

Aus der Universitätsklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen

Abteilung Allgemeine Psychiatrie und
Psychotherapie mit Poliklinik

**Funktionelle Nahinfrarotlichtspektroskopie und
Demographie: eine wissenschaftliche Erhebung
von Daten zum Trail-Making Test anhand
der TREND-Kohorte**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Binder, Anike Katharina

2017

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. A. J. Fallgatter
2. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Giese
Tag der Disputation:	25.09.2017

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Einleitung und Überblick.....	1
1 Theoretischer Hintergrund.....	2
1.1 Aspekte des Alterns	2
1.1.1 Physiologische Alterung des Gehirns	3
1.1.2 Pathologisches Altern: Die Alzheimer-Erkrankung.....	5
1.1.3 Hirnaktivität & Modelle	7
1.1.4 Kognition im Alter	9
1.1.5 Geschlechterdifferenzen.....	10
1.2 Neuroanatomische Grundlagen.....	11
1.2.1 Funktion des Frontal-, Parietal-, und Temporallappens	11
1.2.2 Exekutive Funktionen	12
1.3 Trail-Making Test	13
1.4 Nahinfrarotspektroskopie.....	14
1.5 Fragestellung.....	17
1.6 Hypothesen.....	17
1.7 Zielsetzung.....	18
2 Material und Methoden	19
2.1 Studiendesign TREND	19
2.1.1 Allgemein.....	19
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.1.3 Ablauf der TREND-Untersuchung.....	20
2.1.4 Neuropsychologische Testverfahren	20
2.2 NIRS-Messung.....	21
2.2.1 Untersuchungsbedingungen	21
2.2.2 Paradigma.....	21
2.3 Datenanalyse	23
2.4 Statistik.....	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Demographie	26
3.1.1 TMT A	27
3.1.2 TMT B.....	27
3.2 Nahinfrarotspektroskopie.....	30
3.2.1 TMT A	30
3.2.2 TMT B.....	31
3.2.3 Kontrast TMT A /TMT B	32
3.2.4 Einzelgruppenbetrachtung.....	34
3.2.5 Zwischengruppenbetrachtung	41
3.2.6 Korrelation NIRS & Performance.....	44
4 Diskussion.....	45
4.1 Trail-Making Test	45
4.1.1 Altersgruppenvergleich	46
4.1.2 Geschlechtervergleich	48

4.2 Nahinfrarotspektroskopie.....	49
4.2.1 Gesamtgruppe	49
4.2.2 Geschlechtsunterschiede	53
4.2.3 Altersunterschiede.....	54
4.3 Verknüpfung Verhaltensdaten mit Bildgebungsdaten	56
4.4 Kritik	56
5 Ausblick und Zusammenfassung	58

Literaturverzeichnis

Anhang

Danksagung

Curriculum vitae

Abkürzungsverzeichnis

APP	Amyloid Precursor Protein
AD	Alzheimer Demenz
AG	Alte Gruppe
BA	Brodmann Areal
BDNF	Brain-derived-neurotrophic factor
CBF	Cerebraler Blutfluss
CERAD - NP	Consortium to establish a Registry for Alzheimer`s Disease Neuropsychologische Testbatterie
CERAD - Plus	Consortium to establish a Registry for Alzheimer`s Disease Neuropsychologische Testbatterie ergänzt mit TMT und phonematischer Wortflüssigkeit
CRUNCH	Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis
EEG	Elektroencephalographie
GF	Gyrus fusiformis
HAROLD	Hemispheric Asymmetry Reduction in Old Adults
HHb	desoxygeniertes Hämoglobin
IQ	Intelligenzquotient
J	Jahre
JG	Junge Gruppe
MGR	Metabolische Glukoserate
MRT	Magnetresonanztomographie
NIRS	Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
O2Hb	oxygeniertes Hämoglobin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Cortex
s	Sekunden
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
TMT	Trail-Making Test
TP	Testperson
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration
u.a.	unter anderem
Vb	Verbindungen

Einleitung und Überblick

Die Lebenserwartung nimmt in Deutschland stetig zu. Dies ist vor allem auf einen verbesserten Hygienestandard, wissenschaftliche Fortschritte und neue Therapiemöglichkeiten zurückzuführen. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung. Während altersbedingte Prozesse von Organsystemen, wie kardiovaskuläre oder muskuloskelettale Vorgänge, bereits intensiv erforscht wurden, ist über Veränderungen des alternden Gehirns noch wenig bekannt. Aufgrund der langsamen Progression neurodegenerativer Erkrankungen, wie der Alzheimer-Erkrankung, fällt es schwer, altersbedingte Veränderungen von pathologischen Prozessen, die durch noch nicht diagnostizierte Erkrankungen hervorgerufen werden, abzugrenzen (Fjell, McEvoy, Holland, Dale, & Walhovd, 2014). Zudem scheinen altersabhängige Prozesse des Gehirns das Hirngewebe zunehmend vulnerabel gegenüber neurodegenerativen Erkrankungen zu machen (Fjell et al., 2014).

Symptome neurodegenerativer Erkrankungen treten erst nach Jahren auf, wenn bereits eine Vielzahl pathologischer Veränderungen stattgefunden hat. In diesem Prodromalstadium ist es wichtig, die Erkrankung zu erkennen und somit früh behandeln zu können. Mit der Entwicklung von bildgebenden Untersuchungen, wie der Magnetresonanztomographie (MRT) und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in den achtziger Jahren entstand erstmals die Möglichkeit, Alterungsprozesse im Gehirn nachzuweisen und zu verfolgen. Über das letzte Jahrzehnt gewann die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) immer mehr an Bedeutung. Mit dieser Methode kann die Hirnaktivität ebenfalls sichtbar gemacht und gemessen werden.

Die Alzheimer-Erkrankung und die Parkinson-Erkrankung gehen mit einem zunehmenden Verlust exekutiver Funktionen einher (da Costa Armentano, Porto, Nitrini, & Dozzi Brucki, 2013; Dirnberger & Jahanshahi, 2013). Ein international weit verbreiteter neuropsychologischer Test zur Messung exekutiver Funktionen ist der in der vorliegenden Arbeit verwendete Trail-Making Test (TMT). Bis zu acht Jahre vor Diagnosestellung lassen sich in neuropsychologischen Tests Defizite der Exekutiven Funktion nachweisen (Saxton et al., 2004). Nicht nur die exekutive Funktion, sondern auch kognitive Fähigkeiten können im Alter Quantität und Qualität der verbleibenden

Lebensjahre bestimmen. Kognitive Fähigkeiten sind unter anderem von der Anzahl der Jahre, die in Bildungsinstitutionen verbracht wurden, abhängig (Ardila, Ostrosky-Solis, Rosselli, & Gomez, 2000). Hohe kognitive Funktion verringert außerdem das Risiko der Entwicklung einer Demenz (Evans et al., 1993).

Da in Zukunft aufgrund der demographischen Entwicklung die Zahl alter Menschen in unserer Gesellschaft stark zunehmen wird, ist der Forschungsbedarf groß, um normale und pathologische Alterungsprozesse besser differenzieren zu können.

Vor diesem Hintergrund sollen exekutive Funktionen und kognitive Fähigkeiten gesunder Probanden mit Risikofaktoren für neurodegenerative Erkrankungen und die einer Kontrollgruppe gemessen werden. Zusätzlich werden die Anzahl der Bildungsjahre, sowie Differenzen zwischen den Geschlechter- und Altersgruppen erhoben.

1 Theoretischer Hintergrund

1.1 Aspekte des Alterns

Laut Roderich Egeler, Präsident des Statistischen Bundesamtes ist „die Bevölkerung in Deutschland [...] die älteste in Europa und die zweitälteste der Welt“ (Statistisches Bundesamt, 2012). Die Lebenserwartung steigt in Deutschland jährlich um 2,5 Monate und liegt im Durchschnitt bei 80,7 Jahren (Statistisches Bundesamt, 2012). Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko, an einer neurodegenerativen Erkrankung zu erkranken. Während die Prävalenz dieser chronisch progredienten Erkrankungen bei 60-64-jährigen bei unter 1% liegt, steigt sie bei 90-jährigen auf über 30% (Ziegler & Doblhammer, 2009). Insgesamt leiden 1,5 Millionen Menschen in Deutschland an einer neurodegenerativen Erkrankung wie der Alzheimer- oder Parkinson-Erkrankung (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2015). In Zukunft wird die Zahl der Erkrankten zunehmen. Bis 2050 geht das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen von 3 Millionen Betroffenen aus (Deutsche Presseagentur, 2013). Nicht nur in Deutschland, sondern weltweit ist die zunehmende Inzidenz der Demenz-Erkrankung

ein Problem. Auch in Schwellenländern wie beispielsweise in Indien wird die Zahl Demenzerkrankter bis 2050 auf 30 Millionen steigen (Abbott, 2011).

Neurodegenerative Erkrankungen stellen die Betroffenen nicht nur vor große persönliche Schwierigkeiten, sondern gehen zusätzlich mit hohen finanziellen Kosten einher. 2008 wurden in Deutschland 9,4 Milliarden Euro für Demenzerkrankungen ausgegeben (Statistisches Bundesamt, 2010). Diagnostik, Medikamente und Therapie verursachen dabei nur Bruchteile der Kosten. Über drei Viertel der Gesamtkosten wird für die pflegerische Betreuung Betroffener ausgegeben (Leicht & König, 2012). Nach Leicht et al. steigen mit zunehmender Krankheitsschwere die Kosten für die medizinische Versorgung deutlich an. Für leichte bis mittelschwere Demenzen liegen diese bei ca. 7000 Euro jährlich (Leicht et al., 2011). Dabei werden 69% der Pflegebedürftigen zu Hause versorgt (Statistisches Bundesamt, 2009). Der unbezahlte Betreuungs- und Pflegeaufwand, der von Angehörigen übernommen wird, bleibt in der oben genannten Statistik unberücksichtigt. Die Demenzerkrankung ist damit eine der teuersten Erkrankungen im Alter. Demographische Veränderungen, wie sinkende Geburtszahlen, steigende Zahl von Kinderlosen und Anstieg berufstätiger Frauen, werden voraussichtlich dazu führen, dass die Versorgung durch professionelle oder stationäre Pflege weiter zunimmt. Angesichts dieser sozioökonomischen und medizinischen Herausforderung sind neue Erkenntnisse über Pathomechanismen und verbesserte Therapiemöglichkeiten von neurodegenerativen Erkrankungen unerlässlich.

1.1.1 Physiologische Alterung des Gehirns

Der menschliche Organismus ist ein sich ständig selbst erneuerndes und selbstorganisierendes System. Das Gehirn erfährt ab dem Zeitpunkt der Geburt lebenslange Veränderungen in seiner Struktur und Plastizität (Fjell & Walhovd, 2010). Dieser Prozess endet nicht mit dem Erwachsenwerden, sondern wird im Alter bis zum Tode fortgesetzt. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Veränderungen des alternden Gehirns, die ohne Krankheitswert auftreten, beobachtet. Hierzu sind jedoch noch viele Fragen offen und es fällt schwer, physiologische von demenzbedingten strukturellen Veränderungen abzugrenzen. Beispielsweise ist ein Aspekt des physiologischen Alterns die Veränderung der neuronalen Calcium-Homöostase (Toescu, Verkhratsky, &

Landfield, 2004). Dauerhaft erhöhte Calcium-Konzentrationen können zu Zelltod und dendritischer Neurodegeneration führen (Buchholz, Behringer, Pottorf, Pearce, & Vanterpool, 2007). Dies könnte einen Teil der Lern- und Gedächtnisstörungen im Alter erklären. Sowohl bei neurodegenerativen Erkrankungen, als auch bei normalen Alterungsprozessen konnte zudem ein Mangel an Brain-derived-neurotrophic factor (BDNF) nachgewiesen werden (Zuccato & Cattaneo, 2009). BDNF ist ein Neurotrophin, welches Signale zwischen Nervenzellen vermittelt. Es sorgt für Dendritenwachstum, Weiterentwicklung der synaptischen Plastizität und das Überleben der Neurone (Gray, Milner, & McEwen, 2013). Im Alter nimmt weiterhin der cerebrale Blutfluss (CBF) und die metabolische Glukoserate des Gehirns (MGR) ab (Bentourkia et al., 2000). Über den CBF werden Nervenzellen mit Nährstoffen und Stoffwechselprodukten versorgt. Die metabolische Glukoserate (MGR) spiegelt den Glukoseverbrauch der Nervenzellen wieder. Auch bildmorphologisch sind Veränderungen des alternden Gehirns nachweisbar. In MRT-Studien mit konnte gezeigt werden, dass im Alter das Volumen der grauen und weißen Substanz um 0,5-1% pro Jahr abnimmt (Fjell & Walhovd, 2010). Besonders ausgeprägt ist der Verlust im präfrontalen Cortex (PFC) und im Hippocampus (Morrison & Baxter, 2012). Diese Hirnregionen sind für Lernen und Gedächtnisspeicherung wesentlich. Fjell et al. erklären die Volumenabnahme des Gehirns durch ein Zusammenschrumpfen der Neurone, sowie der Abnahme von synaptischen Verzweigungen und der Synapsenanzahl. Gleichzeitig kommt es zu einer kompensatorischen Zunahme des Ventrikelvolumens. (Fjell & Walhovd, 2010). Diese altersbedingten Veränderungen des Gehirns, die an sich ohne Krankheitswert auftreten, scheinen das Gehirn vulnerabel für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung zu machen (Fjell et al., 2014). Insgesamt sind zahlreiche Mechanismen des physiologischen Alterungsprozess des Gehirns noch nicht verstanden. Die vorliegende Arbeit soll Erkenntnisse über Teilgebiete wie z. B. die kortikale Aktivierung im Alter bringen und zum besseren Verständnis der Abgrenzung physiologisches versus pathologisches Altern beitragen.

1.1.2 Pathologisches Altern: Die Alzheimer-Erkrankung

Die Alzheimer-Demenz ist die weltweit häufigste Demenzform, die sich durchschnittlich im Alter von 80 Jahren manifestiert. Zahlreiche neue wissenschaftliche Erkenntnisse in den letzten Jahren, haben zu einer Trennung der Begriffe Alzheimer-Erkrankung und Alzheimer-Demenz geführt. Der Begriff Alzheimer-Erkrankung beschreibt neuropathologische Prozesse, wie den chronisch-progredienten Verlust von neuronalen Zellen. Es kommt zur Atrophie von Hirngewebe, die besonders im Temporallappen, Hippocampus und im entorhinalen Cortex ausgeprägt ist (Chetelat & Baron, 2003). Zusätzlich wird eine Erweiterung des Ventrikelsystems beobachtet (Ott et al., 2010). Für die Alzheimer-Erkrankung sind besonders die senilen Plaques histopathologisch charakteristisch. Das im Gehirn vorkommende transmembranäre Amyloid-Precursor-Protein (APP) wird durch die Beta-Sekretase unter anderem in das schlecht lösliche Beta-Amyloid gespalten. Die Beta-Amyloid-Peptide akkumulieren und bilden senile Plaques. Durch die senilen Plaques werden Mikrogliazellen aktiviert. Diese schütten proinflammatorische Moleküle aus. Diese proinflammatorische Reaktion ist neurotoxisch und scheint die Krankheitsprogression zu begünstigen (Cameron & Landreth, 2010). Die Entstehung von abnorm hyperphosphorylierten Tau-Proteinen, die sich als neurofibrilläre Tangles im entorhinalen Cortex, Hippocampus und Temporallappen ablagern, ist ein weiterer Teil des Pathomechanismus. Nach aktuellem wissenschaftlichem Standpunkt treten die oben genannten pathologischen Veränderungen bis zu 20 Jahren vor den klinischen Symptomen auf (Alzheimer's, 2013).

Der Begriff der Alzheimer-Demenz wird im klinischen Bereich, insbesondere in der Diagnostik der Patienten verwendet. Er spiegelt die Phase der Alzheimer-Erkrankung wieder, in der die Symptome das Stadium einer Demenz erreicht haben (Alzheimer's, 2013). Häufigstes Frühsymptom einer Alzheimer-Demenz ist eine episodische Gedächtnisstörung (Weintraub, Wicklund, & Salmon, 2012). Weitere Symptome der Erkrankung sind der Verlust von Sprache, Defizite in semantischem Wissen und abstrakt-logischem Denken, Störungen der exekutiven Funktion, Aufmerksamkeitsdefizite, Depression und Antriebsminderung. Im späteren Stadium der Krankheit können zusätzliche psychopathologische Symptome wie z. B. Unruhe, Aggressivität, Angst, Wahrnehmungsstörungen oder Apathie hinzukommen.

2007 wurden von der International Working Group for New Research for the Diagnosis of Alzheimer's Disease neue Forschungskriterien vorgeschlagen. Demnach muss ein Patient eine Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses seit mindestens 6 Monaten haben, sowie eines oder mehrere der folgenden Kriterien nachweisen: Atrophie des medialen Temporallappens nachgewiesen durch strukturelle Bildgebung (MRT), abnormale Befunde in den Liquormarkern (niedriges Amyloid A β -Protein, erhöhtes τ Tau oder erhöhtes pTau), charakteristisches Muster bei der funktionellen Bildgebung mit PET oder Alzheimer-typische autosomal-dominante Mutationen in der Familie (Dubois et al., 2007).

Neue Forschungskriterien für die Alzheimer-Krankheit 2007

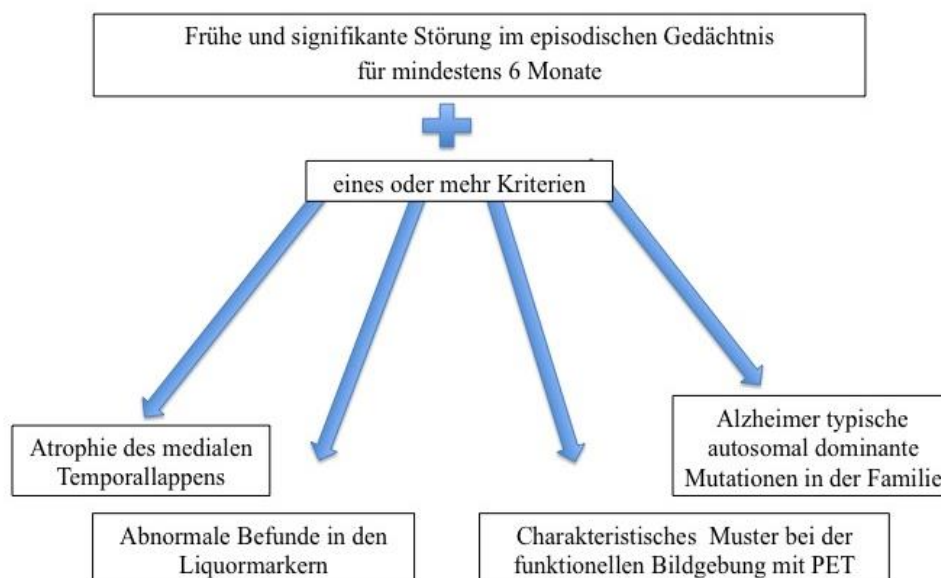


Abbildung 1: Forschungskriterien für die Alzheimer Krankheit nach Dubois et al.

Die Krankheitsdauer kann vom ersten Auftreten der Symptome bis zum Tod individuell variieren, beträgt im Durchschnitt jedoch sieben Jahre (Molsa, Marttila, & Rinne, 1986). Die Patienten versterben an den Folgen sekundärer Erkrankungen, die vor allem durch Infekte verursacht werden. Hauptrisikofaktor für die Alzheimer-Demenz ist das hohe Alter (Hebert et al., 1995). Weitere Risikofaktoren sind das weibliche Geschlecht, ein schweres Schädel-Hirn-Trauma oder Depression in der Vorgeschichte (Launer et al.,

1999; Sivanandam & Thakur, 2012; Vilalta-Franch et al., 2013). Bislang gibt es keine kausale Therapie der Alzheimer-Erkrankung. Im klinischen Alltag werden Acetylcholinesteraseinhibitoren eingesetzt. Diese können kognitive-, funktionelle- und Verhaltenssymptome verbessern (Scarpini, Scheltens, & Feldman, 2003). Memantin, ein NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat) Rezeptor Antagonist soll über einen verlängerten Calcium-Einstrom in die Nervenzellen zu verbesserter Lern- und Gedächtnisfunktion führen (Scarpini et al., 2003). Neue Therapieansätze zielen auf eine Hemmung der β -Sekretase und Verhinderung von Entstehung der Beta-Amyloid Plaques ab (Dewachter & Van Leuven, 2002). Um weitere Therapiemöglichkeiten zu entwickeln, ist das Gewinnen von Erkenntnissen über Pathomechanismen der Alzheimer-Erkrankung und Demenz essentiell.

1.1.3 Hirnaktivität & Modelle

Auch die Hirnaktivierungsmuster bei der Bearbeitung von Gedächtnisaufgaben unterscheiden sich abhängig vom genetischen Risiko an Alzheimer zu erkranken (Bookheimer et al., 2000). Für Menschen aller Altersgruppen gilt, dass hohe Denkleistung die Anpassung der Hirnaktivität an die Aufgabenschwierigkeit erfordert. Personen, deren Hirnaktivität mit der Schwierigkeit der Aufgabe zunimmt, erzielen bessere Leistungen als Menschen, deren Hirnaktivität gleich bleibt oder sinkt. Vor allem bei älteren Menschen zeigt sich eine große Variabilität in der Anpassung der Hirnaktivität an die Aufgabenschwierigkeit (Nagel et al., 2009). MRT- und PET-Studien belegen, dass sich die Aktivierungsmuster bei gleicher Aufgabenstellung abhängig vom Alter der Probanden unterscheiden (Grady, 1998; Grady, Bernstein, Beig, & Siegenthaler, 2002). Hock et al. bestätigen in einer NIRS-Studie unterschiedlich starke Aktivierung, indem sie eine relevante Abnahme von O_2Hb in aktivierten Hirnarealen bei einer Patientengruppe mit dem Durchschnittsalter von 52 Jahren (\pm 10 Jahre) im Vergleich zu einer Patientengruppe mit dem Durchschnittsalter von nur 28 Jahren (\pm 4 Jahre) während einer Rechenaufgabe messen konnten (Hock et al., 1995). Heinzl et al. fanden in einer NIRS-Studie u.a. eine höhere bilaterale Aktivierung fronto-temporal bei der Bearbeitung von Wortflüssigkeitsaufgaben bei älteren Probanden (Heinzl et al., 2013). Hirnaktivität wird durch verschiedene

Faktoren der Lebensführung beeinflusst. Intellektuelle Herausforderung, soziale Interaktion, Kalorienrestriktion, Gewichtskontrolle und physikalische Bewegung verbessern kognitive Fähigkeiten im Alter und können den altersbedingten Hirnabbau hinauszögern (Mora, 2013; Prolla & Mattson, 2001). Aktive Bewegung, insbesondere Aerobic und Fitness-Übungen führen zu verbesserter mentaler Flexibilität (Colcombe & Kramer, 2003). Die aufgezählten Faktoren der Lebensführung verlängern zudem die Lebensdauer und die Qualität des Alterns (Mora, 2013). Heinzl et al. maßen bei 1003 Probanden die hämodynamischen Veränderungen während der Bearbeitung von phonologischer und semantischer Wortflüssigkeitsaufgaben im Rahmen der TREND-Studie von März 2011 bis April 2012. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass mit zunehmendem Alter während der Bearbeitung eine stärkere Aktivierung im rechten präfrontalen und beidseits im parietalen Cortex stattfand. Gleichzeitig konnte eine beidseits geminderte Aktivität im Gyrus frontalis inferior nachgewiesen werden. Alter und vaskuläre Risikofaktoren zeigten dabei keinen signifikanten Einfluss auf die hämodynamischen Veränderungen (Heinzl et al., 2015).

Höhere kognitive Prozesse gehen mit einer Aktivierung im PFC einher (Miller & Cohen, 2001). Cabeza et al. fanden heraus, dass bei Erwachsenen diese Aktivierung abhängig von Stimuli und Prozess nicht bilateral, sondern einseitig auftritt (Cabeza et al., 1997). Das HAROLD-Modell (Hemispheric Asymmetry Reduction in Old Adults) beschreibt eine Abnahme der Lateralisation des Gehirns im Alter (Cabeza, 2002; Cabeza, Anderson, Locantore, & McIntosh, 2002). Gesteigerte bilaterale Aktivierung konnte insbesondere bei älteren Erwachsenen nachgewiesen werden, die gute Leistungen erzielen. Der Grund hierfür ist bislang ungeklärt. Möglicherweise gleicht die erhöhte bilaterale Aktivität bei älteren Erwachsenen kompensatorisch neurokognitive Defizite aus (Cabeza et al., 1997). Ein weiteres Modell ist das CRUNCH-Modell (Compensation-related utilization of neural circuits hypothesis), welches besagt, dass ältere Probanden im Vergleich zu jüngeren Probanden mehr neuronale Reserven benötigen, um einfache Aufgabenstellung zu lösen. Dies zeigt sich in einer Mehraktivierung. Bei zunehmendem Schweregrad der kognitiven Aufgabe ist dieser kompensatorische Mechanismus allerdings nicht mehr effektiv, sodass bei älteren Probanden eine gleich starke oder schwächere Aktivierung gemessen wurde (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Das Konzept der Dedifferenzierung beruht auf Studien,

welche zeigen, dass bei älteren Probanden die Hirnaktivität abnimmt. Gleichzeitig konnten diffuse Aktivierungsmuster sowie wenig spezifische Aktivierung, in den mit den jeweiligen Aufgaben assoziierten Hirnarealen gemessen werden. Im Gegensatz zur kompensatorischen Neuorganisation sind diese Aktivierungsmuster jedoch nicht für die Bearbeitung von Aufgaben von Vorteil, sondern veranschaulichen eher die Degeneration neuronaler Netzwerke (Cabeza et al., 2004). Um Aussagen über veränderte Hirnaktivierung im Alter treffen zu können und diese mit den oben genannten Modellen vergleichen zu können, wurde in der vorliegenden Arbeit bei den TREND-Probanden die Hirnaktivität mit NIRS gemessen.

1.1.4 Kognition im Alter

Das Wort Kognition ist ein Überbegriff, der geistige Fähigkeiten, wie das Denken, Wahrnehmen und Erkennen umfasst. Kognitive Fähigkeiten eines Menschen sind u. a. unbewusstes Lernen, Erinnerung, Kreativität, Imagination, Introspektion und Wille. Zunehmendes Alter führt zu einem fortschreitenden Rückgang kognitiver Fähigkeiten. Dies betrifft das Arbeits- und episodische Gedächtnis, was einen Verlust der Merkfähigkeit zur Folge hat. Es kommt zu einer Abnahme von Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung und zum Rückgang mentaler Flexibilität (Hedden & Yoon, 2006; Marschner et al., 2005). Strukturelle Hirnveränderungen und resultierender Verlust kognitiver Funktion im Alter können mit zwei Reservemechanismen kompensiert werden: Erstens die Hirnreserve, welche durch Synapsenanzahl, Dichte neuronaler Netzwerke, Kopfgröße und Hirnmasse gebildet wird (Katzman et al., 1988; Roth & Dicke, 2005). Zweitens die Kognitive Reserve, welche Schnelligkeit, Effizienz und Plastizität neuronaler Netzwerke beschreibt (Stern, 2002). Hohe Kognitive Reserve ist von der Jahresanzahl, die in Bildungsinstituten verbracht wurde, und einem hohen IQ abhängig (Albert et al., 1995; Stern, Alexander, Prohovnik, & Mayeux, 1992). Den größten Einfluss scheint die Bildung, die in der frühen Kindheit gewonnen wurde, zu haben (Richards & Sacker, 2003). In der hier vorliegenden Studie wurde die Anzahl der Bildungsjahre der Probanden erhoben, um die Ergebnisse des Trail-Making-Test und der gemessenen Hirnaktivierung besser vergleichen zu können. Auch die in Kapitel 2.1.3 genannten Faktoren der Lebensführung, sowie Abstinenz von Rauchen und

Alkohol beeinflussen die kognitiven Fähigkeiten positiv (Vaillant & Mukamal, 2001; Whalley, Deary, Appleton, & Starr, 2004). Hohe kognitive Fähigkeiten haben protektive Wirkung gegen neuropathologische Erkrankungen wie beispielsweise die Alzheimer-Erkrankung (Scarmeas & Stern, 2004). Zudem scheinen Gehirne von Individuen mit hohen kognitiven Fähigkeiten ein größeres Ausmaß an neuropathologischen Veränderungen zu tolerieren, bevor es zu klinischen Manifestationen kommt (Alexander et al., 1997; Scarmeas & Stern, 2004). In der hier vorliegenden Studie wurden kognitive und exekutive Funktionen mit TMT und NIRS gemessen und die Ergebnisse in verschiedenen Altersgruppen verglichen.

1.1.5 Geschlechterdifferenzen

Die Frage nach Geschlechterdifferenzen im alternden Gehirn wird kontrovers diskutiert. Einige Studien belegen eine altersrelevante Volumenabnahme regionaler Hirnstrukturen, die bei Männern stärker ausgeprägt ist als bei Frauen. (Coffey et al., 1998; Lupien et al., 2007; Murphy et al., 1996; Nunnemann et al., 2009). Schon 1994 fand die Arbeitsgruppe von Cowell et al. in einer MRT-Studie mit 96 Probanden eine Volumenabnahme des frontalen und temporalen Lappens im Alter, welche bei Männern stärker als bei Frauen ausgeprägt war (Cowell et al., 1994). Andere Studien finden ein heterogenes Muster bei beiden Geschlechtern in verschiedenen Strukturen. 2007 kam Cowell et al. in einer Nachfolgestudie zu weiteren Ergebnissen: in einer MRT-Studie mit 68 Probanden zwischen 20 und 72 Jahren konnten sie kortikale Volumenunterschiede zwischen den Geschlechtern im Alter finden. So war bei Männern die größte Volumenabnahme im medialen präfrontalen Cortex und im orbitofrontalen Cortex zu messen, während bei Frauen eine altersrelevante Volumenabnahme im dorsalen Bereich des medialen präfrontalen Cortex und im lateralen präfrontalen Cortex zu finden war (Cowell et al., 2007). Sullivan et al fanden eine Abnahme der grauen Substanz mit zunehmendem Alter. Die Abnahme war bei Männern stärker ausgeprägt, als bei Frauen (Sullivan, Rosenbloom, Serventi, & Pfefferbaum, 2004). Gunning-Dixon et al. konnten bei 148 Probanden eine Verkleinerung des Corpus striatum bei beiden Geschlechtern finden, wobei der Volumenverlust des Globus pallidum insbesondere bei Männern ausgeprägt war

(Gunning-Dixon, Head, McQuain, Acker, & Raz, 1998). Viele Studien finden jedoch keine signifikanten Unterschiede im Alterungsprozess des Gehirns zwischen Männern und Frauen (Good et al., 2001; Greenberg et al., 2008; Xu et al., 2000).

1.2 Neuroanatomische Grundlagen

Der Frontallappen ist neben dem Temporallappen, Occipitallappen und Parietallappen einer der vier Teile des menschlichen Neocortex. Er befindet sich in der vorderen Schädelgrube (*Fossa cranii anterior*). Die Grenze zum *Lobus parietalis* bildet der *Sulcus centralis*. Der *Sulcus temporalis* grenzt den *Lobus frontalis* gegen den *Lobus temporalis* ab. Der Frontallappen lässt sich in drei Areale unterteilen. Erstens in den motorischen Kortex (Brodmann Areal (BA 4). Zweitens in den prämotorischen Kortex, welcher sich weiter untergliedern lässt in den prämotorischen Cortex (lateralis) BA 6 und supplementär motorischen Cortex (medialis) BA 8, frontales Augenfeld BA 8 und supplementäres Augenfeld BA 8A. Drittens in den präfrontalen Cortex (PFC). Dieser besteht aus dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC, BA 9, 46), inferioren präfrontalen Cortex (orbitofrontal, BA 11, 12, 13, 14) und medialen frontalen Cortex (cingulärer Kortex, BA 25, 32) (Guillery, 2000). Mit NIRS werden indirekt kortikale Aktivierungsmuster erfasst. Um diese einordnen und diskutieren zu können, wird kurz auf die Funktionen der verschiedenen Hirnareale eingegangen.

1.2.1 Funktion des Frontal-, Parietal-, und Temporallappens

Der präfrontale Cortex steht in Verbindung mit verschiedenen neocortikalen Teilgebieten, wie sensorischen Arealen, motorischen Arealen und subcorticalen Strukturen (Miller & Cohen, 2001). Zusätzlich ist er wesentliches Ziel des dopaminergen Belohnungssystems des Mittelhirns. Dem PFC werden exekutive Funktionen und kognitive Kontrolle zugeschrieben. Er ist verantwortlich für Auswahl und Anpassung von Verhaltensmustern in unbekanntem Situationen, Priorisierung von Abläufen und zielgerichtetes Handeln (Stuss & Levine, 2002). Der Parietallappen (BA 1, 2, 3, 5, 7, 39, 40 und 43) ist an der Verarbeitung und Steuerung von räumlichen Prozessen beteiligt. Er regelt die visuelle Aufmerksamkeit und Verfolgung von

Bewegungen im Raum. Außerdem wirkt er an Lese- und Rechenvorgängen mit (Culham & Kanwisher, 2001). Der Temporallappen (BA 20, 21, 37, 38, 42) setzt sich aus dem primär auditorischen Cortex (BA 41), dem Wernicke-Sprachzentrum (BA 22) und Teilen des Hippocampus zusammen. Er ist kurzzeitiger Speicher des visuellen Arbeitsgedächtnisses und wichtige Struktur für das Sprachverständnis. Die Korrelation zwischen kognitiven Funktionen und entsprechend aktivierten Hirnarealen wird durch moderne Bildgebung zunehmend verstanden. Aufgrund der Komplexität des neuronalen Netzwerkes sind viele Zusammenhänge jedoch noch nicht begriffen.

1.2.2 Exekutive Funktionen

Die exekutiven Funktionen sind ein Überbegriff, der multiple mentale Prozesse wie das Planen, Organisieren, Koordinieren, Umsetzen und Bewerten von nicht automatisierten Verhaltensweisen einschließt. Diese Mechanismen werden eingesetzt, um zielorientierte Strategien zu entwickeln, unbekannte Probleme zu lösen und das eigene Verhalten an neuartige, veränderte Umweltsituationen anzupassen. Über diese Komponenten können nach Baddeley Informationen im Langzeitgedächtnis gespeichert werden. Er bezeichnet die exekutiven Funktionen als wichtigste Komponente des Arbeitsgedächtnisses (Baddeley, 2003). Die exekutiven Funktionen werden einem Zusammenspiel von verschiedenen präfrontalen (DLPFC, ventrolateraler PFC, frontopolarer Cortex, mittlerer frontaler Cortex, anteriorer cingulärer Cortex) und parietalen (Lobus parietalis inferior, Lobus parietalis superior, tempoparietaler Übergang) Hirnarealen zugeschrieben (Hedden, 2007). Die Fähigkeit bei parallel laufenden Aufgaben den Aufmerksamkeitsfokus trotz Ablenkung auf das Wesentliche zu richten, wird als zentrale Exekutive bezeichnet. Die zentrale Exekutive kann mit sogenannten „Dual-Task-Aufgaben“ gemessen werden. Diese bestehen aus zwei verschiedenen Aufgaben, welche gleichzeitig bearbeitet werden müssen. In der hier vorliegenden Arbeit werden die exekutiven Funktionen mit dem Trail-Making Test B untersucht. Sowohl Arbeitsgedächtnis, als auch exekutive Funktionen nehmen mit dem Alter ab (Kim, Kwon, & Shin, 2013). Dies ist zum Teil durch die altersabhängige präfrontale Atrophie bedingt (Weinstein et al., 2012). Der Verlust der zentralen Exekutive bei gesunden Älteren ähnelt dem von Probanden mit frontalen Läsionen (Hedden & Yoon,

2006; Salthouse, Atkinson, & Berish, 2003). Baddeley et al. konnten zeigen, dass Alzheimer-Patienten insbesondere in Dual-Task Aufgaben deutlich schlechter im Vergleich zu gesunden gleichaltrigen Kontrollprobanden abschnitten. Dies ist auf den progredienten Funktionsverlust des Arbeitsgedächtnisses zurück zu führen (Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie, & Spinnler, 1991). Studien, welche exekutive Funktionen gesunder älterer Probanden gemessen haben, kamen zu dem Ergebnis, dass verminderte exekutive Funktionen zusammen mit Störungen des Arbeitsgedächtnisses Hinweis auf zunehmenden kognitiven Abbau oder Progression zu einer Alzheimer-Demenz sein können (Chen et al., 2000). Da die Probanden der TREND-Studie teilweise Risikofaktoren für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung besitzen, ist es sinnvoll, hier exekutive Funktionen zu messen und eventuelle Verluste zu detektieren. Zusätzlich werden in der vorliegenden Arbeit verschiedene Altersgruppen verglichen, um mögliche Differenzen der exekutiven Funktionen aufzudecken.

1.3 Trail-Making Test

Der Trail-Making Test (TMT) ist ein neuropsychologisches Testverfahren, welches weltweit im klinischen Alltag eingesetzt wird, um kognitive Leistungsdefizite zu erfassen (Reitan, 1992). Der TMT wurde zunächst als Teil des Army Individual Test of Ability zur Testung von allgemeiner Intelligenz 1944 verwendet. In den folgenden Jahren wurde er zur Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen bei Patienten mit erworbenen Hirnschäden eingesetzt (Eson, Yen, & Bourke, 1978). Heute wird der Test bei Erkrankungen wie Alkoholabhängigkeit (Grant, Reed, & Adams, 1987) und Demenz (Tierney, Snow, Reid, Zorzitto, & Fisher, 1987) herangezogen. Die Originalversion des TMT beinhaltet zwei Teile: TMT A und TMT B. Der TMT A besteht aus mit Zahlen von 1-25 bezifferten Kreisen, welche auf einem DIN A4 Blatt verteilt aufgedruckt sind. Diese sollen in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden. Die genauen Instruktionen des in dieser Arbeit verwendeten TMT sind in Kapitel 2.2.2 Paradigma beschrieben. In Teil A können Aussagen zu Verarbeitungsgeschwindigkeit im visuellen und motorischen Bereich getroffen werden (Bowie & Harvey, 2006). Beim TMT B sind die Zahlen 1-13 und die Buchstaben A-L in Kreisen angeordnet. Aufgabe ist, diese abwechselnd zu verbinden, Zahlen dabei in aufsteigender Reihenfolge und

Buchstaben dem Alphabet folgend. Beide Aufgaben sollen mit einem Bleistift so schnell wie möglich bearbeitet werden. Der TMT B misst zusätzliche kognitive Funktionen wie mentale Flexibilität, Leistung des Arbeitsgedächtnisses und geteilte Aufmerksamkeit (Arbuthnott & Frank, 2000; S. F. Crowe, 1998). Teil B ist die anspruchsvollere Bedingung, da die Reihenfolge des Alphabets und die der Ziffern parallel als zwei Listen im Gedächtnis behalten werden müssen. Zudem sind die Abstände zwischen den Kreisen größer und die zu verbindenden Linien sind insgesamt 56 cm länger als in Teil A. Dies führt zu höheren Anforderungen an motorische Schnelligkeit und beschleunigter visueller Suche (Gaudino, Geisler, & Squires, 1995). Die in der Arbeit verwendete modifizierte Version des TMT mit den genauen Instruktionen wird in Kapitel 3.2.2. Paradigma beschrieben.

Gesunde, ältere Probanden schneiden aufgrund herabgesetzter motorischer Fähigkeiten häufig schlecht in neuropsychologischen Tests wie dem TMT ab (Holtzer, Stern, & Rakitin, 2005). Zusätzlich beeinflussen die Faktoren Alter, Bildung und Beruf den TMT (Amodio et al., 2002). Frühe Untersuchungen mit Elektroencephalografie (EEG) haben gezeigt, dass insbesondere der Frontallappen während des TMT aktiviert war (Segalowitz, Unsal, & Dywan, 1992). Auch bei Bearbeitung einer sprachlichen Version des TMT konnten Moll et al. eine Aktivierung des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex, sowie supplementär-motorischer Areale nachweisen (Moll, de Oliveira-Souza, Moll, Bramati, & Andreiuolo, 2002). Diese Hirnareale repräsentieren exekutive Funktionen, insbesondere kognitive Flexibilität. Die Ergebnisse konnten durch die NIRS-Studie von Hagen et al. bestätigt werden: sie fanden bei 16 Probanden eine frontale Aktivierung, wie beispielsweise des dorsolateralen präfrontalen Cortex während der Bearbeitung des TMT A und B (Hagen et al., 2014).

1.4 Nahinfrarotspektroskopie

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist eine nicht-invasive Methode, die im Bereich der kognitiven Neurowissenschaften eingesetzt wird, um Aktivierungen der Großhirnrinde zu messen. Durch Bestimmung der Konzentrationsänderungen von oxygeniertem Hämoglobin (O₂Hb) und desoxygeniertem Hämoglobin (HHb) im Blut kann *in vivo* die cerebrale Perfusion dargestellt werden (Hamaoka, McCully,

Quaresima, Yamamoto, & Chance, 2007). Die NIRS wurde 1977 von Frans Jöbsis entwickelt (Jöbsis, 1977), der das Verfahren an Labortieren testete und anschließend Studien über cerebrale Oxygenierung von kranken Neugeborenen durchführte (Brazy, Lewis, Mitnick, & Jobsis vander Vliet, 1985). Durch Ferrari (Ferrari, Giannini, Sideri, & Zanette, 1985) und Delpy (Wyatt, Cope, Delpy, Wray, & Reynolds, 1986) weiterentwickelt, wird NIRS heute während Operationen oder in der Intensivmedizin genutzt, um die ausreichende Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff zu überprüfen.

Dem Prinzip der NIRS liegen drei Annahmen zugrunde: Erstens ist biologisches Gewebe, wie Muskulatur, Brust und Schädel für nahinfrarotes Licht der Wellenlänge 600-1000 nm transparent. Zweitens können O₂Hb und HHb anhand ihrer unterschiedlichen Absorptionsspektren differenziert werden. Drittens besitzt das Hirngewebe relativ konstante Streueigenschaften. Unter diesen Voraussetzungen wird Licht der Wellenlängen 600-1000 nm in unter der Kalotte liegendes Hirngewebe gestrahlt und die Reflektion mittels Detektoren bestimmt. Aus dem Verhältnis von eingestrahlttem und reflektiertem Licht kann nach dem modifizierten Lambert-Beer-Gesetz die Konzentrationsänderung der Chromophore O₂Hb und HHb bestimmt werden. Diese ergibt Rückschlüsse auf die Hirnaktivierung. Das Lambert-Beer-Gesetz beschreibt das Absorptionsverhalten von Licht, das es beim Durchgang eines Mediums in Abhängigkeit von Konzentration der absorbierenden Substanz, Schichtdicke und Streuung aufweist. Biologische Gewebe, z. B. Haut, Dura Mater oder Hirngewebe besitzen streuende Eigenschaften. Mittels Emitter ausgesendete Photonen werden durch den Aufprall auf Gewebe in ihrer Richtung abgelenkt und vom Detektor nicht erfasst. Diese Streuverluste verhindern es, Absolutwerte der Hämoglobinkonzentrationen zu erheben. Mittels NIRS können lediglich Konzentrationsänderungen zwischen zwei Untersuchungsbedingungen (aktive vs. Kontrollbedingung) bestimmt werden. Der zugrunde liegende Mechanismus, um cerebrale Aktivität sichtbar zu machen, ist die neurovaskuläre Kopplung. Diese beschreibt, dass neuronale Aktivität mit Veränderung der Hirndurchblutung und Unterschieden in der Sauerstoffsättigung einhergeht. Neuronale und gliale Aktivität werden somit nicht direkt erfasst, sondern über gesteigerten Metabolismus und Sauerstoffverbrauch indirekt gemessen. Hirnaktivität geht mit einem gesteigerten cerebralen Blutfluss einher (Fox & Raichle, 1986; Fox, Raichle, Mintun, & Dence,

1988). Nervenzellen, wie Neurone und Astrozyten, benötigen an Hämoglobin gebundenen Sauerstoff und Glucose, um aktiv zu sein. Um den Mehrverbrauch des aktivierten Hirnareals zu decken, steigt die lokale Perfusion an. Diese hämodynamische Veränderung ist das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels von Gliazellen, Arterien/Arteriolen, glatten Muskelzellen und Signalmolekülen, deren Ablauf noch nicht genau erforscht ist (Kleinfeld et al., 2011). Initial sinkt aufgrund des erhöhten Sauerstoffverbrauchs in der aktivierten Hirnregion für kurze Zeit O_2Hb während HHb zunimmt (initial dip). Kompensatorisch steigt danach der lokale Blutfluss, was zu einer temporären Erhöhung des O_2Hb -Angebots und simultaner relativer Abnahme des HHb führt. O_2Hb erreicht das Konzentrationsmaximum 4-5 Sekunden nach Aktivierung. Für HHb werden 6 Sekunden für den gleichen Vorgang gemessen. Nach 10-15 Sekunden haben die Konzentrationen der Chromophore ihren Ausgangswert wieder erreicht (Huppert, Hoge, Diamond, Franceschini, & Boas, 2006). In einer frühen NIRS-Studie aus dem Jahr 1998 konnten Meek et al. die oben beschriebene cerebrale hämodynamische Antwort auslösen, indem sie 10 Kleinkinder im Alter von drei Tagen bis 14 Wochen einem visuellen Stimulus aussetzte (Meek et al., 1998). Auch Herrmann et al. konnten kortikale Aktivierung mit NIRS bei einer Kohorte von 24 Probanden messen, welche Aufgaben zur räumlichen Wahrnehmung lösen mussten (Herrmann, Ehlis, Wagener, Jacob, & Fallgatter, 2005). Die hämodynamische Antwort wird nicht nur durch visuelle, sondern auch durch motorische Aufgaben ausgelöst. Helmich et al. fanden eine bilaterale Aktivierung der primär motorischen und supplementär motorischen Arealen bei 20 Probanden, welche Bewegungsaufgaben mit Flexion/Extension beider Daumen durchführen sollten (Helmich, Rein, Niermann, & Lausberg, 2013). Weitere Studien belegen, dass durch verschiedene kognitive Aufgaben cerebrale hämodynamische Antwort ausgelöst und mit NIRS indirekt gemessen werden kann (Ehlis, Herrmann, Plichta, & Fallgatter, 2007; Heinzl et al., 2013; Richter et al., 2009). In der hier vorliegenden Arbeit wurde der Trail- Making Test (TMT) eingesetzt, um Aussagen über regionale Hirnaktivität zu treffen.

1.5 Fragestellung

Ausgehend von der Erkenntnis, dass funktionelle Nahinfrarotspektroskopie kortikale Aktivität und Differenzen während der Teilaufgaben des TMT messen kann und der TMT ein sensibler Test ist, um kognitive Defizite und verminderte exekutive Funktionen zu erfassen (Bowie & Harvey, 2006; Fujiki et al., 2013), ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Gibt es einen Einfluss des Geschlechts auf die Verhaltensdaten des Trail-Making Test? Unterscheiden sich die Ergebnisse des TMT zwischen den Gruppen Männer und Frauen?
2. Beeinflusst das Alter die Verhaltensdaten des TMT? Gibt es Differenzen zwischen der Gruppe der unter 67-jährigen und der Gruppe der über 67-jährigen?
3. Gibt es Differenzen in den cerebralen Aktivierungsmustern (NIRS) während des TMT zwischen den Altersgruppen?
4. Gibt es Differenzen in den cerebralen Aktivierungsmustern (NIRS) während des TMT zwischen den Geschlechtergruppen?

1.6 Hypothesen

Aus diesem Grund werden folgende Hypothesen untersucht:

1. TMT A und B erfordern höhere Denkleistung als die Kontroll-Aufgabe. Hohe Denkleistung geht mit hoher cerebraler Aktivierung einher. Die cerebrale Aktivität ist während TMT A und B höher als in der Kontroll-Aufgabe.
2. Im Alter lässt die mit dem TMT B gemessene exekutive Funktion nach. Kompensatorisch ist die Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex stärker und insgesamt verbreitert.
3. Mit zunehmendem Alter lässt sich eine Verschiebung von einseitiger cerebraler Aktivierung zu beidseitiger Aktivierung, dem HAROLD-Modell folgend, nachweisen.

4. Hohe Denkleistung erfordert hohe cerebrale Aktivität. Bei hoher Aktivität wird eine bessere Testleistung erzielt. Hohe cerebrale Aktivität korreliert mit guten Verhaltensdaten des TMT.
5. Die Anzahl der in Bildungsinstitutionen verbrachten Jahre geht mit hohen kognitiven Fähigkeiten einher. Der Faktor Bildung hat einen positiven Effekt auf Verhaltensdaten des TMT und gemessener Hirnaktivität.

1.7 Zielsetzung

Zielsetzung der Arbeit war es, Verhaltensdaten und Ausmaß kognitiver Fähigkeiten, einschließlich exekutiver Funktionen bei der TREND-Kohorte mit der NIRS-Methode zu erheben. Die TREND-Kohorte besteht aus älteren Probanden, die zum Teil Risikofaktoren für neurodegenerative Erkrankungen besitzen (z.B. verminderte Riechleistung, depressive Episoden in der Vorgeschichte, REM-Schlaf Störung) und aus diesem Grund besonders gut geeignet sind, um oben genannte Funktionen zu messen. Die vorliegende Arbeit soll nicht zuletzt einen Beitrag zum besseren Verständnis von altersbedingten Prozessen hinsichtlich veränderter Hirnaktivierung und der Entwicklung exekutiver Funktionen leisten.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign TREND

2.1.1 Allgemein

Der Abkürzung TREND steht für **T**übinger Erhebung von **R**isikofaktoren zur **E**rkennung von **N**euro**D**egeneration. Die TREND-Studie der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen und der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen begann 2009. Ca. 1200 Probanden werden seitdem im Abstand von 2 Jahren über einen geplanten Zeitraum von 20 Jahren untersucht. Ziel der Studie ist es, Frühmarker für neurodegenerative Erkrankungen, vor allem Alzheimer-Demenz und Parkinson-Erkrankung, zu entdecken, um die Diagnose der Krankheiten in einem frühen Stadium stellen und somit frühzeitig und besser therapieren zu können. Aufgrund dessen setzt sich die TREND-Kohorte aus Probanden ab dem 50 Lebensjahr („junge Alte“) zusammen, die entweder einen oder mehrere Risikofaktoren für neurodegenerative Erkrankungen, z.B. REM-Schlafstörungen, Hyposmie und Depression besitzen (Berg, 2008). Zusätzlich wird eine Kontrollgruppe untersucht, die keine Risikosymptome zeigt. Die Durchführung der TREND-Studie wurde von der Ethikkommission Tübingen genehmigt und entspricht den Normen der Deklaration von Helsinki.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterien für den Einschluss waren ein Alter von 50-80 Jahren und eine vorhandene Einwilligungsfähigkeit. Ausschlusskriterien waren jede Beeinträchtigung, die den Probanden davon abhält, seine selbstständige Einverständniserklärung abzugeben, andere Erkrankungen, welches dem Studienteilnehmer unmöglich machen, den erforderlichen Aufgaben im Rahmen der Studie nachzukommen oder mit dem Studienarzt zu kommunizieren, konkrete Umzugspläne in eine Region außerhalb von Baden-Württemberg, Einschränkungen in der selbstständigen Lebensführung, die Einnahme von Antipsychotika oder Valproat in den letzten 3 Monaten, Abhängigkeitserkrankungen in der Vorgeschichte, Benzodiazepineinnahme von mehr

als der Äquivalenzdosis zu 1,5 mg Lorazepam/Tag, kognitive Defizite, welche nicht durch die bestehenden Symptome (z.B. Depression) erklärbar sind, Demenz, schwere Hirntraumata, Schlaganfälle und vergleichbare schwere neuronale Erkrankungen oder Schädigungen, schwere psychische Erkrankungen (andere als Depression) wie bipolare Störungen, psychotische Störungen, langjährige Anorexie oder schwere Persönlichkeitsstörungen.

2.1.3 Ablauf der TREND-Untersuchung

Die Messungen der TREND-Kohorte, die in die vorliegende Arbeit einfließen, fanden im Zeitraum von fünf bis sechs Wochen in drei Blöcken in den Semesterferien Frühjahr 2013, Herbst 2013 und Frühjahr 2014 statt. Die Trend-Kohorte bestand zur 2. Follow-up-Untersuchung insgesamt aus 1017 Probanden. In der vorliegenden Arbeit wurden nicht die Daten der gesamten TREND-Kohorte, sondern die in dem Zeitraum Frühjahr 2013 und Herbst 2013 gemessenen Probanden ausgewertet. In diesen beiden Blöcken wurden die Daten von 748 Probanden erhoben. Morgens und mittags startete jeweils eine TREND-Untersuchungsrunde. Pro Untersuchungsrunde nahmen neun Probanden teil, die alle innerhalb von vier Stunden nacheinander neun Teststationen durchliefen, welche ähnlich einem Zirkeltraining angeordnet waren. Die Messdauer jeder Station war auf 25 Minuten angelegt, sodass der Ablauf nicht verzögert wurde.

2.1.4 Neuropsychologische Testverfahren

In der TREND-Studie kam als neuropsychologisches Testverfahren der CERAD-Plus zum Einsatz. CERAD ist das Akronym für Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, welches 1986 vom National Institute on Aging (NIA) etabliert wurde. Die CERAD-Neuropsychologische Testbatterie (CERAD-NP) besteht aus acht Subtests, welche die Bereiche Sprache, Orientierung, Episodisches Gedächtnis sowie Konstruktive Praxis erfassen. Die CERAD-NP wurde von der Memory Klinik Basel durch die phonematische Wortflüssigkeit und den Trail-Making Test zum CERAD-Plus erweitert. Der CERAD-Plus ist eine standardisierte Methode, die im klinischen Alltag in der Diagnostik dementieller Erkrankungen, wie der

Alzheimer-Demenz, eingesetzt wird. Das Testverfahren kann zuverlässig zwischen normwertigem kognitivem Leistungsniveau, leichten kognitiven Beeinträchtigungen und einer Demenzerkrankung differenzieren (Barth, Schonknecht, Pantel, & Schroder, 2005; Welsh, Butters, Hughes, Mohs, & Heyman, 1991; Welsh, Butters, Hughes, Mohs, & Heyman, 1992). Zusätzlich ermöglicht es Aussagen über Schweregrad und Langzeitverlauf einer Demenz sowie zum Therapieerfolg von deren Behandlung (Rossetti, Munro Cullum, Hynan, & Lacritz, 2010).

2.2 NIRS-Messung

2.2.1 Untersuchungsbedingungen

Die Messungen fanden in einem Untersuchungsraum der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Tübingen statt. Eine NIRS-Untersuchung dauerte durchschnittlich 25 Minuten. Dabei saßen die Probanden an einem Schreibtisch mit einem Monitor (siehe Abbildung A im Anhang). Vor der Durchführung des TMT wurde eine fünfminütige Messung des Probanden im Ruhezustand durchgeführt. Dazu sollte der Proband die Augen schließen. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurden die Probanden aufgefordert, während der Messung ruhig sitzen zu bleiben und den Kopf so wenig wie möglich zu bewegen. Da externe Lichtquellen Messergebnisse beeinflussen können, wurde der Untersuchungsraum während der gesamten Messdauer abgedunkelt. Zwei kleine, abgeschirmte Lichtquellen ermöglichten das Bearbeiten der Aufgaben.

2.2.2 Paradigma

Die Durchführung des Trail-Making-Tests (TMT) basierte auf dem Standard der CERAD-Plus Testbatterie. Die Originalversion wird in Kapitel 1.3 Trail-Making Test beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde eine modifizierte Version des TMT verwendet, die aus den Teilen TMT A und TMT B, sowie einem zusätzlichem TMT C zusammengesetzt war. Der TMT C bestand wie der TMT A und TMT B aus 25 Kreisen, die durch eine gestrichelte Linie miteinander verbunden waren. Der Proband sollte die

gestrichelte Linie so zügig wie möglich nachfahren und die Kreise, ohne den Bleistift abzusetzen, miteinander verbinden. Hier wurde die motorische Schnelligkeit der Testpersonen geprüft. Der TMT C wurde zudem als Kontrolltest eingeführt, um nachzuweisen, dass während der Bearbeitung von TMT A und TMT B im Gegensatz zum TMT C wirklich zerebrale Hirnaktivität und nicht oberflächliche Kopfhautdurchblutung gemessen wurde. Die modifizierte Version bestand aus zwei Wiederholungen dieser drei Teilkonditionen (Hagen et al., 2014). Die Reihenfolge der Testteile TMT A-B-C-A-B-C-A-B-C war dabei für jeden Proband gleich. Der TMT wurde auf kopierten DIN A4 Vorlageblättern mit einem Bleistift bearbeitet. Die Teilnehmer wurden instruiert, die einzelnen Aufgaben so schnell wie möglich zu bearbeiten, ohne den Stift abzusetzen (siehe Abbildung C im Anhang).

Die jeweils ersten Durchläufe des TMT A und TMT B entsprachen der Norm der CERAD-Plus Neurologischen Testbatterie. Zuerst wurden die Probanden über die Durchführung des TMT A informiert. Der Proband sollte daraufhin eine verkürzte Übungsversion des TMT A, anschließend den TMT A bearbeiten. Die Zeit bis zur Fertigstellung der Aufgabe wurde gestoppt. Anschließend folgte eine 30-sekündige Pause, in der der Proband ruhig sitzen bleiben sollte. Nach Instruktion zur Bearbeitung des TMT B musste der Proband eine verkürzte Übungsversion des TMT B erledigen, dann den TMT B bearbeiten, wobei erneut die Bearbeitungszeit gestoppt und dokumentiert wurde. Nach weiteren 30 Sekunden Pause sollte der Proband nach kurzer Instruktion den TMT C ausführen. Es folgten zwei Wiederholungen der Testteile in der gleichen Reihenfolge. Für die Bearbeitung des TMT A, TMT B und TMT C der ersten und zweiten Wiederholung hatte der Proband jeweils 30 Sekunden Zeit. Hatte die Testperson den Testteil in der vorgegebenen Zeit erledigt, drehte der Versuchsleiter das Aufgabenblatt um und instruierte den Probanden, in der folgenden Pause ruhig sitzen zu bleiben. Anderenfalls wurde das Blatt nach 30 Sekunden entwendet und der Test unvollständig beendet. Falls die Testperson einen Fehler machte, wurde sie sofort darauf hingewiesen. Vom Probanden sofort erkannte und korrigierte Fehler wurden nicht als solche gezählt. Die Anzahl der in 30 Sekunden gezeichneten Verbindungen und eventuelle Fehler der Teilkonditionen des TMT A, TMT B und TMT C wurden gezählt und dokumentiert.

2.3 Datenanalyse

Die Erfassung und Vorverarbeitung der Messdaten erfolgte mit der Software des ETG-4000. Die Daten wurden mit dem Softwareprogramm MATLAB® R2009b (MathWorks Inc., Natick, USA) ausgewertet.

Insgesamt wurden 748 Probanden gemessen. Für 38 Kanäle (24 frontotemporal und 14 parietal) wurde die durchschnittliche Konzentration des Chromophor O₂Hb der einzelnen Kanäle ermittelt (siehe Tabelle 1). Die Datensätze wurden im 30 Sekunden Blockdesign erhoben. Beginnend wurde eine 10 Sekunden Baselinephase gemessen. Die Datensätze wurden für jede Phase, sowohl der Resting State als auch der TMT Intervalle in Bezug auf die unterschiedlichen Reizmodalitäten gemittelt (siehe Abbildung B im Anhang). Um Baseline Drifts zu eliminieren, wurde eine Baselinekorrektur der Daten durchgeführt. Dabei wurde die Aktivierung während der Baselinemessung von der Aktivierung während der Aufgaben subtrahiert. Die Qualität des erhobenen Datensatzes einer Testperson wurde am Bildschirm beurteilt. Kanäle, die zu starke Abweichung aufgrund von Kopfbewegungen, Bewegung der fiberoptischen Kabel oder Kanalausfälle aufwiesen, wurden durch umliegende Kanäle interpoliert. Um die exakte räumliche Orientierung der NIRS Kanäle auf das Gehirn zu plotten, wurde abschließend eine Neuronavigation durchgeführt. Die Zuordnung der Kanäle der Probesets auf die Brodmann Areale zeigt Tabelle 1. Insgesamt kamen vier Probesets A, B, C, D zum Einsatz, wobei Probeset A rechts frontal, Probeset B links frontal, Probeset C rechts parietal und Probeset D links parietal positioniert waren (siehe Abbildung 2).

Tabelle 1 NIRS-Kanäle und die dazugehörigen Brodmann Areale (mit Neuronavigation an einer Person mit MRT Daten erhoben)

Brodmann Areal	Areal	Probeset A Kanäle	Probeset B Kanäle
9, 46	Dorsolateraler präfrontaler Cortex	3, 6, 7, 8, 9, 11	5, 7, 8, 9, 10, 12
45	Pars triangularis (Broca-Areal)	4, 5	3, 4, 6
44	Pars opercularis (Broca-Areal)	2	
10	Frontopolares Areal	10, 12	11
6	Prä- und supplementär-motorische Rinde	1	1, 2

Brodmann Areal	Areal	Probeset C Kanäle	Probeset D Kanäle
7	Somatosensorischer Assoziations Cortex	5	5, 7
19, V3	Extrastriärer visueller Assoziationskortex	1	6
40	Supramarginaler Gyrus (Wernicke-Areal)	6, 7	
39	Angulärer Gyrus (Wernicke-Areal)	2, 4	1, 4, 2
37	Gyrus fusiformis	3	3

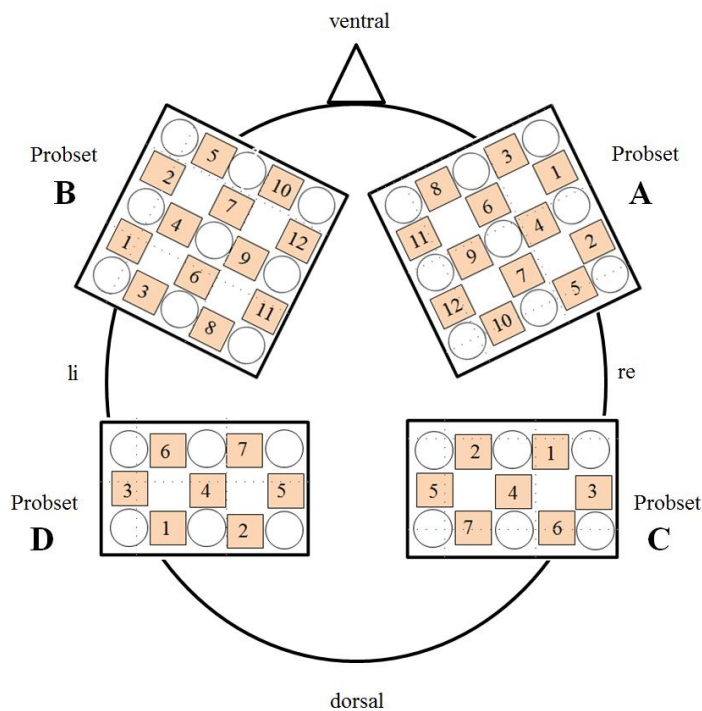


Abbildung 2 Schema der Haube zur Optodenanordnung des 38-Kanal-NIRS mit Probesets A-D

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung von den NIRS-Daten erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows (Version 21; SPSS Inc., USA). Zunächst wurden Mittelwerte sowie Standardabweichung der Verhaltensdaten aller Probanden, sowie für die Untergruppen Geschlecht und Alter, mit Hilfe deskriptiver Statistik ermittelt. Anschließend wurden die Verhaltensdaten im Zwischengruppenvergleich betrachtet und zweiseitige t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse galten als statistisch signifikant, wenn der p-Wert $< 0,05$ war. In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Werte des oxygenierten Hämoglobin betrachtet, da O_2Hb der sensitivste Parameter ist, um kortikale Aktivität mit NIRS zu messen (Hoshi, Kobayashi, & Tamura, 2001). Um vermutete Zusammenhänge zwischen kortikaler Aktivität und den Teilkonditionen des TMT zu untersuchen, wurde jeder einzelne NIRS-Kanal für O_2Hb mit dem t-Test gegen die restlichen Kanäle gemittelt und mit der Bonferroni-Methode korrigiert. Aufgrund der großen Stichprobe ($N = 748$) ergaben sich sehr hohe bzw. niedrige t-Werte, weswegen die aus den t-Werten errechneten Effektstärken herangezogen wurden, um Aussagen über die vorliegenden Fragestellungen zu treffen. Alle folgenden Ergebnisse und Hirnkartierungen basieren auf signifikanten Effektstärken. Für die Effektstärken gelten die Werte unter 0,3 als klein, zwischen 0,3 und 0,5 als mittel und über 0,5 als groß (Hinkle, Wiersma, & Jurs, 2003). Die NIRS-Kontraste der Hämoglobindifferenzen des TMT A, B und C, die Vergleiche der TMT B vs. A, C vs. A und B vs. C, sowie die Zwischengruppenvergleiche wurden mit t-Tests analysiert. Um den Zusammenhang zwischen Alter und kortikaler Aktivierung zu ermitteln, wurde der Medianwert des Alters der gemessenen Testpersonen erhoben (Median = 67 Jahre). Anhand des Medianwertes wurde die Population in zwei Hälften aufgeteilt. Es entstand eine junge Gruppe (JG) mit Probanden unter 67 Jahren und eine alte Gruppe (AG) mit Probanden über 67 Jahre. Probanden, welche genau 67 Jahre alt waren, wurden aus der Wertung genommen. Für die Zwischengruppenvergleiche Verhaltensdaten und Alter sowie Verhaltensdaten und Geschlecht wurden anschließend ANOVAs gerechnet. Da die Daten für Alter, Geschlecht und die Verhaltensdaten nicht normalverteilt waren, wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet, um den Zusammenhang der Anzahl an Bildungsjahren, der O_2Hb Amplitude und den Verhaltensdaten des TMT zu

ermitteln. Der Spearman-Korrelationskoeffizient wurde außerdem genutzt, um Alter bzw. Geschlecht mit der O₂Hb Amplitude zu vergleichen.

3 Ergebnisse

3.1 Demographie

Insgesamt wurden 748 Probanden gemessen, wobei die Geschlechterverteilung mit 378 Frauen und 370 Männer fast paritätisch war. Das mittlere Alter der Gesamtkohorte betrug 66 Jahre (J) ($\pm 14,5$). Das mittlere Alter der Frauen betrug 65,5 J ($\pm 6,7$), das mittlere Alter der Männer 67,9 J ($\pm 6,6$).

Die mittlere Anzahl der Jahre, die in Bildungsinstitutionen verbracht wurden, betrug 14,5 J ($\pm 2,6$). Die Anzahl der Jahre, die in den Bildungsinstitutionen verbracht wurden, war bei der AG (> 67 J) im Vergleich zur JG (< 67 J) nicht signifikant. Männer verbrachten im Schnitt 14,8 J ($\pm 2,5$) in Bildungsinstitutionen, Frauen etwas weniger mit 14,2 J ($\pm 2,7$). Die Anzahl und Mittelwerte der genannten Gruppen für Alter und Ausbildung zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2

Überblick Gruppen: Anzahl, Mittleres Alter und mittlere Ausbildungszeit (Jahren) der Gesamtgruppe, Männer, Frauen, Junge Gruppe (<67 Jahre), Alte Gruppe (>67 Jahre)

	Gesamt	Männer	Frauen	<67 Jahre	>67 Jahre
n	748	370	378	389	359
Alter (J)	66,7 \pm 6,7	67,9 \pm 6,6	65,5 \pm 6,7		
Ausbildung ^a (J)	14,5 \pm 2,6	14,8 \pm 2,5	14,2 \pm 2,7	14,5 \pm 2,6	14,4 \pm 2,7

^a Anzahl der Jahre, die in Bildungsinstitutionen verbracht wurde

Für die Gesamtkohorte und die einzelnen Gruppen wurde im Folgenden erstens die Zeit, welche für die Bearbeitung des TMT benötigt wurde und zweitens der Durchschnitt der Anzahl an gezeichneten Verbindungen der zwei Durchläufe des TMT betrachtet.

3.1.1 TMT A

Die Bearbeitungszeit des Gesamtkollektiv des TMT A betrug im Mittel 36,6 Sekunden (s) ($\pm 11,6$), (Range 95 s, Minimum 15 s, Maximum 110 s). Im Vergleich der Altersgruppen (JG und AG) zeigten sich signifikante Unterschiede in der TMT A-Bearbeitungszeit ($t = -8,561$, $df = 746$, $p < 0,001$). Hier betrug der Mittelwert der JG 33,3 s ($\pm 9,9$), während die AG im Durchschnitt 40,2 s ($\pm 12,2$) benötigten. Die JG war demnach in der Bearbeitung des TMT A im Schnitt sieben s schneller als die AG. Die Cohens d Effektstärke für die zwei Altersgruppen für die Bearbeitungszeit des TMT A ergab einen Wert von $d = 0,623$, was einem großen Effekt entspricht. Signifikante Unterschiede gab es in der Anzahl der gezeichneten Verbindungen (Vb) ($t = 8,071$, $df = 746$, $p < 0,001$). Für die JG betrug diese 22,1 Vb ($\pm 3,4$), während bei der AG nur 19,7 Vb ($\pm 4,6$) gezählt werden konnten. Dies entspricht einer Effektstärke von $d = 0,589$, was ebenfalls einem starken Effekt gleich kommt. Die JG zeichnete in 30 s ca. zwei Verbindungen mehr als die AG. Beim Vergleich der Geschlechter zeigte sich, dass Frauen tendenziell in den Verhaltensdaten des TMT A besser als Männer abschnitten, die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Männer benötigten 37,5 s ($\pm 11,7$) für die Bearbeitung des TMT A, Frauen 35,8 s ($\pm 11,5$). Männer zeichneten 20,8 Vb ($\pm 4,3$), Frauen 21,1 Vb ($\pm 4,1$). Für die hier genannten Werte der Verhaltensdaten TMT A der einzelnen Gruppen siehe Tabelle 3.

Tabelle 3

Verhaltensdaten des TMT A der Gesamtgruppe, Männer, Frauen, Junge Gruppe (<67 Jahre) und Alte Gruppe (>67 Jahre)

	TMT A - Zeit (s)	TMT A - Anzahl ^a
Total (n=748)	36,6 ($\pm 11,6$)	21 ($\pm 4,2$)
Männer (n=370)	37,5 ($\pm 11,7$)	20,8 ($\pm 4,3$)
Frauen (n=378)	35,8 ($\pm 11,5$)	21,1 ($\pm 4,1$)
<67 Jahre (n=389)	33,3 ($\pm 9,9$)*	22,1 ($\pm 3,4$)*
>67 Jahre (n=359)	40,2 ($\pm 12,2$)*	19,7 ($\pm 4,6$)*

* statistisch signifikanter Unterschied $p < 0,05$

^a Mittlere Verbindungsanzahl TMT A₁ und TMT A₂

3.1.2 TMT B

Die Bearbeitungszeit des Gesamtkollektivs des TMT B betrug im Mittel 85,9 Sekunden ($\pm 38,0$), (Range: 275 s, Minimum: 25 s, Maximum: 300 s). Die Verbindungsanzahl des

TMT B betrug im Mittel 10,7 Vb ($\pm 3,8$), (Range 23, Minimum 1, Maximum 24). Für die zwei Altersgruppen wurden signifikante Unterschiede in der TMT B Zeit gefunden ($t = - 8,350$, $df = 745$, $p < 0,001$). Die JG benötigten 75,2 s ($\pm 33,3$), die AG 97,5 s ($\pm 39,4$), was einer großen Effektstärke von $d = 0,609$ entspricht. Die AG benötigte im Schnitt 22 s länger für die Bearbeitung des TMT B. Zusätzlich konnten im Altersgruppenvergleich signifikante Unterschiede für die TMT-B-Verbindungsanzahl errechnet werden ($t = 7,639$, $df = 745$, $p < 0,001$). Die Anzahl betrug bei der JG 11,7 Vb ($\pm 3,8$) und für die AG nur 9,7 Vb ($\pm 3,5$), was einem großen Effekt von $d = 0,561$ entspricht. Die JG zeichnete innerhalb 30 s im Schnitt zwei Verbindungen mehr als die AG. Zwischen den Geschlechtergruppen wurde für die Verhaltensdaten TMT B kein signifikanter Unterschied gefunden. Männer benötigten im Schnitt 86,8 s ($\pm 36,8$), Frauen 85,0 s ($\pm 39,2$) ($t = 0,633$, $df = 745$, $p = 0,527$). Männer zeichneten 10,3 Vb ($\pm 3,6$), Frauen 11,1 Vb ($\pm 4,0$) ($t = -2,770$, $df = 745$, $p = 0,006$). Für die hier genannten Werte der Verhaltensdaten TMT B der einzelnen Gruppen siehe Tabelle 4.

Tabelle 4

Verhaltensdaten des TMT B der Gesamtgruppe, Männer, Frauen, Junge Gruppe und Alte Gruppe

	TMT B - Zeit (s)	TMT B - Anzahl ^a
Total (n=748)	85,9 ($\pm 38,0$)	10,7 ($\pm 3,8$)
Männer (n=370)	86,8 ($\pm 36,9$)	10,3 ($\pm 3,6$)
Frauen (n=378)	85,0 ($\pm 39,2$)	11,1 ($\pm 4,0$)
<67 Jahre (n=389)	75,2 ($\pm 33,3$)*	11,7 ($\pm 3,8$)*
>67 Jahre (n=359)	97,5 ($\pm 39,4$)*	9,7 ($\pm 3,5$)*

* statistisch signifikanter Unterschied $p < 0,05$

^a Mittlere Verbindungsanzahl TMT B₁ und TMT B₂

Korrelation Verhaltensdaten und Alter

Die mit der Spearman-Methode durchgeführte Korrelation von Alter und Verhaltensdaten des TMT B lieferte folgende Ergebnisse: Je älter der Proband war, desto länger benötigte er für die Bearbeitung des TMT B ($\rho = 0,39$, $p < 0,01$) und desto geringer war die Anzahl der gezeichneten Verbindungen ($\rho = - 0,35$, $p < 0,01$), wobei der Wert $\rho = 0,4$ eine geringe Korrelation bedeutet. Zusätzlich zeigte sich eine sehr geringe positive Korrelation zwischen Alter und der Fehlverbindungen während des TMT B ($\rho = 0,15$, $p < 0,01$). Je älter der Proband, desto mehr Fehler wurden gemacht.

Die Korrelationswerte zwischen Alter und Verhaltensdaten des TMT B werden in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5

Spearman Korrelation von Alter und Verhaltensdaten des TMT B (TMT B- Zeit, TMT B-Anzahl und TMT B-Fehler)

Spearman	Alter (Sign.)	TMT B- Zeit (Sign.)	TMT B- Anzahl (Sign.)	TMT B- Fehler (Sign.)
Alter		0,39** (0,000)	-0,35* (0,000)	0,15** (0,000)
TMT B- Zeit	0,39** (0,000)		-0,67** (0,000)	0,44** (0,000)
TMT B- Anzahl	-0,35** (0,000)	-0,67** (0,000)		-0,24** (0,000)
TMT B- Fehler	0,15** (0,000)	0,44** (0,000)	-0,24** (0,000)	

* die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig)

** die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)

Korrelation Verhaltensdaten und Bildungsjahre

Spearman Korrelationen zwischen der Anzahl der Bildungsjahre und den Verhaltensdaten des TMT zeigten keine signifikante Korrelation für den TMT A. Signifikante Werte wurden ausschließlich für den Zusammenhang zwischen Bildungsjahren und dem TMT B gefunden. Es gab eine signifikante negative Korrelation ($p < 0,05$) zwischen der Anzahl der Bildungsjahre und der TMT B-Zeit ($\rho = -0,09$). Eine stark signifikante positive Korrelation ($p < 0,01$) wurde zwischen den Ausbildungsjahren und der während des TMT B gezeichneten Anzahl der Linien gefunden ($\rho = 0,10$). Für die TMT B-Fehler konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Anzahl der Bildungsjahre gefunden werden. Tabelle 6 zeigt die hier genannten Werte.

Tabelle 6:

Spearman Korrelation von Ausbildungsjahren und Verhaltensdaten des TMT B (TMT B- Zeit, TMT B-Anzahl)

Spearman	Ausbildung (J)	TMT B - Zeit	TMT B - Anzahl
Ausbildung (J)		-0,09*	0,10**
TMT B - Zeit	-0,09*		0,000
TMT B - Anzahl	0,10**	0,000	

* die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig)

** die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)

3.2 Nahinfrarotspektroskopie

Im Folgenden werden die mit NIRS gemessenen Ergebnisse der gesamten Probandengruppe dargestellt. Die Hirnaktivität während der Kontrollaufgabe (TMT C) wird von der Hirnaktivität während TMT A (TMT C vs. A) und B (TMT B vs. C) subtrahiert und die Mehraktivierung der verschiedenen Hirnareale während des TMT A und TMT B beschrieben. Zusätzlich wird der Kontrast der Hirnaktivierung TMT B vs. TMT A (TMT B vs. A) dargestellt. Im Folgenden werden die Brodmann-Areale (BA) mit den zugehörigen Ziffern benannt (siehe Tabelle 1) und signifikante Effektstärken mit $p < 0,001$ der kortikalen Hirnaktivierungsmuster berichtet. In den kommenden Abbildungen wurde die Anzeige der Farbskala zudem ab einem Cohens d von 0,25 gewählt, um mittelgroße bis große Effektstärken visuell darzustellen.

3.2.1 TMT A

In der Gesamtgruppe konnte frontal während der Bearbeitung des TMT A ein verteiltes Aktivierungsmuster gemessen werden. Die stärkste Aktivierung wiesen die beiden Broca-Areale BA 44 (A2: $d = 0,456$, $p < 0,001$) und BA 45 (A4: $d = 0,387$, $p < 0,001$ und A5: $d = 0,470$, $p < 0,001$; B6: $d = 0,515$, $p < 0,001$) auf, wobei der Effekt $d = 0,4$ ein mittelgroßer Effekt ist. BA 10 (A10: $d = 0,367$, $p < 0,001$), BA 9, 46 (A3: $d = 0,205$, $p < 0,001$; A6: $d = 0,256$, $p < 0,001$; A7: $d = 0,434$, $p < 0,001$; B8: $d = 0,460$, $p < 0,001$ und B9: $d = 0,491$, $p < 0,001$) und BA 6 (B1: $d = 0,462$, $p < 0,001$) wurden ebenfalls aktiviert. Parietal wurde in der Gesamtgruppe während des TMT A das BA 39 (C4: $d = 0,116$, $p < 0,001$; D1: $d = 0,291$, $p < 0,001$; D2: $d = 0,276$, $p < 0,001$), BA 7 (C5: $d = 0,242$, $p < 0,001$) und BA 40 (C6: $d = 0,276$, $p < 0,001$ und C7: $d = 0,284$, $p < 0,001$), sowie temporal der Gyrus fusiformis (GF) (C3: $d = 0,314$, $p < 0,001$) aktiviert. Linksparietal wurde außerdem BA 19, V3 (D6: $d = 0,264$, $p < 0,001$) aktiviert. Für die p -Werte und Effektstärken der einzelnen Kanäle siehe auch Tabelle 14 im Anhang. Die hier beschriebenen Effektstärken und Aktivierungsmuster zeigt Abbildung 3.

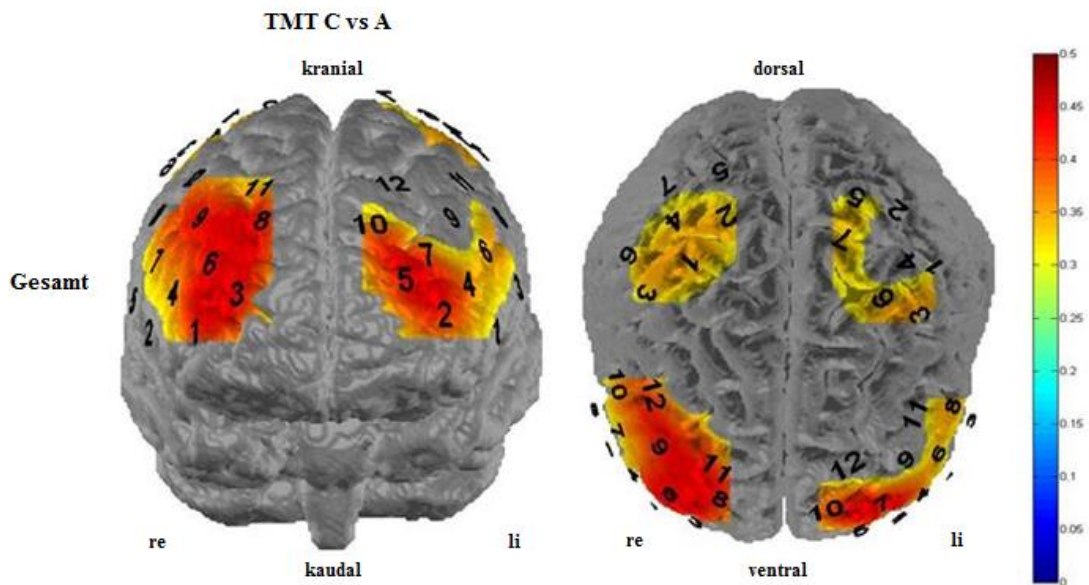


Abbildung 3: Effektstärken (Skala $d = 0 - 0,5$, Signifikanz farblich angezeigt ab einer Signifikanz $d = 0,25$) der Amplitude (O_2Hb) der Gesamtgruppe für den Vergleich TMT C vs. A auf den Cortex projiziert. Links Frontalansicht, rechts Transversalansicht.

3.2.2 TMT B

Während der Bearbeitung des TMT B konnte für die Gesamtgruppe ein verteiltes frontales Aktivierungsmuster mit mittleren Effektstärken im BA 10 (A10: $d = 0,266$, $p < 0,001$ und B11: $d = 0,289$, $p < 0,001$), BA 44 (A2: $d = 0,347$, $p < 0,001$), BA 45 (A4: $d = 0,232$, $p < 0,001$, A5: $d = 0,306$, $p < 0,001$), BA 9, 46 (A3: $d = 0,168$, $p < 0,001$; A6: $d = 0,211$, $p < 0,001$; A7: $d = 0,283$, $p < 0,001$; A8: $d = 0,232$, $p < 0,001$; A9: $d = 0,102$, $p = 0,006$; B8: $d = 0,342$, $p < 0,001$; B7: $d = 0,249$, $p < 0,001$; B9: $d = 0,335$, $p < 0,001$; B10: $d = 0,289$, $p < 0,001$), BA 6 (A1: $d = 0,155$, $p < 0,001$, B1: $d = 0,307$, $p < 0,001$) beobachtet werden. Temporal zeigt sich für die Gesamtgruppe bei Bearbeitung des TMT B lediglich ein kleines aktiviertes Areal mit der höchsten Effektstärke im GF (C3: $d = 0,154$, $p < 0,001$). Für die p-Werte und Effektstärken der einzelnen Kanäle siehe auch Tabelle 14 im Anhang; die hier beschriebenen Effektstärken und Aktivierungsmuster zeigt Abbildung 4.

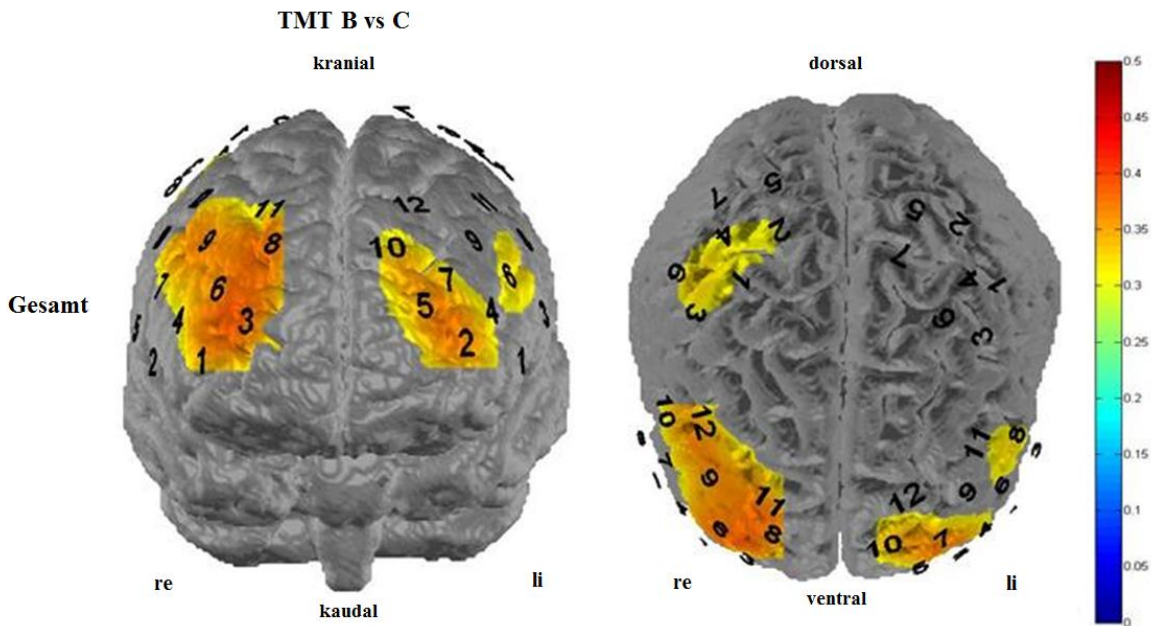


Abbildung 4: Effektstärken (Skala $d = 0 - 0,5$, Signifikanz farblich angezeigt ab einer Signifikanz $d = 0,25$) der Amplitude (O_2Hb) der Gesamtgruppe für den Vergleich TMT B vs. C auf den Cortex projiziert. Links Frontalansicht, rechts Transversalansicht.

3.2.3 Kontrast TMT A /TMT B

In der Differenz TMT B vs. TMT A konnten nur minimale Effektstärken einzelner Kanäle gemessen werden (A4, A5, A7, B1, C1-7, D1, D2, D4, D6) (siehe Tabelle 14 im Anhang). Die größte Effektstärke konnte im BA 40 (C6: $d = 0,178$, $p < 0,001$) gemessen werden. In den Ergebnissen konnten somit lediglich kleine Effektstärken und somit kleine Differenzen zwischen den Aktivierungsmustern zwischen TMT A und B der Gesamtgruppe gefunden werden.

Überblick Gesamtgruppe

Im Überblick der Gesamtgruppe zeigte sich insbesondere eine frontale Aktivierung während der Bearbeitung des TMT A und TMT B. Die Aktivierungsmuster während TMT A und B waren nahezu identisch. Die Effektstärken der signifikanten Kanäle waren im TMT B minimal geringer als die des TMT A. Während des TMT A wurde die stärkste Aktivierung in Teilen des BA 45 (A5: $d = 0,533$, $p < 0,001$; B3: $d = 0,592$, $p < 0,001$), BA 9, 46 (A7: $d = 0,502$, $p < 0,001$; B6: $d = 0,659$, $p < 0,001$; B9: $d = 0,557$, $p < 0,001$) und BA 6 (B1: $d = 0,508$, $p < 0,001$) gemessen. Parietal konnte die stärkste Aktivierung in BA 40 (C6: $d = 0,554$, $p < 0,001$ und C7: $d = 0,542$, $p < 0,001$) und BA 7 (C5: $d = 0,532$, $p < 0,001$) gemessen werden. Während der Kontrollaufgabe TMT C zeigte sich frontal keine Aktivierung. Parietal konnte eine mittlere Effektstärke für das BA 40 (C6: $d = 0,554$, $p < 0,001$; C7: $d = 0,542$, $p < 0,001$) und BA 7 (C5: $d = 0,532$, $p < 0,001$), eine geringe Effektstärke für Teile des BA 39 (C4: $d = 0,244$, $p < 0,001$) gemessen werden. Temporal zeigte sich eine mittlere Effektstärke für den GF (C3: $d = 0,507$, $p < 0,001$). Die hier beschriebenen Effektstärken und Aktivierungsmuster zeigt Abbildung 5. Für alle p-Werte und Effektstärken siehe Tabelle 7 im Anhang.

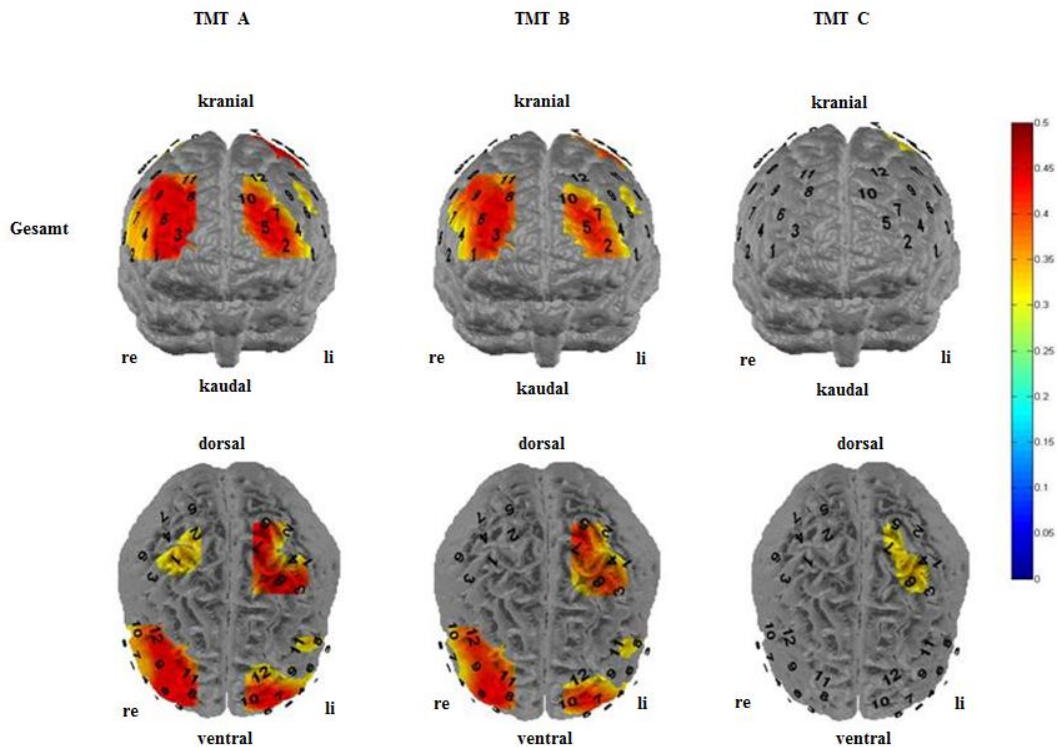


Abbildung 5: Effektstärken (Skala $d = 0 - 0,5$, Signifikanz farblich angezeigt ab einer Signifikanz $d = 0,25$) der Amplitude (O_2Hb) in der Gesamtgruppe für TMT A, TMT B und TMT C (Kontrolle) auf den Cortex projiziert. Oben Frontalansicht, unten Transversalansicht.

3.2.4 Einzelgruppenbetrachtung

Frauen

Während der Bearbeitung des TMT A konnte bei den Frauen linksfrontal eine mittelstarke Aktivierung des BA 10 (A10: $d = 0,270$, $p < 0,001$), BA 44, 45 (A2: $d = 0,335$, $p < 0,001$; A5: $d = 0,356$, $p < 0,001$) und BA 9, 46 (A7: $d = 0,345$, $p < 0,001$) gemessen werden. In der gesamten rechtsfrontalen Hemisphäre konnten mittlere bis starke Effektstärken gemessen werden. Das BA 45 (B3: $d = 0,519$, $p < 0,001$; B6: $d = 0,599$, $p < 0,001$), sowie der BA 9, 46 (B9: $d = 0,501$, $p < 0,001$) und der BA 6 (B1: $d = 0,471$, $p < 0,001$) zeigten die stärkste Hirnaktivierung. Insbesondere linksparietal konnte ein Aktivierungsmuster im BA 7 (C5: $d = 0,508$, $p < 0,001$) und BA 40 (C6: $d = 0,512$, $p < 0,001$ und C7: $d = 0,585$, $p < 0,001$) nachgewiesen werden.

Temporal zeigte sich eine Aktivierung des GF (C3: $d = 0,340$, $p < 0,001$). Rechtsparietal wurden lediglich zwei Kanäle, die das BA 39 repräsentieren, signifikant (D1: $d = 0,271$, $p < 0,001$ und D2: $d = 0,245$, $p < 0,001$). Während der Bearbeitung des TMT B konnten bei den Frauen ähnliche Hirnaktivierungsmuster wie bei dem zuvor durchgeführten TMT A beobachtet werden. Eine insgesamt schwächere Aktivierung des linksfrontalen BA 44 (A2: $d = 0,338$, $p < 0,001$), BA 45 (A5: $d = 0,239$, $p < 0,001$) und BA 9, 46 (A7: $d = 0,232$, $p < 0,001$ und A8: $d = 0,255$, $p < 0,001$) wurde gefunden. Rechtsfrontal konnte ebenfalls eine schwache Aktivierung mit den höchsten Effektstärken in den Hirnregionen BA 44 (B3: $d = 0,363$, $p < 0,001$ und B6: $d = 0,396$, $p < 0,001$), BA 9, 46 (B9: $d = 0,367$, $p < 0,001$) gemessen werden. Während der Kontrollaufgabe konnte lediglich für einzelne Areale, wie das rechtsfrontale BA 6 (B1: $d = 0,213$, $p < 0,001$) und das linksparietale BA 40 (C6: $d = 0,235$, $p < 0,001$ und C7: $d = 0,260$, $p < 0,001$) eine schwache Aktivierung nachgewiesen werden. Die hier beschriebenen Effektstärken und Aktivierungsmuster zeigt Abbildung 6. Für alle p -Werte und Effektstärken siehe Tabelle 8 im Anhang.

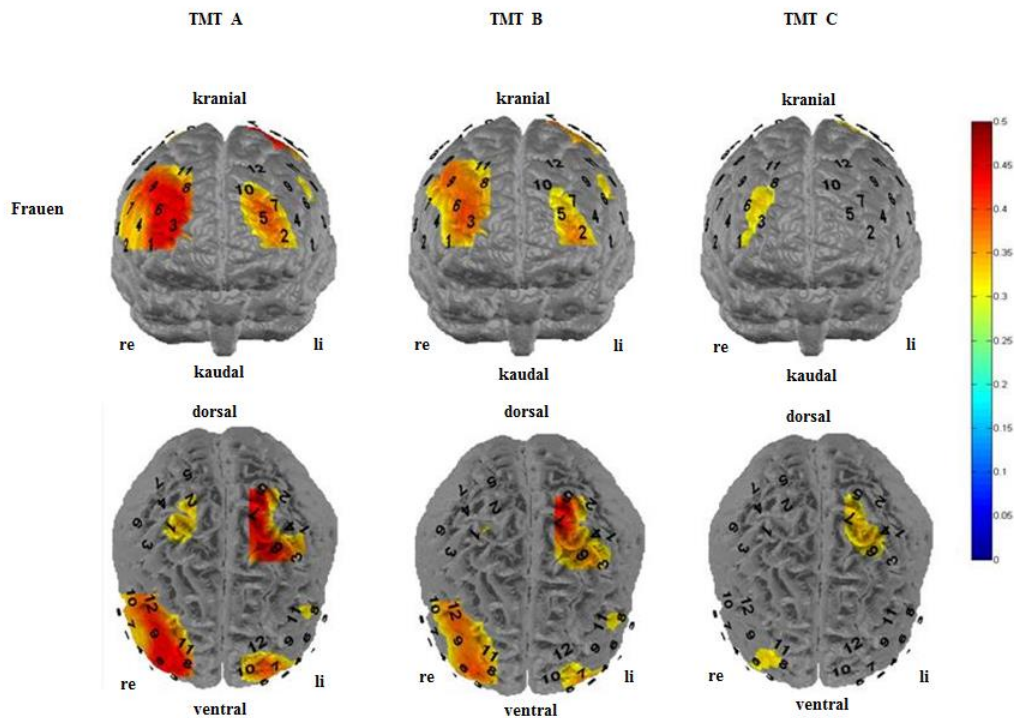


Abbildung 6: Effektstärken (Skala $d = 0 - 0,5$, Signifikanz farblich angezeigt ab einer Signifikanz $d = 0,25$) der Amplitude (O_2Hb) der Frauen für TMT A, TMT B und TMT C (Kontrolle) auf den Cortex projiziert. Oben Frontalansicht, unten Transversalansicht.

Männer

Bei der Gruppe der Männer konnte eine starke frontale Aktivierung in beiden Hemisphären sowohl während der Bearbeitung von TMT A, als auch TMT B nachgewiesen werden. Während des TMT A konnte die höchste Aktivierung linksfrontal im BA 45 (A5: $d = 0,740$, $p < 0,001$), im BA 44 (A2: $d = 0,658$, $p < 0,001$), im BA 9, 46 (A7: $d = 0,656$, $p < 0,001$) und BA 10 (A10: $d = 0,607$, $p < 0,001$) gemessen werden. Rechtsfrontal wurde der BA 45 (B6: $d = 0,725$, $p < 0,001$; B3: $d = 0,667$, $p < 0,001$) und der BA 9, 46 (B9: $d = 0,613$, $p < 0,001$) besonders stark aktiviert. Insbesondere linkstemporal konnte eine starke Aktivierung im GF (C3: $d = 0,714$, $p < 0,001$), sowie linksparietal im BA 39 (C4: $d = 0,689$, $p < 0,001$), BA 40 (C6: $d = 0,603$, $p < 0,001$) gemessen werden. Rechtsparietal konnte lediglich eine

schwache Aktivierung im BA 19, V3 (D6: $d = 0,288$, $p < 0,001$) und im BA 39 (D1: $d = 0,295$, $p < 0,001$; D2: $d = 0,244$, $p < 0,001$; D4: $d = 0,232$, $p < 0,001$) gemessen werden. Während des TMT B konnten nahezu identische Aktivierungsmuster festgestellt werden. Es gab minimale Effektstärkenunterschiede der einzelnen Kanäle zwischen TMT A und B. Während der Kontrollaufgabe zeigte die Gruppe der Männer lediglich eine schwache Aktivierung linksparietal in Teilen des BA 39 (C4: $d = 0,272$, $p < 0,001$), BA 40 (C6: $d = 0,253$, $p < 0,001$) und BA 7 (C5: $d = 0,216$, $p < 0,001$), linkstemporal im GF (C3: $d = 0,267$, $p < 0,001$). Die hier beschriebenen Effektstärken und Aktivierungsmuster zeigt Abbildung 7. Alle p-Werte und Effektstärken sind in Tabelle 9 im Anhang dargestellt. Der Geschlechtervergleich, die Einzelbetrachtung der Altersgruppen, sowie die Kontraste der Altersgruppen werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

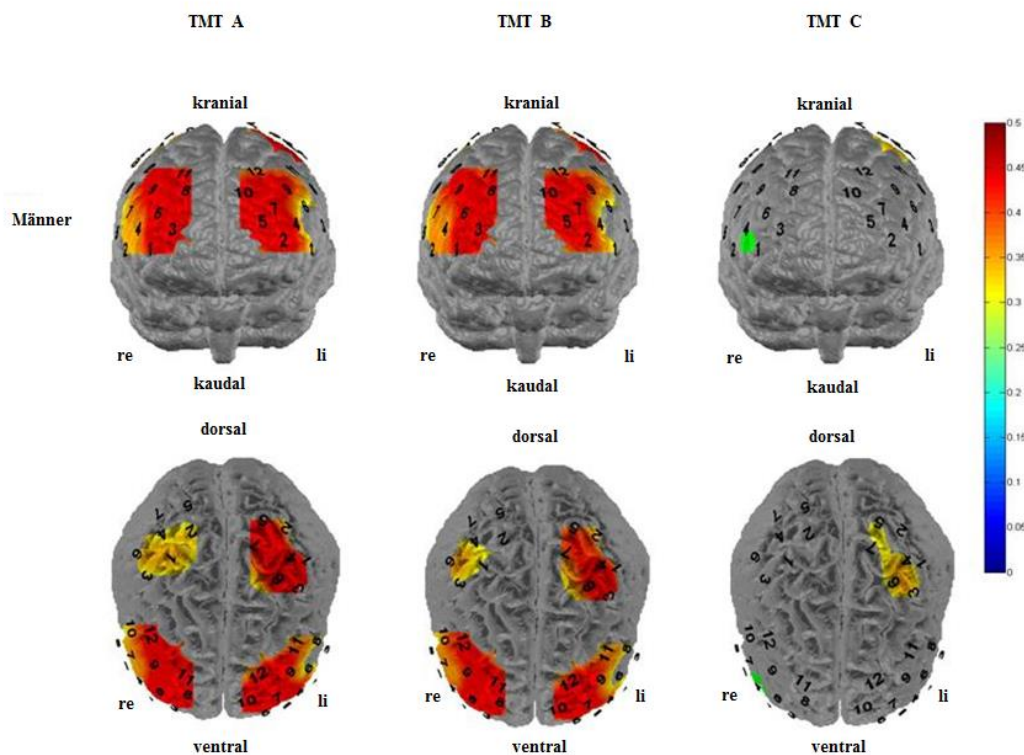


Abbildung 7: Effektstärken (Skala $d = 0 - 0,5$, Signifikanz farblich angezeigt ab einer Signifikanz $d = 0,25$) der Amplitude (O_2Hb) der Männer für TMT A, TMT B und TMT C (Kontrolle) auf den Cortex projiziert. Oben Frontalansicht, unten Transversalansicht.

Junge Gruppe

Während der Durchführung des TMT A konnte bei der JG eine signifikante Aktivierung aller Kanäle rechtsfrontal sowie einzelner Kanäle linksfrontal gemessen werden. Rechtsfrontal konnte die stärkste Aktivierung im BA 45 (B6: $d = 0,644$, $p < 0,001$), BA 6 (B1: $d = 0,538$, $p < 0,001$) und BA 9, 46 (B9: $d = 0,511$, $p < 0,001$) nachgewiesen werden. Linksfrontal fand eine Aktivierung insbesondere im BA 45 (A5: $d = 0,477$, $p < 0,001$), BA 44 (A2: $d = 0,473$, $p < 0,001$), BA 9, 46 (A7: $d = 0,375$, $p < 0,001$) statt. Parietal wurden während des TMT A insbesondere rechtshemisphärisch alle Kanäle signifikant. Die größten Effektstärken waren in den Arealen BA 39 (C4: $d = 0,501$, $p < 0,001$), BA 7 (C5: $d = 0,501$, $p < 0,001$) und BA 40 (C7: $d = 0,467$, $p < 0,001$) zu finden. Wie in den vorherigen Ergebnissen beschrieben, konnten nahezu identische Hirnaktivierungsmuster während des TMT B gefunden werden. Die Effektstärken der einzelnen Kanäle waren gegenüber den Effektstärken des TMT A minimal verringert. Während des TMT C wurden bis auf drei Kanäle des linken temporo-parietalen Probesets keine Kanäle signifikant. Diese spiegeln Teile des GF, BA 40 und der BA 19 V3 wieder. Für alle p-Werte und Effektstärken der Kanäle siehe Tabelle 11 im Anhang. Die hier beschriebenen Effektstärken und Aktivierungsmuster zeigt Abbildung 8.

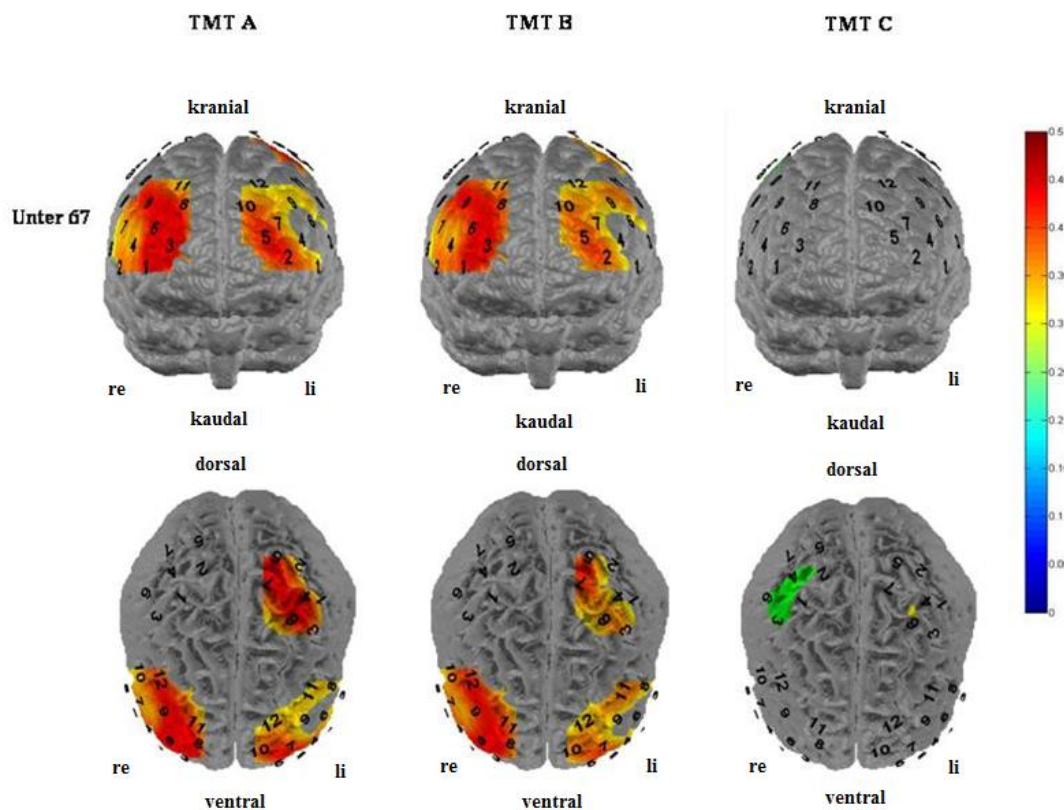


Abbildung 8: Effektstärken (Skala $d = 0 - 0,5$, Signifikanz farblich angezeigt ab einer Signifikanz $d = 0,25$) der Amplitude (O_2Hb) in der JG (< 67- Jahre) für TMT A, TMT B und TMT C (Kontrolle) auf den Cortex projiziert. Oben Frontalansicht, unten Transversalansicht.

Alte Gruppe

Während der Durchführung des TMT A zeigte die AG frontale Aktivierungsmuster mit den größten Effektstärken im rechtsfrontalen BA 45 (B6: $d = 0,684$, $p < 0,001$; B3: $d = 0,590$, $p < 0,001$), sowie im BA 9, 46 (B9: $d = 0,601$, $p < 0,001$). Rechtsfrontal wurden insgesamt signifikante Werte für elf Kanäle gemessen (B1, $p < 0,001$; B3-B12, $p < 0,001$). Linksfrontal wurde insbesondere das BA 44 (A2: $d = 0,487$, $p < 0,001$), BA 45 (A4: $d = 0,356$, $p < 0,001$ und A5: $d = 0,575$, $p < 0,001$), Teile des BA 9, 46 (A7: $d = 0,614$, $p < 0,001$) und BA 10 (A10: $d = 0,486$, $p < 0,001$) aktiviert. Während des TMT A wurden parietal alle rechtshemisphärischen Kanäle (D1-D7, $p < 0,001$) und sechs linkshemisphärische Kanäle (C1-C3, $p < 0,001$; C5-C7, $p < 0,001$) signifikant. Starke Effektgrößen konnten für die BA 40 (C6: $d = 0,677$, $p < 0,001$; C7: $d = 0,594$,

$p < 0,001$) und BA 7 (C5: $d = 0,576$, $p < 0,001$) beobachtet werden. Während des TMT B wurden nahezu identische Aktivierungsmuster wie im TMT A gemessen. Während des TMT C wurden frontal einzelne Kanäle signifikant, die Teile des BA 9, 46 (A7: $d = 0,217$, $p < 0,001$) und des BA 45 (B6: $d = 0,205$, $p < 0,001$) repräsentieren. Parietal konnte während der Kontrollaufgabe eine linkshemisphärische Aktivierung in Teilen des BA 40 (C4: $d = 0,333$, $p < 0,001$), BA 7 (C5: $d = 0,302$, $p < 0,001$), BA 40 (C6: $d = 0,313$, $p < 0,001$, C7: $d = 0,277$, $p < 0,001$) und temporal im GF (C3: $d = 0,265$, $p < 0,001$) gemessen werden. Für alle p -Werte und Effektstärken der Kanäle siehe Tabelle 10 im Anhang. Die hier beschriebenen Effektstärken und Aktivierungsmuster zeigt Abbildung 9.

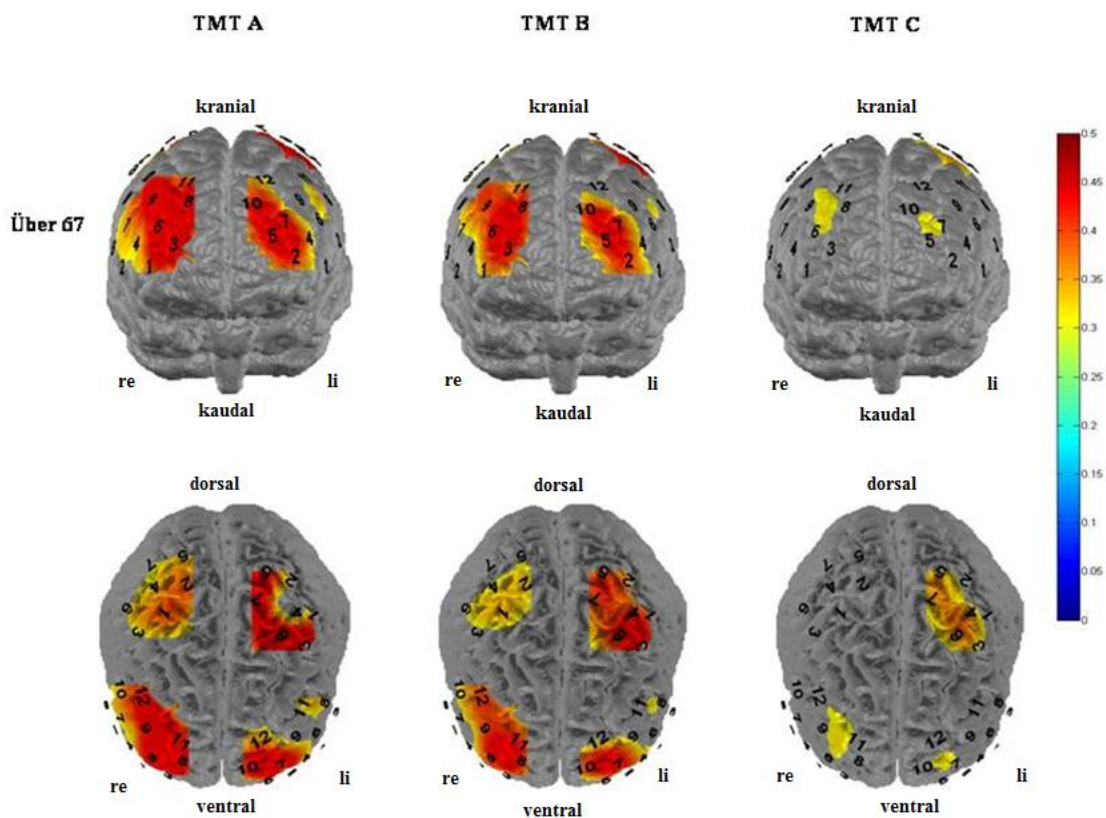


Abbildung 9: Effektstärken (Skala $d = 0 - 0,5$, Signifikanz farblich angezeigt ab einer Signifikanz $d = 0,25$) der Amplitude (O_2Hb) in der AG (>67- Jahre) für TMT A, TMT B und TMT C (Kontrolle) auf den Cortex projiziert. Oben Frontalansicht, unten Transversalansicht.

3.2.5 Zwischengruppenbetrachtung

Geschlechtergruppen

In den cerebralen Aktivierungsmustern zwischen Männer und Frauen fanden sich insbesondere in den frontalen Arealen Unterschiede. Während der Bearbeitung des TMT A aktivierten die Männer das BA 44 (A2: $d = 0,496$, $p < 0,001$) und BA 45 (A4: $d = 0,347$, $p < 0,001$; A5: $d = 0,495$, $p < 0,001$; B3: $d = 0,400$, $p < 0,001$), BA 10 (A10: $d = 0,465$, $p < 0,001$ und B11: $d = 0,437$, $p < 0,001$), BA 6 (B1: $d = 0,456$, $p < 0,001$; B2: $d = 0,337$, $p < 0,001$) stärker. Die signifikanten Kanäle während der Bearbeitung des TMT B stimmen mit den oben berichteten Kanälen nahezu überein. Die Effektstärken waren minimal geringer. Parietal konnten weder bei Durchführung des TMT A, noch beim TMT B signifikante Kanäle gefunden werden. Beim Kontrast TMT B gegen TMT A konnte kein signifikanter Kanal, demnach keine unterschiedlichen Aktivierungsmuster zwischen Männer und Frauen gefunden werden. Für alle p-Werte und Effektstärken siehe Tabelle 13 im Anhang. Abbildung 10 zeigt die Effektstärken und Aktivierungsmuster des Geschlechtervergleichs sowie den Kontrast der Teilkonditionen des TMT.

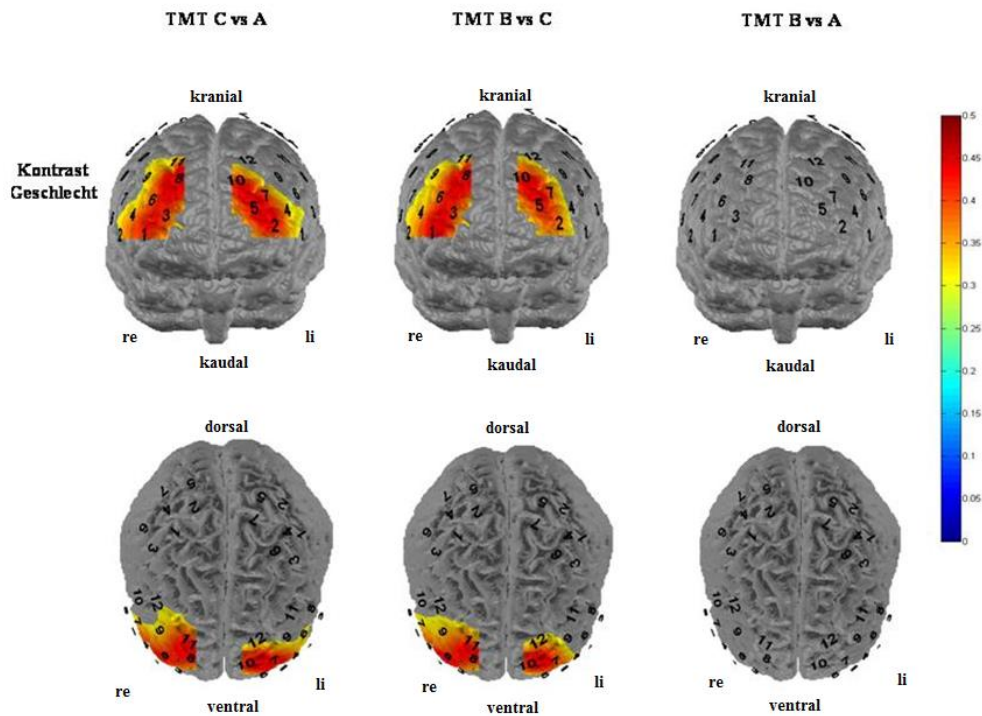


Abbildung 10: Effektstärken (Skala $d = 0 - 0,5$, Signifikanz farblich angezeigt ab einer Signifikanz $d = 0,25$) der Amplitude (O_2Hb) im Kontrast Geschlecht Männer vs. Frauen im Vergleich TMT C vs. A, TMT B vs. C und TMT B vs. A. Oben Frontalansicht, unten Transversalansicht.

Altersgruppen

Im Vergleich der JG mit der AG wurden keine signifikanten Unterschiede in der Hirnaktivierung im Kontrast TMT C vs. A gefunden. Kein Kanal wurde hier signifikant. Im Kontrast TMT B vs. C wurden keine Kanäle hochsignifikant ($p < 0,001$), einzelne Kanäle mit geringen Effektstärken wurden jedoch sehr signifikant ($p < 0,01$). Eine unterschiedliche frontale Aktivierung konnte in der Altersgruppendifferenz gemessen werden. Teile des BA 9, 46 (A8: $d = 0,233$, $p = 0,002$; A11: $d = 0,242$, $p = 0,001$; B9: $d = 0,210$, $p = 0,006$) sowie Teile des BA 10 (B11: $d = 0,242$, $p = 0,001$) und des BA 45 (A5: $d = 0,198$, $p = 0,009$) wurden von der AG stärker aktiviert. Im Kontrast TMT B vs. A konnten keine Differenzen in der Hirnaktivierung zwischen der JG und AG gefunden werden. Für alle p -Werte und Effektstärken der Kanäle siehe Tabelle 12 im Anhang. Die hier beschriebenen Effektstärken und Aktivierungsmuster zeigt Abbildung 11.

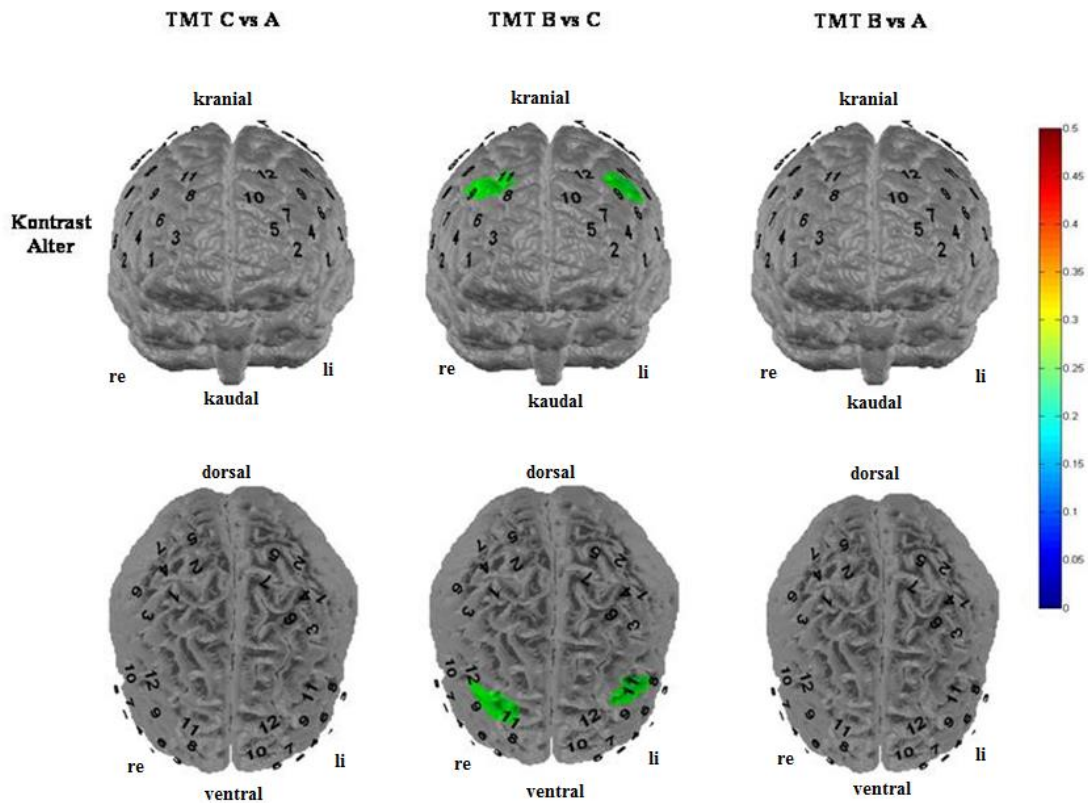


Abbildung 11: Effektstärken (Skala $d = 0 - 0,5$, Signifikanz farblich angezeigt ab einer Signifikanz $d = 0,25$) der Amplitude (O_2Hb) im Kontrast der Altersgruppen Unter 67 Jahre und über 67 Jahre im Vergleich TMT C vs. A, TMT B vs. C und TMT B vs. A. Oben Frontalansicht, unten Transversalansicht.

Es gab eine starke Differenz der Geschlechtergruppen in der frontalen Aktivierung während der Teilkonditionen (siehe Geschlechtergruppen). Da bei der Gruppe der Männer eine stärkere Aktivierung als bei der Gruppe der Frauen nachgewiesen wurde, konnte ein möglicher Einfluss der starken Geschlechterdifferenz auf den Gruppenvergleich Alter nicht ausgeschlossen werden. Deswegen wurden die Aktivierungsmuster für die Altersgruppen getrennt nach Geschlechtern betrachtet. Die Ergebnisse zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied der Hirnaktivierung der über 67-jährigen Frauen im Vergleich zu den unter 67-jährigen Frauen, genauso wie keine Differenz der Aktivierung bei den über 67-jährigen Männern mit den unter 67-jährigen Männern nachgewiesen werden konnte. Die zugehörigen Daten werden hier nicht gezeigt.

3.2.6 Korrelation NIRS & Performance

In der ersten Analyse zwischen Verhaltensdaten des TMT und der Hirnaktivität der Gesamtgruppe konnte weder für die Verhaltensdaten des TMT A noch für die des TMT B sowohl für die Bearbeitungszeit als auch für die Anzahl der Verbindungen eine signifikante Korrelationen nach Spearman beschrieben werden. Die unkorrigierten Werte der Gesamtgruppe zeigen für die Bearbeitungszeit des TMT A eine negative Korrelation des BA 6 rechts (B2: $r_{sp} = -0,082$, $p = 0,026$) und eine positive Korrelation des BA 40 (C2: $r_{sp} = 0,095$, $p = 0,010$; C4: $r_{sp} = 0,088$, $p = 0,017$). Ebenso zeigen die unkorrigierten Werte für die Anzahl der Verbindungen des TMT A eine negative Korrelation mit dem BA 6 rechts (B1: $r_{sp} = -0,075$, $p = 0,041$).

Unkorrigierte Werte für den TMT B zeigen in der Gesamtgruppe eine negative Korrelation mit der Bearbeitungszeit im BA 9, 46 (A8: $r_{sp} = -0,073$, $p = 0,049$), BA 10 (A12: $r_{sp} = -0,081$, $p = 0,027$) links, BA 6 (B2: $r_{sp} = -0,101$, $p = 0,006$), BA 45 (B4: $r_s = -0,079$, $p = 0,031$) und BA 9, 46 (B7: $r_{sp} = -0,079$, $p = 0,033$; B10: $r_{sp} = -0,076$, $p = 0,039$) rechts. Ähnlich korrelieren unkorrigierte Verbindungen in der Anzahl der Verbindungen des TMT B im BA 9, 46 links (A11: $r_{sp} = 0,073$, $p = 0,047$) und links im BA 6 (B2: $r_{sp} = -0,080$, $p = 0,029$), BA 45 (B4: $r_{sp} = 0,075$, $p = 0,042$) und dem BA 9, 46 (B7: $r_{sp} = 0,074$, $p = 0,044$). Auch in der zweiten Analyse zwischen Alter und Hirnaktivität konnte keine signifikante Korrelation nach Spearman nachgewiesen werden. In der dritten Spearman Analyse, welche einen Zusammenhang zwischen Hirnaktivität und der Bildungsjahre untersuchte, wurde ebenfalls keine signifikante Korrelationen gefunden.

4 Diskussion

4.1 Trail-Making Test

Die Ergebnisse zeigen, dass innerhalb der 30 Sekunden weniger Verbindungen im TMT B als im TMT A gezeichnet wurden. Der TMT B ist die schwerere Teilaufgabe. Die Arbeitsgruppe von Gaudino et al. maßen schon 1995 die Zeitdauer der Bearbeitung des TMT bei 40 Studenten. Sie bestätigten, dass für die Bearbeitung des TMT B mehr Zeit benötigt wurde, als für den TMT A (Gaudino et al., 1995). Die gefundenen Ergebnisse von Rosenbaum et al. im Rahmen der TREND-Studie bestätigen ebenfalls, dass für die Bearbeitung des TMT A weniger Zeit benötigt und mehr Verbindungen gezeichnet wurden (Rosenbaum et al., 2016). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass der TMT B insgesamt 56 cm länger ist. Zusätzlich sind die kognitiven Herausforderungen bei der Durchführung des TMT B höher, da der Proband sowohl die Reihenfolge der Buchstaben des Alphabets kennen, als auch den Sprung zwischen den Zahlen und Buchstaben schaffen muss. Anhand der gemessenen Bearbeitungsgeschwindigkeit des Part B können Rückschlüsse über die exekutive Leistung einer Person erhoben werden. Umgekehrt geht eine schnelle Bearbeitungszeit mit einer größeren Kapazität der zentralen Exekutive einher (Baddeley, Emslie, Kolodny, & Duncan, 1998). Auch die Reihenfolge der Bearbeitung der Testteile TMT A, TMT B und TMT C könnte eine Auswirkung auf die Schnelligkeit haben. Takeda et al. konnten bei 48 Probanden zeigen, dass die Reihenfolge der Durchführung des TMT eine signifikante Auswirkung auf die Hirnaktivität und die Ergebnisse des TMT hatte (Takeda, Notoya, Sunahara, & Inoue, 2011). Die Ergebnisse des TMT der hier durchgeführten Studie zeigen vergleichbare Ergebnisse wie Vorgängerstudien, welche eine Verschlechterung der Verhaltensdaten mit dem Alter beschreiben (Davies, 1968; Goul & Brown, 1970; Robins Wahlin, Backman, Wahlin, & Winblad, 1996). Die Annahme, dass der TMT ein sensitiver Test ist, um altersbedingte, physiologische Rückschritte in der Konzentrationsfähigkeit, Vigilanz und visuell-räumlichen Denkfähigkeit, zu detektieren, kann bestätigt werden (Amodio et al., 2002).

Einfluss der Bildungsjahre auf den TMT

Zahlreiche internationale Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen der Anzahl der Bildungsjahre und den Verhaltensdaten des TMT (Cavaco et al., 2013; Giovagnoli et al., 1996; Seo et al., 2006). Unsere Ergebnisse zeigen eine signifikante positive Korrelation zwischen der Anzahl der in Bildungsinstitutionen verbrachten Jahre und den Verhaltensdaten des TMT B. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen der Verhaltensdaten des TMT A, für die kein Zusammenhang zu den Bildungsjahren gefunden werden konnte. Die Hypothese, dass der Faktor Bildung einen positiven Effekt auf die Verhaltensdaten des TMT hat, kann somit für den TMT B bestätigt werden. Der ausschließliche Einfluss der Bildung auf dem TMT B wird durch zahlreiche Vorgängerstudien unterstützt (Ernst, 1987; Ivnik, Malec, Smith, Tangalos, & Petersen, 1996; Tombaugh, 2004). Die Bearbeitung des TMT A erfordert visuelle Suchfähigkeit und setzt gute motorische Fähigkeiten voraus (Simon F. Crowe, 1998). Es wäre möglich, dass die oben genannten Eigenschaften nicht durch den Grad der Bildung beeinflusst werden und der TMT A dadurch vom Bildungsgrad unbeeinflusst bleibt. Der TMT B repräsentiert komplexe kognitive Prozesse, welche durch den Bildungsstand moduliert werden (Simon F. Crowe, 1998). Lam et al. unterstützen die hier gefundenen Ergebnisse, indem sie in mehreren neuropsychologischen Tests eine Korrelation der Bildungsjahre mit rasch ablaufenden, flüssigen kognitiven Prozessen bestätigten (Lam et al., 2013). Frühere Studien zeigten, dass der TMT B darüber hinaus mit der allgemeinen Intelligenz korreliert (Steinberg, Bieliauskas, Smith, & Ivnik, 2005; Waldmann, Dickson, Monahan, & Kazelskis, 1992). Da die Intelligenz mit dem Bildungsgrad verknüpft ist, scheint eine bessere Leistung in Verhaltensdaten hiernach logisch (Deary, Strand, Smith, & Fernandes, 2007). Für das Bearbeiten des TMT B wurde die Aufzählung des Alphabets bis zum Buchstaben L vorausgesetzt. Das fließende und schnelle Aufzählen der Reihenfolge der Buchstaben, was möglicherweise in der Schule erlernt wurde, ging mit einer kürzeren Bearbeitungszeit und besseren Verhaltensdaten des TMT B einher.

4.1.1 Altersgruppenvergleich

Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) in der Bearbeitungszeit und in den gezeichneten Verbindungen des TMT A und TMT B im

Altersgruppenvergleich. Die Gruppe der Jüngeren war signifikant schneller in der Bearbeitung beider Testteile, als die Gruppe der Älteren. Davies et al. konnten früh bestätigen, dass die Bearbeitungszeit des TMT im Zeitraum zwischen frühem und hohem Erwachsenenalter zunimmt. Die Arbeitsgruppe fand eine dreimal höhere Bearbeitungszeit bei 70-jährigen im Vergleich zu 20-39-jährigen Probanden (Davies, 1968). In der Einzelbetrachtung der Testteile fällt auf, dass die Bearbeitung des TMT A im Alter mehr Zeit in Anspruch nahm (siehe Tabelle 2). Der TMT A misst motorische Fähigkeiten, die Robins Wahlin et al. zur Folge im Alter ohne Krankheitswert abnehmen (Robins Wahlin et al., 1996). Der altersbedingte Rückgang der motorischen Geschwindigkeit beginnt schleichend und nimmt sobald das 65. Lebensjahr erreicht ist, rapide zu (Finkel, Reynolds, McArdle, Gatz, & Pedersen, 2003). Der Mediansplit in der vorliegenden Arbeit ist mit 67 Jahren nahe der oben genannten Grenze, womit hier ebenfalls ein Rückgang motorischer Fähigkeiten in der Gruppe der Älteren angenommen werden kann. Der TMT A basiert zudem auf der Fähigkeit einer schnelleren visuellen Suche. Diese Fähigkeit nimmt mit dem Alter ebenfalls ab, was die niedrig gemessene Anzahl der gezeichneten Verbindungen bei den Älteren erklärt (Ball, Beard, Roenker, Miller, & Griggs, 1988). Im Gruppenvergleich benötigten die Älteren für die Bearbeitung des TMT B signifikant länger und zeichneten weniger Verbindungen in der vorgegebenen Zeit. Die zusätzlich errechnete Spearman Korrelation zwischen Alter und Verhaltensdaten des TMT B, welche hochsignifikante Zusammenhänge ($p < 0,01$) zwischen Alter und Bearbeitungszeit, sowie Alter und Anzahl der gezeichneten Verbindungen zeigt, bestätigt das Ergebnis des Gruppenvergleichs (siehe Tabelle 4). Die Fragestellung, ob das Alter die Verhaltensdaten beeinflusst und ob es Differenzen zwischen der Gruppe der unter 67-jährigen und der Gruppe der über 67-jährigen gibt, kann in der vorliegenden Arbeit bejaht werden. Unter der Voraussetzung, dass der TMT B exekutive Funktionen misst, wird zudem die Hypothese, dass exekutive Fähigkeiten im Alter abnehmen, bestätigt (Arbuthnott & Frank, 2000).

Die signifikante positive Korrelation zwischen Alter und der Fehlerrate im TMT B belegt die Feststellung von Rasmusson et al., welcher eine positive Korrelation zwischen Alter und Fehler-Rate des TMT B fand (Rasmusson, Zonderman, Kawas, &

Resnick, 1998). Mit dem TMT B kann zwischen Probanden mit Hirnschäden und Gesunden differenziert werden (Reitan, 1971). Eine klare Abgrenzbarkeit dementieller Stadien mit Verlusten kognitiver und exekutiver Funktionen durch den TMT B ist dagegen nicht möglich. Da die TREND-Studie Risikopatienten für neurodegenerative Erkrankungen einschließt, kann angenommen werden, dass sich einige der Probanden in Prodromalstadien dieser Krankheiten befinden. Diese Probanden tragen mit hoher Wahrscheinlichkeit zusätzlich zu der signifikanten Verschlechterung der Verhaltensdaten der Probanden im Alter bei. Zusammenfassend bestätigen die hier gefundenen Ergebnisse die Aussage von Amodio et al., welcher zum Schluss kam, dass das Alter ein signifikanter Prädiktor für die Verhaltensdaten des TMT ist (Amodio et al., 2002).

4.1.2 Geschlechtervergleich

Die Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede der Geschlechter in den Verhaltensdaten des TMT. Dies wird durch zahlreiche Untersuchungen, welche keinen Zusammenhang zwischen den Verhaltensdaten des TMT und dem Geschlecht finden konnten, bestätigt (Dodrill, 1979; Robins Wahlin et al., 1996; Takeda et al., 2011; Tombaugh, 2004; Waldmann et al., 1992). Die Studienlage zum Einfluss des Geschlechts auf Verhaltensdaten des TMT wird jedoch kontrovers diskutiert, da es Studien gibt, welche Geschlechtereffekte auf den TMT oder Teile des TMT beschreiben. Die Arbeitsgruppe von Giovagnoli et al. kam zu dem Ergebnis, dass der Faktor Geschlecht Einfluss auf den TMT A, nicht jedoch auf den TMT B hat (Giovagnoli et al., 1996). Davies et al. und Wiederholt et al. kamen zu der Schlussfolgerung, dass Männer im TMT den Frauen überlegen waren (Davies, 1968; Wiederholt et al., 1993). Die Arbeitsgruppen von Bornstein und Saxton kamen hingegen zu dem Fazit, dass Frauen im TMT die besseren Leistungen erzielen (Bornstein, 1985; Saxton et al., 2000). Nach Arburthnott et al. schnitten die Frauen besser im TMT A ab, nach Portin et al. zeigten Männer bessere Leistung im TMT (Arburthnott & Frank, 2000; Portin, Saarijarvi, Joukamaa, & Salokangas, 1995). Stuss et al. fanden, dass Frauen tendenziell bessere Verhaltensdaten als Männer zeigten. Jedoch wurde die Geschlechterdifferenz der Ergebnisse von Stuss et al. nicht signifikant (Stuss,

Stethem, & Poirier, 1987). Die aus der TREND-Studie vorliegenden Ergebnisse unterstützen diese Aussage. Frauen waren im Vergleich zu Männern im Bearbeiten des TMT schneller und zeichneten mehr Verbindungen innerhalb der 30 Sekunden. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Zusammenfassend kann die Hypothese, dass es einen Einfluss des Geschlechts auf die Verhaltensdaten des TMT gibt oder die, dass es Differenzen zwischen den Geschlechtern gibt, nicht bestätigt werden.

4.2 Nahinfrarotspektroskopie

Mit NIRS wurde bei 748 Probanden über die Bestimmung von O₂Hb und HHb die Hirnaktivität des präfrontalen Cortex und des temporoparietalen Cortex während des TMT A, TMT B und TMT C gemessen.

4.2.1 Gesamtgruppe

Während in der Gesamtgruppe bei der Durchführung TMT A und TMT B insbesondere frontal signifikante Anstiege der Konzentrationen der gemessenen Chromophoren und damit der Hirnaktivität erhoben werden konnten, wurden während der Bearbeitung des TMT C lediglich einzelne linksparietale Kanäle für das Wernicke Areal (BA 39, 40) signifikant (Abbildung 4).

Die Funktion des Wernicke Areals besteht u.a. in der semantischen Verarbeitung und Integration von Textinhalten. Das Wernicke Areal steht in Kontakt mit Cortexarealen, welche für sprachliche Reaktion auf externe Reize, wie Sehen, verantwortlich sind (Bemis & Pylkkanen, 2013). Der supramarginale Gyrus (BA 40) wird während des Lesens aktiviert (Stoeckel, Gough, Watkins, & Devlin, 2009). Dies könnte eine Erklärung für die gefundene parietale Aktivierung des supramarginalen Gyrus während der Kontrollaufgabe sein. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass linkshemisphärisch motorische Aktivität aufgrund der Rechtshändigkeit der Probanden gemessen wurde.

Während der Bearbeitung von TMT A und B wurden das frontopolare Areal, Broca-Areal, der dorsolaterale präfrontale Cortex und die prä- und supplementär motorische Rinde aktiviert. Da ausschließlich während des TMT A und TMT B frontale

Aktivierung gemessen werden konnte, fand folglich während der Bearbeitung dieser zwei Teile Denkleistung statt. Die erste Hypothese, dass cerebrale Aktivität während dem TMT A und B höher ist als in der Kontroll-Aufgabe kann somit bestätigt werden. Da keine Aktivierung während des TMT C gemessen werden konnte, wird die Annahme unterstützt, dass in den vorliegenden Messungen keine Hautdurchblutung, sondern die kortikale Aktivität erfasst wurde. Diese Aussage stimmt mit den Ergebnissen von Studien überein, welche belegen, dass NIRS eine geeignete Methode ist, um kortikale Aktivität während kognitiver Prozesse zu erfassen (Fallgatter & Strik, 1997, 1998). Weitere Studien belegen, dass NIRS ebenfalls geeignet ist, um cerebrale Aktivierungsmuster während der Durchführung des TMT zu erfassen (Fujiki et al., 2013; Shibuya-Tayoshi et al., 2007). So maßen Rosenbaum et al. mit NIRS die Hirnaktivität bei 51 Gesunden und 49 depressiven Probanden während der Bearbeitung des TMT im Rahmen der TREND-Studie. Sie konnten Rückschlüsse auf Vernetzungsmusters neuronaler Verbindungen ziehen und zeigen, dass es Unterschiede in diesen Vernetzungsmustern zwischen den beiden Gruppen gibt (Rosenbaum et al., 2016).

Die frontale Aktivierung während der Bearbeitung des TMT bestätigt die Ergebnisse von Segalowitz et al., welche 1992 schon mit dem EEG zeigen konnte, dass insbesondere frontale Hirnareale während der Durchführung des TMT aktiviert wurden (Segalowitz et al., 1992). Auch mit NIRS durchgeführte Studien bestätigen die frontale Aktivierung während der Bearbeitung des TMT (Hagen et al., 2014; Ohsugi, Ohgi, Shigemori, & Schneider, 2013; Shibuya-Tayoshi et al., 2007). Weitere neuropsychologische Tests, wie der Wisconsin-Card-Sorting-Test, Verbal Fluency Test und der Stroop Color Word Interference Test, welche ebenfalls exekutive Funktionen messen, sind mit frontaler Hirnaktivität verknüpft (Herrmann, Ehliis, & Fallgatter, 2003; Leung, Skudlarski, Gatenby, Peterson, & Gore, 2000; Volz et al., 1997).

Während der Durchführung des TMT A und B wurde wie oben aufgezählt u. a. das Broca-Areal und die prä- und supplementär motorische Rinde aktiviert. Dem Broca-Areal werden Funktionen in der motorischen Sprachproduktion zugeschrieben. Zudem ist es während der Beobachtung motorischer Abläufe involviert (Fadiga et al.,

2006). Des Weiteren konnte eine Aktivierung des Pars opercularis (BA 44) bei innerem Vorsprechen von Wörtern gefunden werden (Hinke et al., 1993). Während der Bearbeitung des TMT könnten die Probanden sich die Zahlen und Buchstaben als Hilfe innerlich vorgesprochen haben. Die Prä- und supplementär-motorische Rinde ist für die Transversion von visuellen in motorische Informationen und den Entwurf von Bewegungsabläufen zuständig (Dale Purves, 2001). Die Probanden mussten in der vorliegenden Studie mit dem Bleistift Verbindungen zeichnen, was die gefundene Aktivierung in der Prä- und supplementär-motorischen Rinde erklärt. Wie in Kapitel 1.2.2. Exekutive Funktionen erläutert, ist der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) u. a. für Prozesse des Arbeitsgedächtnisses und kognitiver Flexibilität verantwortlich. Diese wurden für Bearbeitung des TMT A und B vorausgesetzt. Die erste Studie, welche Gehirnaktivität während der Durchführung des TMT A mit NIRS aufzeichnete, bestätigt die frontale bihemisphärische Aktivierung während der Bearbeitung des TMT A (Weber, Lutschg, & Fahnenstich, 2004). Während der Bearbeitung von TMT B konnte ähnlich dem vorangegangenen TMT A eine bilaterale frontale Aktivierung gemessen werden. Kubo et al., die Hirnaktivität während der Bearbeitung des TMT mit NIRS bei 15 Studenten maßen, kamen zu dem gleichen Ergebnis, indem sie erhöhte O₂Hb-Werte für TMT A und B im bilateralen präfrontalen Cortex (PFC) fanden (Kubo et al., 2008). Es kann angenommen werden, dass der PFC beider Hemisphären sowohl während der Bearbeitung des TMT A, als auch während der Bearbeitung des TMT B involviert ist. Der PFC beider Hemisphären scheint wichtig für die exekutiven Funktionen zu sein. Eine Vorstudie von Hagen et al. von 2014 erfasste mit NIRS bei 16 Probanden zwischen 50 und 75 Jahren die Hirnaktivität während des TMT. Sie fanden eine Aktivierung von des Frontopolen Cortex, dorsolateralen präfrontalen Cortex und Broca-Areals während der Bearbeitung des TMT A und B (Hagen et al., 2014). Unsere Studie bestätigt die gefundenen Ergebnisse.

Parietal konnte eine Aktivierung des Wernicke-Areals (BA 39, 40) und des GF beobachtet werden. Die oben genannte Funktion des Wernicke-Areals erklärt die gefundene Aktivierung während der Bearbeitung des TMT A und B. Der GF ist während der Erkennung von Wörtern oder Symbolen aktiviert (Henson, Shallice, & Dolan, 2000). Da bei der Bearbeitung des TMT sowohl Buchstaben als auch Zahlen erkannt werden mussten, erklärt dies die gefundene Aktivierung. Betrachtet man den

Kontrast der Hirnaktivierung TMT B gegen TMT A, finden sich weder frontal noch parietal signifikante Unterschiede in der Hirnaktivierung. Während der Bearbeitung von TMT A und TMT B fand demnach eine nahezu gleich starke Aktivierung derselben Hirnareale statt (siehe Kapitel 4.2.3). Dieses Ergebnis wird von Kubo et al. bestätigt, welcher keinen signifikanten Unterschied im Anstieg des O₂Hb zwischen TMT A und TMT B im PFC finden konnte (Kubo et al., 2008). Im Gegensatz dazu fanden Moll et al., die eine verbale Version des TMT nutzten, eine Mehraktivierung des linksfrontalen DLPFC und im supplementär-motorischen Areal während des TMT B (Moll et al., 2002). Zakzanis et al. konnten eine Mehraktivierung während des TMT B im Vergleich zu TMT A im linksfrontalen DLPFC und im medialen frontalen Cortex nachweisen (Zakzanis, Mraz, & Graham, 2005). Shibuya-Tayoshi et al. fanden einen höheren Anstieg von O₂Hb im PFC während des TMT B (Shibuya-Tayoshi et al., 2007). Mehrere Interpretationen für die hier gefundene nahezu gleichstarke Aktivierung bei TMT A und B kommen in Betracht. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass die Hirnaktivität während des TMT von der Konzentrationsfähigkeit abhängig war. Abhängig von der Uhrzeit zum Untersuchungszeitpunkt und der Anzahl der Stationen, welche im Vorfeld durchlaufen wurden, war die Konzentration zum Untersuchungszeitpunkt sicherlich unterschiedlich hoch. Besonders bei älteren Menschen sind tageszeitliche Schwankungen in der Konzentrationsfähigkeit beschrieben (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). Die Konzentrationsspanne könnte demnach für die Bearbeitung des TMT stark verkürzt gewesen sein. Zum anderen könnte die Reihenfolge der Durchführung des TMT Einfluss auf die Hirnaktivität haben. Taylor et al., die den Reihenfolgeeffekt der Verhaltensdaten des TMT bei 100 Probanden untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass es einen Übungseffekt im visuellen Wahrnehmen und Suchen innerhalb des TMT gab (Taylor, 1998). Ein weiterer Erklärungsansatz für die nahezu gleich hohe Aktivität in TMT A und B könnte der durch Stress bedingte Anstieg kortikaler Aktivität in beiden Teilen sein. Ehliis et al. kamen zu dem Ergebnis, dass das Empfinden eines Tests als schwierig den Blutfluss im cerebralen Cortex steigen lässt (Ehliis, Herrmann, Wagener, & Fallgatter, 2005)

4.2.2 Geschlechtsunterschiede

Die Gruppe der Männer zeigte während der Bearbeitung des TMT A und B frontal und links parietal sehr starke Aktivierung. Frontal wurden während des TMT A und B insbesondere das Broca-Areal und der DLPFC aktiviert. Die starke Aktivierung der Gruppe der Männer wird durch Takeda et al. bestätigt. Die Arbeitsgruppe maß die Hirnaktivität mit NIRS während der Durchführung des TMT bei 48 Probanden. Takeda et al. konnten zeigen, dass der O₂Hb-Level bei Männern signifikant höher als bei Frauen war (Takeda et al., 2011). Bei der Gruppe der Frauen fand sich lediglich eine mittelstarke Aktivierung des frontopolaren Areals, der prä- und supplementär-motorischen Rinde, des Broca-Areals und des DLPFC während der Bearbeitung des TMT A. Während der Bearbeitung des TMT B war die Hirnaktivierung ähnlich.

Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs zeigten insbesondere frontal sowie linksparietal Differenzen in der Aktivierungsstärke zwischen Männer und Frauen. Männer zeigten dabei stärkere Aktivierungsmuster als Frauen. Die Hypothese, dass es Differenzen in den cerebralen Aktivierungsmustern während des TMT zwischen den Geschlechtergruppen gibt, kann demnach bestätigt werden. Diese Ergebnisse stimmten mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Lee et al. und Weiss et al. überein, welche frontal und parietal unterschiedliche Aktivierungsmuster zwischen den Geschlechtern fand (Lee et al., 2002; Weiss et al., 2003). Bell et al. fanden bei neuropsychologischen Tests, welche das räumliche Vorstellungsvermögen, verbale Fähigkeiten und Funktionen des Arbeitsgedächtnisses überprüften, signifikante Unterschiede der Aktivierungsmuster zwischen Männer und Frauen (Bell, Willson, Wilman, Dave, & Silverstone, 2006). Diese Ergebnisse werden durch weitere MRT-Studien unterstützt, welche geschlechtsspezifische Aktivierungsmuster bei der Bearbeitung von Aufgaben, die die visuelle Aufmerksamkeit oder das Erkennen von Emotionen abprüfen, fanden (Lee, Liu, Chan, Fang, & Gao, 2005; Tomasi, Chang, Caparelli, & Ernst, 2008). Die stärkere Aktivierung bei Männern im Vergleich zu Frauen kann durch Kameyama et al. bestätigt werden. Er fand signifikant höhere O₂Hb-Level bei Männern während der Durchführung des Word Fluency Test, welcher ebenfalls exekutive Funktion misst (Kameyama, Fukuda, Uehara, & Mikuni, 2004). Takeda et al. kamen zu dem gleichen Ergebnis, indem sie mit NIRS eine Mehraktivierung der Männer während der Durchführung des TMT fanden (Takeda et al., 2011). Eine Erklärungsmöglichkeit für

die höhere Aktivierung der Männer könnten Differenzen der Geschlechter im cerebralen Blutfluss und Metabolismus des Gehirns sein. In einer Studie von Gur et al. konnte bei Männern signifikant höhere Werte des cerebralen Metabolismus gemessen werden (Gur et al., 1995). Eine weitere Studie von Gur et al., welche Geschlechtsdifferenzen in der Hirnaktivierung bei verbalen und räumlichen Aufgaben mit MRT untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass Frauen in verbalen und räumlichen Tests signifikant geringer aktivierten als Männer. Die aktivierten Hirnareale waren nach Gur et al. jedoch identisch mit denen der Männer (Gur et al., 2000). Dies stimmt mit den vorliegenden Ergebnissen überein, wobei bei beiden Geschlechtern zwar gleiche Hirnareale aktiviert wurden, Frauen jedoch insgesamt schwächer aktivierten.

4.2.3 Altersunterschiede

Vergleicht man die Hirnaktivierungsmuster der unter 67-jährigen mit denen der über 67-jährigen, zeigt sich, dass einzelne Kanäle im Vergleich TMT B vs. C signifikant ($p < 0,01$) wurden. Insgesamt wurden jedoch keine Unterschiede in den Aktivierungsmustern zwischen jüngeren und älteren Probanden gefunden. Die Frage nach Differenzen in den cerebralen Aktivierungsmustern zwischen den Altersgruppen während des TMT kann somit nicht bestätigt werden. Die einzelnen signifikanten Kanäle repräsentierten Teile des DLPFC, des FPC und des Broca-Areals. Betrachtet man parallel die Verhaltensdaten des TMT, zeigt sich, dass die älteren Probanden weniger Verbindungen zeichneten und länger für den TMT A und B benötigten als die jüngere Gruppe.

Studien zur Hirnaktivierung während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben bei älteren Menschen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Abhängig von der eingesetzten kognitiven Aufgabe wurden unterschiedliche Aktivierungsmuster bei jungen im Gegensatz zu älteren Probanden gefunden. Zahlreiche neue Modelle, wie das HAROLD- oder CRUNCH-Modell sind in den letzten Jahren entstanden, um die verschiedenen Aktivierungsmuster zu erklären. Cappell et al. konnten in einer MRT-Studie mit 21 Probanden nachweisen, dass ältere Probanden bei leichten kognitiven Aufgaben eine Mehraktivierung des rechten DLPFC zeigten. Nahm der Schweregrad der kognitiven Aufgabe zu, aktivierten die älteren Probanden jedoch weniger. Rypma et al. konnten ebenfalls nachweisen, dass ältere Menschen schlechtere Testergebnisse

zeigten, wenn ein bestimmter Schweregrad der Aufgabe überschritten wird. Dies ging mit einer geringeren präfrontalen Aktivität einher (Rypma, Eldreth & Rebbeci, 2007; Rypma, Prabhakaran, Desmond, & Gabrieli, 2001).

Da in den vorliegenden Ergebnissen keine Differenz der Aktivierungsmuster zwischen den Altersgruppen gefunden wurde, kann die Hypothese des CRUNCH-Modells, welche eine stärkere Aktivierung bei älteren Probanden vertritt, nicht bestätigt werden. Dem CRUNCH-Modell zufolge sinkt zudem mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad der Aufgabe die Aktivierung bei Älteren. Wir wissen nicht, wie weit der TMT B die Denkleistung der Probanden herausfordert und wie schwer der TMT subjektiv von einzelnen Probanden wahrgenommen wurde. Zudem wissen wir nicht, ob er von allen Probanden als gleich schwer eingeordnet wurde. Nehmen wir an, dass der TMT B die Denkleistung der älteren Probanden sehr herausfordert und sie diesen als schwierig empfinden, könnte die gefundene gleich starke Aktivierung zwischen den Altersgruppen das CRUNCH Modell unterstützen.

Das HAROLD-Modell, welches eine beidseitige Aktivierung des präfrontalen Cortex bei der Bearbeitung kognitiver Aufgaben bei älteren Probanden beschreibt, kann mit den gefundenen Ergebnissen ebenfalls nicht bestätigt werden. (Cabeza, 2002). Somit ist die dritte Hypothese, dass sich mit zunehmendem Alter eine Verschiebung von einseitiger cerebraler Aktivierung zu beidseitiger Aktivierung nachweisen lässt, widerlegt. Die wenigen Kanäle, die im Altersgruppenunterschied signifikant wurden, waren diffus über den Cortex verstreut. Auch einzelne Kanäle, welche den DLPFC repräsentierten, wurden mit geringer Effektstärke sehr signifikant. Da sich jedoch insgesamt im Aktivierungsmuster kein Unterschied zeigte, kann die Hypothese, dass der DLPFC während der Bearbeitung des TMT B im Alter stärker und verbreitert erscheint, nicht belegt werden. Die über den Cortex verstreuten Kanäle können am ehesten mit dem Modell der Dedifferenzierung beschrieben werden. Dieses beschreibt unter anderem ungeordnete Aktivierungsmuster im Alter. Die bei kognitiven Aufgaben spezifische Aktivierung bestimmter Hirnareale scheint nicht mehr vorhanden. Gleichzeitig beschreibt das Modell, dass die veränderten Aktivierungsmuster im Alter nicht helfen, bessere Ergebnisse bei kognitiven Aufgaben zu erzielen (Li, Lindenberger, & Sikström, 2001).

4.3 Verknüpfung Verhaltensdaten mit Bildgebungsdaten

Zur Hypothese 4

Insgesamt zeigen die Verhaltensdaten des TMT A der Gesamtgruppe keine signifikante Korrelation mit der cerebralen Aktivität. Sowohl für die TMT A Bearbeitungszeit als auch für die TMT A Verbindungsanzahl fällt bei den unkorrigierten Werten eine negative Korrelation mit der prä- und supplementär-motorischen Rinde rechts auf. Auch eine negative Korrelation zwischen der Bearbeitungszeit des TMT A und dem Wernicke Areal (Angulärer Gyrus) konnte gefunden werden. Es scheint, dass schwächer aktivierte Areale sowohl mit guten, als auch mit schlechten Verhaltensdaten des TMT A zusammenhängen können. Die gefundenen Ergebnisse passen zum Teil zu denen von Hagen et al. Sie konnten eine negative Korrelation in der Bearbeitungszeit des TMT A und dem linken Broca-Areal finden (Hagen et al., 2014). Betrachtet man die unkorrigierten Werte für die Bearbeitungszeit des TMT B mit der Hirnaktivität, zeigt sich, dass diese in den Arealen dorsolateralen präfrontalen Cortex links, frontopolaren Cortex links, prä- und supplementär-motorischen Rinde und Broca-Areal rechts negativ korrelieren. Es hat den Anschein, dass eine längere Bearbeitungszeit des TMT B mit geringerer Hirnaktivität einhergeht. Für die Anzahl der gezeichneten Verbindungen korrelieren die unkorrigierten Werte jedoch zum überwiegenden Teil positiv mit der Hirnaktivität. Im Umkehrschluss kann angenommen werden, dass bessere Leistung im TMT B mit höherer Hirnaktivierung assoziiert ist. Die Hypothese, dass stärkere Hirnaktivität mit besseren Verhaltensdaten einhergeht, kann für den TMT B als bestätigt betrachtet werden.

4.4 Kritik

Ein Großteil der untersuchten Probanden befand sich bereits im dritten Durchlauf der TREND-Studie und hatte den TMT somit schon zweimal bearbeitet. Mögliche Übungeffekte können daher nicht ausgeschlossen werden. Nach Stuss et al. konnten bei kurzen Intervallabständen innerhalb sechs Wochen eine Verbesserung in der Leistung von neuropsychologischen Tests gezeigt werden (Stuss et al., 1987).

Insbesondere in der Bearbeitung des TMT B konnten McCaffrey et al. Lerneffekte nachweisen (McCaffrey, Ortega, & Haase, 1993). Basso et al. konnten jedoch keinen Übungseffekt für den TMT nachweisen, wenn die letzte Bearbeitung länger als 12 Monate zurück lag (Basso, Bornstein, & Lang, 1999). Für die bessere Vergleichbarkeit der Daten wäre ein einheitlicher Untersuchungszeitpunkt sinnvoll gewesen. Die Aufmerksamkeitsfähigkeit der Probanden wurde möglicherweise durch die Anzahl bereits durchlaufenen Stationen und dem Zeitpunkt der Untersuchungsrunde beeinflusst.

PET, fMRT, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) und NIRS messen hämodynamische Veränderungen, die durch kortikale Aktivität entstehen. Zusammen mit dem fMRT ist NIRS eine Untersuchungsmethode, bei der keine Kontrastmittelgabe notwendig ist. Die NIRS-Methode ist zudem kostengünstig und einfach handhabbar. Es gibt NIRS-Geräte, die transportabel und für bedside-Untersuchungen geeignet sind. Zudem ist die NIRS-Methode die Einzige, welche kontinuierlich über Zeit und Raum die Oxygenierung der corticalen Hirnareale messen kann. Kritikpunkt ist, dass mit NIRS ausschließlich oberflächlich gelegene Hirnareale untersucht werden können, tiefer gelegenes Hirngewebe wird nicht erfasst. Die räumliche Auflösung ist im Vergleich zu PET und fMRT geringer. Bei Aufregung der Probanden steigt der Blutdruck an, was einen erhöhten Blutfluss der Arteria temporalis zur Folge hat. Diese vaskulären Veränderungen können die gemessenen präfrontalen Hirnaktivierungsmuster verfälschen. Die Messfähigkeit der Untersuchung wurde durch Dicke und Dichte des Gewebes zwischen Optode und superfiziellen Hirngewebe bestimmt. Zudem können dichte und dunkle Haare zu unvollständigen Kanalsignalen führen. In der Auswertung der NIRS Kanäle wurde mit Neuronavigation der Sitz der Haube auf das Gehirn geplottet. Innerhalb der Kohorte könnte es jedoch Unterschiede in Kopfform und damit in der Befestigung der Haube gegeben haben. Es ist daher möglich, dass die detektierten Areale nicht klar abgrenzbar waren und die Aktivierung umgebender Strukturen miterfasst wurde.

5 Ausblick und Zusammenfassung

Ziel der TREND-Studie ist es, Risikofaktoren zur Erkennung von neurodegenerativen Erkrankungen zu finden. Da die Probanden fortlaufend alle zwei Jahre untersucht werden, ist es möglich retrospektiv verschiedene Fragestellungen zu beantworten. Bei Probanden, welche in Zukunft an Alzheimer-, Parkinson-Krankheit oder an einer anderen Demenz erkranken, könnten rückblickend pathologische Abweichungen der Verhaltensdaten vom Normkollektiv gefunden werden. Momentan fällt es schwer, veränderte Ergebnisse der Verhaltensdaten von der individuell normal gesunden Leistung abzugrenzen. Eventuell kann mit den gefundenen Ergebnissen der Erkrankungsbeginn eingegrenzt werden. Mit Hilfe dieser Informationen wäre es denkbar, neue diagnostische Methoden zu entwickeln, um die Erkrankungen in einem Frühstadium zu erkennen. Als Folge ist eine effektivere Therapie vorstellbar, die die klinischen Symptome im Verlauf abschwächen und hinaus zögern würde. Basierend auf den gefundenen Grenzwerten könnten darüber hinaus Screening Untersuchungen entwickelt werden.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen der TREND-Studie während der Bearbeitung einer kognitiven Aufgabe die Hirnaktivität mit Nahinfrarotlicht gemessen. Die kognitive Aufgabe bestand aus einer veränderten Version des Trail-Making Test (TMT), welcher auf dem Standard der CERAD-Plus Testbatterie fußt. Der TMT bestand in seiner modifizierten Form aus drei Teilen A, B und C. Der TMT A maß dabei die motorische Schnelligkeit, der TMT B exekutive Funktionen, der TMT C diente als Kontroll-Test. Die exekutive Funktion ist ein Überbegriff für kognitive Prozesse wie Organisieren und Planen von nicht automatisierten Verhaltensweisen. Eine Abnahme der exekutiven Funktionen kann ein Hinweis auf ein Frühstadium einer neurodegenerativen Erkrankung, beispielsweise der Alzheimer-Erkrankung sein. Ziel der TREND-Studie ist es, Risikofaktoren zur Detektion von neurodegenerativen Erkrankungen zu finden.

Die Arbeit basiert auf den Daten von 748 Probanden. Die Ergebnisse der Verhaltensdaten des TMT zeigten unter anderem eine signifikante Abnahme der Schnelligkeit in der Bearbeitung des TMT B und eine Abnahme der gezeichneten

Verbindungen im TMT B mit zunehmendem Alter. Die Aussage, dass die exekutive Funktionen mit dem Alter nachlassen, kann bestätigt werden. Zusätzlich konnte eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Bildungsjahre und den Verhaltensdaten des TMT B bestätigt werden. Bei der Bearbeitung des TMT C konnte nur parietal Hirnaktivierung nachgewiesen werden. Während der Durchführung des TMT A und B konnte zur parietalen auch frontale Hirnaktivierung gemessen werden. Somit ist die Aussage bestätigt, dass mit NIRS kortikale Aktivität erfasst werden kann. Es wurde gezeigt, dass NIRS eine geeignete Methode ist, um kortikale Aktivität während der Bearbeitung des TMT zu messen und die Hirnaktivität verschiedener Gruppen zu vergleichen.

Literaturverzeichnis

- Abbott, A. (2011). Dementia: a problem for our age. *Nature*, 475(7355), S2-4.
doi:10.1038/475S2a
- Albert, M. S., Jones, K., Savage, C. R., Berkman, L., Seeman, T., Blazer, D., & Rowe, J. W. (1995). Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur studies of successful aging. *Psychol Aging*, 10(4), 578-589.
- Alexander, G. E., Furey, M. L., Grady, C. L., Pietrini, P., Brady, D. R., Mentis, M. J., & Schapiro, M. B. (1997). Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry*, 154(2), 165-172.
- Alzheimer's, Association. (2013). 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 9(2), 208-245.
doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.02.003
- Amodio, P., Wenin, H., Del Piccolo, F., Mapelli, D., Montagnese, S., Pellegrini, A., . . . Umilta, C. (2002). Variability of trail making test, symbol digit test and line trait test in normal people. A normative study taking into account age-dependent decline and sociobiological variables. *Aging Clin Exp Res*, 14(2), 117-131.
- Arbuthnott, K., & Frank, J. (2000). Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22(4), 518-528. doi:10.1076/1380-3395(200008)22:4;1-0;ft518
- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M., & Gomez, C. (2000). Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. *Arch Clin Neuropsychol*, 15(6), 495-513.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, 4(10), 829-839. doi:10.1038/nrn1201
- Baddeley, A., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R., & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain*, 114 (Pt 6), 2521-2542.
- Baddeley, A., Emslie, H., Kolodny, J., & Duncan, J. (1998). Random generation and the executive control of working memory. *Q J Exp Psychol A*, 51(4), 819-852.
doi:10.1080/713755788
- Ball, Karlene K, Beard, Bettina L, Roenker, Daniel L, Miller, Richard L, & Griggs, David S. (1988). Age and visual search: Expanding the useful field of view. *JOSA A*, 5(12), 2210-2219.
- Barth, S., Schonknecht, P., Pantel, J., & Schroder, J. (2005). [Mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation of the CERAD-NP test battery]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 73(10), 568-576. doi:10.1055/s-2004-830249
- Basso, M. R., Bornstein, R. A., & Lang, J. M. (1999). Practice effects on commonly used measures of executive function across twelve months. *Clin Neuropsychol*, 13(3), 283-292. doi:10.1076/clin.13.3.283.1743
- Bell, E. C., Willson, M. C., Wilman, A. H., Dave, S., & Silverstone, P. H. (2006). Males and females differ in brain activation during cognitive tasks. *Neuroimage*, 30(2), 529-538. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.09.049

- Bemis, D. K., & Pylkkanen, L. (2013). Basic linguistic composition recruits the left anterior temporal lobe and left angular gyrus during both listening and reading. *Cereb Cortex*, 23(8), 1859-1873. doi:10.1093/cercor/bhs170
- Bentourkia, M., Bol, A., Ivanoiu, A., Labar, D., Sibomana, M., Coppens, A., . . . De Volder, A. G. (2000). Comparison of regional cerebral blood flow and glucose metabolism in the normal brain: effect of aging. *J Neurol Sci*, 181(1-2), 19-28.
- Berg, D. (2008). Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*, 5(3-4), 133-136. doi:10.1159/000113682
- Bookheimer, Susan Y., Strojwas, Magdalena H., Cohen, Mark S., Saunders, Ann M., Pericak-Vance, Margaret A., Mazziotta, John C., & Small, Gary W. (2000). Patterns of Brain Activation in People at Risk for Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 343(7), 450-456. doi:10.1056/NEJM200008173430701
- Bornstein, R. A. (1985). Normative data on selected neuropsychological measures from a nonclinical sample. *J Clin Psychol*, 41(5), 651-659. doi:10.1002/1097-4679(198509)41:5<651::AID-JCLP2270410511>3.0.CO;2-C
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*, 1(5), 2277-2281. doi:10.1038/nprot.2006.390
- Brazy, J. E., Lewis, D. V., Mitnick, M. H., & Jobsis vander Vliet, F. F. (1985). Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations. *Pediatrics*, 75(2), 217-225.
- Buchholz, J. N., Behringer, E. J., Pottorf, W. J., Pearce, W. J., & Vanterpool, C. K. (2007). Age-dependent changes in Ca²⁺ homeostasis in peripheral neurones: implications for changes in function. *Aging Cell*, 6(3), 285-296. doi:10.1111/j.1474-9726.2007.00298.x
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*, 17(1), 85-100.
- 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., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cereb Cortex*, 14(4), 364-375.
- Cabeza, R., Grady, C. L., Nyberg, L., McIntosh, A. R., Tulving, E., Kapur, S., . . . Craik, F. I. (1997). Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *J Neurosci*, 17(1), 391-400.
- Cameron, B., & Landreth, G. E. (2010). Inflammation, microglia, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 37(3), 503-509. doi:10.1016/j.nbd.2009.10.006
- Cavaco, S., Goncalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., . . . Teixeira-Pinto, A. (2013). Trail Making Test: regression-based norms for the Portuguese population. *Arch Clin Neuropsychol*, 28(2), 189-198. doi:10.1093/arclin/acs115
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2000). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 55(12), 1847-1853.
- Chetelat, G., & Baron, J. C. (2003). Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, 18(2), 525-541.

- Coffey, C. E., Lucke, J. F., Saxton, J. A., Ratcliff, G., Unitas, L. J., Billig, B., & Bryan, R. N. (1998). Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*, *55*(2), 169-179.
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*, *14*(2), 125-130.
- Cowell, P. E., Sluming, V. A., Wilkinson, I. D., Cezayirli, E., Romanowski, C. A., Webb, J. A., . . . Roberts, N. (2007). Effects of sex and age on regional prefrontal brain volume in two human cohorts. *Eur J Neurosci*, *25*(1), 307-318. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.05281.x
- Cowell, P. E., Turetsky, B. I., Gur, R. C., Grossman, R. I., Shtasel, D. L., & Gur, R. E. (1994). Sex differences in aging of the human frontal and temporal lobes. *J Neurosci*, *14*(8), 4748-4755.
- Crowe, S. F. (1998). The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol*, *54*(5), 585-591.
- Crowe, Simon F. (1998). The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and. *J Clin Psychol*, *54*(5), 585-591. Retrieved from <http://www.redi-bw.de/db/ebSCO.php/search.ebscohost.com/login.aspx%3fdirect%3dtrue%26db%3deue%26AN%3d901431%26site%3dehost-live>
- Culham, J. C., & Kanwisher, N. G. (2001). Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Curr Opin Neurobiol*, *11*(2), 157-163.
- da Costa Armentano, C. G., Porto, C. S., Nitrini, R., & Dozzi Brucki, S. M. (2013). Ecological evaluation of executive functions in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *27*(2), 95-101. doi:10.1097/WAD.0b013e31826540b4
- Dale Purves, George J Augustine, David Fitzpatrick, Lawrence C Katz, Anthony-Samuel LaMantia, James O McNamara, and S Mark Williams. (2001). *Neuroscience, 2nd edition*. Sunderland (MA): Sinauer Associates.
- Davies, A. D. (1968). The influence of age on trail making test performance. *J Clin Psychol*, *24*(1), 96-98.
- Deary, Ian J, Strand, Steve, Smith, Pauline, & Fernandes, Cres. (2007). Intelligence and educational achievement. *Intelligence*, *35*(1), 13-21.
- Deutsche Alzheimer Gesellschaft. (2015). Demenz. Das Wichtigste. Retrieved from https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/broschueren/das_wichtigste_ueber_alzheimer_und_demenzen.pdf
- Deutsche Presseagentur. (2013). Prognose: Doppelt so viele Demenz- und Parkinson-Patienten bis 2050. Retrieved from <http://www.vfa.de/de/nachrichten/prognose-doppelt-so-viele-demenz-und-parkinson-patienten-bis-2050.html>
- Dewachter, I., & Van Leuven, F. (2002). Secretases as targets for the treatment of Alzheimer's disease: the prospects. *Lancet Neurol*, *1*(7), 409-416.
- Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol*, *7*(2), 193-224. doi:10.1111/jnp.12028
- Dodrill, Carl B. (1979). Sex differences on the Halstead-Reitan neuropsychological battery and on other neuropsychological measures. *J Clin Psychol*, *35*(2), 236-

241. doi:10.1002/1097-4679(197904)35:2<236::AID-JCLP2270350202>3.0.CO;2-9
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., . . . Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6(8), 734-746. doi:10.1016/s1474-4422(07)70178-3
- Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Plichta, M. M., & Fallgatter, A. J. (2007). Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res*, 156(1), 1-13. doi:10.1016/j.psychresns.2006.11.007
- Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Wager, A., & Fallgatter, A. J. (2005). Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials. *Biol Psychol*, 69(3), 315-331. doi:10.1016/j.biopsycho.2004.09.003
- Ernst, John. (1987). Neuropsychological problem-solving skills in the elderly. *Psychol Aging*, 2(4), 363-365.
- Eson, M. E., Yen, J. K., & Bourke, R. S. (1978). Assessment of recovery from serious head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 41(11), 1036-1042.
- Evans, Denis A., Beckett, Laurel A., Albert, Marilyn S., Hebert, Liesi E., Scherr, Paul A., Funkenstein, H. Harris, & Taylor, James O. (1993). Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons. *Annals of Epidemiology*, 3(1), 71-77. doi:http://dx.doi.org/10.1016/1047-2797(93)90012-S
- Fadiga, L., Craighero, L., Destro, M. F., Finos, L., Cotillon-Williams, N., Smith, A. T., & Castiello, U. (2006). Language in shadow. *Soc Neurosci*, 1(2), 77-89. doi:10.1080/17470910600976430
- Fallgatter, A. J., & Strik, W. K. (1997). Right frontal activation during the continuous performance test assessed with near-infrared spectroscopy in healthy subjects. *Neurosci Lett*, 223(2), 89-92.
- Fallgatter, A. J., & Strik, W. K. (1998). Frontal brain activation during the Wisconsin Card Sorting Test assessed with two-channel near-infrared spectroscopy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 248(5), 245-249.
- Ferrari, M., Giannini, I., Sideri, G., & Zanette, E. (1985). Continuous non invasive monitoring of human brain by near infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol*, 191, 873-882.
- Finkel, D., Reynolds, C. A., McArdle, J. J., Gatz, M., & Pedersen, N. L. (2003). Latent growth curve analyses of accelerating decline in cognitive abilities in late adulthood. *Dev Psychol*, 39(3), 535-550.
- Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M., & Walhovd, K. B. (2014). What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol*. doi:10.1016/j.pneurobio.2014.02.004
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci*, 21(3), 187-221.
- Fox, P. T., & Raichle, M. E. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(4), 1140-1144.

- Fox, P. T., Raichle, M. E., Mintun, M. A., & Dence, C. (1988). Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science*, *241*(4864), 462-464.
- Fujiki, R., Morita, K., Sato, M., Kamada, Y., Kato, Y., Inoue, M., . . . Uchimura, N. (2013). Reduced prefrontal cortex activation using the Trail Making Test in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *9*, 675-685. doi:10.2147/ndt.s43137
- Gaudino, E. A., Geisler, M. W., & Squires, N. K. (1995). Construct validity in the Trail Making Test: what makes Part B harder? *J Clin Exp Neuropsychol*, *17*(4), 529-535. doi:10.1080/01688639508405143
- Giovagnoli, A. R., Pesce, M., Mascheroni, S., Simoncelli, M., Laiacona, M., & Capitani, E. (1996). Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, *17*(4), 305-309. doi:10.1007/BF01997792
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, *14*(1 Pt 1), 21-36. doi:10.1006/nimg.2001.0786
- Goul, W. R., & Brown, M. (1970). Effects of age and intelligence on trail making test performance and validity. *Percept Mot Skills*, *30*(1), 319-326.
- Grady, C. L. (1998). Brain imaging and age-related changes in cognition. *Exp Gerontol*, *33*(7-8), 661-673.
- Grady, C. L., Bernstein, L. J., Beig, S., & Siegenthaler, A. L. (2002). The effects of encoding task on age-related differences in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychol Aging*, *17*(1), 7-23.
- Grant, I., Reed, R., & Adams, K. M. (1987). Diagnosis of intermediate-duration and subacute organic mental disorders in abstinent alcoholics. *J Clin Psychiatry*, *48*(8), 319-323.
- Gray, J. D., Milner, T. A., & McEwen, B. S. (2013). Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience*, *239*, 214-227. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.08.034
- Greenberg, D. L., Messer, D. F., Payne, M. E., Macfall, J. R., Provenzale, J. M., Steffens, D. C., & Krishnan, R. R. (2008). Aging, gender, and the elderly adult brain: an examination of analytical strategies. *Neurobiol Aging*, *29*(2), 290-302. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.016
- Guillery, R. W. (2000). Brodmann's 'Localisation in the Cerebral Cortex'. *Journal of Anatomy*, *196*(Pt 3), 493-496. doi:10.1046/j.1469-7580.2000.196304931.x
- Gunning-Dixon, F. M., Head, D., McQuain, J., Acker, J. D., & Raz, N. (1998). Differential aging of the human striatum: a prospective MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, *19*(8), 1501-1507.
- Gur, R. C., Alsup, D., Glahn, D., Petty, R., Swanson, C. L., Maldjian, J. A., . . . Gur, R. E. (2000). An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain Lang*, *74*(2), 157-170. doi:10.1006/brln.2000.2325
- Gur, R. C., Mozley, L. H., Mozley, P. D., Resnick, S. M., Karp, J. S., Alavi, A., . . . Gur, R. E. (1995). Sex differences in regional cerebral glucose metabolism during a resting state. *Science*, *267*(5197), 528-531.
- Hagen, K., Ehrlis, A. C., Haeussinger, F. B., Heinzl, S., Dresler, T., Mueller, L. D., . . . Metzger, F. G. (2014). Activation during the Trail Making Test measured with

- functional near-infrared spectroscopy in healthy elderly subjects. *Neuroimage*, 85 Pt 1, 583-591. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.09.014
- Hamaoka, T., McCully, K. K., Quaresima, V., Yamamoto, K., & Chance, B. (2007). Near-infrared spectroscopy/imaging for monitoring muscle oxygenation and oxidative metabolism in healthy and diseased humans. *J Biomed Opt*, 12(6), 062105. doi:10.1117/1.2805437
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., Beckett, L. A., Albert, M. S., Pilgrim, D. M., Chown, M. J., . . . Evans, D. A. (1995). Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *Jama*, 273(17), 1354-1359.
- Hedden, T. (2007). *Frontiers in Neuroscience*
- Imaging Cognition in the Aging Human Brain. In D. R. Riddle (Ed.), *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis
- Taylor & Francis Group, LLC.
- Hedden, T., & Yoon, C. (2006). Individual differences in executive processing predict susceptibility to interference in verbal working memory. *Neuropsychology*, 20(5), 511-528. doi:10.1037/0894-4105.20.5.511
- Heinzel, S., Metzger, F. G., Ehlis, A. C., Korell, R., Alboji, A., Haeussinger, F. B., . . . Fallgatter, A. J. (2013). Aging-related cortical reorganization of verbal fluency processing: a functional near-infrared spectroscopy study. *Neurobiol Aging*, 34(2), 439-450. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.021
- Heinzel, S., Metzger, F. G., Ehlis, A. C., Korell, R., Alboji, A., Haeussinger, F. B., . . . Fallgatter, A. J. (2015). Age and Vascular Burden Determinants of Cortical Hemodynamics Underlying Verbal Fluency. *PLoS One*, 10(9), e0138863. doi:10.1371/journal.pone.0138863
- Helmich, I., Rein, R., Niermann, N., & Lausberg, H. (2013). Hemispheric differences of motor execution: a near-infrared spectroscopy study. *Adv Exp Med Biol*, 789, 59-64. doi:10.1007/978-1-4614-7411-1_9
- Henson, R., Shallice, T., & Dolan, R. (2000). Neuroimaging evidence for dissociable forms of repetition priming. *Science*, 287(5456), 1269-1272.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., & Fallgatter, A. J. (2003). Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy. *Brain Res Bull*, 61(1), 51-56.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Wager, A., Jacob, C. P., & Fallgatter, A. J. (2005). Near-infrared optical topography to assess activation of the parietal cortex during a visuo-spatial task. *Neuropsychologia*, 43(12), 1713-1720. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.02.011
- Hinke, R. M., Hu, X., Stillman, A. E., Kim, S. G., Merkle, H., Salmi, R., & Ugurbil, K. (1993). Functional magnetic resonance imaging of Broca's area during internal speech. *Neuroreport*, 4(6), 675-678.
- Hinkle, D. E., Wiersma, W., & Jurs, S. G. (2003). *Applied statistics for the behavioral sciences*. Boston, Mass., [etc.]: Houghton Mifflin.
- Hock, C., Muller-Spahn, F., Schuh-Hofer, S., Hofmann, M., Dirnagl, U., & Villringer, A. (1995). Age dependency of changes in cerebral hemoglobin oxygenation during brain activation: a near-infrared spectroscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 15(6), 1103-1108. doi:10.1038/jcbfm.1995.137

- Holtzer, R., Stern, Y., & Rakitin, B. C. (2005). Predicting age-related dual-task effects with individual differences on neuropsychological tests. *Neuropsychology*, *19*(1), 18-27. doi:10.1037/0894-4105.19.1.18
- Hoshi, Y., Kobayashi, N., & Tamura, M. (2001). Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol (1985)*, *90*(5), 1657-1662.
- Huppert, T. J., Hoge, R. D., Diamond, S. G., Franceschini, M. A., & Boas, D. A. (2006). A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage*, *29*(2), 368-382. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.065
- Ivnik, Robert J., Malec, James F., Smith, Glenn E., Tangalos, Eric G., & Petersen, Ronald C. (1996). Neuropsychological tests' norms above age 55: COWAT, BNT, MAE token, WRAT-R reading, AMNART, STROOP, TMT, and JLO. *Clin Neuropsychol*, *10*(3), 262-278. doi:10.1080/13854049608406689
- Kameyama, M., Fukuda, M., Uehara, T., & Mikuni, M. (2004). Sex and age dependencies of cerebral blood volume changes during cognitive activation: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, *22*(4), 1715-1721. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.050
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., . . . Peck, A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*, *23*(2), 138-144. doi:10.1002/ana.410230206
- Kim, M. J., Kwon, J. S., & Shin, M. S. (2013). Mediating effect of executive function on memory in normal aging adults. *Psychiatry Investig*, *10*(2), 108-114. doi:10.4306/pi.2013.10.2.108
- Kleinfeld, D., Blinder, P., Drew, P. J., Driscoll, J. D., Muller, A., Tsai, P. S., & Shih, A. Y. (2011). A guide to delineate the logic of neurovascular signaling in the brain. *Front Neuroenergetics*, *3*, 1. doi:10.3389/fnene.2011.00001
- Kubo, M., Shoshi, C., Kitawaki, T., Takemoto, R., Kinugasa, K., Yoshida, H., . . . Okamoto, M. (2008). Increase in prefrontal cortex blood flow during the computer version trail making test. *Neuropsychobiology*, *58*(3-4), 200-210. doi:10.1159/000201717
- Lam, M., Eng, G. K., Rapisarda, A., Subramaniam, M., Kraus, M., Keefe, R. S., & Collinson, S. L. (2013). Formulation of the age-education index: measuring age and education effects in neuropsychological performance. *Psychol Assess*, *25*(1), 61-70. doi:10.1037/a0030548
- Launer, L. J., Andersen, K., Dewey, M. E., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L. A., . . . Hofman, A. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology*, *52*(1), 78-84.
- Lee, T. M., Liu, H. L., Chan, C. C., Fang, S. Y., & Gao, J. H. (2005). Neural activities associated with emotion recognition observed in men and women. *Mol Psychiatry*, *10*(5), 450-455. doi:10.1038/sj.mp.4001595
- Lee, T. M., Liu, H. L., Hoosain, R., Liao, W. T., Wu, C. T., Yuen, K. S., . . . Gao, J. H. (2002). Gender differences in neural correlates of recognition of happy and sad faces in humans assessed by functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett*, *333*(1), 13-16.

- Leicht, H., Heinrich, S., Heider, D., Bachmann, C., Bickel, H., van den Bussche, H., . . . König, H. H. (2011). Net costs of dementia by disease stage. *Acta Psychiatrica Scand*, *124*(5), 384-395. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01741.x
- Leicht, H., & König, H. H. (2012). [Costs of illness in dementia from a societal perspective. An overview]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, *55*(5), 677-684. doi:10.1007/s00103-012-1472-9
- Leung, H. C., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Peterson, B. S., & Gore, J. C. (2000). An event-related functional MRI study of the stroop color word interference task. *Cereb Cortex*, *10*(6), 552-560.
- Li, Shu-Chen, Lindenberger, Ulman, & Sikström, Sverker. (2001). Aging cognition: from neuromodulation to representation. *Trends Cogn Sci*, *5*(11), 479-486. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01769-1
- Lupien, S. J., Evans, A., Lord, C., Miles, J., Pruessner, M., Pike, B., & Pruessner, J. C. (2007). Hippocampal volume is as variable in young as in older adults: implications for the notion of hippocampal atrophy in humans. *Neuroimage*, *34*(2), 479-485. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.041
- Marschner, A., Mell, T., Wartenburger, I., Villringer, A., Reischies, F. M., & Heekeren, H. R. (2005). Reward-based decision-making and aging. *Brain Res Bull*, *67*(5), 382-390. doi:10.1016/j.brainresbull.2005.06.010
- McCaffrey, R. J., Ortega, A., & Haase, R. F. (1993). Effects of repeated neuropsychological assessments. *Arch Clin Neuropsychol*, *8*(6), 519-524.
- Meek, J. H., Firbank, M., Elwell, C. E., Atkinson, J., Braddick, O., & Wyatt, J. S. (1998). Regional hemodynamic responses to visual stimulation in awake infants. *Pediatr Res*, *43*(6), 840-843. doi:10.1203/00006450-199806000-00019
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, *24*, 167-202. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Moll, F. T., Bramati, I. E., & Andreiuolo, P. A. (2002). The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. *Arq Neuropsiquiatr*, *60*(4), 900-905.
- Molsa, P. K., Marttila, R. J., & Rinne, U. K. (1986). Survival and cause of death in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand*, *74*(2), 103-107.
- Mora, F. (2013). Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues Clin Neurosci*, *15*(1), 45-52.
- Morrison, J. H., & Baxter, M. G. (2012). The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci*, *13*(4), 240-250. doi:10.1038/nrn3200
- Murphy, D. G., DeCarli, C., McIntosh, A. R., Daly, E., Mentis, M. J., Pietrini, P., . . . Rapoport, S. I. (1996). Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. *Arch Gen Psychiatry*, *53*(7), 585-594.
- Nagel, I. E., Preuschhof, C., Li, S. C., Nyberg, L., Backman, L., Lindenberger, U., & Heekeren, H. R. (2009). Performance level modulates adult age differences in brain activation during spatial working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(52), 22552-22557. doi:10.1073/pnas.0908238106

- Nunnemann, S., Wohlschlager, A. M., Ilg, R., Gaser, C., Etgen, T., Conrad, B., . . . Muhlau, M. (2009). Accelerated aging of the putamen in men but not in women. *Neurobiol Aging*, *30*(1), 147-151. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.016
- Ohsugi, H., Ohgi, S., Shigemori, K., & Schneider, E. B. (2013). Differences in dual-task performance and prefrontal cortex activation between younger and older adults. *BMC Neurosci*, *14*, 10. doi:10.1186/1471-2202-14-10
- Ott, B. R., Cohen, R. A., Gongvatana, A., Okonkwo, O. C., Johanson, C. E., Stopa, E. G., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, Initiative. (2010). Brain ventricular volume and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, *20*(2), 647-657. doi:10.3233/jad-2010-1406
- Portin, R., Saarijarvi, S., Joukamaa, M., & Salokangas, R. K. (1995). Education, gender and cognitive performance in a 62-year-old normal population: results from the Turva Project. *Psychol Med*, *25*(6), 1295-1298.
- Prolla, T. A., & Mattson, M. P. (2001). Molecular mechanisms of brain aging and neurodegenerative disorders: lessons from dietary restriction. *Trends Neurosci*, *24*(11 Suppl), S21-31.
- Rasmusson, Xenod., Zonderman, Alan B., Kawas, Claudia, & Resnick, Susan M. (1998). Effects of Age and Dementia on the Trail Making Test. *Clin Neuropsychol*, *12*(2), 169-178. doi:10.1076/clin.12.2.169.2005
- Reitan, Ralph M. (1971). Trail making test results for normal and brain-damaged children. *Percept Mot Skills*, *33*(2), 575-581.
- Reuter-Lorenz, Patricia A., & Cappell, Katherine A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(3), 177-182. doi:10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x
- Richards, M., & Sacker, A. (2003). Lifetime antecedents of cognitive reserve. *J Clin Exp Neuropsychol*, *25*(5), 614-624. doi:10.1076/jcen.25.5.614.14581
- Richter, M. M., Zierhut, K. C., Dresler, T., Plichta, M. M., Ehlis, A. C., Reiss, K., . . . Fallgatter, A. J. (2009). Changes in cortical blood oxygenation during arithmetical tasks measured by near-infrared spectroscopy. *J Neural Transm*, *116*(3), 267-273. doi:10.1007/s00702-008-0168-7
- Robins Wahlin, T. B., Backman, L., Wahlin, A., & Winblad, B. (1996). Trail Making Test performance in a community-based sample of healthy very old adults: effects of age on completion time, but not on accuracy. *Arch Gerontol Geriatr*, *22*(1), 87-102.
- Rosenbaum, David, Hagen, Katja, Deppermann, Saskia, Kroczeck, Agnes M., Haeussinger, Florian B., Heinzl, Sebastian, . . . Ehlis, Ann-Christine. (2016). State-dependent altered connectivity in late-life depression: a functional near-infrared spectroscopy study. *Neurobiol Aging*, *39*, 57-68. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.022
- Rossetti, H. C., Munro Cullum, C., Hynan, L. S., & Lacritz, L. H. (2010). The CERAD Neuropsychologic Battery Total Score and the progression of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *24*(2), 138-142. doi:10.1097/WAD.0b013e3181b76415
- Roth, G., & Dicke, U. (2005). Evolution of the brain and intelligence. *Trends Cogn Sci*, *9*(5), 250-257. doi:10.1016/j.tics.2005.03.005
- Rypma, B., Eldreth, D. A., & Rebbelchi, D. (2007). Age-related differences in activation-performance relations in delayed-response tasks: a multiple component analysis. *Cortex*, *43*(1), 65-76.

- Rypma, B., Prabhakaran, V., Desmond, J. E., & Gabrieli, J. D. (2001). Age differences in prefrontal cortical activity in working memory. *Psychol Aging, 16*(3), 371-384.
- Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., & Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *J Exp Psychol Gen, 132*(4), 566-594. doi:10.1037/0096-3445.132.4.566
- Saxton, J., Lopez, O. L., Ratcliff, G., Dulberg, C., Fried, L. P., Carlson, M. C., . . . Kuller, L. (2004). Preclinical Alzheimer disease: neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology, 63*(12), 2341-2347.
- Saxton, J., Ratcliff, G., Newman, A., Belle, S., Fried, L., Yee, J., & Kuller, L. (2000). Cognitive test performance and presence of subclinical cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Neuroepidemiology, 19*(6), 312-319. doi:26270
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2004). Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep, 4*(5), 374-380.
- Scarpini, E., Scheltens, P., & Feldman, H. (2003). Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *Lancet Neurol, 2*(9), 539-547.
- Segalowitz, S. J., Unsal, A., & Dywan, J. (1992). CNV evidence for the distinctiveness of frontal and posterior neural processes in a traumatic brain-injured population. *J Clin Exp Neuropsychol, 14*(4), 545-565. doi:10.1080/01688639208402844
- Seo, E. H., Lee, D. Y., Kim, K. W., Lee, J. H., Jhoo, J. H., Youn, J. C., . . . Woo, J. I. (2006). A normative study of the Trail Making Test in Korean elders. *Int J Geriatr Psychiatry, 21*(9), 844-852. doi:10.1002/gps.1570
- Shibuya-Tayoshi, S., Sumitani, S., Kikuchi, K., Tanaka, T., Tayoshi, S., Ueno, S., & Ohmori, T. (2007). Activation of the prefrontal cortex during the Trail-Making Test detected with multichannel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Clin Neurosci, 61*(6), 616-621. doi:10.1111/j.1440-1819.2007.01727.x
- Sivanandam, T. M., & Thakur, M. K. (2012). Traumatic brain injury: a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev, 36*(5), 1376-1381. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.02.013
- Statistisches Bundesamt. (2009). Pflegestatistik 2009. Retrieved from https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Pflege/Pflege_Deutschlandergebnisse5224001099004.pdf?__blob=publicationFile
- Statistisches Bundesamt. (2010). Hohe Kosten durch Demenz und Depressionen. Retrieved from <http://www.presseportal.de/pm/32102/1662580>
- Statistisches Bundesamt. (2012). Statistisches Jahrbuch 2012. Retrieved from https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2012/10/PD12_351_p001pdf.pdf;jsessionid=3F875F42DFFD38438E68E3028AE506ED.ca2?__blob=publicationFile
- Steinberg, B. A., Bieliauskas, L. A., Smith, G. E., & Ivnik, R. J. (2005). Mayo's Older Americans Normative Studies: Age- and IQ-Adjusted Norms for the Trail-Making Test, the Stroop Test, and MAE Controlled Oral Word Association Test. *Clin Neuropsychol, 19*(3-4), 329-377. doi:10.1080/13854040590945210
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc, 8*(3), 448-460.
- Stern, Y., Alexander, G. E., Prohovnik, I., & Mayeux, R. (1992). Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol, 32*(3), 371-375. doi:10.1002/ana.410320311

- Stoeckel, C., Gough, P. M., Watkins, K. E., & Devlin, J. T. (2009). Supramarginal gyrus involvement in visual word recognition. *Cortex*, *45*(9), 1091-1096. doi:10.1016/j.cortex.2008.12.004
- Strauss, E., Sherman, E.M.S., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*: Oxford University Press.
- Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annu Rev Psychol*, *53*, 401-433. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135220
- Stuss, D. T., Stethem, L. L., & Poirier, C. A. (1987). Comparison of three tests of attention and rapid information processing across six age groups. *Clinical Neuropsychologist*, *1*(2), 139-152. doi:10.1080/13854048708520046
- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M., Serventi, K. L., & Pfefferbaum, A. (2004). Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. *Neurobiol Aging*, *25*(2), 185-192.
- Takeda, C., Notoya, M., Sunahara, N., & Inoue, K. (2011). Identification of three factors influencing trail making test performance using multichannel near-infrared spectroscopy. *Tohoku J Exp Med*, *223*(2), 103-112.
- Taylor, R. (1998). Order effects within the Trail Making and Stroop tests in patients with neurologic disorders. *J Clin Exp Neuropsychol*, *20*(5), 750-754. doi:10.1076/jcen.20.5.750.1120
- Tierney, M. C., Snow, W. G., Reid, D. W., Zorzitto, M. L., & Fisher, R. H. (1987). Psychometric differentiation of dementia. Replication and extension of the findings of Storandt and coworkers. *Arch Neurol*, *44*(7), 720-722.
- Toescu, E. C., Verkhratsky, A., & Landfield, P. W. (2004). Ca²⁺ regulation and gene expression in normal brain aging. *Trends Neurosci*, *27*(10), 614-620. doi:10.1016/j.tins.2004.07.010
- Tomasi, D., Chang, L., Caparelli, E. C., & Ernst, T. (2008). Sex differences in sensory gating of the thalamus during auditory interference of visual attention tasks. *Neuroscience*, *151*(4), 1006-1015. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.08.040
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*, *19*(2), 203-214. doi:10.1016/s0887-6177(03)00039-8
- Vaillant, G. E., & Mukamal, K. (2001). Successful aging. *Am J Psychiatry*, *158*(6), 839-847.
- Vilalta-Franch, J., Lopez-Pousa, S., Llinas-Regla, J., Calvo-Perxas, L., Merino-Aguado, J., & Garre-Olmo, J. (2013). Depression subtypes and 5-year risk of dementia and Alzheimer disease in patients aged 70 years. *Int J Geriatr Psychiatry*, *28*(4), 341-350. doi:10.1002/gps.3826
- Volz, H. P., Gaser, C., Hager, F., Rzanny, R., Mentzel, H. J., Kreitschmann-Andermahr, I., . . . Sauer, H. (1997). Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test--a functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. *Psychiatry Res*, *75*(3), 145-157.
- Waldmann, B. W., Dickson, A. L., Monahan, M. C., & Kazelskis, R. (1992). The relationship between intellectual ability and adult performance on the Trail Making Test and the Symbol Digit Modalities Test. *J Clin Psychol*, *48*(3), 360-363.

- Weber, P., Lutschg, J., & Fahnenstich, H. (2004). Attention-induced frontal brain activation measured by near-infrared spectroscopy. *Pediatr Neurol*, *31*(2), 96-100. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2003.12.010
- Weinstein, A. M., Voss, M. W., Prakash, R. S., Chaddock, L., Szabo, A., White, S. M., . . . Erickson, K. I. (2012). The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. *Brain Behav Immun*, *26*(5), 811-819. doi:10.1016/j.bbi.2011.11.008
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, *2*(4), a006171. doi:10.1101/cshperspect.a006171
- Weiss, E., Siedentopf, C. M., Hofer, A., Deisenhammer, E. A., Hoptman, M. J., Kremser, C., . . . Delazer, M. (2003). Sex differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neurosci Lett*, *344*(3), 169-172.
- Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., & Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol*, *48*(3), 278-281.
- Welsh, K., Butters, N., Hughes, J. P., Mohs, R. C., & Heyman, A. (1992). Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch Neurol*, *49*(5), 448-452.
- Whalley, L. J., Deary, I. J., Appleton, C. L., & Starr, J. M. (2004). Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev*, *3*(4), 369-382. doi:10.1016/j.arr.2004.05.001
- Wiederholt, W. C., Cahn, D., Butters, N. M., Salmon, D. P., Kritz-Silverstein, D., & Barrett-Connor, E. (1993). Effects of age, gender and education on selected neuropsychological tests in an elderly community cohort. *J Am Geriatr Soc*, *41*(6), 639-647.
- Wyatt, J. S., Cope, M., Delpy, D. T., Wray, S., & Reynolds, E. O. (1986). Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectrophotometry. *Lancet*, *2*(8515), 1063-1066.
- Xu, J., Kobayashi, S., Yamaguchi, S., Iijima, K., Okada, K., & Yamashita, K. (2000). Gender effects on age-related changes in brain structure. *AJNR Am J Neuroradiol*, *21*(1), 112-118.
- Zakzanis, K. K., Mraz, R., & Graham, S. J. (2005). An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia*, *43*(13), 1878-1886. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.03.013
- Ziegler, U., & Doblhammer, G. (2009). [Prevalence and incidence of dementia in Germany--a study based on data from the public sick funds in 2002]. *Gesundheitswesen*, *71*(5), 281-290. doi:10.1055/s-0028-1119384
- Zuccato, C., & Cattaneo, E. (2009). Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*, *5*(6), 311-322. doi:10.1038/nrneurol.2009.54

Anhang

Abbildung A:

Proband mit aufgesetzter NIRS- Haube am Schreibtisch sitzend. Licht gelangt über die fiberelastischen Kabel zu den Optoden. Rechts im Bild ist das NIRS-Gerät zu sehen.

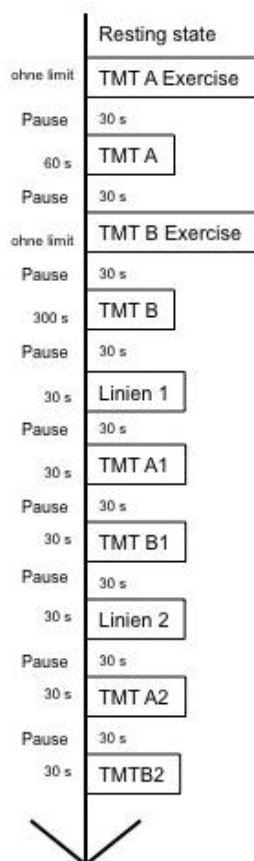


Abbildung B

Ablauf des verwendeten TMT-Paradigma für die TREND-Studie 2013/14

Abbildung C

Arbeitsblätter des TMT- Paradigma für TREND 2013/14. Arbeitsblatt 1 vom Untersucher auszufüllen. Arbeitsblatt 2-11 vom Probanden zu bearbeiten: Reihenfolge des TMT A, TMT B und TMT C.

TREND-Studie 2013/14

Probanden-ID: Datum der Untersuchung: ____ . ____ . ____

NIRS / Ruhemessung & TMT (CERAD)		
Schicht: __	Uhrzeit: ____ : ____	Position: __
Untersucher (Kürzel): __ __	Unterschrift: _____	

Kopfumfang: _____ cm Inion-Nasion: _____ cm T3-T4 Abstand: _____ cm

NIRS Ruhemessung: Anmerkungen / Artefakte (Zeitpunkt, Sek.):

NIRS TMT / CERAD:

TMT A: Zeit _____ Fehler _____ Anzahl/Fehler (30 s) _____ Anm. _____

TMT B: Zeit _____ Fehler _____ Anzahl/Fehler (30 s) _____ Anm. _____

NIRS-TMT (30s)

Linien 1: Anzahl _____ Fehler _____ Anm. _____

TMT A1: Anzahl _____ Fehler _____ Anm. _____

TMT B1: Anzahl _____ Fehler _____ Anm. _____

Linien 2: Anzahl _____ Fehler _____ Anm. _____

TMT A2: Anzahl _____ Fehler _____ Anm. _____

TMT B2: Anzahl _____ Fehler _____ Anm. _____

Kommentar NIRS CERAD-TMT: _____

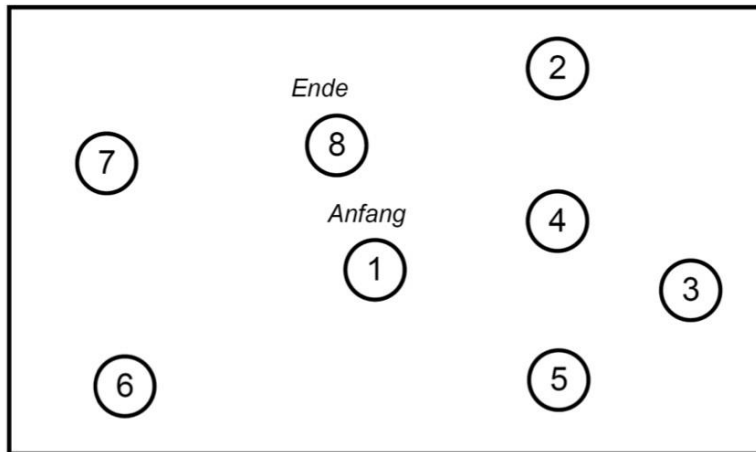
Kommentar NIRS TMT: _____

TREND-Studie 2013/14

Probanden-ID:

Datum der Untersuchung: ____ . ____ . ____

**Trail Making Test A:
Übungsbeispiel**

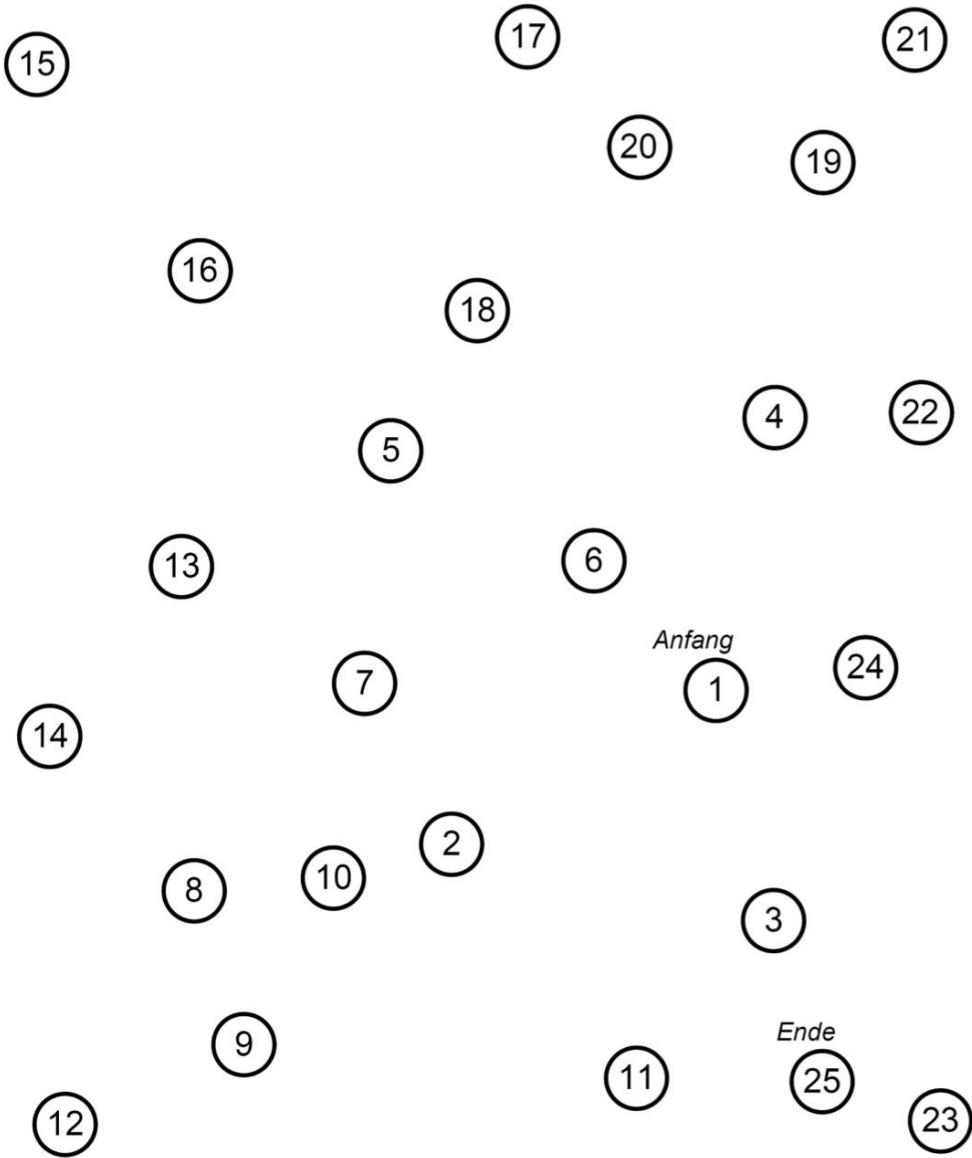


TREND-Studie 2013/14

Probanden-ID:

Datum der Untersuchung: ____ . ____ . ____

TMT A



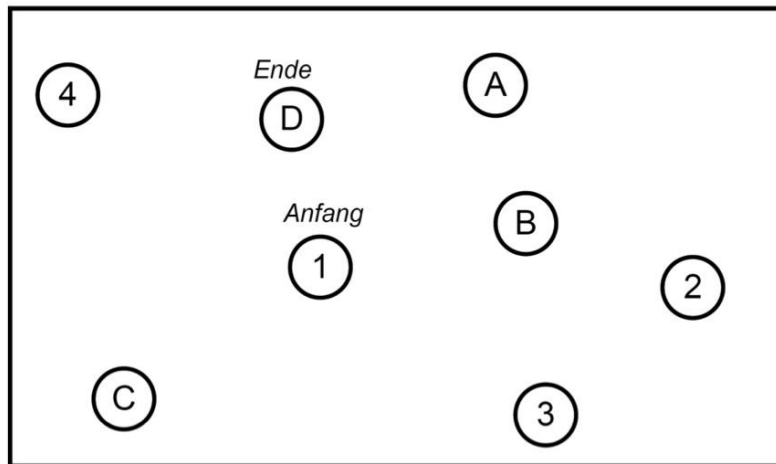
TREND-Studie 2013/14

Probanden-ID:

Datum der Untersuchung: ____ . ____ . ____

Trail Making Test B

Übungsbeispiel

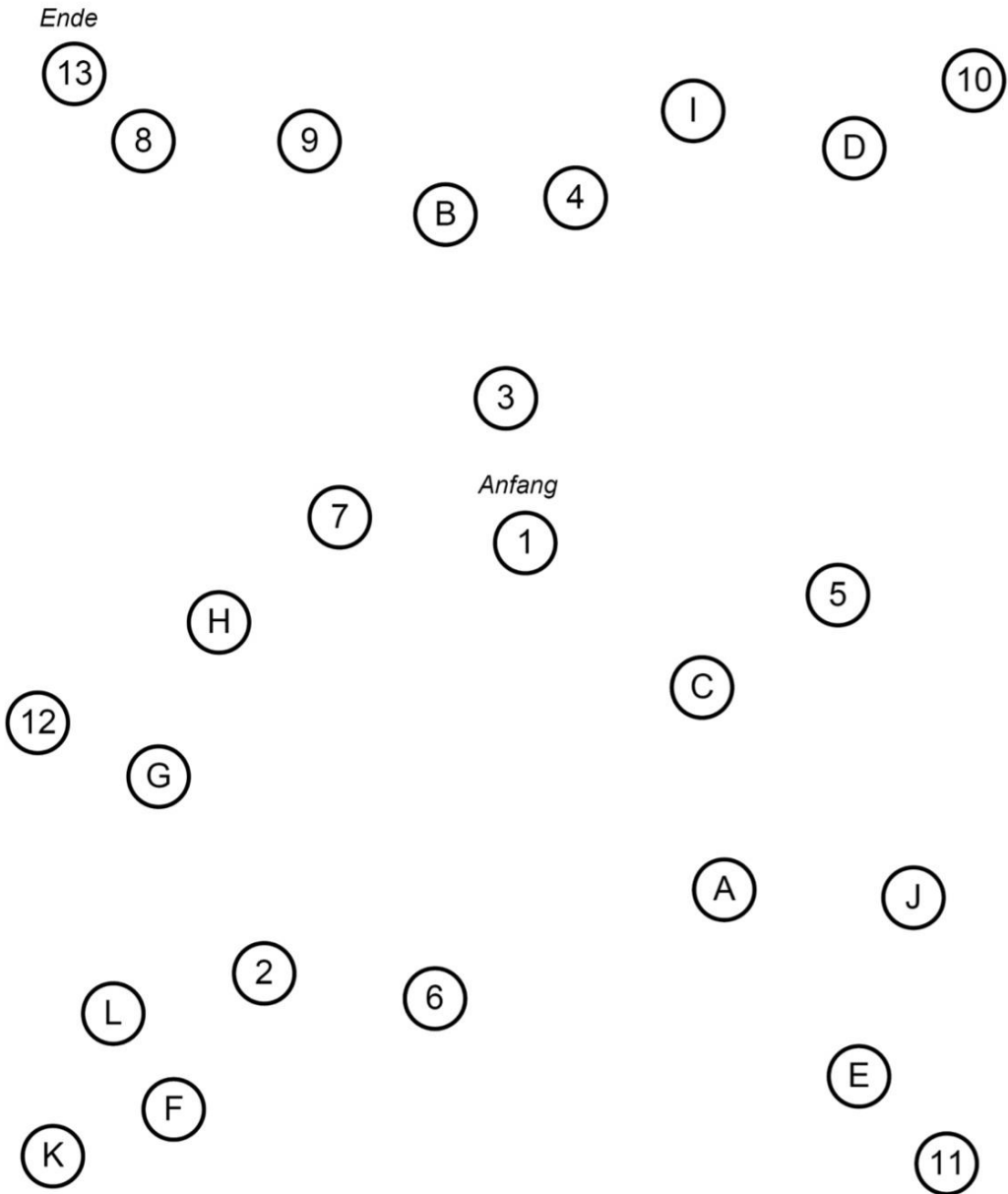


TREND-Studie 2013/14

Probanden-ID:

Datum der Untersuchung: ____ . ____ . ____

TMT B

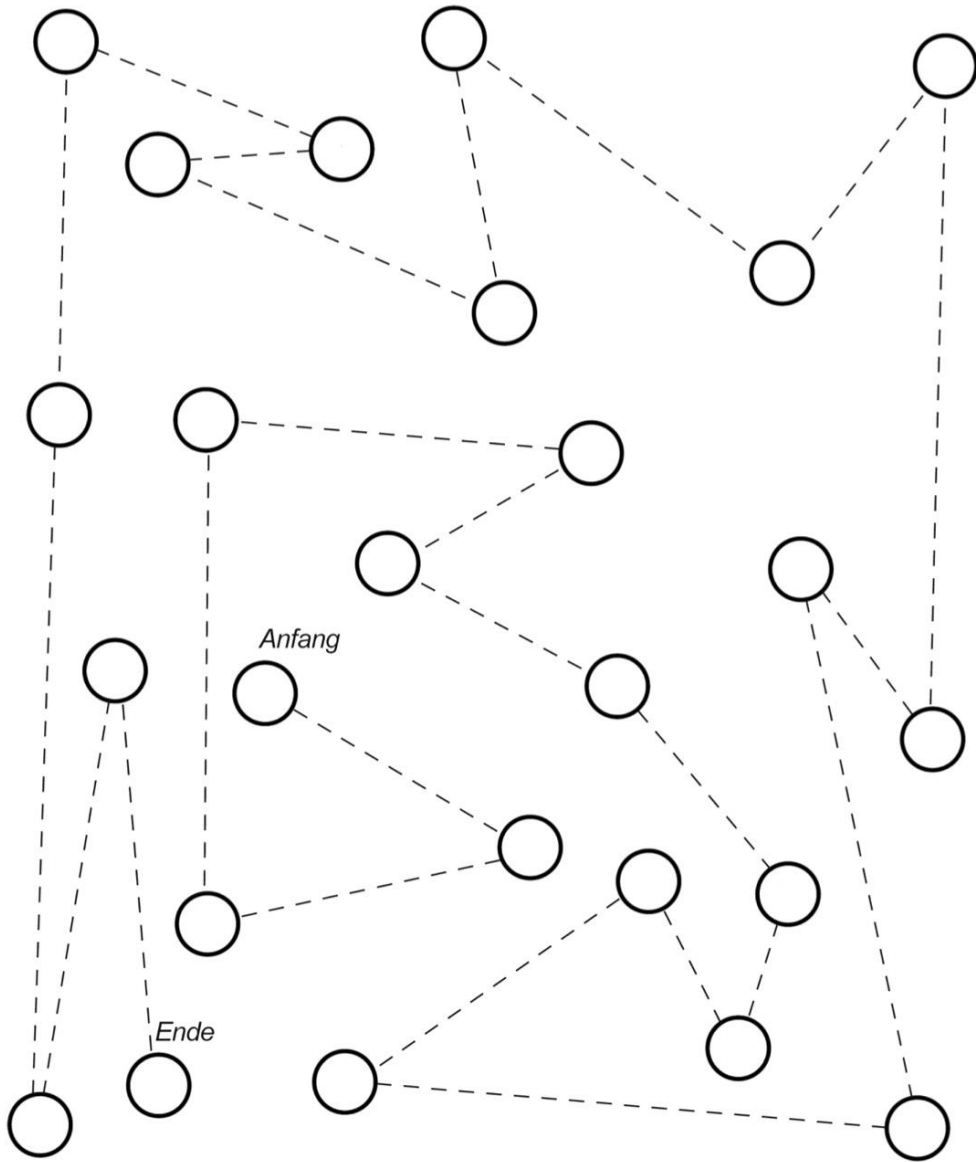


TREND-Studie 2013/14

Probanden-ID:

Datum der Untersuchung: ____ . ____ . ____

Linien 1

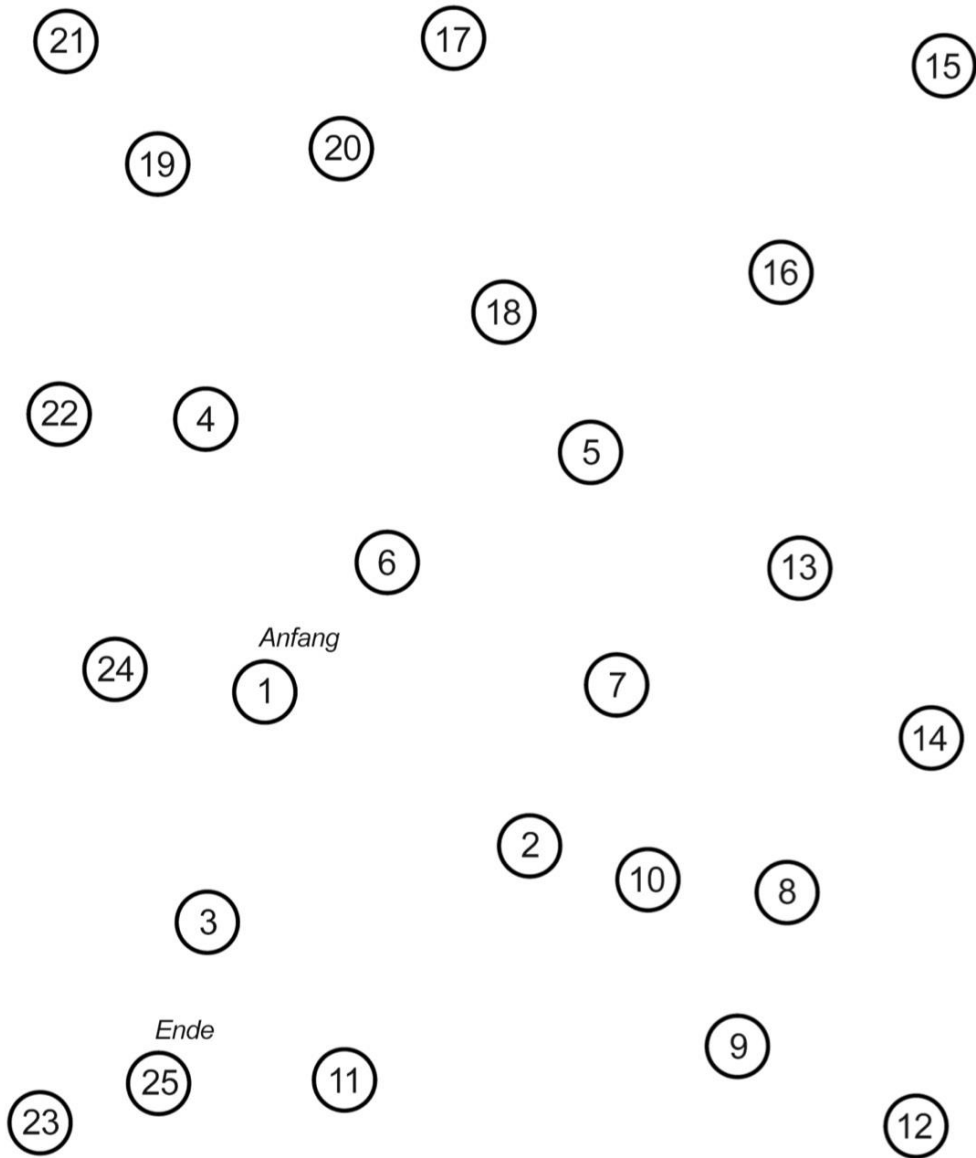


TREND-Studie 2013/14

Probanden-ID:

Datum der Untersuchung: ____ . ____ . ____

TMT-A1

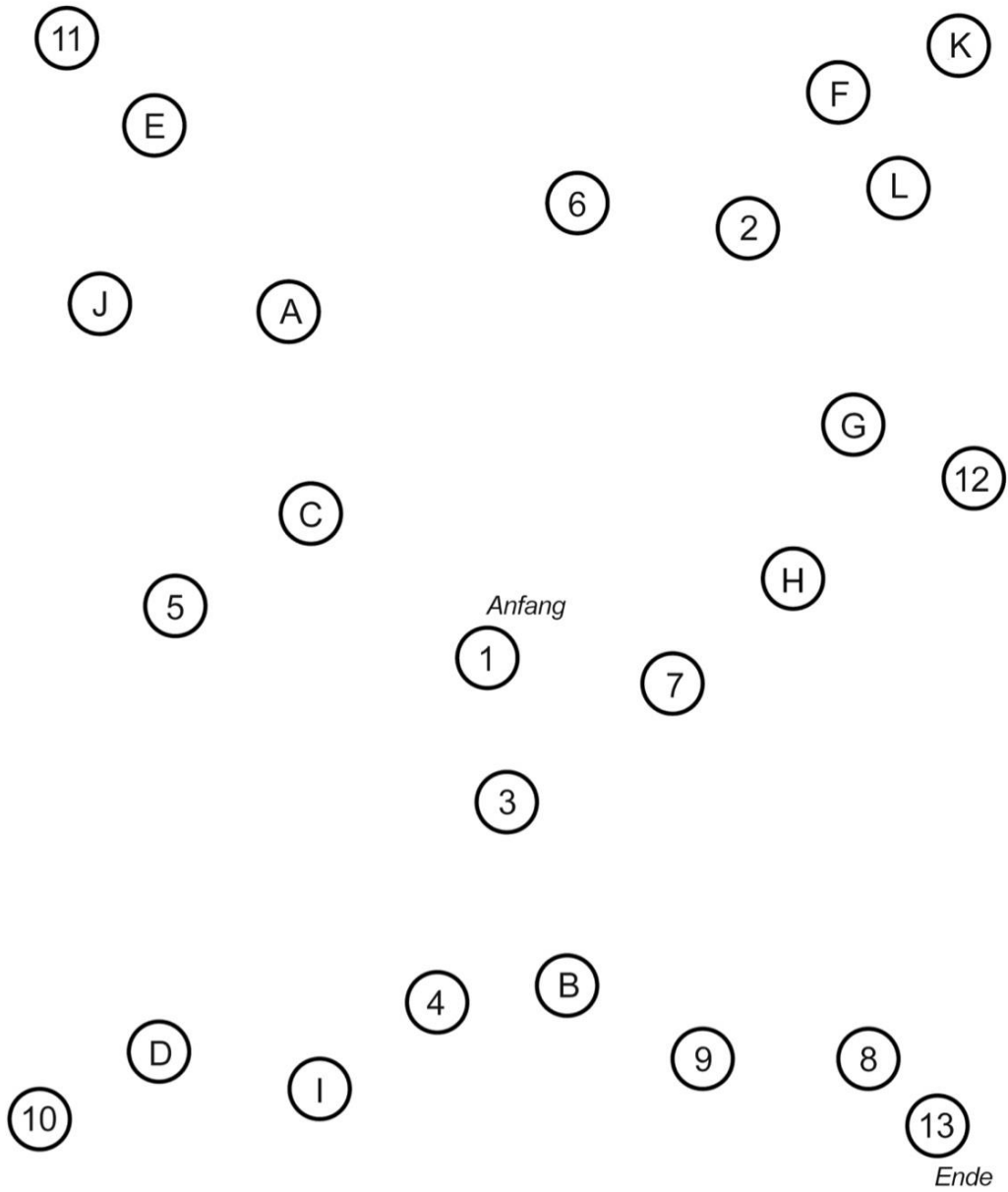


TREND-Studie 2013/14

Probanden-ID:

Datum der Untersuchung: ____ . ____ . ____

TMT-B1

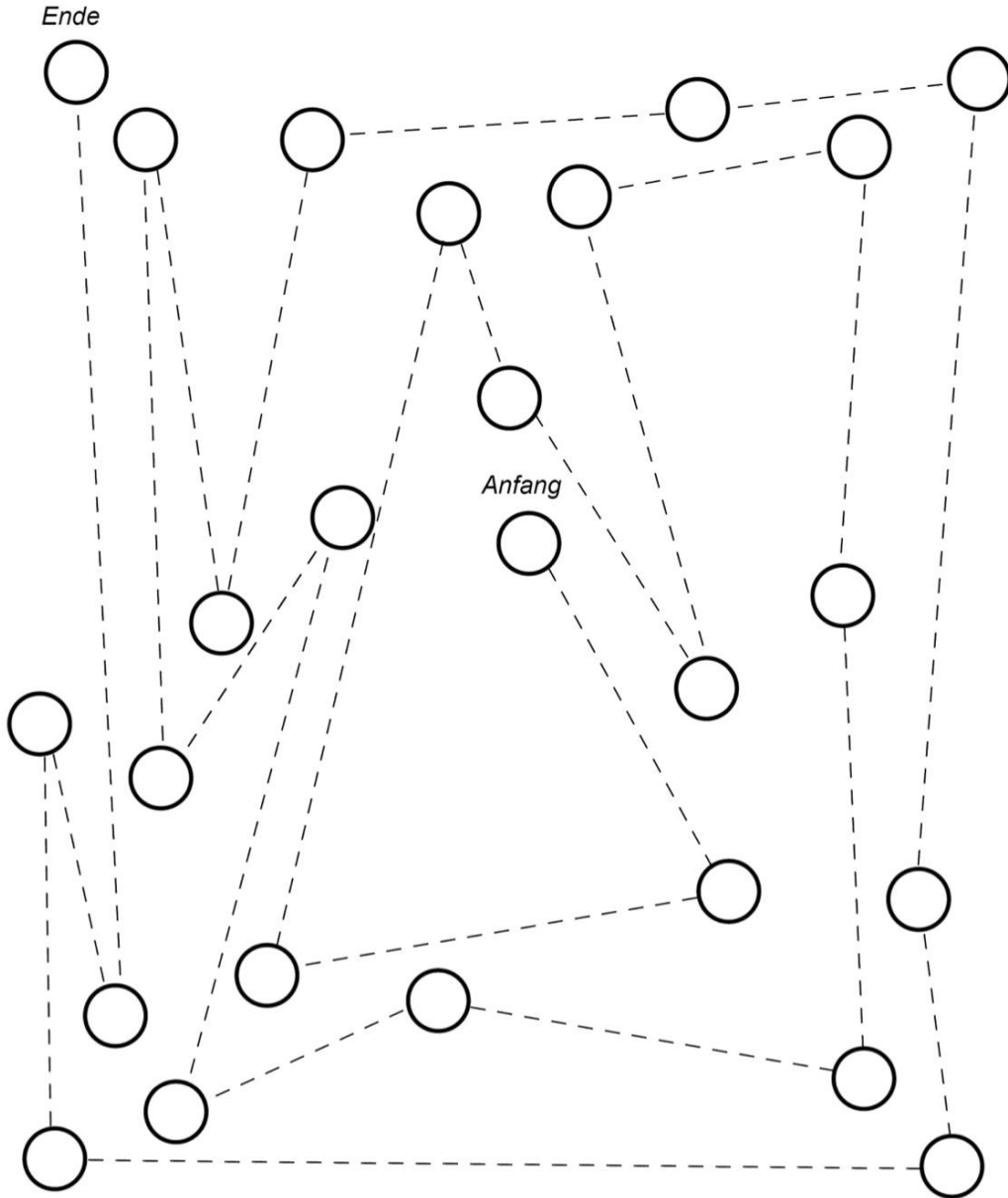


TREND-Studie 2013/14

Probanden-ID:

Datum der Untersuchung: ____ . ____ . ____

Linien 2



NIRS/Ruhemessung & TMT

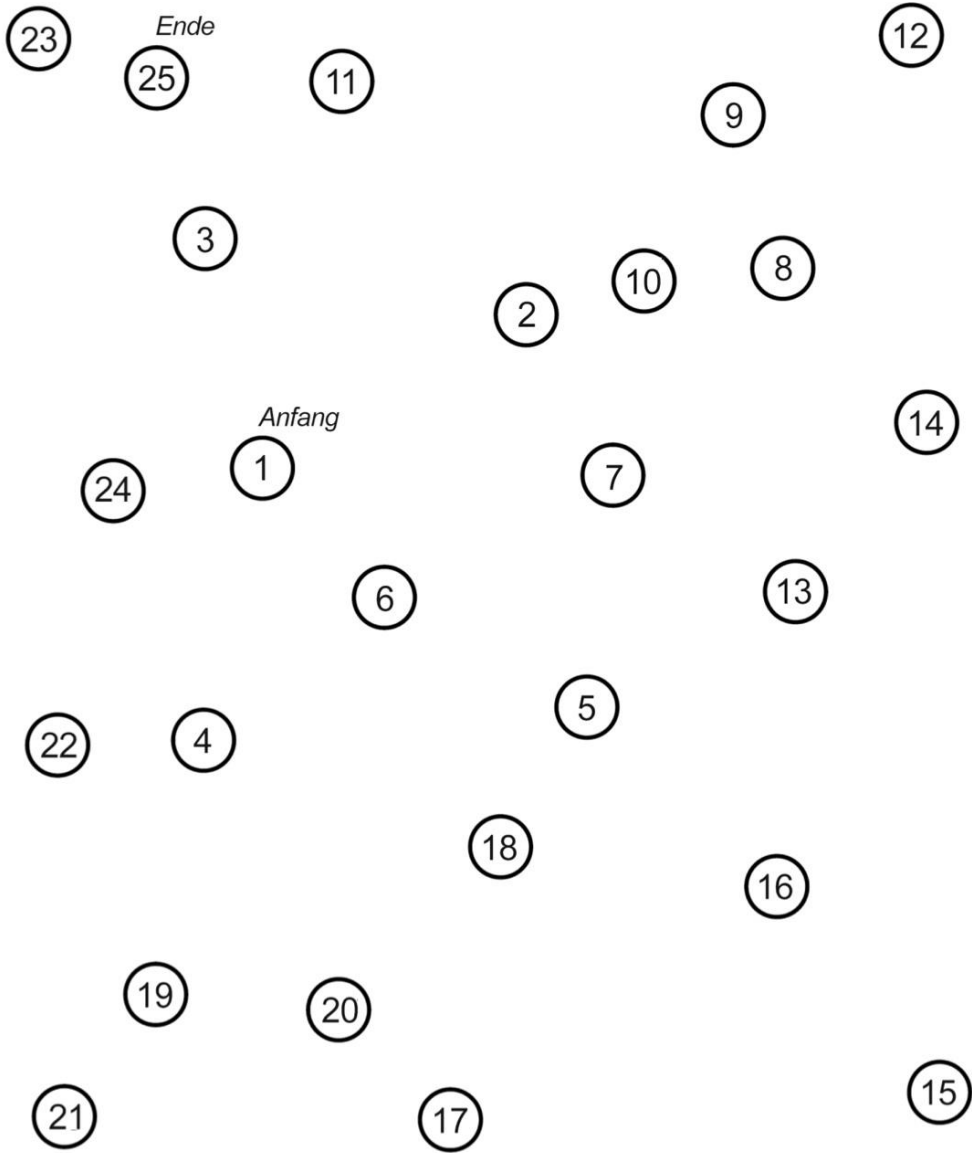
Seite 9 von 11

TREND-Studie 2013/14

Probanden-ID:

Datum der Untersuchung: ____ . ____ . ____

TMT-A2



TREND-Studie 2013/14

Probanden-ID:

Datum der Untersuchung: ____ . ____ . ____

TMT-B2

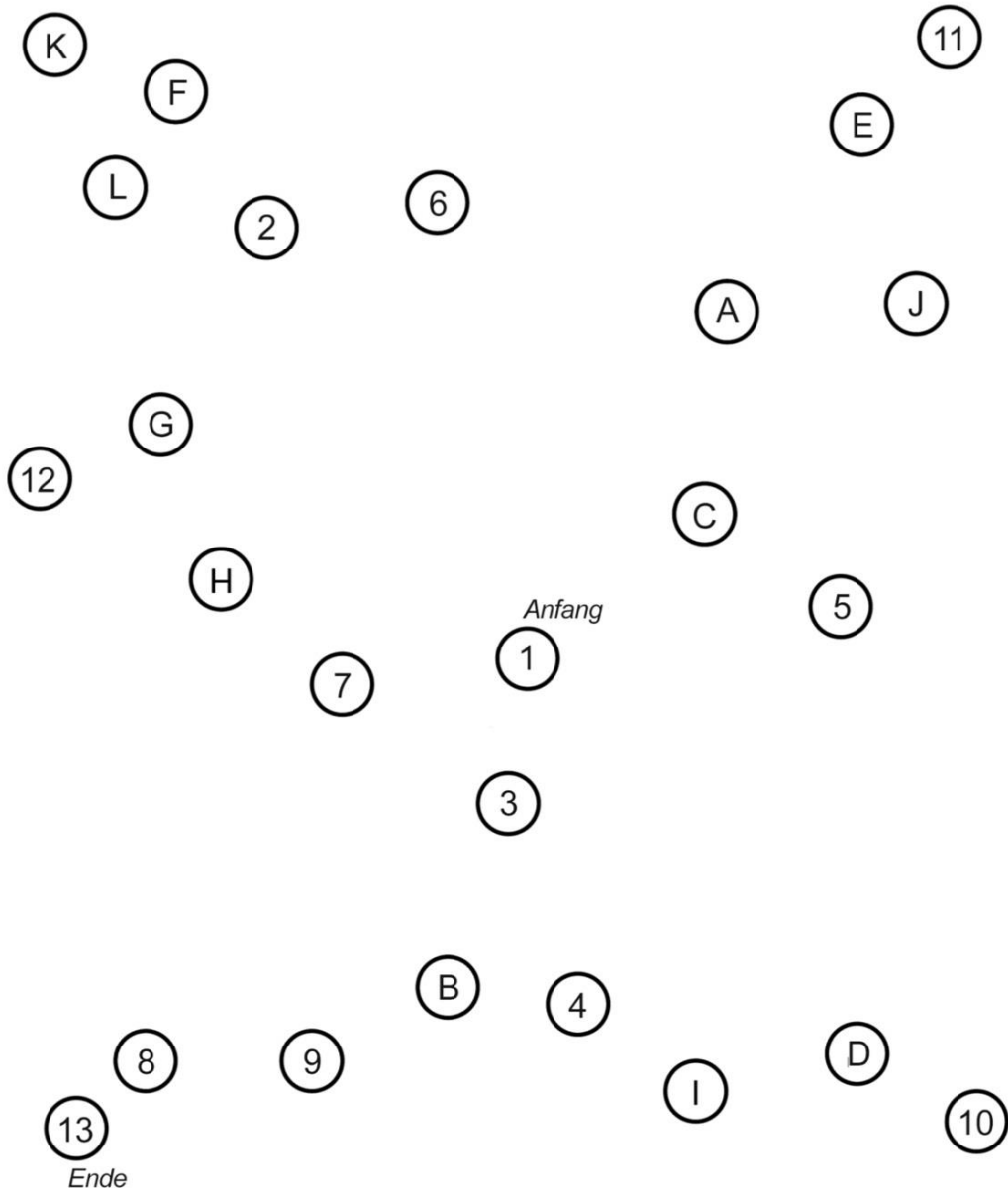


Tabelle 7

Kanäle mit p-Werten und Effektstärken der Gesamtgruppe für TMT A, TMT B und TMT C

Gesamtgruppe						
Kanal	TMT A		TMT B		TMT C	
	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke
A1	<0,001	0,225	<0,001	0,194	0,641	0,017
A2	<0,001	0,490	<0,001	0,442	0,162	0,052
A3	0,002	0,115	0,004	0,107	0,038	-0,077
A4	<0,001	0,324	<0,001	0,232	0,415	-0,030
A5	<0,001	0,533	<0,001	0,424	0,145	0,054
A6	0,001	0,126	<0,001	0,132	0,015	-0,090
A7	<0,001	0,502	<0,001	0,435	0,002	0,116
A8	<0,001	0,275	<0,001	0,269	0,993	0,000
A9	0,002	0,116	<0,001	0,152	0,344	0,035
A10	<0,001	0,442	<0,001	0,396	0,007	0,100
A11	<0,001	0,190	<0,001	0,135	0,509	0,024
A12	<0,001	0,266	<0,001	0,131	0,414	0,030
B1	<0,001	0,508	<0,001	0,410	0,562	0,021
B2	<0,001	0,278	<0,001	0,169	0,124	0,057
B3	<0,001	0,592	<0,001	0,482	0,468	0,027
B4	<0,001	0,356	<0,001	0,286	0,075	-0,066
B5	<0,001	0,298	<0,001	0,139	0,041	0,075
B6	<0,001	0,659	<0,001	0,540	0,003	0,111
B7	<0,001	0,337	<0,001	0,279	0,835	-0,008
B8	<0,001	0,481	<0,001	0,421	0,313	0,037
B9	<0,001	0,557	<0,001	0,454	0,123	0,057
B10	<0,001	0,372	<0,001	0,350	0,939	0,003
B11	<0,001	0,403	<0,001	0,381	0,216	0,046
B12	<0,001	0,460	<0,001	0,426	0,011	0,095
C1	<0,001	0,336	<0,001	0,263	0,006	0,103
C2	<0,001	0,223	<0,001	0,242	0,316	0,037
C3	<0,001	0,507	<0,001	0,401	<0,001	0,183
C4	<0,001	0,244	<0,001	0,339	<0,001	0,244
C5	<0,001	0,532	<0,001	0,443	<0,001	0,215
C6	<0,001	0,554	<0,001	0,398	<0,001	0,244
C7	<0,001	0,542	<0,001	0,423	<0,001	0,200
D1	<0,001	0,282	<0,001	0,192	0,887	-0,005
D2	<0,001	0,244	<0,001	0,183	0,115	-0,058
D3	<0,001	0,136	0,002	0,118	0,001	-0,121
D4	<0,001	0,163	<0,001	0,142	0,005	-0,105
D5	0,004	0,107	0,009	0,097	0,247	-0,043
D6	<0,001	0,174	<0,001	0,190	0,015	-0,090
D7	0,007	0,100	0,023	0,084	0,007	-0,100

Tabelle 8

Kanäle mit p-Werten und Effektstärken der Frauen für TMT A, TMT B und TMT C

Frauen						
Kanal	TMT A		TMT B		TMT C	
	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke
A1	0,012	0,131	0,017	0,125	0,651	0,024
A2	<0,001	0,335	<0,001	0,338	0,011	0,133
A3	0,113	0,082	0,121	0,081	0,677	-0,022
A4	0,015	0,127	0,120	0,081	0,150	-0,075
A5	<0,001	0,356	<0,001	0,239	0,014	0,128
A6	0,211	0,065	0,092	0,088	0,178	-0,070
A7	<0,001	0,345	<0,001	0,232	0,008	0,138
A8	<0,001	0,246	<0,001	0,255	0,932	0,004
A9	0,932	-0,004	0,102	0,085	0,457	0,039
A10	<0,001	0,270	0,002	0,164	0,038	0,109
A11	0,009	0,137	0,034	0,110	0,403	0,044
A12	0,100	0,086	0,158	0,074	0,396	0,044
B1	<0,001	0,471	<0,001	0,278	<0,001	0,213
B2	<0,001	0,269	0,132	0,078	<0,001	0,191
B3	<0,001	0,519	<0,001	0,363	0,002	0,162
B4	<0,001	0,312	<0,001	0,202	0,179	0,070
B5	<0,001	0,312	0,213	0,065	0,004	0,150
B6	<0,001	0,599	<0,001	0,396	<0,001	0,234
B7	<0,001	0,317	<0,001	0,211	0,392	0,045
B8	<0,001	0,381	<0,001	0,267	<0,001	0,184
B9	<0,001	0,501	<0,001	0,367	0,035	0,110
B10	<0,001	0,367	<0,001	0,296	0,678	0,022
B11	<0,001	0,238	<0,001	0,229	0,050	0,102
B12	<0,001	0,357	<0,001	0,349	0,044	0,105
C1	<0,001	0,222	0,004	0,150	0,221	0,064
C2	0,006	0,144	0,002	0,166	0,884	-0,008
C3	<0,001	0,340	<0,001	0,277	0,043	0,106
C4	0,025	0,117	<0,001	0,205	<0,001	0,213
C5	<0,001	0,508	<0,001	0,453	<0,001	0,215
C6	<0,001	0,512	<0,001	0,329	<0,001	0,235
C7	<0,001	0,585	<0,001	0,483	<0,001	0,260
D1	<0,001	0,271	<0,001	0,198	0,365	-0,047
D2	<0,001	0,245	0,001	0,179	0,323	-0,051
D3	0,116	0,082	0,206	0,066	0,001	-0,176
D4	0,082	0,091	0,126	0,080	0,001	-0,175
D5	0,097	0,086	0,059	0,098	0,199	-0,067
D6	0,238	0,062	0,132	0,079	0,002	-0,164
D7	0,394	0,044	0,623	0,026	0,006	-0,142

Tabelle 9

Kanäle mit p-Werten und Effektstärken der Männer für TMT A, TMT B und TMT C

Männer						
Kanal	TMT A		TMT B		TMT C	
	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke
A1	<0,001	0,320	<0,001	0,261	0,850	0,010
A2	<0,001	0,658	<0,001	0,543	0,696	-0,021
A3	0,005	0,149	0,014	0,129	0,007	-0,141
A4	<0,001	0,548	<0,001	0,362	0,765	0,016
A5	<0,001	0,740	<0,001	0,636	0,720	-0,019
A6	<0,001	0,193	0,001	0,172	0,025	-0,118
A7	<0,001	0,656	<0,001	0,635	0,063	0,098
A8	<0,001	0,302	<0,001	0,282	0,911	-0,006
A9	<0,001	0,532	<0,001	0,474	0,185	0,070
A10	<0,001	0,607	<0,001	0,630	0,083	0,091
A11	<0,001	0,361	<0,001	0,324	0,339	-0,050
A12	<0,001	0,446	<0,001	0,469	0,874	-0,008
B1	<0,001	0,545	<0,001	0,555	0,001	-0,172
B2	<0,001	0,287	<0,001	0,342	0,002	-0,168
B3	<0,001	0,667	<0,001	0,609	0,083	-0,091
B4	<0,001	0,399	<0,001	0,375	<0,001	-0,203
B5	<0,001	0,282	<0,001	0,320	0,433	-0,041
B6	<0,001	0,725	<0,001	0,693	0,918	0,005
B7	<0,001	0,356	<0,001	0,348	0,265	-0,059
B8	<0,001	0,579	<0,001	0,581	0,078	-0,093
B9	<0,001	0,613	<0,001	0,541	0,930	0,005
B10	<0,001	0,378	<0,001	0,405	0,770	-0,015
B11	<0,001	0,599	<0,001	0,554	0,862	-0,009
B12	<0,001	0,575	<0,001	0,504	0,104	0,086
C1	<0,001	0,521	<0,001	0,440	0,006	0,147
C2	<0,001	0,376	<0,001	0,346	0,113	0,084
C3	<0,001	0,714	<0,001	0,536	<0,001	0,267
C4	<0,001	0,689	<0,001	0,547	<0,001	0,272
C5	<0,001	0,555	<0,001	0,438	<0,001	0,216
C6	<0,001	0,603	<0,001	0,467	<0,001	0,253
C7	<0,001	0,505	<0,001	0,381	0,006	0,146
D1	<0,001	0,295	<0,001	0,185	0,561	0,031
D2	<0,001	0,244	<0,001	0,186	0,220	-0,065
D3	0,000	0,187	0,001	0,171	0,214	-0,065
D4	<0,001	0,232	<0,001	0,206	0,417	-0,043
D5	0,014	0,130	0,072	0,095	0,738	-0,018
D6	<0,001	0,288	<0,001	0,326	0,772	-0,015
D7	0,003	0,159	0,006	0,145	0,280	-0,057

Tabelle 10

Kanäle mit p-Werten und Effektstärken der Gruppe der über 67-jährigen für TMT A, TMT B und TMT C

Über 67-Jährigen						
Kanal	TMT A		TMT B		TMT C	
	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke
A1	0,016	0,128	0,001	0,184	0,828	0,012
A2	<0,001	0,487	<0,001	0,455	0,020	0,124
A3	0,459	0,039	0,474	0,038	0,018	-0,126
A4	<0,001	0,356	<0,001	0,262	0,624	0,026
A5	<0,001	0,575	<0,001	0,438	0,002	0,162
A6	0,002	0,164	0,009	0,140	0,350	-0,050
A7	<0,001	0,614	<0,001	0,558	<0,001	0,217
A8	<0,001	0,286	<0,001	0,228	0,093	0,089
A9	0,136	0,079	0,008	0,141	0,182	0,071
A10	<0,001	0,486	<0,001	0,426	0,003	0,160
A11	0,000	0,202	0,034	0,113	0,193	0,069
A12	<0,001	0,294	0,022	0,122	0,236	0,063
B1	<0,001	0,446	<0,001	0,329	0,620	0,026
B2	0,001	0,184	0,467	0,039	0,778	0,015
B3	<0,001	0,590	<0,001	0,478	0,281	0,057
B4	<0,001	0,328	<0,001	0,206	0,179	-0,072
B5	<0,001	0,271	0,441	0,041	0,154	0,076
B6	<0,001	0,684	<0,001	0,590	<0,001	0,205
B7	<0,001	0,348	<0,001	0,246	0,642	0,025
B8	<0,001	0,549	<0,001	0,455	0,119	0,083
B9	<0,001	0,601	<0,001	0,434	<0,001	0,198
B10	<0,001	0,363	<0,001	0,306	0,271	0,058
B11	<0,001	0,491	<0,001	0,412	0,001	0,180
B12	<0,001	0,489	<0,001	0,420	<0,001	0,187
C1	<0,001	0,350	<0,001	0,425	0,001	0,173
C2	<0,001	0,190	<0,001	0,355	0,006	0,146
C3	<0,001	0,635	<0,001	0,502	<0,001	0,265
C4	0,001	0,177	<0,001	0,450	<0,001	0,333
C5	<0,001	0,576	<0,001	0,436	<0,001	0,302
C6	<0,001	0,677	<0,001	0,499	<0,001	0,313
C7	<0,001	0,594	<0,001	0,401	<0,001	0,277
D1	<0,001	0,417	<0,001	0,275	0,074	0,095
D2	<0,001	0,374	<0,001	0,252	0,349	0,050
D3	<0,001	0,221	0,002	0,167	0,413	-0,044
D4	<0,001	0,304	<0,001	0,254	0,490	-0,037
D5	<0,001	0,287	<0,001	0,196	0,162	0,074
D6	<0,001	0,279	<0,001	0,239	0,713	0,020
D7	<0,001	0,220	0,011	0,135	0,236	-0,063

Tabelle 11

Kanäle mit p-Werten und Effektstärken der Gruppe der unter 67-jährigen für TMT A, TMT B und TMT C

Unter 67-Jährigen						
Kanal	TMT A		TMT B		TMT C	
	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke
A1	<0,001	0,313	0,001	0,188	0,642	0,025
A2	<0,001	0,473	<0,001	0,413	0,643	-0,025
A3	0,001	0,186	0,002	0,171	0,801	-0,014
A4	<0,001	0,267	0,000	0,197	0,066	-0,099
A5	<0,001	0,477	<0,001	0,400	0,125	-0,083
A6	0,155	0,077	0,034	0,115	0,020	-0,125
A7	<0,001	0,375	<0,001	0,319	0,978	0,001
A8	<0,001	0,277	<0,001	0,327	0,410	-0,044
A9	<0,001	0,235	<0,001	0,268	0,082	-0,094
A10	<0,001	0,372	<0,001	0,342	0,700	0,021
A11	<0,001	0,214	<0,001	0,336	0,054	-0,104
A12	<0,001	0,225	<0,001	0,247	0,020	-0,126
B1	<0,001	0,538	<0,001	0,478	0,693	-0,021
B2	<0,001	0,365	<0,001	0,379	0,011	0,137
B3	<0,001	0,587	<0,001	0,489	0,646	-0,025
B4	<0,001	0,359	<0,001	0,346	0,177	-0,073
B5	<0,001	0,322	<0,001	0,335	0,234	0,064
B6	<0,001	0,644	<0,001	0,505	0,827	0,012
B7	<0,001	0,301	<0,001	0,311	0,343	-0,051
B8	<0,001	0,393	<0,001	0,385	0,562	-0,031
B9	<0,001	0,511	<0,001	0,483	0,338	-0,052
B10	<0,001	0,355	<0,001	0,402	0,208	-0,068
B11	<0,001	0,313	<0,001	0,352	0,053	-0,104
B12	<0,001	0,417	<0,001	0,430	0,865	-0,009
C1	<0,001	0,301	0,001	0,175	0,831	-0,012
C2	<0,001	0,262	0,006	0,150	0,182	-0,072
C3	<0,001	0,390	<0,001	0,333	0,038	0,112
C4	<0,001	0,501	<0,001	0,254	0,006	0,149
C5	<0,001	0,501	<0,001	0,428	0,014	0,133
C6	<0,001	0,445	<0,001	0,313	0,001	0,176
C7	<0,001	0,467	<0,001	0,430	0,028	0,119
D1	0,002	0,168	0,024	0,122	0,010	-0,139
D2	0,032	0,116	0,054	0,104	0,001	-0,178
D3	0,421	0,043	0,150	0,078	<0,001	-0,220
D4	0,883	0,008	0,841	0,011	<0,001	-0,212
D5	0,702	-0,021	0,839	0,011	0,007	-0,146
D6	0,549	0,032	0,026	0,120	<0,001	-0,234
D7	0,924	-0,005	0,577	0,030	0,004	-0,156

Tabelle 12

Kanäle mit p-Werten und Effektstärken im Kontrast der Altersgruppen für TMT A, TMT B und TMT C

Kontrast Alter						
Kanal	TMT A		TMT B		TMT C	
	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke
A1	0,026	-0,169	0,600	-0,040	0,850	-0,014
A2	0,672	0,032	0,779	-0,021	0,046	0,151
A3	0,041	-0,155	0,068	-0,138	0,135	-0,113
A4	0,449	0,057	0,891	0,010	0,100	0,125
A5	0,059	0,143	0,803	0,019	0,001	0,251
A6	0,460	0,056	0,787	0,020	0,219	0,093
A7	0,012	0,191	0,055	0,145	0,003	0,223
A8	0,652	-0,034	0,140	-0,112	0,087	0,130
A9	0,862	-0,013	0,265	0,084	0,105	0,123
A10	0,239	0,089	0,490	0,052	0,052	0,147
A11	0,115	0,119	0,681	0,031	0,094	0,127
A12	0,584	0,041	0,323	0,075	0,128	0,115
B1	0,928	0,007	0,181	-0,101	0,527	0,048
B2	0,037	-0,158	0,001	-0,241	0,265	-0,084
B3	0,348	0,071	0,601	-0,040	0,271	0,083
B4	0,580	-0,042	0,030	-0,164	0,979	-0,002
B5	0,717	0,027	0,036	-0,159	0,645	0,035
B6	0,566	0,043	0,707	0,028	0,015	0,184
B7	0,623	0,037	0,265	-0,084	0,303	0,078
B8	0,337	0,073	0,843	-0,015	0,141	0,111
B9	0,470	0,055	0,821	-0,017	0,002	0,233
B10	0,636	0,036	0,324	-0,075	0,095	0,126
B11	0,155	0,108	0,896	-0,010	<0,001	0,282
B12	0,564	0,044	0,908	-0,009	0,013	0,188
C1	0,066	0,139	0,171	0,104	0,015	0,184
C2	0,559	0,044	0,178	0,102	0,004	0,216
C3	0,001	0,245	0,047	0,150	0,038	0,158
C4	0,892	0,010	0,469	0,055	0,046	0,151
C5	0,366	0,068	0,543	0,046	0,013	0,188
C6	0,024	0,171	0,104	0,123	0,072	0,136
C7	0,132	0,114	0,774	-0,022	0,034	0,161
D1	0,009	0,198	0,039	0,157	0,002	0,233
D2	0,002	0,235	0,051	0,148	0,002	0,233
D3	0,027	0,168	0,294	0,079	0,023	0,172
D4	<0,001	0,284	0,001	0,262	0,018	0,179
D5	<0,001	0,268	0,024	0,171	0,003	0,226
D6	0,001	0,246	0,084	0,131	0,001	0,244
D7	0,009	0,199	0,172	0,103	0,150	0,109

Tabelle 13

Kanäle mit p-Werten und Effektstärken im Kontrast der Geschlechtergruppen für TMT A, TMT B und TMT C

Kontrast Geschlecht						
Kanal	TMT A		TMT B		TMT C	
	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke
A1	0,008	0,196	0,040	0,152	0,831	-0,016
A2	<0,001	0,330	0,000	0,269	0,049	-0,146
A3	0,408	0,061	0,332	0,072	0,141	-0,109
A4	<0,001	0,405	<0,001	0,328	0,220	0,091
A5	<0,001	0,353	<0,001	0,380	0,050	-0,145
A6	0,112	0,118	0,164	0,103	0,732	-0,025
A7	<0,001	0,408	<0,001	0,474	0,766	-0,022
A8	0,346	0,070	0,674	0,031	0,891	-0,010
A9	0,001	0,251	0,307	0,076	0,607	-0,038
A10	<0,001	0,427	<0,001	0,516	0,819	-0,017
A11	0,721	0,026	0,667	-0,032	0,326	-0,073
A12	<0,001	0,381	0,393	0,063	0,393	-0,063
B1	0,150	0,107	<0,001	0,268	<0,001	-0,386
B2	0,699	0,029	0,043	0,150	<0,001	-0,354
B3	0,002	0,227	<0,001	0,259	0,001	-0,247
B4	0,103	0,121	0,025	0,166	<0,001	-0,275
B5	0,403	-0,062	0,117	0,116	0,004	-0,212
B6	<0,001	0,260	<0,001	0,335	0,005	-0,209
B7	0,284	0,079	0,049	0,146	0,162	-0,104
B8	<0,001	0,288	<0,001	0,341	<0,001	-0,270
B9	0,025	0,167	0,003	0,221	0,161	-0,104
B10	0,466	0,054	0,133	0,111	0,619	-0,037
B11	<0,001	0,325	<0,001	0,304	0,140	-0,109
B12	0,010	0,192	0,017	0,177	0,929	-0,007
C1	0,030	0,160	0,013	0,185	0,321	0,074
C2	0,186	0,098	0,118	0,116	0,222	0,090
C3	<0,001	0,314	0,001	0,251	0,037	0,155
C4	0,013	0,185	0,004	0,215	0,122	0,115
C5	0,352	0,069	0,312	0,075	0,760	0,023
C6	0,001	0,252	0,025	0,166	0,434	0,058
C7	0,916	-0,008	0,939	0,006	0,226	-0,090
D1	0,159	0,104	0,932	-0,006	0,305	0,076
D2	0,619	0,037	0,683	0,030	0,715	-0,027
D3	0,103	0,121	0,158	0,105	0,141	0,109
D4	0,038	0,154	0,084	0,128	0,113	0,117
D5	0,636	0,035	0,996	0,000	0,497	0,050
D6	0,002	0,233	0,004	0,216	0,046	0,148
D7	0,134	0,111	0,106	0,120	0,245	0,086

Tabelle 14

Kanäle mit p-Werten und Effektstärken der Gesamtgruppe im Kontrast TMT B vs. A, TMT C vs. A und TMT B vs. C

Gesamtgruppe TMT vs						
Kanal	TMT B vs A		TMT C vs A		TMT B vs C	
	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke
A1	0,157	0,052	<0,001	0,218	<0,001	0,155
A2	0,002	0,117	<0,001	0,456	<0,001	0,347
A3	0,424	0,030	<0,001	0,205	<0,001	0,168
A4	<0,001	0,172	<0,001	0,387	<0,001	0,232
A5	<0,001	0,155	<0,001	0,470	<0,001	0,306
A6	0,471	0,027	<0,001	0,256	<0,001	0,211
A7	<0,001	0,166	<0,001	0,434	<0,001	0,283
A8	0,240	0,043	<0,001	0,304	<0,001	0,232
A9	0,486	0,026	0,628	0,018	0,006	0,102
A10	0,000	0,133	<0,001	0,367	<0,001	0,266
A11	0,947	0,002	0,009	0,097	<0,001	0,136
A12	0,424	0,030	0,410	0,030	0,003	0,111
B1	<0,001	0,149	<0,001	0,462	<0,001	0,307
B2	0,147	0,054	<0,001	0,145	0,064	0,069
B3	0,001	0,123	<0,001	0,472	<0,001	0,353
B4	0,032	0,079	<0,001	0,393	<0,001	0,281
B5	0,209	0,047	<0,001	0,182	0,175	0,050
B6	0,001	0,121	<0,001	0,515	<0,001	0,360
B7	0,025	0,083	<0,001	0,341	<0,001	0,249
B8	0,004	0,107	<0,001	0,460	<0,001	0,342
B9	0,002	0,114	<0,001	0,491	<0,001	0,335
B10	0,036	0,078	<0,001	0,368	<0,001	0,289
B11	0,052	0,072	<0,001	0,371	<0,001	0,289
B12	0,010	0,096	<0,001	0,357	<0,001	0,269
C1	<0,001	0,083	<0,001	0,225	0,006	0,130
C2	<0,001	0,013	<0,001	0,167	0,316	0,170
C3	<0,001	0,134	<0,001	0,314	<0,001	0,154
C4	<0,001	0,053	<0,001	0,116	<0,001	0,084
C5	<0,001	0,099	<0,001	0,242	<0,001	0,150
C6	<0,001	0,178	<0,001	0,276	<0,001	0,098
C7	<0,001	0,158	<0,001	0,284	<0,001	0,131
D1	<0,001	0,102	<0,001	0,291	0,887	0,183
D2	<0,001	0,082	<0,001	0,276	0,115	0,201
D3	0,000	0,019	0,002	0,259	0,001	0,200
D4	<0,001	0,022	<0,001	0,280	0,005	0,217
D5	0,004	0,018	0,009	0,146	0,247	0,125
D6	<0,001	0,012	<0,001	0,264	0,015	0,239
D7	0,007	0,021	0,023	0,190	0,007	0,159

Tabelle 15

Kanäle mit p-Werten und Effektstärken im Kontrast der Altersgruppen für TMT B vs. A, TMT C vs. A und TMT B vs. C

Kontrast Alter TMT vs						
Kanal	TMT B vs A		TMT C vs A		TMT B vs C	
	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke
A1	0,052	0,147	0,032	0,162	0,761	0,023
A2	0,375	0,067	0,118	0,118	0,032	0,162
A3	0,543	0,046	0,407	0,063	0,804	0,019
A4	0,375	0,067	0,371	0,068	0,144	0,111
A5	0,042	0,154	0,151	0,109	0,009	0,198
A6	0,452	0,057	0,639	0,035	0,310	0,077
A7	0,259	0,085	0,975	0,002	0,414	0,062
A8	0,262	0,085	0,014	0,185	0,002	0,233
A9	0,469	0,055	0,235	0,090	0,049	0,149
A10	0,419	0,061	0,540	0,046	0,247	0,088
A11	0,133	0,114	0,126	0,116	0,001	0,242
A12	0,450	0,057	0,177	0,102	0,042	0,154
B1	0,124	0,116	0,628	0,037	0,115	0,119
B2	0,108	0,122	0,655	0,034	0,206	0,096
B3	0,109	0,121	0,887	0,011	0,208	0,095
B4	0,115	0,119	0,627	0,037	0,091	0,128
B5	0,059	0,143	0,843	0,015	0,104	0,123
B6	0,837	0,016	0,085	0,131	0,109	0,121
B7	0,087	0,130	0,646	0,035	0,061	0,142
B8	0,122	0,117	0,736	0,025	0,168	0,104
B9	0,293	0,080	0,019	0,177	0,006	0,210
B10	0,131	0,114	0,308	0,077	0,023	0,172
B11	0,040	0,155	0,061	0,142	0,001	0,242
B12	0,443	0,058	0,081	0,132	0,020	0,176
C1	0,584	0,041	0,687	0,030	0,381	0,066
C2	0,622	0,037	0,140	0,112	0,291	0,080
C3	0,121	0,118	0,246	0,088	0,804	0,019
C4	0,789	0,020	0,365	0,069	0,390	0,065
C5	0,769	0,022	0,069	0,138	0,054	0,146
C6	0,454	0,057	0,751	0,024	0,761	0,023
C7	0,060	0,142	0,429	0,060	0,032	0,162
D1	0,556	0,045	0,725	0,027	0,432	0,059
D2	0,158	0,107	0,770	0,022	0,180	0,101
D3	0,216	0,094	0,919	0,008	0,308	0,077
D4	0,789	0,020	0,152	0,108	0,316	0,076
D5	0,145	0,110	0,741	0,025	0,402	0,063
D6	0,075	0,135	1,000	0,001	0,194	0,098
D7	0,169	0,104	0,319	0,075	0,887	0,011

Tabelle 16

Kanäle mit p-Werten und Effektstärken im Kontrast der Geschlechtergruppen für TMT B vs. A, TMT C vs. A und TMT B vs. C

Kontrast Geschlecht TMT vs						
Kanal	TMT B vs A		TMT C vs A		TMT B vs C	
	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke	p-Werte	Effektstärke
A1	0,394	0,063	0,003	0,219	0,047	0,147
A2	0,138	0,110	<0,001	0,496	<0,001	0,383
A3	0,997	0,000	0,016	0,179	0,024	0,168
A4	0,030	0,161	<0,001	0,347	0,007	0,199
A5	0,825	0,016	<0,001	0,495	<0,001	0,442
A6	0,507	0,049	0,020	0,173	0,109	0,119
A7	0,833	0,016	<0,001	0,467	<0,001	0,436
A8	0,468	0,054	0,230	0,089	0,616	0,037
A9	0,237	0,088	0,113	0,118	0,030	0,161
A10	0,642	0,034	<0,001	0,465	<0,001	0,483
A11	0,143	0,109	0,068	0,135	0,118	0,116
A12	0,299	0,077	0,048	0,147	0,002	0,228
B1	0,029	0,162	<0,001	0,456	<0,001	0,538
B2	0,078	0,130	<0,001	0,337	<0,001	0,313
B3	0,658	0,033	<0,001	0,400	<0,001	0,397
B4	0,577	0,041	<0,001	0,375	<0,001	0,361
B5	0,086	0,127	0,015	0,180	0,010	0,191
B6	0,202	0,094	<0,001	0,440	<0,001	0,447
B7	0,388	0,064	0,018	0,175	0,004	0,217
B8	0,533	0,046	<0,001	0,556	<0,001	0,535
B9	0,416	0,060	0,000	0,265	0,000	0,273
B10	0,520	0,048	0,240	0,087	0,092	0,125
B11	0,420	0,060	<0,001	0,437	<0,001	0,355
B12	0,586	0,040	0,010	0,191	0,039	0,153
C1	0,872	0,012	0,249	0,085	0,225	0,090
C2	0,985	0,001	0,777	0,021	0,738	0,025
C3	0,291	0,078	0,045	0,149	0,413	0,061
C4	0,398	0,063	0,095	0,124	0,271	0,081
C5	0,950	0,005	0,620	0,037	0,599	0,039
C6	0,201	0,095	0,017	0,178	0,288	0,079
C7	0,853	0,014	0,252	0,085	0,247	0,086
D1	0,079	0,130	0,681	0,030	0,318	0,074
D2	0,898	0,010	0,421	0,060	0,502	0,050
D3	0,829	0,016	0,893	0,010	0,955	0,004
D4	0,698	0,029	0,599	0,039	0,891	0,010
D5	0,587	0,040	0,821	-0,017	0,514	0,048
D6	0,722	0,026	0,253	0,085	0,466	0,054
D7	0,965	0,003	0,774	0,021	0,764	0,022

Die Arbeit mit dem Titel „Funktionelle Nahinfrarotlichtspektroskopie und Demographie: eine wissenschaftliche Erhebung von Daten zum Trail-Making Test anhand der TREND-Kohorte“ wurde in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Tübingen unter Betreuung von Herrn Professor Dr. A. Fallgatter und Herrn Dr. Metzger durchgeführt.

Das Konzept der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Fallgatter, Dr. Metzger, Sebastian Heinzl und Katja Hagen.

Die Versuche wurden von mir durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Fallgatter, für die Möglichkeit zur Promotion an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Tübingen.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Metzger. Von Anfang an stand er mir mit wertvollen Anregungen und motivierendem Feedback zur Seite. Dank seiner stets zuverlässigen und hilfreichen Antworten auf alle Fragen hat mir das wissenschaftliche Arbeiten stets Freude bereitet.

Mein besonderer Dank gilt Katja Hagen. Vom ersten Treffen an hat mich Ihre freundliche und offene Art begeistert und den Ausschlag gegeben, meine Doktorarbeit in der Psychiatrie zu beginnen. Ich danke ihr für die Unterstützung bei der Durchführung der Messungen, die Geduld bei der Auswertung der Datenmengen und für das zeitnahe Korrekturlesen.

Weiterhin gilt mein Dank dem Team der TREND-Studie und der Arbeitsgruppe „Neurophysiologie Uni Tübingen“ für die gute Zusammenarbeit und freundliche Stimmung. Danke vor allem an Franzi!

Ein großes Dankeschön an meine Schulfreundin Jaana Heinze für das Korrekturlesen.

Außerdem möchte ich mich bei den Probanden und Patienten bedanken, die sich teilweise seit Beginn der Studie 2009 als Versuchspersonen zur Verfügung stellen.

Zu guter Letzt: Danke an meine Eltern und meiner Familie für die alles umfassende und immer bestehende Unterstützung.

