serventi, K. L. & Pfefferbaum, A. (2004). Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. *Neurobiology of Aging*, 25(2), 185-192.
- Vakil, E., Arbell, N., Gozlan, M., Hoofien, D. & Blachstein, H. (1992). Relative importance of informational units and their role in long-term recall by closed-head-injured patients and control groups. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60(5), 802-803.
- Valenzuela, M. J. & Sachdev, P. (2006a). Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. *Psychological Medicine*, 36(8), 1065-1073.

- Valenzuela, M. J. & Sachdev, P. (2006b). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological Medicine*, 36(04), 441-454.
- Verhaeghen, P. & 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(3), 231.
- von Aster, M., Neubauer, A. C. & Horn, R. (2006). *Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE)*. Frankfurt: Harcourt.
- Wager, T. D. & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255-274.
- Waldstein, S. R. (2000). Health effects on cognitive aging. *The Aging Mind: Opportunities in Cognitive Research*, 189-217.
- Wang, Y., West, J. D., Flashman, L. A., Wishart, H. A., Santulli, R. B., Rabin, L. A., Pare, N., Arfanakis, K. & Saykin, A. J. (2012). Selective changes in white matter integrity in MCI and older adults with cognitive complaints. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(3), 423-430.
- Weishaupt, D., Köchli, V. D. & Marincek, B. (2009). *Wie funktioniert MRI?* Heidelberg: Springer.
- Welford, A. T. (1977). Motor performance. In J. E. Birren & K. W. Schaie (Hrsg.), *Handbook of the psychology of aging* (S. 450-496). New York, NY: Van Nostrand Reinhold.
- Wen, W. & Sachdev, P. (2004). The topography of white matter hyperintensities on brain MRI in healthy 60-to 64-year-old individuals. *Neuroimage*, 22(1), 144-154.
- Whalley, L. J., Deary, I. J., Appleton, C. L. & Starr, J. M. (2004). Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Research Reviews*, 3(4), 369-382.
- Williams, R. H. & Zimmerman, D. W. (1996). Are simple gain scores obsolete? *Applied Psychological Measurement*, 20(1), 59-69.
- Wilson, R. S., Beckett, L. A., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bach, J., Evans, D. A. & Bennett, D. A. (2002). Individual differences in rates of change in cognitive abilities of older persons. *Psychology and Aging*, 17(2), 179.
- Xia, M., Wang, J. & He, Y. (2013). BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics. *PLoS One*, 8(7), e68910.
- Yang, L., Krampe, R. T. & Baltes, P. B. (2006). Basic forms of cognitive plasticity extended into the oldest-old: retest learning, age, and cognitive functioning. *Psychology and Aging*, 21(2), 372.
- Yang, L., Reed, M., Russo, F. A. & Wilkinson, A. (2009). A new look at retest learning in older adults: Learning in the absence of item-specific effects. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, gbp040.
- Zack, G., Rogers, W. & Latt, S. (1977). Automatic measurement of sister chromatid exchange frequency. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 25(7), 741-753.
- Zarahn, E., Rakitin, B., Abela, D., Flynn, J. & Stern, Y. (2007). Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task. *Neurobiology of Aging*, 28(5), 784-798.
- Zihl, J., Fink, T., Pargent, F., Ziegler, M. & Bühner, M. (2014). Cognitive Reserve in Young and Old Healthy Subjects: Differences and Similarities in a Testing-the-Limits Paradigm with DSST. *PLoS One*, 9(1), e84590.



# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell der Brain Reserve Capacity mit drei Beispielen (abgewandelt nach Satz (1993)).....	25
Abbildung 2: Aufgabenanforderung und neuronale Aktivität bei unterschiedlicher Effizienz und Kapazität ..... (abgewandelt nach Steffener und Stern (2012))	
Abbildung 3: Ein-Faktor-Modell der Reserve (abgewandelt nach Satz et al. (2011)).....	34
Abbildung 4: Zwei-Faktoren-Modell der Reserve (abgewandelt nach Satz et al. (2011)) ...	35
Abbildung 5: Konzeptuelles Modell der neuronalen Grundlage der Kognitiven Reserve (abgewandelt nach Steffener und Stern (2012)).....	36
Abbildung 6: Flussdiagramm der älteren Stichprobe .....	40
Abbildung 7: Flussdiagramm der jüngeren Stichprobe .....	41
Abbildung 8: Postuliertes Mediationsmodell mit Kognitiver Reserve als Mediator, Aktivierung als unabhängiger Variable und Leistungsabfall als Ergebnismaß .....	67
Abbildung 9: Postuliertes Moderationsmodell mit Kognitiver Reserve als Moderator, Integrität der weißen Substanz als unabhängiger Variable und Leistungsabfall als Ergebnismaß .....	68
Abbildung 10: Leistung (d') der Jüngeren und Älteren in den verschiedenen Bedingungen der n-back-Aufgabe .....	72
Abbildung 11: Reaktionszeit (RT) der Jüngeren und Älteren in den verschiedenen Bedingungen der n-back-Aufgabe.....	73
Abbildung 12: Haupteffekt der Altersgruppe in der ANOVA zu den Kontrasten der Signale der 0-,1- und 2-back-Bedingung für die älteren und jüngeren Probanden.....	82
Abbildung 13: Haupteffekt der Aufgabenschwierigkeit in der ANOVA zu den Kontrasten der Signale der 0-,1- und 2-back-Bedingung für die älteren und jüngeren Probanden .....	83
Abbildung 14: Interaktionseffekt zwischen Altersgruppe und Aufgabenschwierigkeit in der ANOVA zu den Kontrasten der Signale der 0-,1- und 2-back-Bedingung für die älteren und jüngeren Probanden .....	84
Abbildung 15: T-Kontraste zur genaueren Analyse der Effekte der Aufgabenschwierigkeit bei den älteren Probanden.....	86



---

Abbildung 16: BOLD-Signal-Intensität aus den Clustern des Haupteffektes der Aufgabenschwierigkeit während der 0-,1-,2- und 3-back Bedingung bei den älteren und jüngeren Probanden .....	86
Abbildung 17: T-Kontraste zur genaueren Analyse der Effekte der Aufgabenschwierigkeit bei den jüngeren Probanden.....	88
Abbildung 18: BOLD-Signal-Intensität aus den Clustern des Interaktionseffekts zwischen der Altersgruppe und der Aufgabenschwierigkeit während der 0-,1-,2- und 3-back Bedingung bei den älteren und jüngeren Probanden .....	88
Abbildung 19: T-Kontrast zwischen dem BOLD-Signal der älteren und jüngeren Probanden in der 2-back-Bedingung.....	89
Abbildung 20: T-Kontrast zwischen dem BOLD-Signal der älteren Probanden in der 2-back-Bedingung und dem Signal der jüngeren Probanden in der 3-back-Bedingung.....	90
Abbildung 21: T-Kontrast zwischen dem BOLD-Signal der älteren und jüngeren Probanden in der 2-back-Bedingung korrigiert für die Effekte von Leistung und Reaktionszeit.....	91
Abbildung 22: T-Kontrast zwischen dem BOLD-Signal der älteren Probanden in der 2-back-Bedingung und dem Signal der jüngeren Probanden in der 3-back-Bedingung korrigiert für die Effekte von Leistung und Reaktionszeit.....	92
Abbildung 23: Regression des BOLD-Kontrasts zwischen der 2-back- und der 1-back-Bedingung und dem Leistungserhalt bei den älteren Probanden .....	94
Abbildung 24: Positiver und negativer Zusammenhang zwischen dem BOLD-Signal-Kontrast und Leistungserhalt zwischen der 2-back- und der 1-back-Bedingung bei den älteren Probanden .....	94
Abbildung 25: BOLD-Signal-Intensitäten und Kontraste aus den signifikant mit der Leistung korrelierenden Clustern bei den älteren Probanden.....	95
Abbildung 26: Regression des BOLD-Kontrasts zwischen der 3-back- und der 2-back-Bedingung und dem Leistungserhalt bei den jüngeren Probanden .....	96
Abbildung 27: Positiver und negativer Zusammenhang zwischen dem BOLD-Signal-Kontrast und Leistungserhalt zwischen der 3-back- und der 2-back-Bedingung bei den jüngeren Probanden .....	96
Abbildung 28: BOLD-Signal-Intensitäten und Kontraste aus den signifikant mit der Leistung korrelierenden Clustern bei den jüngeren Probanden.....	97

---

Abbildung 29: Überschneidung zwischen dem Cluster des positiven Zusammenhangs zwischen BOLD-Kontrast und Leistungserhalt der älteren und dem Cluster des negativen Zusammenhangs zwischen BOLD-Kontrast und Leistungserhalt bei den jüngeren Probanden.....	98
Abbildung 30: BOLD-Signal-Intensitäten und Kontraste aus dem Cluster mit der Überschneidung zwischen älteren und jüngeren Probanden.....	98
Abbildung 31: Regression des BOLD-Kontrasts zwischen der 2-back- und der 1-back-Bedingung und dem Leistungserhalt bei den älteren Probanden bei Anwendung geringer Korrekturen.....	99
Abbildung 32: Aktivierungsunterschied zwischen der Gruppe mit niedriger und hoher Kognitiver Reserve im Kontrast zwischen der 2-back- und 1-back-Bedingung bei den älteren Probanden .....	102
Abbildung 33: BOLD-Signal-Intensität/ -Kontrast-Werte aus dem Cluster, in dem sich ältere Probanden mit niedriger, mittlerer und hoher Kognitiver Reserve signifikant in der Aktivierung unterscheiden.....	102
Abbildung 34: Ergebnisse für das Mediationsmodell mit Kognitiver Reserve als Mediator, der Aktivierung als unabhängiger Variable und dem Leistungsabfall als Ergebnismaß...	104
Abbildung 35: Die Vorhersage des Leistungsabfalls durch die White Matter Hyperintensities bei unterschiedlichen Ausprägungen an Kognitiver Reserve.....	105

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die neuropsychologischen Untersuchungsverfahren und deren zu Grunde liegenden kognitiven Funktionen .....	44
Tabelle 2: Ablauf der n-back-Aufgabe .....	52
Tabelle 3: Zustände in der Signalentdeckungstheorie .....	54
Tabelle 4: Zeitlicher Ablauf der Untersuchung .....	55
Tabelle 5: Anzahl ausgeschlossene Durchgänge der n-back-Aufgabe je Bedingung.....	58
Tabelle 6: Deskriptive Darstellung der relevanten Variablen für die älteren und jüngeren Probanden.....	69
Tabelle 7: Parametrische und Non-parametrische Korrelationen zwischen der Leistung ( $d'$ ) in der 2-back-Bedingung und den neuropsychologischen Testverfahren für die älteren Probanden.....	74
Tabelle 8: Parametrische und Non-parametrische Korrelationen zwischen der Leistung ( $d'$ ) in der 2-back-Bedingung und den neuropsychologischen Testverfahren für die jüngeren Probanden.....	76
Tabelle 9: Parametrische und Non-parametrische Korrelationen zwischen der Leistung ( $d'$ ) in der 3-back-Bedingung und den neuropsychologischen Testverfahren für die jüngeren Probanden.....	77
Tabelle 10: Pearson-Korrelationen zwischen der Leistung ( $d'$ ) in der 2- und 3-back-Bedingung und den neuropsychologischen Testverfahren für ältere und jüngere Probanden im Vergleich.....	78
Tabelle 11: Korrelationen zwischen der Kognitiven Reserve (KR) und der Leistung in den verschiedenen n-back-Bedingungen für die älteren und jüngeren Probanden .....	80
Tabelle 12: Gruppeneinteilung anhand der Kognitiven Reserve für die älteren Probanden .....	100
Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	106

## Anhang

Anhang 1: Telefoninterview zur Rekrutierung der älteren Probanden .....	141
Anhang 2: Gehirnregionen mit signifikant stärkerer Aktivierung/ geringerer Deaktivierung der älteren Probanden über alle Bedingungen hinweg .....	143
Anhang 3: Gehirnregionen mit signifikant stärkerer Aktivierung/ geringerer Deaktivierung der jüngeren Probanden über alle Bedingungen hinweg .....	144
Anhang 4: Gehirnregionen mit signifikant stärkerer Aktivierung/ geringerer Deaktivierung bei höherer Aufgabenanforderung über beide Altersgruppen hinweg .....	145
Anhang 5: Gehirnregionen mit signifikant stärkerer Aktivierung/ geringerer Deaktivierung bei niedrigerer Aufgabenanforderung über beide Altersgruppen hinweg .....	146
Anhang 6: Gehirnregionen mit signifikantem Interaktionseffekt in den Aktivierungsregionen für die Altersgruppe und die Aufgabenanforderung .....	147
Anhang 7: Gehirnregionen mit signifikantem Interaktionseffekt in den Deaktivierungsregionen für die Altersgruppe und die Aufgabenanforderung .....	148

## Anhang 1: Telefoninterview zur Rekrutierung der älteren Probanden

### Telefoninterview

„Hallo, hier spricht \_\_\_\_\_ vom Lehrstuhl für Neuropsychologie, LMU München// Ludwig Maximilians Universität München.

- **Falls bereits Studienteilnehmer:** Sie haben in den letzten zwei bis drei Jahren als Proband/ Probandin an einer Studie von Herrn Prof. Zihl teilgenommen.
- **Noch nicht Studienteilnehmer:** Sie haben an einer Veranstaltung des Zentrums für Seniorenstudium teilgenommen und sich dort in eine Liste eingetragen, als wir Interessenten für die Teilnahme an unseren Forschungsprojekten gesucht haben.

*Im Oktober/ November beginnen wir mit einer neuen, spannenden Studie. Darf ich Ihnen die Studie kurz vorstellen?*

In der Studie untersuchen wir die geistige Leistungsfähigkeit im Alter (Senioren zwischen 60 und 75 Jahren). Wir möchten herausfinden, ob sich die geistige Leistungsfähigkeit im Alter verändert, ob sie sich durch systematisches, kontrolliertes Üben verbessert und mit welchen Faktoren sie in Zusammenhang steht. Zu diesen Faktoren gehört z. B. der hormonelle Status (z.B. Schilddrüsenhormon, Cortisol, ...) sowie strukturelle und funktionelle Eigenschaften des Gehirns. Die Studie ist als Längsschnittuntersuchung angelegt. Das bedeutet, dass wir alle interessierten Teilnehmerinnen und Teilnehmer insgesamt zweimal im Abstand von etwa 2 Jahren untersuchen möchten. So können wir mögliche Veränderungen der geistigen Leistungsfähigkeit, des Hormonstatus oder im Gehirn erfassen und herausfinden, wie diese Veränderungen miteinander in Beziehung stehen.

*Würden Sie dieses Thema und eine Teilnahme an unserem Projekt prinzipiell interessieren?*

- **Falls Nein:** Möchten Sie kontaktiert werden, wenn wir weitere Studien durchführen? Möchten Sie weiterhin auf unserer Teilnehmerliste geführt werden?
- **Falls Ja:** Dann möchte ich Ihnen nun weitere Informationen zum Ablauf und den eingesetzten Methoden geben.
- Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer werden insgesamt zweimal im Abstand von 2 Jahren untersucht.
- In der Untersuchung werden zu beiden Untersuchungszeitpunkten jeweils etablierte neuropsychologische Untersuchungsverfahren eingesetzt, das Hormonprofil bestimmt

sowie eine magnetresonanztomographische Aufnahme des Gehirns in Ruhe sowie bei Bearbeitung einer einfachen Aufgabe durchgeführt.

- Pro Untersuchungszeitpunkt sind zwei Sitzungen vorgesehen:
  1. In der ersten/ einer Sitzung findet eine neuropsychologische Untersuchung statt. Hierzu setzen wir etablierte Verfahren, die eine Einschätzung Ihrer geistigen Leistungsfähigkeit erlauben. Hier werden z.B. die Merkfähigkeit- und Problemlösefähigkeit oder die Aufmerksamkeit erfasst. Mit Pausen dauert diese Sitzung max. 2.5 bis 3 Stunden.
  2. In der zweiten/ einer anderen Sitzung erfolgen die Bestimmung Ihres Hormonprofils sowie eine MRT-Aufnahme Ihres Gehirns. Zur Bestimmung des Hormonprofils wird Ihnen in der Früh im nüchternen Zustand zunächst etwas Blut abgenommen; anschließend wird (*über ca. 2 Stunden*) ein Glukosetoleranztest durchgeführt. Wir bitten Sie, währenddessen verschiedene Fragebögen auszufüllen. Im Anschluss an den Glukosetoleranztest dürfen Sie frühstücken. Abschließend findet die MRT-Untersuchung statt. Insgesamt nimmt die zweite Sitzung ca. 4 bis 4.5 Stunden in Anspruch.

Die Teilnahme an der Studie birgt keine Risiken für Sie. Wir führen selbstverständlich ein ausführliches Vorgespräch, in dem das Vorliegen möglicher Risikofaktoren und Ausschlusskriterien abgeklärt wird.

Für Ihre Teilnahme an beiden Sitzungen erhalten Sie 80€ Euro zum ersten Untersuchungszeitpunkt sowie zum zweiten Untersuchungszeitpunkt zwei Jahre später.

Der Datenschutz ist uns sehr wichtig. Alle Daten, die wir von Ihnen erfassen, werden nur in anonymisierter Form gespeichert. Außer den direkt am Projekt beteiligten Personen hat niemand Zugang zu diesen Daten

***Haben Sie Interesse an der Studie teilzunehmen? // Könnten Sie sich vorstellen an der Studie teilzunehmen?***

- ***Falls Nein:*** Abklären, ob „prinzipiell Nein“ oder „nur bestimmte Methode Nein“ (zB MRT oder Blutabnahme > Vermerken um ggf. später auf Person zurückzukommen)
- ***Falls ja:*** Ich würde Ihnen nun gerne noch ein paar Fragen stellen, um eine Reihe grundlegender Angaben/ Informationen von Ihnen zu erfahren (zB Alter usw.) sowie mögliche Risiko- und Ausschlusskriterien abzuklären.

**Anhang 2: Gehirnregionen mit signifikant stärkerer Aktivierung/ geringerer Deaktivierung der älteren Probanden über alle Bedingungen hinweg**

Region	Größe	T-Wert	Koordinaten
linker & rechter Precuneus, cingulärer Cortex, paracentralen Cortex	4352	10,49	-4 -48 32 -5 -34 48 -4 -55 12
linker & rechter superiorer und mittlerer frontaler Cortex	1591	9,24	-2 62 -6 -4 56 30 2 62 10
linker mittlerer temporaler Cortex	1113	8,22	-46 -70 28 -42 -62 28
linker postzentraler Cortex	854	7,56	-36 -24 48
rechter präzentraler Cortex	454	7,33	40 -14 48
rechter präzentraler Cortex	272	6,63	22 -24 64
linker inferiorer frontaler Cortex	254	6,30	-42 30 -18
linker mittlerer temporaler Cortex	218	6,31	-64 -46 -4
rechter inferiorer frontaler Cortex	148	6,25	42 30 -22
rechter superiorer temporaler Cortex	110	6,50	48 -60 28
rechter postzentraler Cortex	101	6,10	60 -24 14

Anmerkungen: Die Größe ist in Voxeln (2mm x 2mm x 2mm) angegeben. Der T-Wert ist der maximale T-Wert im jeweiligen Cluster. Die Koordinaten sind in mm und im MNI-Raum angegeben. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster berichtet, die 100 Voxel überschreiten. Koordinaten multipler Maxima sind nur für Cluster mit  $k > 1000$  angegeben.

**Anhang 3: Gehirnregionen mit signifikant stärkerer Aktivierung/ geringerer Deaktivierung der jüngeren Probanden über alle Bedingungen hinweg**

Region	Größe	T-Wert	Koordinaten
rechter inferiorer und superior frontaler Cortex	1008	6,58	16 42 -16 18 24 -8 22 38 -8
rechter inferiorer parietaler Cortex	932	8,69	46 -42 48
left inferiorer und superiorer frontaler Cortex	873	6,51	-18 24 -12
rechter superiorer frontaler Cortex	306	8,05	26 6 58
left inferiorer parietaler Cortex	231	6,86	-48 -36 42
rechter mittlerer frontaler Cortex	103	6,25	36 42 22

Anmerkungen: Die Größe ist in Voxeln (2mm x 2mm x 2mm) angegeben. Der T-Wert ist der maximale T-Wert im jeweiligen Cluster. Die Koordinaten sind in mm und im MNI-Raum angegeben. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster berichtet, die 100 Voxel überschreiten. Koordinaten multipler Maxima sind nur für Cluster mit  $k > 1000$  angegeben.



**Anhang 4: Gehirnregionen mit signifikant stärkerer Aktivierung/ geringerer Deaktivierung bei höherer Aufgabenanforderung über beide Altersgruppen hinweg**

Region	Größe	T-Wert	Koordinaten
bilateraler inferiorer, mittlerer und superiorer frontaler und präzentraler Cortex, linker Inselcortex	16848	20,85	-28 2 50 28 10 50 -6 18 46
bilateraler Precuneus, inferiorer, mittlerer und superiorer parietaler Cortex, mittlerer und superiorer okzipitaler Cortex, prä-, post- und parazentraler Cortex	12419	18,80	10 -68 48 -40 -44 40 42 -40 42
bilaterales Cerebellum, bilateraler Thalamus inferiorer und mittlerer temporaler Cortex	11294	15,75	32 -64 -30 -32 -66 -30 -12 -76 -28
rechter inferiorer frontaler Cortex und Inselcortex	432	10,19	34 22 2

Anmerkungen: Die Größe ist in Voxeln (2mm x 2mm x 2mm) angegeben. Der T-Wert ist der maximale T-Wert im jeweiligen Cluster. Die Koordinaten sind in mm und im MNI-Raum angegeben. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster berichtet, die 100 Voxel überschreiten. Koordinaten multipler Maxima sind nur für Cluster mit  $k > 1000$  angegeben.

**Anhang 5: Gehirnregionen mit signifikant stärkerer Aktivierung/ geringerer Deaktivierung bei niedrigerer Aufgabenanforderung über beide Altersgruppen hinweg**

Region	Größe	T-Wert	Koordinaten
linker superiorer, mittlerer und inferior frontaler Cortex, prä- und postzentraler Cortex, Inselcortex, superiorer temporaler Cortex, parahippocampaler Cortex, Hippocampus, Amygdala	15863	12,78	-48 -18 56 -36 -16 20 -4 54 8
rechter superiorer, mittlerer und inferior frontaler Cortex, prä- und postzentraler Cortex, Inselcortex, superiorer temporaler Cortex, parahippocampaler Cortex, Hippocampus, Amygdala	6703	13,50	52 -12 52 44 -22 52 56 -24 16
bilateraler mittlerer und superiorer okzipitaler Cortex, Cuneus, mittlerer temporaler Cortex	3498	11,47	2 -18 48 8 -10 46 -6 -8 44
bilateraler mittlerer und superiorer okzipitaler Cortex, Cuneus, mittlerer temporaler Cortex	2790	9,89	0 -94 14 -16 -96 20 26 -86 18
linker inferiorer und mittlerer temporaler Cortex	217	6,76	-46 2 -38
rechter inferiorer und mittlerer temporaler Cortex	121	6,22	38 18 -34
linker mittlerer okzipitaler Cortex	101	6,52	-46 -76 2

Anmerkungen: Die Größe ist in Voxeln (2mm x 2mm x 2mm) angegeben. Der T-Wert ist der maximale T-Wert im jeweiligen Cluster. Die Koordinaten sind in mm und im MNI-Raum angegeben. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster berichtet, die 100 Voxel überschreiten. Koordinaten multipler Maxima sind nur für Cluster mit  $k > 1000$  angegeben.

**Anhang 6: Gehirnregionen mit signifikantem Interaktionseffekt in den Aktivierungsregionen für die Altersgruppe und die Aufgabenanforderung**

Region	Größe	T-Wert	Koordinaten
bilateraler inferiorer und superiorer parietaler Cortex, Precuneus, präzentraler Cortex, mittlerer und superiorer okzipitaler Cortex (alle rechts stärker ausgeprägt)	4038	10,16	18 -66 54 40 -42 46 12 -66 48
linker mittlerer und superiorer frontaler Cortex, mittlerer cingulärer Cortex, präzentraler Cortex	1866	10,34	-26 2 52 -2 14 48 -2 8 54
rechter mittlerer und superiorer frontaler Cortex, mittlerer cingulärer Cortex, präzentraler Cortex	1182	9,94	26 4 56 36 44 24 38 32 32
linker präzentraler und inferiorer frontaler Cortex	388	7,32	-42 0 38
rechter mittlerer und superiorer frontaler Cortex	385	7,64	36 44 24
bilateraler Thalamus	151	7,05	-4 -20 14

Anmerkungen: Die Größe ist in Voxeln (2mm x 2mm x 2mm) angegeben. Der T-Wert ist der maximale T-Wert im jeweiligen Cluster. Die Koordinaten sind in mm und im MNI-Raum angegeben. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster berichtet, die 100 Voxel überschreiten. Koordinaten multipler Maxima sind nur für Cluster mit  $k > 1000$  angegeben.

**Anhang 7: Gehirnregionen mit signifikantem Interaktionseffekt in den Deaktivierungsregionen für die Altersgruppe und die Aufgabenanforderung**

Region	Größe	T-Wert	Koordinaten
bilateraler medialer superiorer und orbitaler frontaler Cortex (beides stärker links ausgeprägt)	1080	7,59	-10 50 36 -4 58 12 4 56 20
bilateraler mittlerer und posteriorer cingulärer Cortex und Precuneus (beides stärker links ausgeprägt)	952	8,27	-4 -46 30
rechter prä- und postzentraler Cortex	293	6,16	44 -14 62
linker prä- und postzentraler Cortex	134	6,77	-40 -24 60

Anmerkungen: Die Größe ist in Voxeln (2mm x 2mm x 2mm) angegeben. Der T-Wert ist der maximale T-Wert im jeweiligen Cluster. Die Koordinaten sind in mm und im MNI-Raum angegeben. Alle Effekte sind einer FWE-Korrektur auf dem Niveau  $p < 0,05$  unterzogen und es werden nur Cluster berichtet, die 100 Voxel überschreiten. Koordinaten multipler Maxima sind nur für Cluster mit  $k > 1000$  angegeben.