Aus der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin
am Zentrum für Nervenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. C. Spitzer

In Kooperation mit dem deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

Funktionelle Konnektivität des dorsolateralen präfrontalen Cortex als Prädiktor für die Transferleistung des Arbeitsgedächtnisses beim gesunden älteren Menschen

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Julia Waldenmaier

geb. am 01.08.1993 in Bonn

aus Hamburg

Rostock 2021

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00003391

Dekan: Professor Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

Erstgutachter und Betreuer: Professor Dr. med. Stefan J. Teipel

Einrichtung: Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie im Zentrum für Nervenheilkunde, Universitätsmedizin Rostock und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen

Zweitgutachter: Professor Dr. med. M.-A. Weber, M.Sc.

Einrichtung: Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Kinder- und Neuroradiologie im Zentrum für Radiologie, Universitätsmedizin Rostock

Drittgutachter: Professor Dr. med. Martin Lotze

Einrichtung: Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsmedizin Greifswald

Datum der Einreichung: 01.03.2021

Datum der Verteidigung: 09.11.2021

Für meine Eltern und Großeltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1. Hintergrund 1

1.1. Altersdegenerative Prozesse 1

1.2. Kognitives Training bei gesunden älteren Menschen 6

1.3. Informationsverarbeitungsprozesse 9

1.3.1. Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley 10

1.4. Konnektivität in neuronalen Netzwerken 15

1.4.1. Anatomische Grundlagen 15

1.4.2. Kortikale Konnektivität 19

1.4.3. Funktionelle Ruhenetzwerke 20

1.5. Funktionelle MRT 25

1.6. Aktuelle Studienlage zur Prädiktion von Transfererfolg 27

1.7. Motivation und Zielsetzungen dieser Arbeit 29

2. Material und Methoden 32

2.1. Probanden 32

2.2. Prozedere 33

2.2.1. Allgemeiner Studienablauf 33

2.2.2. Neuropsychologische Testung 33

2.2.3. Kognitives Training 35

2.3. Bildgebung 35

2.3.1. Grundlagen der MRT 36

2.3.2. Erhebung der MRT-Daten 42

2.3.3. Präprozessierung der fMRT-Bilder 43

2.4. Auswahl der Regions of Interest (ROI) 46

2.5. Berechnung der globalen funktionellen Konnektivität 48

2.6. Statistische Analyse 48

3. Ergebnisse 56

3.1. Probanden 56

3.2. Einfluss des kognitiven Trainings auf die Testleistungen 58

3.2.1. Visuelle Blockspanne rückwärts 59

3.2.2. Zahlenspanne rückwärts 60
3.3. Prädiktoren für eine Leistungsveränderung 61
3.3.1. Blockspanne rückwärts 61
3.3.2. Zahlenreihe rückwärts 63
3.4. Transfergruppen 65
3.4.1. Kurzzeit-Transfer 65
3.4.2. Langzeit-Transfer 66
3.5. Prädiktoren für erfolgreichen Transfer 70
3.5.1. Blockspanne rückwärts: Kurzzeittransfer 70
3.5.2. Blockspanne rückwärts: Langzeittransfer 71
3.5.3. Zahlenreihe rückwärts: Kurzzeittransfer 73

4. Diskussion 76
4.1. Limitationen und Ausblick 94

5. Zusammenfassung 97

6. Literaturverzeichnis 99
7. Abbildungsverzeichnis 126
8. Tabellenverzeichnis 127
9. Anhang 128
9.1. Statistischer Teil 128
9.1.1. Anwendungsvoraussetzungen 128
9.1.2. Hierarchische Mehrebenenmodelle 130
9.2. Thesen 135
9.3. Erklärung über die selbstständige Verfassung der Arbeit 137
9.4. Wissenschaftlicher Lebenslauf 138
9.5. Veröffentlichungen aus der Arbeit 139
9.6. Danksagung 140

Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgedächtnis
ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ANOVA	Analysis of variance, engl. für Varianzanalyse
BA	Brodmann-Areal
BOLD	Blood oxygenation level dependent, engl. für abhängig vom Blutsauerstoffgehalt
BSR	(Visuelle) Blockspanne rückwärts
CEN	Central executive network, engl. für zentrales Exekutivnetzwerk
CRUNCH	Compensation-related utilization of neuronal circuits hypothesis, engl. für neuronale Überaktivierung als Zeichen der Kompensation
dlPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DMN	Default mode network, engl. für Ruhezustandsnetzwerk
DPARSFA	Data Processing Assistant for Resting-State fMRI Advanced Edition
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V.
EEG	Elektroenzephalogramm/-graphie
EPI	Echo planar imaging, engl. für echoplanare Bildgebung
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of view, engl. für Sichtfeld
FC	Funktionelle Konnektivität
gFC	global functional connectivity, engl. für globale funktionelle Konnektivität
g-rsFC	globale resting-state functional connectivity, engl. für globale funktionelle Ruhekonnektivität
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
i.e.S.	im engeren Sinne
IQ	Intelligenzquotient
IG	Interventionsgruppe
KG	Kontrollgruppe
LPFC	Lateraler präfrontaler Cortex
m	männlich
max.	maximal

MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo; Form der schnellen 3D-MR-Bildgebung mittels Gradienten-Echo
MRT	Magnetresonanztomographie bzw. -tomogramm
MWU	Mann-Whitney-U-Test
o.g.	oben genannten
PASA	Posterior-to-anterior-shift-in-aging, engl. für Verlagerung der Hirnaktivität von posterioren in anteriore Regionen bei älteren Menschen
PFC	Präfrontaler Cortex
ROI	Region of Interest, engl. für Region des Interesses
RT	Repetition time, engl. für Repetitionszeit
rs-fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie im Ruhezustand (engl. resting state fMRI)
SD	Standardabweichung
sog.	so genannt
s.u.	siehe unten
T_1	Zeit der Längsrelaxation
T_2	Zeit der Querrelaxation
TE	Time to echo, engl. für Echozeit
vlPFC	ventrolateraler präfrontaler Cortex
w	weiblich
WMS-R	Wechsler-Memory-Scale, Revised Edition
z.B.	zum Beispiel
ZSR	Zahlenspanne rückwärts

1. Hintergrund

Mit der stetigen Zunahme der Lebenserwartung der Weltbevölkerung nimmt auch die Prävalenz von kognitiven Störungen zu, sodass sich für die psychologische Forschung die Frage stellt, ob Verschlechterungen der Kognition durch gezielte Interventionen verlangsamt werden können. Bekannt ist, dass ein kognitives Training bei älteren Menschen hauptsächlich zu einer auf die trainierten Aufgaben beschränkten Verbesserung führt, da sich die Möglichkeit für kognitiven Transfer auf untrainierte Aufgaben im Alter reduziert. Das Wissen über die zugrundeliegenden zerebralen Mechanismen von Transfererfolgen sowie deren Prädiktoren, könnte in Zukunft dabei helfen, diejenigen Menschen zu identifizieren, die in einem hohen Maße von einem kognitiven Training profitieren könnten. Dies könnte im besten Fall zu einer Stärkung der Selbstständigkeit beitragen, damit die Unabhängigkeit länger bewahrt wird und die Teilhabe am sozialen Leben länger möglich ist.

1.1. Altersdegenerative Prozesse

Das Gehirn ist von der Geburt eines jeden Lebewesens an lebenslangen Veränderungen und Umbauprozessen unterworfen. Dabei betreffen strukturelle Veränderungen im Alter nicht nur Menschen mit kognitiven Erkrankungen wie Demenz oder Parkinson, sondern auch mental gesunde Menschen. Betroffen sind nicht nur das absolute Volumen der grauen und weißen Substanz, sondern auch die Anzahl der funktionsfähigen Neuronen und Synapsen sowie die Länge der myelinisierten Axone. Die jährliche Volumenabnahme betrifft dabei zwischen 0,5 -1%, mit besonderer Betonung des frontalen und temporalen Lappens sowie des Thalamus (Fjell und Walhovd 2010). Dadurch kommt es zu einer konstanten Volumenabnahme mit Betonung der Atrophie der weißen Substanz sowie einer begleitenden Zunahme der zerebrospinalen Flüssigkeit (Raz et al. 2004). Dabei zeigt der laterale Präfrontalkortex neben dem Hippocampus von allen Hirnregionen die größten altersabhängigen Volumenunterschiede und erweist sich damit als besonders verwundbar (Raz et al. 2004; Raz 2000).
Eine Abnahme der Gedächtnisleistung beginnt mit etwa 30 Jahren und setzt sich im Laufe des Lebens konstant fort (Christensen 2001). Neben oxidativem Stress und Entzündungsreaktionen spielt auf neurochemischer Ebene vor allem der Verlust des Transmitters Dopamin eine wichtige Rolle (Bäckman et al. 2006; Whalley et al. 2004), auf der neurobiologischen Ebene vor allem eine Änderung in der zerebralen Mikrovaskularisierung (Riddle et al. 2003). Eine Rarefikation der mikrovaskulären Versorgung, eine Strukturänderung der verbliebenen Gefäße und eine verminderte mikrovaskuläre

Plastizität reduzieren den cerebralen Blutfluss und damit die metabolische Versorgung der Neuronen vor allem bei hoher Aktivität (Riddle et al. 2003). Auch kann eine erhöhte Amyloid-ß-Ablagerung nicht nur bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz, sondern auch bei gesunden Älteren zu abnormen synaptischen Aktivitäten und damit zu einer Netzwerkinstabilität und kognitiven Defiziten führen (Aizenstein et al. 2008).

Der zunächst einmal nichtpathologische Rückgang der kognitiven Leistungen bei älteren Menschen wird bezeichnet als „age-related cognitive decline“ (ARCD) und manifestiert sich z.B. in Einschränkungen der Verarbeitungsgeschwindigkeit, des episodischen Gedächtnisses, der Exekutivfunktionen und auch des Arbeitsgedächtnisses (AG) (Cabeza et al. 2004; Nagel et al. 2009; Reuter-Lorenz und Cappell 2008; Fjell und Walhovd 2010). Diese Reduktion der kognitiven Funktion ist zwar zunächst nicht sehr tiefgreifend, wirkt sich aber dennoch recht früh negativ auf die Lebensqualität, Unabhängigkeit oder soziale Interaktionen aus (Mahncke et al. 2006b).

Die auftretenden Alterssymptome der Kognition gründen sich vor allen Dingen auf Funktionen des präfrontalen Cortex und damit auch auf die des Arbeitsgedächtnisses. Schon im Jahr 1882 wurde das „Ribotsche-Gesetz“ formuliert, nachdem kognitive Funktionen, die in der Phylogenese und Ontogenese erst sehr spät hinzugekommen sind, auch die ersten sind, die von kognitiver Alterung betroffen sind (Ribot 1882). Als Beispiel kann an dieser Stelle auf die verhaltensregulatorische Funktion des dorsolateralen präfrontalen Cortex (dlPFC) hingewiesen werden, der mit dieser Theorie oft in Verbindung gebracht wird (Brandtstädter 2007). Der zugrundeliegende neuroanatomische Mechanismus dafür könnte sein, dass die evolutionär später entwickelten Strukturen im präfrontalen Cortex auf erstaunlich komplexen synaptischen Verbindungen beruhen, die dadurch besonders störanfällig für Ablagerungen im Alter sind (Brandtstädter 2007). Offensichtlich sind aber nicht die Volumenverluste der Grund für die Abnahme der kognitiven Funktion, sondern eine gestörte neuronale Kommunikation, und zwar auf struktureller als auch auf funktioneller Ebene. Hier wurde beispielsweise eine positive Korrelation zwischen dem Alter und dem Rückgang der globalen Konnektivität beschrieben, mit negativen Auswirkungen vor allem auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit, visuell-räumliche- und Exekutivfunktionen (Morrison und Baxter 2012; Gong et al. 2009; Wen et al. 2011). Um diese altersbedingte Strukturschwäche ausgleichen zu können, hat das Gehirn verschiedene Kompensationsmechanismen entwickelt, auf die im Folgenden kurz eingegangen werden soll.

Eine Beobachtung von Cabeza (2002) an einer verbalen Gedächtnisaufgabe zeigte, dass ältere Menschen bei sonst hemisphärisch stark lateralisierten Aufgaben vermehrt eine bilaterale Aktivierung zeigen, um dasselbe Leistungsniveau wie jüngere Probanden zu erreichen. Dies wurde gewertet als kompensatorische Rekrutierung der anderen Hemisphäre, um altersdegenerative Prozesse auszugleichen (HAROLD-Modell, von engl. *Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults*). Passend

dazu wurde eine charakteristische U-Form der homotopen funktionellen Ruhekonnektivität über die Lebensspanne beschrieben, nach der nach einer Abnahme der Ruhekonnektivität in der Adoleszenz ein Wiederanstieg ab ca. dem 50. Lebensjahr folgt (Zuo et al. 2010). Weiterführende Studien konnten das HAROLD-Modell besonders für den dorsolateralen präfrontalen Cortex bestätigen (Rypma und D'Esposito 2000; Piefke et al. 2012) und sogar zeigen, dass bei hohen Schwierigkeitsleveln sogar eine Umkehrung der Lateralisation auftritt (Piefke et al. 2012). Da für die bihämisphärische Kooperation die Faserverbindungen des Corpus Callosum eine Grundvoraussetzung sind, konnte in der Vorgängerstudie der AgeGain-Studie bereits gezeigt werden, dass ein erfolgreicher Langzeittransfer von fluider Intelligenz durch die strukturellen Integrität bzw. die Konnektivität des Corpus Callosum prädiziert werden kann (Wolf et al. 2014).

Die Hypothese des „*Posterior-to-anterior-shifts-in-aging*" (PASA-Theorie) besagt, dass bei Gedächtnisleistungen zusätzlich zur Rekrutierung der anderen Hemisphäre vermehrt frontale Regionen aktiviert werden, um einen Funktionsverlust von temporo-occipitalen Regionen auszugleichen (Gutchess et al. 2005; Davis et al. 2007; Cabeza et al. 2004). Besonders für Leistungen des Arbeitsgedächtnisses konnten diese Mechanismen bestätigt werden (Nagel et al. 2009; Cabeza et al. 2004).

Reuter-Lorenz und Cappell (2008) verfeinerten diese Hypothese, indem sie zeigten, dass die kompensatorische Überaktivierung nur bei leichten bis mittelschweren Aufgaben stattfindet. Dann stagniert das Leistungsniveau zunächst, bevor bei schwierigen Aufgaben im Vergleich zu jüngeren Probanden eine Unteraktivierungen vorliegt, was die kognitiven Verluste im Alter erklären kann (CRUNCH-Hypothese, von engl. *Compensation-related utilization of neuronal circuits hypothesis*"). Einen unterstützenden Beleg brachten Heinzel et al. (2014), die zeigen konnten, dass ein mehr „jünger aussehendes" Aktivierungsmuster des frontoparietalen Netzwerkes positiv prädiktiv für einen Trainingserfolg nach einem AG-Training war. Die Feststellung, dass die zusätzliche Rekrutierung von Exekutivfunktionen bei niedrigeren Anforderungen vor allem den dlPFC betrifft (Emery et al. 2008; Mattay et al. 2006), unterstützt die der Arbeit zugrunde liegende Arbeitshypothese, dass ein gut vernetzter dlPFC ebenfalls positiv prädiktiv für Trainingserfolg im Arbeitsgedächtnis sein könnte.

Veränderung der Ruhenetzwerke

Auch höhere kognitive Systeme unterliegen einer stetigen alterungsbedingten Änderung der strukturellen und funktionellen Konnektivität im Ruhezustand. Altersbedingte Rückgänge der funktionellen Ruhekonnektivität (rs-FC, von *engl. resting-state functional connectivity*) betreffen dabei vor allem das dorsale Aufmerksamkeitsnetzwerk und das Default-Mode-Netzwerk, was vor dem

Hintergrund der dominierenden Defizite in der Gedächtnisleistung, der Exekutivfunktionen und der Aufmerksamkeit nicht überraschend ist (van den Heuvel und Hulshoff Pol 2010).

Leider ist die Interpretation der veränderten rs-FC nicht einfach, da die Veränderung der rs-FC im Alter sehr komplex ist. So konnte Meunier et al. (2009) beispielsweise zeigen, dass es innerhalb des frontoparietalen Netzwerkes trotz einer verminderten strukturellen Konnektivität je nach Lokalisation sowohl zu einer Abnahme als auch zu einer Zunahme der rs-FC kommt. Dies wurde dahingehend interpretiert, dass es zu funktionellen Neuverknüpfung mit anderen Regionen kommt, um die Segregation der ursprünglichen Hauptverbindungen zu kompensieren (Ferreira und Busatto 2013).

Vergleicht man die Entwicklung der rs-FC nicht nur im frontoparietalen Netzwerk, sondern über das gesamte Gehirn, stellt man fest, dass es zu einer verminderten lokalen Effizienz und einer generellen Abnahme der rs-FC innerhalb sogenannter Kern-Ruhenetzwerke kommt (Betzel et al. 2014; Damoiseaux 2017; Geerligs et al. 2015). Insgesamt gibt es also Evidenz für die „Separationstheorie“, nach der dem alternden Gehirn ein zunehmender Verlust der Integrität der weißen Substanz und damit den Netzwerken zugrunde liegt. In Folge dessen können die Regionen der grauen Substanz weniger effizient miteinander kommunizieren, was wiederum durch eine verminderte rs-FC ausgedrückt wird (O'Sullivan et al. 2001; Betzel et al. 2014). Diese niedrige rs-FC spiegelt demnach die altersbedingte Unterbrechung der zerebralen regionalen Integrität und des Informationsflusses wieder (Damoiseaux 2017).

Auswirkungen auf die Arbeitsgedächtnisleistung

Insgesamt geht man davon aus, dass eine hohe funktionelle Ruhekonnektivität eine gute Integrität der höhergestellten Netzwerke widerspiegelt und damit die Grundlage für kognitive Leistungsfähigkeiten bildet. Aktuell gibt es aufgrund der auseinanderweichenden Befunde zu veränderten rs-FC aber keine Evidenz für ein „je mehr desto besser“ (Ferreira und Busatto 2013). Wichtiger scheint eine starke Netzwerkstruktur innerhalb des frontoparietalen Netzwerkes zu sein, die durchaus durch ein kognitives Training plastisch verändert werden kann und in besseren AG-Leistungen mündet (Langer et al. 2013). Die oben bereits erwähnte zunehmende lokale Bündelung resultiert im Gegenzug in einer Studie von Sala-Llonch et al. (2014) mit einer schlechteren Gedächtnisleistung im Alter.

Zudem ist bis jetzt relativ wenig darüber bekannt, welche Konsequenzen die altersbedingte Umstrukturierung der Konnektivität des dlPFC auf die Leistungsfähigkeit des AG hat. Arbeitsgedächtnisstudien konnten zeigen, dass sich die Aktivierung des dlPFC bei gesunden Älteren stark von der bei jüngeren Menschen unterschied, und dass diese unterschiedliche Aktivierung mit der Leistungsabnahme des Arbeitsgedächtnisses korrelierte (Rypma und D'Esposito 2000; Heinzel et al. 2014). Vergleiche in einer visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe konnten bei älteren Probanden nicht nur eine geringere Aktivierung im funktionellen Magnetresonanztomograph (fMRT), sondern auch

eine niedrigere funktionelle Konnektivität (FC) des dlPFC zeigen. Ein Gruppenvergleich innerhalb der älteren Probanden verdeutlichte die These, da leistungsstarke Probanden nicht nur eine stärkere Aktivierung, sondern auch eine höhere funktionelle Konnektivität des dlPFC aufwiesen (Toepper et al. 2014). Auch für verbale Aufgaben gibt es Belege dafür, dass vor allem ein Rückgang der funktionellen Konnektivität des dlPFC für altersbedingte schlechtere kognitive Leistungen verantwortlich ist (Steffener et al. 2012).

Eine weitere Theorie für die Abnahme von Arbeitsgedächtnisleistung im Alter könnte daher sein, dass eine mangelhafte kognitive Kontrolle des dlPFC bzw. des gesamten Exekutivnetzwerkes zu einer neuronalen Überaktivierung im Arbeitsgedächtnis führt. Es wird mit irrelevanten und unspezifischen Informationen überladen und kann dadurch nicht mehr zwischen relevanten und irrelevanten Informationen unterscheiden (Gazzaley et al. 2005). Diese Theorie könnte die Annahme stützen, weshalb eine hohe funktionelle Konnektivität des dlPFC durch eine vermehrte „top-down"-Kontrolle nicht nur eine bessere Arbeitsgedächtnisleistung bewirkt, sondern auch nach kognitivem Arbeitsgedächtnistraining einen erfolgreichen Transfer auf nicht-trainierte AG-Aufgaben prädizieren könnte.

Obwohl es bereits einige Hypothesen darüber gibt, wie der kognitive Rückgang bei gesunden älteren Menschen zu erklären ist, herrscht immer noch große Unsicherheit darüber, wie die Defizite präventiv verhindert werden könnten. Solange die neuronale Basis des kognitiven Abbaus bei Gesunden nicht vollständig geklärt ist, wird es zudem sehr schwer bleiben, strukturelle Biomarker für ein erfolgreiches Präventionstraining auszumachen.

Können die altersdegenerativen Prozesse von Interventionen wie einem kognitiven Training aktiv beeinflusst werden und wenn ja, wie wirkt sich diese Änderung auf die kognitive Performance aus? Dieser Frage soll vor allem bezogen auf ältere Menschen im nächsten Abschnitt nachgegangen werden. Außerdem wird die aktuelle Studienlage zur Effizienz von kognitivem Training bei älteren Menschen erläutert.

1.2. Kognitives Training bei gesunden älteren Menschen

Die Aufrechterhaltung der geistigen Leistungsfähigkeit ist für die Lebensqualität und den Erhalt der Unabhängigkeit im Alter von großer Bedeutung. Durch ein anhaltend niedriges Fertilitätsniveau und ein zunehmendes Sterbealter verschiebt sich die Altersstruktur immer mehr in das höhere Alter, wodurch die Bevölkerung ein erhöhtes Risiko für neurodegenerative Erkrankungen und Demenzen tragen wird. Im Jahr 2060 wird nach den aktuellen Bevölkerungsvorausberechnungen des Bundes etwa jede dritte Person ≥ 65 Jahre und jede achte Person ≥ 80 Jahre sein, schon jetzt stellt Deutschland die zweitälteste Bevölkerung der Welt (Population Division 2019; Statistisches Bundesamt (Destatis) 2015). Nicht zuletzt um die sozialen und finanziellen Herausforderungen, die mit einer steigenden altersbedingten kognitiven Abnahme und Abhängigkeit einhergehen, möglichst gering zu halten, wächst das Bedürfnis nach effektiven Interventionen, die zu einer Stärkung der kognitiven Reserven im Alter führen. Hierbei sind besonders nichtpharmakologische Interventionen von Interesse, wenn man bedenkt, dass kumulative Polypharmazie (>5 dauerhafte Wirkstoffe) in der Population von >65 Jahren eine Prävalenz von 42% hat, und sich Polypharmazie in einem dosis- und zeitabhängig Effekt negativ auf die Kognition auswirkt (Günster et al. 2012; Rawle et al. 2018).

Zwar behält das Gehirn die lebenslange Fähigkeit zur Neuroplastizität und zur adaptiven Reorganisation, allerdings sind die strukturellen und funktionellen neurobiologischen Prinzipien noch nicht abschließend erforscht (Merzenich et al. 2014; Bamidis et al. 2014; Voss et al. 2013). Ein besonderes Augenmerk wird zur Zeit auf die zugrundeliegenden Mechanismen der Plastizität in funktionellen Konnektivitätsnetzwerken gelegt, da Bildgebungsstudien in der Vergangenheit zu dem Schluss kamen, dass funktionell gut vernetzte Strukturen bei älteren Menschen mit einer besseren kognitiven Performance einhergehen (Mahncke et al. 2006b). So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass nicht der Untergang an Neuronen, sondern synaptische Veränderungen im Präfrontalen Cortex (PFC) und dem Hippocampus hauptsächlich für den kognitiven Rückgang verantwortlich sind (Morrison und Baxter 2012) und dass kognitives Training zu einer stärkeren Ruhekonnektivität und Aktivität des zentralen Exekutivnetzwerkes führt (Chapman et al. 2015; Takeuchi et al. 2013; Cao et al. 2016; Langer et al. 2013). Die Befunde suggerieren somit, dass ein kognitives Training bei gesunden Älteren zu einer verbesserten oder stabilen funktionellen Konnektivität des kognitiven Kontrollnetzwerkes und damit zu einer Linderung der altersbedingte Dysfunktionen führt (Cao et al. 2016). Stimuliert man den dlPFC als zentraler Bestandteil des Exekutivnetzwerkes gezielt mit elektrischem Strom, führte dies zu einer besseren episodischen Gedächtnisleistungen bei hohen Anforderungsstufen, was den Schluss nahegelegt hat, dass verbesserte Exekutivprozesse zu besseren Leistungen geführt haben muss (Gray et al. 2015). Es gibt sogar Hinweise darauf, dass ein kognitives Training zu einer verlangsamten

Aufhebung der Lateralisierung des frontoparietalen Netzwerkes im Alter (HAROLD-Modell) kommt (Luo et al. 2016).

Die Debatte darüber, wie dabei das optimale Training zum Erhalt der kognitiven Funktionen aussehen soll, hält zur Zeit weiter an. Klar ist, dass nicht nur ein kognitives Training die Plastizität in neuronalen Netzwerken steigern kann, sondern auch physische Aktivität einen großen Beitrag dazu leistet. Besonders aerobes Sporttraining führt auch bei älteren Menschen zu einer gesteigerten funktionellen Ruhekonnektivität des Exekutivnetzwerkes und dadurch zu besseren exekutiven Testleistungen (Voss et al. 2010; Voss et al. 2013).

Transfer

Im Allgemeinen zielen kognitive Trainings darauf ab, dass neue Fertigkeiten erlangt werden, die im Anschluss an das Training auch erfolgreich auf neue Situationen übertragen werden können (Strenziok et al. 2014). Wird also eine durch ein kognitives Training erlernte Methode im Rahmen einer vorher nicht-trainierten Anforderung erfolgreich angewendet, so spricht man von Transfer (*vom lateinischen transferre = hinübertragen*) (Schneider et al. 2008). Während der Kurzzeittransfer einen Transfer beschreibt, der direkt im Anschluss an das kognitive Training (Posttest-Zeitpunkt) dargeboten wird, meint der Langzeittransfer eine durch robuste Festigung erfolgreiche Aufrechterhaltung der neu erlernten Fähigkeiten über eine passive Ruhephase hinaus. Neben der Dimension der Zeit lässt sich Transfer noch in einer weiteren Dimension unterschieden, der Generalisierbarkeit. Thorndike und Woodworth (1901) stellten erstmals eine Theorie der identischen Elemente auf, die besagt, dass Lernen von einer Fähigkeit A nur dann eine Erleichterung für B mit sich bringt, wenn Elemente aus B auch Elemente aus A erfassen (Schneider et al. 2008). Diese Form des Transfers wird heute „naher Transfer" genannt und beschreibt sehr schmale Transfereffekte, die in der Regel auf einen Inhaltskontext beschränkt sind, innerhalb dessen trainiert wurde (Schneider et al. 2008).

Weist die neue Anforderung dagegen große Unähnlichkeit zur ursprünglich erlernten Fähigkeit auf, so spricht man von „fernem Transfer" (Strenziok et al. 2014). Eine Quantifizierung von Transfer könnte also wie folgt vorgenommen werden: 1. Transfer zu derselben Domäne, jedoch zu einem unterschiedlichen Stimulus (Bsp. von einer verbalen AG-Aufgabe zu einer visuellen AG-Aufgabe; auch naher Transfer genannt), 2. Transfer zwischen zwei unterschiedlichen Domänen, beispielsweise zwischen dem Arbeitsgedächtnis und der Logik (ferner Transfer), oder 3. Transfer von klinischen Trainings zu Anforderungen des alltäglichen Lebens (bspw. von einem AG-Training zur Selbstständigkeit).

Das Vorliegen eines fernen und langanhaltenden Transfer bestimmt die Nützlichkeit eines kognitiven Trainings, da dies die Grundvoraussetzung dafür ist, dass man von einer Generalisierbarkeit auf Alltagssituationen ausgehen kann.

Um Transfereffekte sicher von sogenannten Testwiederholungseffekten unterscheiden zu können, ist es unabdingbar, dass sich die Trainingsgruppe im Vergleich zu einer passiven Kontrollgruppe als überlegen erweist. Testwiederholungseffekte umfassen Phänomene, die zum Beispiel auf das Eingewöhnen auf den Computer, die Räumlichkeit, die klinische Testsituation oder die Aufgabenbearbeitungsstrategie zurückzuführen sind.

Leider liegt es in der Natur der neuropsychologischen Testungen, dass sie auf Mikroprozesse abzielen. Es werden hauptsächlich aufgabenspezifische Strategien gefordert, die nicht dazu führen, dass es zu einer generell besseren kognitiven Kontrolle kommt, die im Alltag der Probanden eine breite Anwendung erfahren würde (Hertzog et al. 2008). Obwohl man zahlreiche Nachweise für nahen Transfer des Arbeitsgedächtnisses bringen konnte (Li et al. 2008; Dahlin et al. 2008; Buschkuehl et al. 2008), ist die Evidenzlage für weiten Transfer bislang recht dünn. Dennoch sind bereits Transfereffekte zu diversen Exekutivfunktionen und sogar der fluiden Intelligenz nach einem Arbeitsgedächtnistraining beschrieben worden (Karbach und Kray 2009; Jaeggi et al. 2008; Brehmer et al. 2012; Borella et al. 2010; Carretti et al. 2013; Heinzel et al. 2016), sogar bei sehr alten Menschen (>75 Jahre) (Borella et al. 2013). Auch berichteten ältere Probanden nach einem AG-Training über Verbesserungen der kognitiven Leistung, wie z.B. der Aufmerksamkeit im Alltag (Richmond et al. 2011). Eine Metaanalyse hierzu liefern Karbach und Verhaeghen (2014) sowie Teixeira-Santos et al. (2019).

Was die zeitliche Aufrechterhaltung des Transfereffekts betrifft, so gibt es Belege über einen mehrmonatigen, zum Teil sogar jahrelangen Gedächtnistransfer (Brehmer et al. 2008; Cao et al. 2016; Brehmer et al. 2012; Borella et al. 2010; Zinke et al. 2014). Bis zu 5 Jahre lang ließen sich die Effekte aus einem kognitiven Training auf das Gedächtnis nachweisen, allerdings nur wenn die älteren Probanden in ihrer Freizeit weiter ihr Gedächtnis beansprucht haben (O'Hara et al. 2007). Des weiteren wurden dosis- und intensitätsabhängige Effekte beschrieben: Je länger und je multimodaler das Training, umso stärker und länger sind die andauernden Transfereffekte (Cheng et al. 2012; Jaeggi et al. 2008; Teixeira-Santos et al. 2019).

Nur wenn ein kognitives Training nicht nur zur Verbesserung speziell beschränkter Fertigkeiten, sondern zur Steigerung von übergreifenden geistigen Anlagen führt, ist ein Transfer zu einer breiten Palette an Aufgaben möglich. Wenn ersteres der Fall ist, hat das kognitive Training wenig praktischen Nutzen, da nicht anzunehmen ist, dass sich die erworbenen Fertigkeiten auf alltagsrelevante Funktionen eines selbstständigen Lebens übertragen lassen.

Mit dem Verweis auf eine umfangreiche Übersichtsarbeit von Hertzog et al. (2008) über die Studienlage zu Interventionen, die auf den Erhalt bzw. die Verbesserung der kognitiven Performance im Alter abzielen, gibt es eine empirische Basis dafür, dass es in einem multimodales Training aus geistig-stimulierenden Aktivitäten, aeroben physischen Training und kognitiven Übungen, die übergeordnete Systeme trainieren, zu synergistischen Effekten kommt, die durchaus dazu in der Lage sind, das kognitive Altern zu verlangsamen und die geistigen Funktionen zu verbessern.
Fest steht, dass die Fähigkeit, eine durch kognitives Training erworbene Leistungssteigerung auf andere, nicht trainierte Bereiche zu übertragen, zwar mit dem Alter abnimmt, jedoch weiterhin möglich ist (Dahlin et al. 2008; Schmiedek et al. 2010; Heinzel et al. 2016). Wie das Arbeitsgedächtnis als wichtige Basis für die Alltagskognition im Einzelnen aufgebaut ist und welche Funktionen es erfüllt, soll im nächsten Kapitel besprochen werden.

1.3. Informationsverarbeitungsprozesse

Damit der Mensch mit seiner Umwelt interagieren kann, ist ein ständiger reziproker Abgleich zwischen den wahrgenommenen Informationen und der sich ständig im Wandel befindlichen Umwelt nötig. Um eine selbstständige, zielorientierte und situationsangepasste Aktion ausführen zu können, bedarf es komplexen kognitiven Prozessen, die nicht nur einen konkreten Plan erarbeiten, sondern auch das Verhalten permanent kontrollieren, modulieren, koordinieren und an sich verändernde äußere Ansprüche adaptieren. Vielfältige Subprozesse werden unter dem Begriff exekutive Funktionen zusammengefasst und umfassen z.B. die kognitive Flexibilität, Aufmerksamkeitssteuerung, Impulskontrolle und inhibitorische Kontrollprozesse, Planungsprozesse, Entscheidungsfindung, Überwachung und nicht zuletzt das Arbeitsgedächtnis (Schneider 2013). Exekutive Funktionen kommen immer dann zum Einsatz, wenn automatisiertes Routineverhalten nicht mehr ausreicht, um eine zielgerichtete Aktion durchzuführen, beispielsweise beim Eintreten unerwarteter Ereignisse. Diese höheren geistigen Funktionen des Menschen werden zu einem Großteil vom Frontalhirn und einem frontoparietalen Netzwerk ausgeführt, inwiefern sie aber genau miteinander in Verbindung stehen bzw. wie sie untereinander koordiniert sind, ist zur Zeit noch Gegenstand der Forschung (Miyake et al. 2000; Schneider 2013).
In vielen theoretischen Konstrukten der Exekutivfunktionen spielt das Arbeitsgedächtnis eine zentrale Rolle, da es sämtliche Informationen aufrechterhält und aktiv bearbeitet, die zur Umsetzung der inneren Absichten notwendig sind (Miyake et al. 2000). Damit bildet es die Voraussetzung für sämtliche andere exekutive Funktionen.

Ursprünglich wurde der Begriff des Arbeitsgedächtnisses von Baddeley und Hitch (1974) geprägt, als Erweiterung des bis heute noch weit etablierten Drei-Speicher-Modell von Atkinson und Shiffrin (1967-1993). Die drei Speicher beinhalteten das sensorische Gedächtnis, das Informationen der Sinnesorgane für einige Millisekunden unbewusst aufrechterhält. Wird auf einige der Informationen die Aufmerksamkeit gerichtet, werden sie zur weiteren Verarbeitung in das Kurzzeitgedächtnis, dem zweiten Speicher, überführt. Hier werden die Informationen zum ersten Mal bewusst und verweilen für ca. 20 Sekunden, bevor sie entweder weiterverarbeitet und ins Langzeitgedächtnis konsolidiert werden oder verworfen und vergessen werden. Die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses wird auf ca. 7±2 Informationseinheiten (Millersche Zahl) geschätzt und hängt stark von der Konzentration ab (Miller 1994). Werden die Informationen ausreichend aktiv verarbeitet, findet eine Überführung in das zeitlich und quantitativ unbegrenzte Langzeitgedächtnis statt, das wiederum selbst aus zwei Subsystemen besteht: dem deklarativen und dem non-deklarativen Gedächtnis. Der deklarative Teil speichert Erinnerungen aus der eigenen Bibliografie im s.g. episodischen Gedächtnis, erlerntes Faktenwissen und die allgemeine Bildung im semantischen Teil. Hingegen werden im non-deklarativen Gedächtnis alltägliche Handlungs- und Bewegungsabläufe verankert, die im Laufe des Lebens regelmäßig wiederholt und ausgeführt wurden. Sollen Inhalte aus dem Langzeitgedächtnis bewusst verwendet und aktiv verarbeitet werden, erfordert dies zunächst ein Zurückholen der Information in das Kurzzeitgedächtnis. Baddeley und Hitch kritisierten 1974, dass das im Mehrspeichermodell postulierte Kurzzeitgedächtnis keine einheitliche, rein passive Ablagefläche sei, sondern mehr ein dynamisches Konstrukt aus mehreren Komponenten, in dem eine aktive Manipulation der Informationen ebenso wie eine reine Speicherung möglich sei (Baddeley und Hitch 1974).

1.3.1. Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley

Das Arbeitsgedächtnis ist ein Ort, an den Informationen gelangen, die aktuell nicht mehr in der Umwelt zur Verfügung stehen. Entweder wurden sie gerade erlebt oder sie wurden aus dem Langzeitgedächtnis abgerufen und sollen nun aufrechterhalten und aktiv bearbeitet werden, damit ein zielgerichtetes reaktives Verhalten möglich wird (D'Esposito 2007). Das von Baddeley und Hitch vorgeschlagene neue Arbeitsgedächtnismodell bestand zunächst aus drei Komponenten: der zentralen Exekutive als übergeordnete Kontrolleinheit und ihren beiden untergeordneten, modalitätsspezifischen Sklavensystemen, bestehend aus der phonologischen Schleife und dem räumlich-visueller Notizblock. Später wurde das Modell um eine vierte Komponente, den episodischen Puffer, erweitert (Baddeley 2000). Ein einziges neuronales Korrelat kann dem Arbeitsgedächtnis nicht zugeordnet werden. Vielmehr versteht es sich als ein komplexes funktionelles Kommunikationsnetzwerk zwischen dem Präfrontalen

Cortex und dem restlichen Gehirn (D'Esposito 2007). Im Folgenden soll kurz auf die einzelnen Bestandteile (siehe dazu Abbildung 1) eingegangen werden.

Die zentrale Exekutive

Die zentrale Exekutive versteht sich als übergeordnete Kontrollebene, die im Alltag von enormer Bedeutung ist. Bei kognitiven Herausforderungen und der Steuerung des Verhaltens kontrolliert sie gezielt die Aufmerksamkeit und verteilt, koordiniert, integriert und überwacht die aktuellen Prozesse in ihren beiden Sklavensystemen (Baddeley 2000).

Nach Smith und Jonides (1999) zählt zu ihren Aufgaben die Aufmerksamkeitsausrichtung auf relevante Stimuli und Inhibition irrelevanter Stimuli, die dynamische Verlagerung der Aufmerksamkeit von einem Fokus zum Nächsten sowie die Regulation der Aufmerksamkeit bei simultan zu bewältigenden Aufgaben. Hinzu kommt das Überwachen von Prozessen in den Subsystemen des Arbeitsgedächtnisses, damit die nächsten zielgerichteten Aktionen geplant werden können sowie die zeitliche und räumliche Kodierung von Inhalten des Arbeitsgedächtnisses.

Die zentrale Exekutive an sich verfügt dabei über keine eigene Speicherkapazität, sie ist ausschließlich für die aktive Manipulation der in den Hilfssystemen abgelegten Informationen zuständig.

Damit die Koordination der Informationsflüsse aus den beiden Subsystemen besser gelingt, können Pakete an Informationen kurzzeitig im episodischen Puffer abgelegt werden. Nicht zuletzt spielt die zentrale Exekutive eine entscheidende Rolle bei der Überführung der Daten in das Langzeitgedächtnis.

Untersuchungen zu den neuronalen Korrelaten der zentralen Exekutive werden mit Hilfe von „dual-task-“ sowie „task-switching“-Aufgaben im fMRT durchgeführt. Bei den dual-task-Aufgaben muss der Proband zwei Aufgaben gleichzeitig lösen, was eine stärkere exekutive Kontrolle durch geteilte Aufmerksamkeit erfordert. Bei task-switching-Aufgaben muss der Proband zwischen zwei unterschiedlichen Aufgaben abwechselnd wechseln, wodurch die zentrale Exekutive die verschiedenen Sklavensysteme abwechselnd ansteuern und die konkurrierenden Informationsströme intensiver koordinieren muss. Die Befunde sprechen dafür, dass die zentrale Exekutive nicht einem spezifischen neuronalem Korrelat im Sinne eines Homunculus zugeordnet werden kann, sondern vielmehr in Abhängigkeit der Art der verwendeten Aufgabe funktionell dissoziiert ist. Läsionsstudien zeigen eine Assoziation zu frontoparietalen Strukturen, speziell dem dorsolateralen präfrontalen Cortex und inferior-frontalen Regionen, dem anterioren Cingulum sowie dem parietalen Cortex (D'Esposito et al. 1995; Braver et al. 1997; Baddeley 2003; Sylvester et al. 2003). Dem rechten dlPFC kommt dabei besonders bei hohen Schwierigkeitsleveln eine entscheidende Rolle zu (Hyafil et al. 2009; Lie et al. 2006).

Die phonologische Schleife

Die phonologische Schleife erhält ihren Input entweder in phonetischer Form (Sprache) oder visuell in Form von geschriebenen Worten bzw. Zahlen (Lesen) bzw. dem Lippenlesen. Zusätzlich erhält sie Input in Form von Musik und Klang. Bei einer visuellen Präsentation müssen die Informationen zunächst phonologisch kodiert, d.h. innerlich ausgesprochen werden, damit sie dann im passiven Speicher abgelegt werden können. Sollen die Inhalte dort nicht innerhalb weniger Sekunden verblassen, müssen sie in eine artikulatorische Kontrollschleife überführt werden, in der die Information subvokal wiederholt, also innerlich stumm nachgesprochen wird. Die Kapazität der phonologischen Schleife beträgt ca. 2 Sekunden. Alles, was in dieser Zeit ausgesprochen oder gelesen werden kann, wird behalten. Dies impliziert den s.g. Wortlängeneffekt, wonach die Erinnerungsleistung maßgeblich von der Lesegeschwindigkeit bzw. der Länge der Worte abhängig ist.

Neuroanatomisch sind aus diesem Grund die zugehörigen Strukturen der phonologischen Schleife kongruent mit denen der Sprachwahrnehmung und -produktion, nämlich dem linkshemisphärischen inferior-frontal gelegenem Broca-Areal (BA 6/44), dem prämotorischen Cortex, dem posterior-parietalem Cortex (BA 40) und dem Cerebellum (D'Esposito 2007). Erfordert der Merkprozess nicht nur eine reine Ablage, sondern während des Merkens auch eine aktive Bearbeitung, so hebt sich die Lateralisierung zunehmend auf und eine bilaterale Aktivierung des dlPFC stellt sich zusätzlich ein (Smith und Jonides 1999; Baddeley 2003).

Der visuell-räumliche Notizblock

Sämtliche visuelle Semantik wird im zweiten Sklavensystem des Arbeitsgedächtnisses abgelegt, dem visuell-räumlichen Notizblock. Innerhalb dieses Notizblockes können zwei Subkomponenten unterschieden werden. Informationen über das „was gesehen wird“ (z.B. Form und Farbe) werden im visuellen System abgelegt, Informationen über das „wo es gesehen wird“ (z.B. Position und Bewegung des Objektes im Raum) werden im räumlichen System abgelegt (Logie 1994; Darling et al. 2006; Wilson et al. 1993). Zusätzlich finden haptische Stimuli Eingang in das System. Obwohl die aktuelle Studienlage zur Verarbeitung visuell-räumlicher Stimuli relativ dünn ist, gibt es Hinweise auf eine Organisation ähnlich der phonologischen Schleife, sodass von einem kapazitätsbegrenzten passiven Speicher und einem aktiven Wiederholungssystem durch bildliches Vorstellen ausgegangen werden kann (Baddeley 2003).

Während Baddeley (2003) als neuroanatomisches Korrelat ausschließlich Strukturen der rechten Hemisphäre (BA 6, 19, 40, 47) postuliert, weisen Experimente von Smith et al. (1995) und Mishkin et al. (1983) darauf hin, dass räumliche Informationen präferentiell rechtshemisphärisch (dorsale parietale

Bahn) bearbeitet werden, während objektbezogene Informationen nahezu ausschließlich die linke Hemisphäre (ventrale temporale Bahn) aktivieren.

Der episodische Puffer

Ein Problem des ursprünglich dreigliedrigen Modells von Baddeley und Hitch war, dass keine Vorstellung darüber bestand, wie die einzelnen Informationen aus der phonologischen Schleife und dem visuell-räumlichen Notizblock gleichzeitig und aufeinander abgestimmt bearbeitet werden können. Da die einzelnen Komponenten zu isoliert erschienen, wurde das Modell um eine weitere Komponente, dem episodischen Puffer, erweitert. Hier können nicht nur Informationen aus den beiden Subsystemen integriert und gebündelt abgelegt, sondern auch Informationen aus dem Langzeitgedächtnis hinzugezogen werden (Baddeley 2000). Diese komplexere Struktur des Modells erlaubt, dass sich die Informationen im AG zu einem kohärenten Bild der Umwelt integrieren und als ein solches auch aktiv von der zentralen Exekutive gestaltet werden oder ins Langzeitgedächtnis überführt werden können. Ein weiteres Phänomen, das Chunking (engl. für Bündelung), kann durch den episodischen Speicher erklärt werden: Werden die Informationen der Subsysteme zu einer Sinneinheiten kombiniert, können s.g. kohärente Episoden („Chunks“) abgelegt werden, die zu einer Erweiterung der Gedächtnisspanne führen. Ein Effekt, der sich auch durch die Bildung von Eselsbrücken im Alltag zu Nutze gemacht wird. Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass die von Miller (1994) beobachtete Zahl „7“ vielmehr für zusammenhängende Chunks als für einzelne Worte gilt. Da der episodische Puffer viele verschiedene Informationsströme integrieren muss, wurde als anatomische Lokalisation der Hippocampus diskutiert. Diese Vermutung konnten Baddeley et al. (2011) anhand diverser Experimente an einem Patienten mit einer umschriebenen Läsion im Hippocampus widerlegen. Er stellte die Theorie auf, dass der episodische Puffer je nach Modalität der zu integrierenden Stimuli unterschiedliche Netzwerke des Gehirns beansprucht, über die zurzeit noch relativ wenig bekannt ist.

Nachdem in den letzten Kapiteln die alltagsrelevanten Grundlagen der altersdegenerativen Prozesse, der Einfluss kognitiver Interventionen und die Funktionsweise des Arbeitsgedächtnisses erläutert wurden, stellt sich als nächstes die Frage, welchen neuroanatomischen und neurophysiologischen Korrelate dem Ganzen zugrunde liegen.

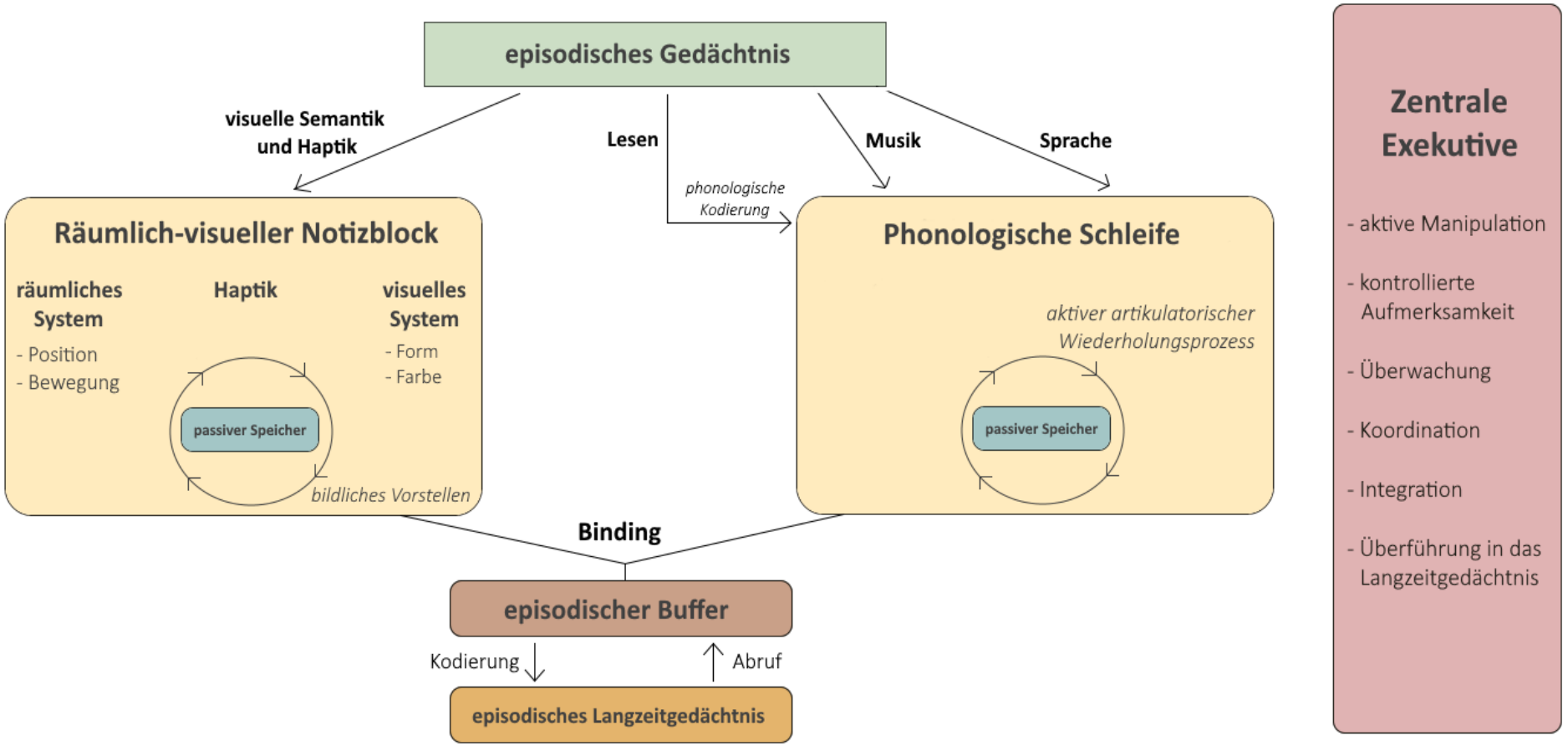

Abbildung 1: Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley

1.4. Konnektivität in neuronalen Netzwerken

1.4.1. Anatomische Grundlagen

Makroskopischer Aufbau

Jede Großhirnhemisphäre wird in vier Lappen untergliedert: den Frontallappen, der durch die zentrale Furche (Sulcus centralis) vom Parietallappen (Scheitellappen) und durch die seitliche Furche (Sulcus lateralis) vom Temporallappen (Schläfenlappen) abgegrenzt wird, sowie den Okzipitallappen (Hinterhauptslappen). An der Oberfläche des Großhirns lässt sich die Großhirnrinde erkennen, die für die intellektuellen und psychischen Leistungen sowie das Bewusstsein zuständig ist. Sie ist zweifelsfrei die am weitest entwickelte und spezifischste Struktur des menschlichen Gehirns und soll daher in ihrem Aufbau noch weiter beschrieben werden: Windungen (Gyri) und Furchen (Sulci) sind das Ergebnis einer enormen Oberflächenvergrößerung. Je nach Größe, Form und Packungsdichte lassen sich zytoarchitektonisch 52 unterschiedliche Rindenfelder strukturell abgrenzen, die erstmals 1909 von Brodmann beschrieben wurden und seitdem als Brodmann-Areale (BA) geläufig sind (Lüllmann-Rauch und Paulsen 2012; Brodmann 1909). Funktionell lassen sich sensorische und motorische Primärfelder, interpretatorische Sekundärfelder und komplexe Assoziationsfelder unterscheiden, die das menschliche Gehirn im Vergleich zu dem der Tiere bis auf einige Ausnahmen einzigartig macht. Die funktionelle und strukturelle Segregation in distinkten Untereinheiten macht Strukturen und Mechanismen notwendig, über die zeitlich und räumlich interagiert werden kann (s. Abschnitt 1.4.2.). Hinsichtlich der strukturellen Konnektivität kann man innerhalb des Großhirns unterscheiden zwischen:

- den Kommissurenfasern, die Areale beider Hemisphären verbinden und zum Großteil im Balken (Corpus callosum) und in den Commissurae anterior et fornicis kreuzen
- den Projektionsfasern, die den Kortex mit tieferen Gehirnteilen, dem Hirnstamm und dem Rückenmark verbinden und größtenteils in der Capsula interna verlaufen
- den Assoziationsfasern, die Areale derselben Hemisphäre verbinden (Trepel 2012).

Der Präfrontale Cortex (PFC) ist Teil des Frontallappens und bildet dort den rostralen Pol mit den Kortexarealen 8-12 und 44-47 nach Brodmann (Kopp et al. 2008). Seinerseits wird er in einen lateralen und einen medialen Teil, einen orbitofrontalen und frontopolaren Bereich sowie das frontale Augenfeld und das sprachmotorische Broca-Areal unterteilt. Strukturell bestehen direkt oder indirekt hochkomplexe Schaltkreise mit nahezu allen Kortexarealen (Gazzaniga 2002), wodurch seine Hauptfunktion in der Ausführung von exekutiven Leistungen besteht, die es einer Person möglich macht, sich erfolgreich unabhängig, zielgerichtet und selbstdienlich zu verhalten (Lezak et al. 2012). Der

PFC wird daher von manchen Wissenschaftlern auch als das „zentrale Hirnforum“ (Sturm 1999) bezeichnet. Liegt eine Läsion im Präfrontalen Cortex vor, so entstehen komplexe Störungen seitens des Verhaltens, der Persönlichkeit, der Entscheidungsfähigkeit und des Gedächtnisses, die zusammengefasst als Frontalhirnsyndrom oder exekutive Dysfunktionen bezeichnet werden.

Der laterale Präfrontalcortex ist einer der phylogenetisch und ontogenetisch zuletzt entwickelten Teile des menschlichen Gehirns und gliedert sich in einen ventralen (vlPFC) und einen dorsalen Teil (dlPFC). Der dorsolaterale Präfrontalcortex ist keine anatomische, sondern eine funktionelle Struktur, sodass Angaben über die genaue Lokalisation in der Literatur variieren. Konsens besteht darüber, dass er sich hauptsächlich über den mittleren frontalen Gyrus und den Unterrand des oberen frontalen Gyrus (BA 9 und 46) streckt, einige Forscher gehen aber zusätzlich von einer Ausdehnung bis BA 8 (vor dem prämotorischen Cortex) und 10 (frontopolare Region) aus.

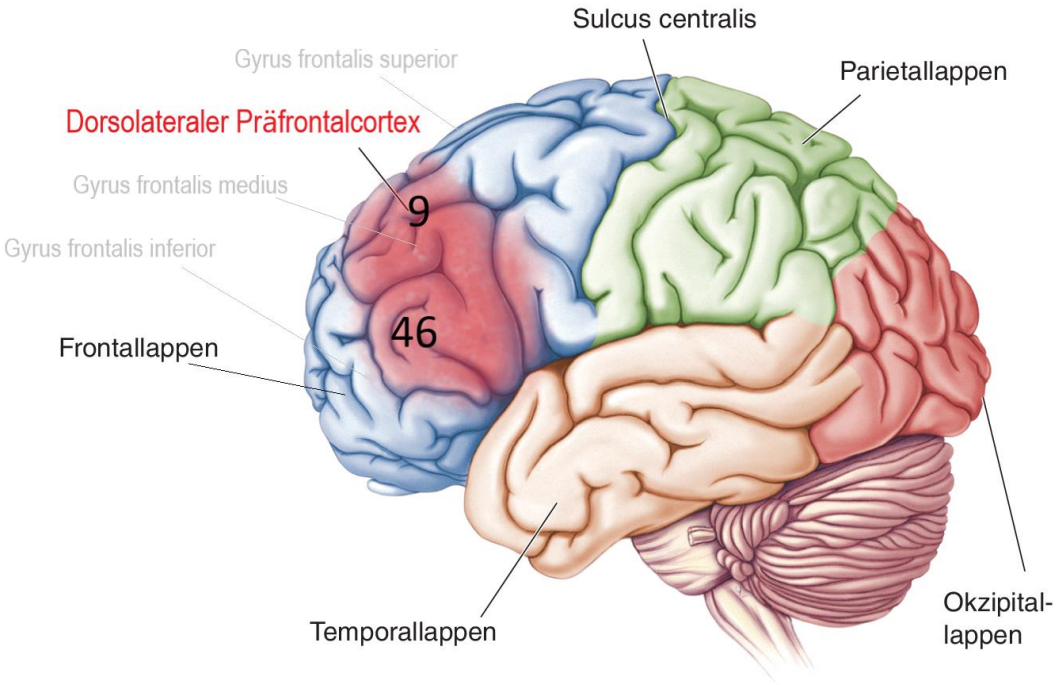

Abbildung 2: Lappen des Großhirns, Ansicht von lateral, mit Hervorhebung des dorsolateralen Präfrontalcortex. Die Nummern beziehen sich auf die Karte von Brodmann. (Modifiziert nach Bear et al. 2018, mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlages)

Während dem ventrolateralen Teil des präfrontalen Cortex eher einfache Aufgaben des AG zukommen, nimmt der dlPFC eine zentrale Stellung bei der Ausführung exekutiver Funktionen ein, wie z.B. der selektiven Aufmerksamkeitssteuerung und dem Aufgabenmanagement (Smith und Jonides 1999; Cabeza und Nyberg 2000) (vgl. Abschnitt 1.3. und 1.4.3.). Besonders hervorzuheben ist die Funktion bei

der Organisation des Arbeitsgedächtnisses: hier erhält der dlPFC hauptsächlich visuell-räumliche Informationen aufrecht (Courtney et al. 1998; Jonides et al. 1993), überwacht und manipuliert Informationen im Arbeitsgedächtnis (Owen 1997), selektiert Reaktionen (Rowe et al. 2000) und wendet Bündelungsstrategien an, die die Gedächtnisbildung erleichtern (Bor et al. 2004; Owen et al. 2005; Bor et al. 2003). Zudem vermittelt er zwischen dem Arbeitsgedächtnis und dem Langzeitgedächtnis, indem er einerseits Informationen vor der Überführung organisiert (Fletcher et al. 1998) und andererseits nach dem Abruf aus dem Langzeitgedächtnis für eine Verifikation und Evaluation der Daten sorgt (Rugg et al. 1998; Dobbins et al. 2002).

Auch bei der Bildung das Langzeitgedächtnisses, vor allem von Assoziationen, scheint die anteriore Region des dlPFC beteiligt zu sein (Blumenfeld und Ranganath 2006; Murray und Ranganath 2007; Ranganath et al. 2003).

Anatomische und funktionelle Studien lassen eine Unterteilung des dlPFC entlang einer rostral-caudale Achse vermuten, die zudem einem hierarchischen Aufbau folgt (Cieslik et al. 2013; Badre und D'Esposito 2009; Caspers et al. 2017; Koechlin et al. 2003). Die posteriore Subregion scheint für basale exekutive Funktionen, wie z.B. der Integration von visuell-motorischen Stimuli und des Arbeitsgedächtnisses zuständig zu sein und zeigt damit verstärkte Verbindungen zu posterior-parietalen Regionen. Die anteriore Subregion ist hierarchisch höhergestellt und für mehr abstrakte Aufgaben wie Konfliktlösungen und die Überwachung anderer Funktionen zuständig, da sie komplexeren Regeln folgen kann. Sie zeigt verstärkte Konnektivität zum anterioren cingulären Cortex (ACC).

Mikroskopischer Aufbau

Das menschliche Gehirn besteht aus circa 90 Milliarden Neuronen, die wiederum über 150 Billionen Synapsen untereinander verbunden sind (van Essen und Glasser 2016). Bereits makroskopisch kann man eine graue Substanz von einer weißen Substanz trennen. Das weiße Erscheinungsbild der weißen Substanz ist dem hohen Lipidgehalt von ca. 70% der myelinisierten Nervenfortsätze (Axone) geschuldet, die hier gebündelt in Form von Faserbahnen (Tractus) zusammen mit den Gliazellen verlaufen. Das von den Oligodendrozyten gebildete Myelin dient der elektrischen Isolation der Axone, damit das Aktionspotenzial mit einer hohen Geschwindigkeit von ca. 10-100 m/s entlang der Nervenfaser fortgeleitet werden kann. Am Ende eines Axons angekommen kann das Aktionspotenzial über Synapsen auf andere Neurone übertragen werden. Synapsen sind spezifische Zellkontakte zwischen Neuronen, an denen die Weitergabe der elektrisch kodierten Informationen meist mit Hilfe von chemischen Überträgerstoffen oder selten elektrisch über kontinuierliche Zellverbindungen weitergegeben wird (Neurotransmission) (Lüllmann-Rauch und Paulsen 2012).

Die graue Substanz zeichnet sich durch das Vorliegen von Zellkörpern der nervösen Neurone aus, wodurch das Vorkommen der myelinisierten Axone quantitativ in den Hintergrund rückt und die Farbe dunkler erscheint. Man findet sie überwiegend an der Gehirnoberfläche als Rinde (Cortex), vereinzelt aber auch in den tieferen Schichten, wie z.B. den Basalganglien oder als sog. Nervenkerne (Nuclei). Mit Ausnahme einiger Zellen der Riechbahn und des Hippocampus sind die zerebralen Neurone postmitotisch, d.h. nicht mehr regenerations- oder teilungsfähig.

Strukturelle Neuronenverbände sind dennoch keine statischen Einheiten, sondern weisen in Abhängigkeit ständig wechselnder äußerer Anforderungen dynamische Eigenschaften auf, beispielsweise nach Lernvorgängen oder Schädigungen wie einem Schlaganfall. Die strukturelle und funktionelle Veränderung neuronaler Netzwerke als Reaktion auf äußere Einflüsse wird allgemein als neuronale Plastizität bezeichnet und ist im Gegensatz zur neuronalen Teilungsfähigkeit bis ins hohe Alter erhalten. Im Fokus der adaptiven Vorgänge liegt die Synapse. An der interneuronalen Synapse kann die Aktivität und Effektivität der Übertragung moduliert (synaptische Plastizität i.e.S.) oder aber die Kontaktstellen an sich neugebildet, selektiv eliminiert oder in ihrer Größe verändert werden (strukturelle Plastizität) (Bock 2014). Durch synaptische Plastizität wird die Übertragungsstärke an den Synapsen moduliert. Ein Phänomen, das erstmals von D. Hebb 1949 als Hebb'sche Lernregel formuliert wurde: „Wenn ein Axon der Zelle A […] Zelle B erregt und wiederholt und dauerhaft zur Erzeugung von Aktionspotentialen in Zelle B beiträgt, so resultiert dies in Wachstumsprozessen oder metabolischen Veränderungen in einer oder in beiden Zellen, die bewirken, dass die Effizienz von Zelle A in Bezug auf die Erzeugung eines Aktionspotentials in B größer wird." (Übersetzung nach Kandel et al. (1995)) oder anders gesagt: Neurone, die zusammen feuern, vernetzen sich auch miteinander („cells that fire together, wire together", (Hebb 1949)). Nach vorangegangener synchroner hochfrequenter Stimulation kommt es über eine vermehrte Expression von Rezeptoren, Ionenkanälen und Neurotransmittern zu einer lang andauernden Erhöhung der synaptischen Effizienz (Langzeitpotenzierung). Feuern die Neurone dagegen desynchronisiert, nimmt die Aktivität der Synapse ab. Man bezeichnet diesen entgegengesetzten Mechanismus als Langzeitdepression. Über weitere Modulationen der Genexpression kann es zudem zur Neubildung von Synapsen, einer erhöhten Dichte an Kontaktstellen (Spines), längeren Dendriten oder Axonen und einer veränderten Aktivität in Gliazellen oder des Stoffwechsels (Angiogenese) kommen (Elbert und Rockstroh 2006). Ein fein balanciertes Zusammenspiel der synaptischen und strukturellen Mechanismen führt demnach zur Stabilisierung oder Eliminierung synaptischer Verbindungen. Zellverbände, die synchrone Aktivität zeigen, stärken sich gegenseitig und heben sich durch desynchronisierte Aktivität von distinkten Zellverbänden ab, man spricht von Hebb'schen Zellverbänden (Elbert und Rockstroh 2006). Diese Plastizität kann aber nicht nur

auf der Ebene der einzelnen Nervenzelle erfolgen, sondern auch in größeren Netzwerken im Gehirn. Gemäß den aktuellen äußeren Bedingungen können ganze Netzwerkorganisationen funktionell verändert werden, man spricht nunmehr von kortikaler Plastizität. Die genannten Mechanismen der veränderten Signalübertragung stellen die neurophysiologische Grundlage für Lernen und Gedächtnis dar und sind damit auch die Voraussetzung für Transfereffekte nach kognitivem Training. Der Anstieg der Aktivität in kortikalen Arealen kann mit Hilfe verschiedener funktioneller Bildgebungsmethoden (z.B. fMRT, PET-CT) sichtbar gemacht werden.

Um die zellulären Elemente des Nervensystems zu neuronalen Populationen bzw. zu anatomischen und funktionellen Arealen integrieren zu können, bedarf es der Konnektivität, ohne die der Mensch keine kognitive Leistung erbringen könnte. Auch die enorme Rechenleistung des Gehirns beruht nicht auf der Leitungsgeschwindigkeit der Neurone, sondern hängt im Wesentlichen von der Konnektivität ab (Bock 2014). Welche Konzepte hinsichtlich der Organisation von Konnektivität dabei unterschieden werden können, wird im nächsten Kapitel besprochen.

1.4.2. Kortikale Konnektivität

Unser Gehirn ist ein komplexes neuronales Netzwerk, in dem Informationen zwischen verschiedenen Arealen übermittelt werden müssen, die funktionell zwar zusammengehören, räumlich aber teils weit voneinander entfernt liegen (funktionelle Segregation). Um diese Areale strukturell miteinander zu verbinden und funktionell zu integrieren, braucht es zerebrale Konnektivität, bei der man drei Formen unterscheiden kann.

1. *Strukturelle Konnektivität*

Axone bilden strukturelle Verbindungen, die gebündelt in Form von Tractus bzw. Faszikeln in der weißen Substanz verlaufen. Ein relativ neues neuroradiologisches Verfahren, das die strukturellen Verbindungen sichtbar machen kann, bedient sich der MR-Prinzipien und misst das 3D-Diffusionsverhalten von Wassermolekülen entlang der großen Nervenfaserbündel (Le Bihan 2003). Durch diese Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI von engl. diffusion tensor imaging) wurde es erstmals möglich, die Faserverbindungen in vivo darzustellen und eine Aussage über die Struktur der Konnektivität treffen zu können.

2. *Funktionelle Konnektivität*

Funktionelle Konnektivität ist definiert als die zeitliche Korrelation eines neurophysiologischen Ereignisses in räumlich getrennten Gehirnarealen (Friston et al. 1993), die beispielsweise mit einem Elektroenzephalogramm (EEG) oder mit einem funktionellen MRT gemessen werden kann. Im Gegensatz zu der strukturellen Konnektivität, die sich auf anatomisch fassbare Verbindungen beruft, stellt die funktionelle Konnektivität damit eine rein statistische Größe dar. Man bestimmt sie, indem man im Falle von fMRT-Daten eine Korrelationsberechnung aus dem Vergleich der Blutoxygenierungs-Zeitserien zwei getrennter Areale durchführt (s. Kapitel 1.5.). Positive Korrelationen bedeuten hierbei, dass eine Aktivität von Region A zeitliche Kohärenz mit einer Region B aufweist. Negative Korrelationen bedeuten, dass sich die Aktivitäten der Regionen A und B gegensätzlich verhalten. Gemessen werden kann die funktionelle Konnektivität zweier Bereiche entweder während der Durchführung einer Aufgabe („task-fMRT", vgl. Abschnitt 1.3.1.) oder aber im Ruhezustand (rs-fMRT, von engl. resting-state MRT) (vgl. Abschnitt 2.3.1.). Es gibt Evidenz dafür, dass die rs-FC die Architektur der anatomischen Konnektivität widerspiegelt, da sie mitunter positiv mit der strukturellen Konnektivität korreliert ist (van den Heuvel et al. 2009a; Damoiseaux und Greicius 2009).

3. Effektive Konnektivität

Bei den rein korrelativen Zusammenhängen der funktionellen Konnektivität können noch keine Aussagen zur Richtung des Einflusses getroffen werden. Die effektive Konnektivität stellt also insofern eine Ergänzung der funktionellen Konnektivität da, da sie den gerichteten Einfluss einer Region A auf eine Region B beschreibt und daher Aussagen zur Kausalität des beobachteten Aktivitätsmusters erlaubt (Stephan et al. 2009; Friston 1994).

1.4.3. Funktionelle Ruhenetzwerke

Das Gehirn ist nie ganz unproduktiv. Wie bereits erwähnt, zeigen räumlich getrennte, aber funktionell zusammengehörende Hirnregionen selbst in einem aufgabenfreien Zustand eine kohärente Aktivität, was die Zuordnung zu einem spezifischen, hoch organisierten funktionellen Ruhenetzwerk erlaubt. Erstmals beschrieben wurde ein Ruhenetzwerk von Biswal et al. (1995), der kohärente Ruheaktivität in Regionen des motorischen Systems beobachtete. Das heute wohl bekannteste Ruhenetzwerk ist das Default-Mode-Netzwerk (DMN), das im „Standardmodus" (engl. *by default*) aktiv ist und mit Tagträumen, retro- und prospektiver Selbstreflektion sowie dem Abruf von autobiografischen und

anderen Gedächtnisinhalten assoziiert wird (Raichle et al. 2001; Cole et al. 2010). Laut Carhart-Harris und Friston (2010) kann man das DMN sogar als neurobiologisches Substrat des von Siegmund Freud geprägten Begriffs des „Ichs“ verstehen.
Von den bisher bekannten funktionellen Ruhenetzwerken wurden drei als die Kernnetzwerke für höhere exekutive Funktionen identifiziert: das kognitive Kontrollnetzwerk (s.u.), das Default- Mode-Netzwerk und das Salienz-Netzwerk (Menon 2011).

Für ältere Menschen ist besonders das kognitive Kontrollnetzwerk von Bedeutung, da es die Durchführung exekutiver Handlungen vermittelt, die wiederum die Basis für grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens, eine normale kognitive Leistungsfähigkeit und eine selbstständige Versorgung im Alter bilden. Exekutive Funktionen werden nach Lezak et al. (2012) subsummiert als sämtliche Operationen, die ein selbstständiges, zielstrebiges und selbstdienliches Verhalten möglich machen. Dazu zählt von der Motivation, dem Setzen von Zielen, über eine strategische Handlungsplanung, der Berücksichtigung aufkommender Probleme, der Priorisierung und Inhibition, der bewussten Selbstkontrolle und Aufmerksamkeitssteuerung, bis zur Umsetzung und Selbstkorrektur aller damit verbundenen kognitiven Prozesse. Der dlPFC ist ein zentraler Bestandteil dieses zentralen Exekutivnetzwerkes, daher soll dieses im Folgenden noch näher erläutert werden.

Das kognitive Kontrollnetzwerk (*CCN, von engl. cognitive control network*) oder auch zentrales Exekutivnetzwerk (CEN von engl. central executive network) genannt, ist für exekutive Funktionen zuständig und wird immer dann aktiv, wenn automatisiertes Verhalten zum Lösen eines Problems nicht mehr ausreicht (s. Kapitel 1.3.1.). Es gehört zu den global am meisten verknüpften Regionen im Gehirn (Cole et al. 2010) und ist im Wesentlichen dafür zuständig, die Aktivität von verschiedenen Hirnregionen untereinander zu koordinieren und sie gemäß der aktuellen Aufgabe zu aktivieren (Cole et al. 2014). Wie erfolgreich die Gehirnareale untereinander kommunizieren, hängt im Wesentlichen von der Effizienz der globalen funktionellen Ruhekonnektivität und im besonderen Maße von der Ruhekonnektivität zwischen frontoparietalen Strukturen und dem restlichen Gehirn ab (van den Heuvel et al. 2009b).
Die sechs anatomischen Korrelate bestehen aus dem dorsolateralen präfrontalen Cortex, dem anterioren cingulären Cortex bzw. dem prä-supplementär motorischen Areal, der inferior frontalen Kreuzungsregion, dem anterioren insulären Cortex, dem dorsalen prämotorischen Cortex und dem posterior-parietalen Cortex (Cole und Schneider 2007).
Das DMN und das CCN sind im Ruhezustand weitestgehend unkorreliert und während einer Aufgabenbewältigung antikorreliert (Cole et al. 2010).

Funktionelle Ruhekonnektivität ist energetisch sehr kostspielig. 70% des cerebralen Energieumsatzes gehen auf die funktionelle Hintergrundaktivität zurück, während der Basalstoffwechsel für die vitalen Funktionen gerade einmal einen Anteil von 30% ausmacht (Tomasi et al. 2013). Warum also kommunizieren Regionen, die gerade keine konkrete Aufgabe lösen, auch in Ruhe miteinander? Es ist davon auszugehen, dass Mechanismen, die so viel Energie beanspruchen, einen biologischen Zweck erfüllen. Jedoch ist im Falle der Ruhenetzwerke bislang nicht geklärt, welche funktionelle Bedeutung sie im Einzelnen haben. Bekannt ist, dass sie eine wichtige Rolle in der intellektuellen Leistung und der Wahrnehmung der Außenwelt spielen, und Defekte bei diversen neuropsychiatrischen Erkrankungen zeigen.

Bedeutung der funktionellen Ruhenetzwerke

Die Effizienz der globalen funktionellen Kommunikation bestimmt, wie gut Informationen integriert werden und ist deshalb assoziiert mit dem Level der intellektuellen Leistung (IQ) eines Menschen. Untersuchungen zeigen, dass exekutive Leistungen, und hiervon besonders das Arbeitsgedächtnis, mit Intelligenz korreliert sind (Duncan et al. 2005).

Cole et al. (2012) konnten zeigen, dass vor allem die Ruhekonnektivität des linken lateralen präfrontalen Cortex (LPFC) innerhalb und außerhalb des frontoparietalen Netzwerkes ein guter Indikator für die kognitive Kontrollkapazität ist und nicht nur die Leistung des Arbeitsgedächtnisses, sondern auch die fluide Intelligenz voraussagt. Ähnliche Hinweise gibt es aktuell bereits für den rechten präfrontalen Cortex (Li et al. 2018). Diese Befunde suggerieren, dass eine hohe globale funktionelle Konnektivität des LPFC eine zentrale Rolle für die humane Intelligenz und damit auch für akademischen und beruflichen Erfolg einnimmt.

Exekutive Kontrollfunktionen allein auf kognitive Prozesse zu beschränken würde der Tatsache nicht gerecht werden, dass die geistige Leistung in hohen Maßen von Gefühlen, Antrieb und Motivation abhängt. Vor der Planung einer Handlung steht gewissermaßen der Wille zur Initiierung, der sich wiederum auf eigene Bedürfnisse und Wünsche stützt (Lezak et al. 2012). Aus diesem Grund wurde in den letzten Jahren eine Einteilung in „kalte“ kognitive Funktionen (hauptsächlich assoziiert mit dem dlPFC) und „heiße“ motivationale, emotionale Funktionen vorgenommen (assoziiert mit dem orbitofrontalen Cortex) (Kerr und Zelazo 2004).

So ist es nicht überraschend, dass auch die emotionale Intelligenz von der Konnektivität in Ruhenetzwerken abhängt (Killgore et al. 2017). Die von Salovey und Mayer (1990) geprägte emotionale Intelligenz beschreibt die Fähigkeit, die eigenen und fremden Emotionen zu erkennen, richtig einordnen

und steuern zu können sowie eine situationsangemessene emotionale Reaktion zu zeigen bzw. Impulse kontrollieren zu können. Damit trägt die emotionale Intelligenz einen großen Beitrag zum Erfolg im Leben bei, da Empathie und zwischenmenschliche Beziehungen fundamental für den sozialen Erfolg und die geistige Gesundheit sind.

Neben der Bedeutung für humane Intelligenz spielen Ruhenetzwerke außerdem eine wichtige Rolle in der Wahrnehmung der Außenwelt: Boly et al. (2007) konnten in einer fMRT-Studie zeigen, dass nach einem passenden Stimulus Regionen in einem funktionellen Netzwerkes umso stärker aktiviert wurden, je höher zuvor ihre Ruhekonnektivität war. Dies lässt den Schluss zu, dass die bewusste Wahrnehmung der Außenwelt maßgeblich vom Ausmaß der Ruhekonnektivität beeinflusst werden könnte. Im klinischen Kontext wurden bereits Zusammenhänge zwischen pathologischen Ruhekonnektivitäten und neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. der Alzheimer-Krankheit, Depression, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, Schizophrenie, Autismus-Spektrum-Störungen oder Morbus Parkinson gefunden (Auer 2008; Schneider 2013; Fox und Raichle 2007; Brueggen et al. 2017; Caspers et al. 2017; Menon 2011). In diesem Zusammenhang kommt der globalen Ruhekonnektivität des frontoparietalen Kontrollnetzwerkes erneut eine entscheidende Rolle zu: Bei aufkommenden mentalen Symptomen aktiviert es einen Regelkreis, der über die regulierende Rückkopplung verändert aktiver Areale für die Aufrechterhaltung und Förderung der geistigen Gesundheit sorgt. Aus diesem Grund hat sich das Netzwerk auch einen Namen als „Immunsystem des Geistes“ gemacht (Cole et al. 2014). Dass Ruhenetzwerke aktiv auf aufkommende Störungen reagieren, konnte durch ein Experiment von Gratton et al. (2013) bestätigt werden, nachdem eine kurzfristige Behinderung des dlPFC durch transkranielle Magnetstimulation im Anschluss zu einer kompensatorischen Erhöhung der funktionellen Ruhekonnektivität führte.

Eine gestörte kognitive Kontrolle manifestiert sich bereits in den Vorboten von neurodegenerativen Erkrankungen. Beispielsweise gilt bei der leichten kognitiven Störung (*mild cognitive impairment*, MCI) eine abnorme funktionelle Konnektivität (FC) des dlPFC als möglicher frühzeitiger Prädiktor für das Auftreten der Erkrankung, noch bevor strukturelle Veränderungen sichtbar werden, sodass Hochrisikopatienten identifiziert werden könnten (Liang et al. 2011; Yang et al. 2009). Diskutiert wird daher, ob eine hohe gFC des kognitiven Kontrollnetzwerkes möglicherweise dahingehend präventiv wirken könnte, als dass aufkommende lokale Schäden durch flexibleres Umschalten zwischen den Regionen besser kompensiert werden können (Franzmeier et al. 2017a). Sowohl für gesunde Probanden als auch für solche mit einer leichten kognitiven Störung konnte jedenfalls gezeigt werden, dass eine

hohe gFC des linken PFC ein Maß für die Gedächtnisreserven im Alter ist (Franzmeier et al. 2017b; Franzmeier et al. 2018).

Eine weitere interessante Eigenschaft von funktionellen Netzwerken ist, dass sie nicht immer in den gleichen Ausmaßen aktiv sind. Diverse Studien fanden eine in Abhängigkeit der Arbeitsgedächtnisauslastung dynamische Modulation der Konnektivität innerhalb des frontoparietalen Netzwerkes und dort speziell zwischen dem dlPFC und parietalen Strukturen (Ma et al. 2012; Honey et al. 2002; Narayanan et al. 2005). Eine hohe Konnektivität bei hohen Gedächtnisanforderungen gilt als Ausdruck eines höheren Bedarfs an exekutiven Kontrollprozessen. Je dynamischer die Konnektivität des linken dlPFC bei hohen Anforderungen reagierte, desto besser war die Arbeitsgedächtnisleistung bei jungen als auch bei älteren Probanden (Nagel et al. 2011). Diese dynamischen Aktivierungen legen den Schluss nahe, dass sie sich in ihrer Konfiguration, Aktivierung und Effizienz durch kognitives Training modulieren lassen (vgl. Abschnitt 1.2.).
Diese Befunde unterstützen die zugrunde liegende Arbeitshypothese, dass eine hohe globale Ruhekonnektivität des dlPFC ein effizientes exekutives Netzwerk widerspiegelt, das dynamisch auf kognitive Interventionen reagieren kann und somit eine Transferleistung des Arbeitsgedächtnisses prädizieren könnte.

Die Gesamtheit aller neuronalen Netzwerke bezeichnet man als Konnektom. Eines der größten neurowissenschaftlichen Projekte aller Zeiten, das „*Human Connectome Project*“ (https://www.humanconnectome.org/), hat es sich seit 2009 zur Aufgabe gemacht, alle menschlichen Konnektivitäten systematisch mit Hilfe von nichtinvasiven Bildgebungsmodalitäten zu charakterisieren und in Verbindung mit dem Verhalten, pathologischen Prozessen und Alterungsprozessen zu stellen (van Essen und Glasser 2016). Eins dieser möglichen Verfahren, mit dem funktionelle Ruhenetzwerke und deren aktiven Hirnareale sichtbar gemacht werden können, ist die funktionelle Magnetresonanztomografie, dessen Prinzipien im Folgenden dargestellt werden sollen. Nähere Informationen zur Funktionsweise der Magnetresonanztomografie liefert Abschnitt 2.3..

1.5. Funktionelle MRT

Der BOLD-Effekt

Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) ist in der Lage, die neuronale Aktivität indirekt über den Oxygenierungsgrad des Blutes zu messen. Nachdem bereits Linus Pauling 1936 die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von sauerstoffgebundenem Hämoglobin (Oxyhämoglobin) und freiem Hämoglobin (Desoxyhämoglobin) beschrieb, dauerte es sechzig weitere Jahre, bis Ogawa et al. im Jahr 1990 nachweisen konnten, dass die unterschiedlichen Oxygenierungsstufen des Blutes Auswirkungen auf das MRT-Signal haben. Er definierte den Begriff des „blood oxygenation level-dependent" (BOLD) Kontrastes, auf Grundlage dessen Logothetis et al. 2001 den direkten Zusammenhang zwischen dem BOLD-Level und der neuronalen Aktivität im Gehirn herstellten. Der BOLD-Effekt ist definiert als eine lokale Magnetfeldverzerrung, die durch Unterschiede im Sauerstoffgehalt des Blutes ausgelöst werden. Dadurch, dass im Eisenatom des desoxygenierten Hämoglobins ungepaarte Elektronen vorliegen, dephasieren die umgebenden Spins schneller als es beim diamagnetischen Oxyhämoglobin der Fall wäre, sodass das aufsummierte T_2*-Signal niedriger ausfällt (für Grundlagen der Signalgebung vgl. Abschnitt 2.3.1.). Zeigt ein Cortexareal neuronale Aktivität, kommt es zu einem typischen zeitlichen Verlauf des BOLD-Signals, der auch als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnet wird und schematisch in Abbildung 3 dargestellt ist. Nach der Aktivierung wird zunächst Sauerstoff aus dem Blut verbraucht, wodurch mehr desoxygeniertes, paramagnetisches Hämoglobin vorliegt und es zu einem initialen Dip des Signals kommt. Durch die Kumulation von Stoffwechselprodukten kommt es über eine neurovaskuläre Kopplung zu einer Gefäßdilatation, die eine um ca. 10-40% gesteigerte zerebrale Blutflussrate mit sich zieht (vgl. Abbildung 4). Es kommt zu einer Überkompensation des initialen Verbrauchs und einer Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten des Oxyhämoglobins. Da jetzt mehr diamagnetische Eisenatome zu einem längeren synchronen Präzedieren der benachbarten Protonenspins führen, erhöht sich das T2*-Signal mit einem Peak nach ca. 5 Sekunden, das eigentliche BOLD-Signal entsteht. Im Anschluss nimmt der Anteil des desoxygenierten Sauerstoffs wieder sukzessive zu und es kommt zu einer ca. 20 Sekunden anhaltenden Phase der Deaktivierung mit einer post-Stimulus-Unterversorgung. Das endgültige Gleichgewicht ist erst nach ca. 20-30 Sekunden wiederhergestellt. Insgesamt löst die hämodynamische Antwortfunktion bei 1,5 Tesla Feldstärke lediglich eine Änderung von 0,5- 5% des MR-Signals aus.

Der vorangegangene Abschnitt stützt sich auf die Grundlagenliteratur von Siedentopf (2013) und Schneider (2013).

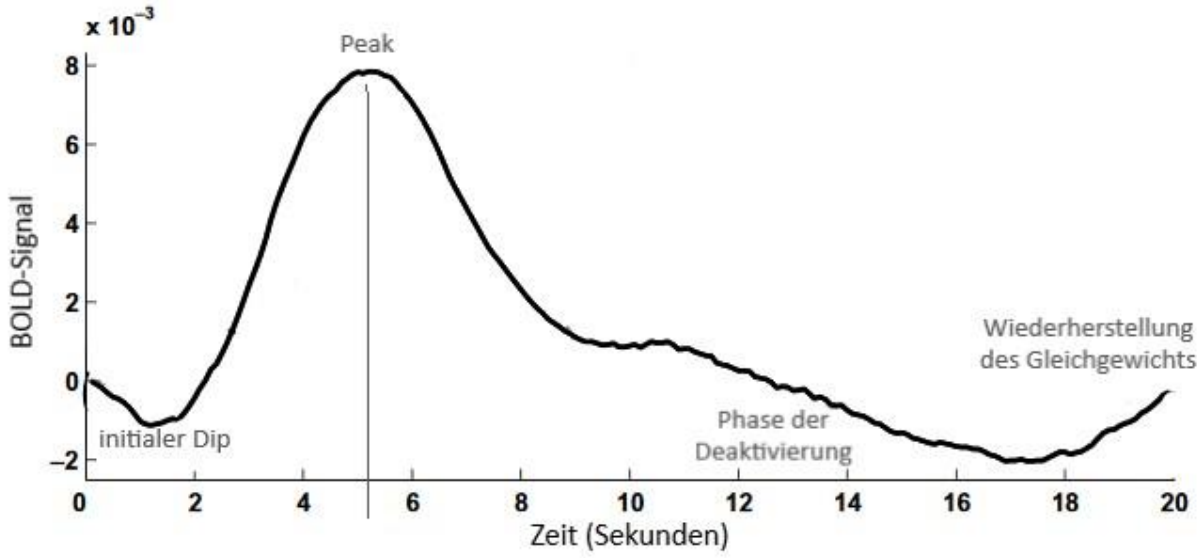

Abbildung 3: Hämodynamische Antwortfunktion: Als Reaktion auf neuronale Aktivität verändert sich das BOLD-Signal über die Zeit in einem typischen Verlauf. Die initiale Sauerstoffausschöpfung führt zu einer Abnahme der magnetischen Suszeptibilität und damit zu einem initialen Dip des BOLD-Signals. Durch vaskuläre Kopplung kommt es zu einer Überkompensation mit einer Verschiebung des Gleichgewichts zum diamagnetischen Oxyhämoglobin, das eigentliche BOLD-Signal entsteht mit einer Latenz von ca. 4-6 Sekunden. Nach einem „post-Stimulus-Undershoot" bzw. einer Phase der Deaktivierung ist das eigentliche Gleichgewicht nach ca.20-30 Sekunden wiederhergestellt. Modifiziert nach Lindquist et al. (2008, S. 108).

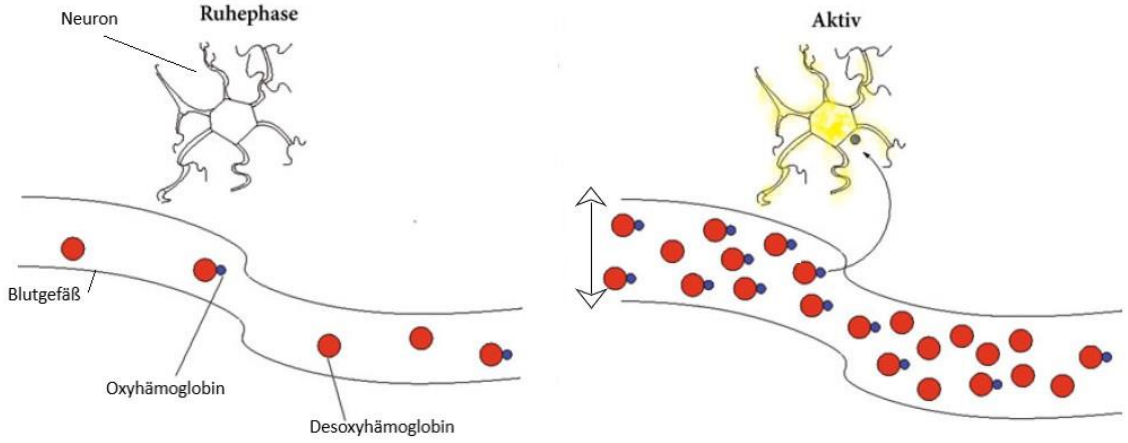

Abbildung 4: Physiologie des BOLD-Effektes: Neuronale Aktivität führt über eine neurovaskuläre Kopplung zu einer gesteigerten Flussrate und eine relative Erhöhung des Oxyhämoglobins. Abbildung modifiziert nach Schneider (2013, S. 77).

Das nächste Kapitel soll einen Überblick über Studien geben, die mit Hilfe der funktionellen MRT und verschiedener anderer Bildgebungsmethoden versucht haben, Parameter zu identifizieren, die eine erfolgreiche Transferleistung nach kognitivem Training voraussagen können. Dabei soll auch auf Wissenslücken in diesem Bereich eingegangen werden.

1.6. Aktuelle Studienlage zur Prädiktion von Transfererfolg

In den letzten Jahren wurde zunehmend ein Augenmerk auf das kognitive Training übergreifender Mechanismen wie z.B. der Exekutivfunktionen, des Arbeitsgedächtnisses oder der Verarbeitungsgeschwindigkeit gelegt (Jaeggi et al. 2008; Karbach und Kray 2009; Li et al. 2008). Im Zentrum der Erforschung von Lernmechanismen stand neben der neuronalen Plastizität bei älteren Menschen auch zunehmend die Erforschung von Transfermechanismen. Welche strukturellen Korrelate einen erfolgreichen Transfererfolg vor dem Training voraussagen können, ist weitestgehend unbekannt. Die Identifikation struktureller Prädiktoren für erfolgreichen Transfer im Alter wurde schon oft gefordert und würde einen großen Beitrag dazu leisten, Licht ins Dunkle der aktuell sehr heterogenen Studienergebnisse zu bringen (Shipstead et al. 2012; Redick et al. 2013). Studienergebnisse zu Transfer an jungen Probandenkollektiven lassen sich nicht auf ältere Menschen übertragen, da erstens strukturelle Umbauvorgänge wie unter Abschnitt 1.1. erwähnt vorliegen, und Studien wie die von Dahlin et al. (2008) zeigen, dass nahe und ferne Transfereffekte nach einem AG-Training auf junge Menschen limitiert waren und sich nicht bei alten Menschen nachweisen ließen. Besonders beim Langzeittransfer scheinen die Mechanismen zwischen jungen und alten Probanden grundverschieden zu sein (Schmiedek et al. 2010).

Individuelle Charakteristika wie das Alter oder in der generellen kognitiven Leistungsfähigkeit, gemessen an der kristallinen Intelligenz oder der Ausgangsleistung (etabliert hat sich der angloamerikanische Begriff „Baseline-Leistung“), wurden beispielsweise von Borella et al. (2017a) auf ihre Einflussnahme auf Transfereffekte bei älteren Menschen untersucht. Hier stellte sich in einer Analyse von vier verschiedenen verbalen AG-Trainingsstudien heraus, dass sich die demografischen Prädiktoren in Abhängigkeit vom Anforderungsniveau der Transferaufgaben unterschieden. In sehr anspruchsvollen Aufgaben wie beispielsweise der Zahlenspanne rückwärts (ZSR) waren eine hohe kristalline Intelligenz sowie ein niedriges Alter prädiktiv für eine Transferleistung. In weniger anspruchsvollen Aufgaben

dagegen haben Probanden mit einer niedrigen Baseline-Leistung und einem höheren Alter am meisten von dem Training profitiert. Zinke et al. (2014) beschrieben eine niedrige Baseline-Leistung als den stärksten Prädiktor für Leistungsverbesserung und Transfer nach einem Arbeitsgedächtnistraining, angelehnt an die Ungleichgewichtstheorie (im Original „Mismatch-Theroie") von Lövdén et al. (2010). Der Theorie zufolge stellt ein Ungleichgewicht zwischen kognitivem Angebot und Nachfrage zu einem Anpassungsimpuls, wodurch ein latentes Potenzial geweckt wird. Je größer das Ungleichgewicht ist, desto größer ist der Impuls, sodass Probanden mit einer niedrigen Baseline-Leistung mehr von einem Training profitieren als jene mit einer bereits zu Anfang guten Leistung. Die Autoren konnten ebenfalls einen negativen Einfluss des Alters feststellen, der allerdings nicht so groß war wie der Einfluss der Baseline-Leistung.
Obwohl die Anzahl der Bildungsjahre als Maß für die kognitive Leistungsfähigkeit und die kognitive Reserve im Alter herangezogen wird (Staff et al. 2004; Arenaza-Urquijo 2013), wurde ihr Einfluss auf die Effizienz von AG-Training bislang kaum untersucht. In der Studie von Borella et al. (2017a) war sie erstaunlicherweise kein Prädiktor für den Transfererfolg in der Zahlenspanne rückwärts.

Engle et al. (1999) postulieren in ihrer Arbeit, dass die individuellen Unterschiede in der Arbeitsgedächtniskapazität sowie der generellen fluiden Intelligenz auf die Unterschiede der Möglichkeit zur kontrollierten Verarbeitung bzw. kontrollierten Aufmerksamkeit zurückgehen. Gemeint ist dabei die Fähigkeit, temporäre Ziele in den Fokus zu rücken und ablenkende Ereignisse erfolgreich auszublenden. Dies wird nach Meinung der Autoren von der Funktionsweise des dlPFC vermittelt, sodass hier ein Hinweis besteht, dass der dlPFC und die mit ihm verbundenen Strukturen nicht nur die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses, sondern auch Transfereffekte zur fluiden Intelligenz voraussagen könnten.

Auch Klingberg (2010) konnte in einer Metaanalyse zeigen, dass Transfereffekte maßgeblich von einer trainingsinduzierten Plastizität des intraparietal-präfrontalen Netzwerkes, gemessen an Änderungen der Aktivität, bestimmt waren. Die Aktivität kann dabei entweder abnehmen oder zunehmen. Zudem liefert er Hinweise für eine Rolle der trainingsinduzierten Änderung der dopaminergen Neurotransmission und der Dopaminrezeptordichte für Transfereffekte, da prinzipiell auch andere kognitive Funktionen der Transferaufgabe von Verbesserungen dieser Mechanismen profitieren. Die Metaanalyse bezog sich allerdings nicht ausschließlich auf ältere Menschen.
Dazu passend fanden Heinzel et al. (2017) heraus, dass eine verminderte Aktivität des dlPFC (als zentraler Bestandteil des o.g. Netzwerkes) nach dem kognitiven Training mit einer Transferleistung assoziiert war, und zwar linkshemisphärisch für auditorische Aufgaben und rechtshemisphärisch für

visuell-räumliche Aufgaben. Die verminderte Aktivierung wurde gewertet als eine durch das Training induzierte verbesserte neuronale Effizienz des Exekutivnetzwerkes, die sich in einer erfolgreichen Transferleistung widerspiegelte. Neben trainingsinduzierten Abnahmen der Aktivität gibt es auch Studien, die eine Zunahme der frontoparietalen Aktivität beschreiben. Beispielsweise fanden Olesen et al. (2004) heraus, dass ein trainingsinduzierter Arbeitsgedächtnistransfer mit einer erhöhten Aktivität im frontoparietalen Netzwerk einhergeht, was laut der Autoren ebenfalls als ein Substrat von kortikaler Plastizität gewertet werden kann.

Hinsichtlich der Voraussagekraft von Ruhenetzwerken auf Transferleistung gibt es zurzeit keine Studien. Einen Hinweis darauf, dass die rs-FC des dlPFC aber ein möglicher Prädiktor sein könnte, liefern die Studienergebnisse von Cao et al. (2016). Diese zeigten, dass es nach einem multimodalen kognitiven Training zu einer gesteigerten rs-FC des bilateralen dlPFC kam und sogar ein Jahr lang aufrechterhalten werden konnte, während sie in der passiven Kontrollgruppe über die Zeit sogar abnahm. Verbesserte rs-FC nach kognitivem Training könnten ein Substrat dafür sein, dass die Kernnetzwerke für exekutive Kontrolle durch eine höhere intranetzwerk-FC besser integriert sind und eine altersbedingte Entkopplung der Netzwerke angegangen wird (Cao et al. 2016). Ähnliche Ergebnisse brachten Chapman et al. (2015), die ebenfalls eine trainingsinduzierte Steigerung der rs-FC im zentralen Exekutivnetzwerk beschrieben, die mit einer verbesserten Aufgabenleistung verbunden war. Komplexere Analysen zu der Struktur von Ruhenetzwerken liefern heterogene, bislang noch nicht abschließend verstandene Ergebnisse. Änderung in der lokalen und globalen frontoparietalen Netzwerkeffizienz nach kognitivem Training führten bei jungen vs. älteren Probanden zu unterschiedlichen Richtungen hinsichtlich der AG-Leistung oder eines Transfererfolges (Stanley et al. 2015).

1.7. Motivation und Zielsetzungen dieser Arbeit

Das Arbeitsgedächtnis ist nachweislich die vulnerabelste kognitive Domäne im Alter und damit stark am Rückgang der Kognition beteiligt. Der aktuelle Stand der Literatur deutet darauf hin, dass hierfür unter anderem ein verändertes Aktivierungsmustern des dlPFC ursächlich zu sein scheint. So gibt es wesentliche Zusammenhänge zwischen einem kortikal gut vernetzten dlPFC und der Leistung des Arbeitsgedächtnisses bei älteren Menschen (Cao et al. 2016; Toepper et al. 2014; Steffener et al. 2012; Heinzel et al. 2014). Zwar konnte in der Vergangenheit oft nachgewiesen werden, dass kognitives Training nicht nur zu einem kurzfristigen, sondern auch zu einem über Jahre anhaltenden Transfer führen kann, jedoch ist wenig bekannt über die Einflussfaktoren hierfür (Brehmer et al. 2008; Zinke et

al. 2014). Studien konnten für den dlPFC zeigen, dass er seine funktionelle Konnektivität und Aktivität gemäß den Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis dynamisch regulieren kann, und dass ein kognitives Training zu nachhaltig messbaren Änderungen der funktionellen Konnektivität führt (Cao et al. 2016; Chapman et al. 2015; Heinzel et al. 2017; Klingberg 2010; Heinzel et al. 2014; Emery et al. 2008; Ma et al. 2012; Nagel et al. 2011). Während es hinsichtlich demografischer Einflussfaktoren für erfolgreichen Transfer schon einige Studien gibt, sind funktionelle Prädiktoren bislang nicht erforscht (Borella et al. 2017a; Zinke et al. 2014).

Um diejenigen Menschen identifizieren zu können, die im hohen Maße von einem kognitiven Training profitieren und damit ihre kognitive Leistungsfähigkeit auch im Alter noch erhalten, ist ein Wissen über die Prädiktoren von Transfer nicht nur von rein wissenschaftlichem, sondern auch von klinischem Interesse. Eine hypothesengeleitete Analyse, ob der dlPFC als ein zentraler Bestandteil des exekutiven Kontrollnetzwerkes Einfluss auf die kognitive Leistung in untrainierten Arbeitsgedächtnisaufgaben nimmt, soll überprüft werden. Dabei dient eine seedbasierte Korrelationsanalyse als methodisches Mittel, um die globale funktionelle Konnektivität (gFC) des dlPFC zu berechnen, damit sie anschließend in verschiedenen Regressionsmodellen gegen die Leistung in zwei Aufgaben des visuellen und verbalen Arbeitsgedächtnisses aufgetragen werden kann.

Für diese Arbeit wurden folgende Fragestellungen und Hypothesen formuliert:

1. Hat das kognitive Training zu Verbesserungen in untrainierte Arbeitsgedächtnisaufgaben geführt?

   Hypothese: Ein unspezifisches kognitives Training führt auch bei einem älteren Probandenkollektiv zu testbaren Leistungsverbesserungen in Arbeitsgedächtnisaufgaben, die im Training keine Anwendung fanden.
2. Welche demografischen Einflussfaktoren gibt es für eine Leistungsverbesserung in untrainierten Arbeitsgedächtnisaufgaben nach kognitivem Training?

   Hypothese: Je niedriger das Alter und je höher die kognitive Reserve (gemessen an den Bildungsjahren), desto höher fällt eine Leistungsverbesserung nach dem kognitiven Training aus.
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen einer hohen globalen funktionellen Konnektivität des dlPFC und einer Leistungsverbesserung des AG?

   Hypothese: Eine hohe globale funktionelle Konnektivität des dorsolateralen Präfrontalcortex korreliert positiv mit der Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung nach kognitivem Training.

4. Ist eine Transferleistung des AG auch im Alter noch möglich und wenn ja, kann diese auch über längere Zeit aufrechterhalten werden?

   Hypothese: Eine Transferleistung des AG kann auch bei älteren Menschen direkt nach einem kognitiven Training (= Kurzzeittransfer) nachgewiesen sowie über längere Zeit aufrechterhalten werden (= Langzeittransfer).

5. Welche demografischen Einflussfaktoren gibt es auf eine erfolgreiche Transferleistung des AG nach kognitivem Training?

   Hypothese: Je jünger der Proband und je höher seine kognitive Reserve gemessen an den Bildungsjahren, desto eher wird sich ein Transfererfolg des AG nach kognitivem Training einstellen.

6. Geht eine hohe globale funktionelle Konnektivität des dlPFC mit einem erfolgreichen Transfer des AG einher?

   Hypothese: Es wird hypothetisiert, dass eine hohe rs-FC des dorsolateralen Präfrontalcortex eine gute Integrität des übergreifenden Exekutivnetzwerkes widerspiegelt, die als Voraussetzung für eine kognitive Leistung und Flexibilität gilt. Dadurch sollte sie ein geeigneter Prädiktor für einen erfolgreichen AG-Transfer nach kognitivem Training sein.

7. Gibt es Hinweise auf eine funktionelle Segregation des dlPFC, die sich in einer unterschiedlich starken Einflussnahme auf die Leistungsentwicklung des AG widerspiegelt?

   Hypothese: Unter Berücksichtigung jüngster Studien zur funktionellen Aufteilung innerhalb des dlPFC wird davon ausgegangen, dass die posteriore Subregion einen stärkeren Einfluss auf die Leistungsentwicklung des Arbeitsgedächtnisses nimmt, da diese eine vermehrte Assoziation zum Arbeitsgedächtnis zeigt.

8. Nimmt die globale funktionelle Konnektivität des dlPFC auf die unterschiedlichen Subsysteme des AG gleichermaßen Einfluss?

   Hypothese: Der dlPFC nimmt als Bestandteil der zentralen Exekutive gleichermaßen auf den visuell-räumlichen Notizblock und die phonologische Schleife Einfluss.

2. Material und Methoden

Die vorliegenden Untersuchungen bilden ein Subprojekt der randomisierten, longitudinalen, multizentrischen Interventionsstudie mit multimodaler Bildgebung namens „AgeGain“. Die Stichprobe wurde vor Beendigung der Studie gezogen. Die Darstellungen in den Kapiteln 2.1. sowie 2.2. behandeln nur die für diese Arbeit notwendigen Schritte, das genaue Studiendesign kann dem Studienprotokoll von Wolf et al. (2018) entnommen werden. Für die Studie wurde ein positives Votum der Ethikkommissionen der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz sowie der Universitätsmedizin Rostock eingeholt (Referenznummer 837.385.15 (10153)). Außerdem wird sie vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert (Bewilligungsnummer: 01GQ1425A).

2.1. Probanden

Akquiriert wurden die Studienteilnehmer ab Juli 2016 durch die Probandendatenbank des Deutschen Zentrums für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Rostock und Mainz, durch Ausschreibungen in lokalen Zeitungen sowie an einem Informationsstand der „Langen Nacht der Wissenschaften“ der Universität Rostock. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, dass die Teilnehmer ≥ 60 Jahre alt sind, ein ausreichend gutes deutsches Sprachverständnis sowie eine gute Sehkraft haben, dass sie in der Lage sind, den Ablauf und den Inhalt der Studie zu verstehen und dass ihre Mobilität und Motivation zur Teilnahme gewährleistet ist. Ausschlusskriterien waren Verletzungen des Gehirns, neurologische Vorerkrankungen, vorbestehende psychiatrische Diagnosen, eine positive Drogenanamnese oder die Einnahme von Medikamenten, die die Hirnleistung beeinflussen (dazu zählte auch eine Hormoneinnahme bei postmenopausalen Frauen). Weitere Ausschlusskriterien waren aktuelle kardiopulmonale Beschwerden oder Einschränkungen des Bewegungsapparates sowie alle Gründe, die eine MRT-Untersuchung unmöglich machten, wie z.B. metallische (Zahn-)Implantate oder Tätowierungen im Kopfbereich (vgl. Abschnitt 2.3.1., Artefakte).
Von allen Probanden lag nach umfangreicher Aufklärung zum Beginn der Studienteilnahme eine unterschriebene Einverständniserklärung vor. Die Probanden der Interventionsgruppe (IG) erhielten eine Aufwandsentschädigung von 150 €, die Probanden der passiven Kontrollgruppe (KG) erhielten eine Entschädigung von 50 €. In dieser Arbeit wird eine Stichprobe aus der AgeGain-Studie untersucht, die aus 60 Probanden der Interventionsgruppe und 19 Probanden der Kontrollgruppe besteht.

2.2. Prozedere

2.2.1. Allgemeiner Studienablauf

Der genaue zeitliche Ablauf der Studie für die Interventionsgruppe ist in der Abbildung 5 (s.u.) dargestellt. Nachdem alle Studienvoraussetzungen geklärt wurden, wurde bei den Probanden der Interventionsgruppe eine MRT-Untersuchung zur Ermittlung der funktionellen Konnektivität des dorsolateralen präfrontalen Cortex durchgeführt. Im Anschluss fand für beide Gruppen die erste neuropsychologische Testung von ca. 2,5 - 3 Stunden statt (Baseline-Messung). Nachfolgend durchliefen nur die Probanden der Interventionsgruppe ein vierwöchiges kognitives Training über insgesamt 12 Sitzungen à 1,5 Stunden, die in einem Abstand von ca. zwei Tagen über vier Wochen organisiert wurden. Direkt im Anschluss an die letzte Trainingseinheit fand für beide Gruppen die zweite neuropsychologische Testung (Posttest-Messung) statt, in der die Kurzzeittransferleistung ermittelt wurde. Nach einer Pause von drei Monaten fand die dritte und damit letzte neuropsychologische Testung (Follow-up-Messung) statt, um die Leistungen des Langzeitgedächtnisses zu messen. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe waren dabei wichtig, um Testwiederholungseffekte zu erkennen.

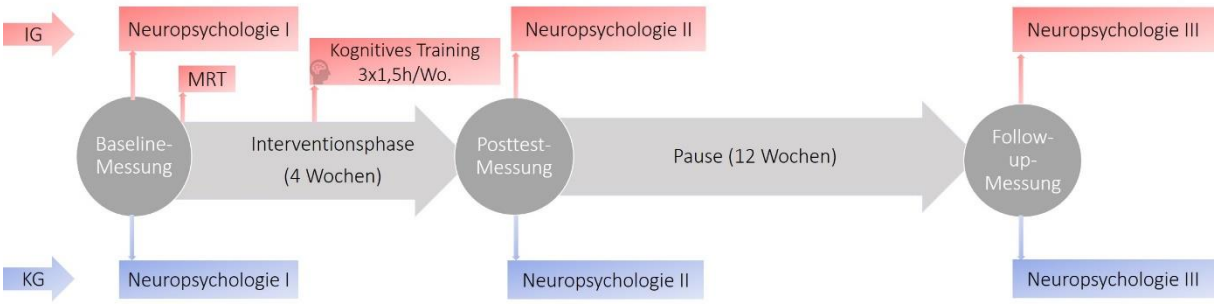

Abbildung 5: Studienablauf der Interventionsgruppe (rot) und Kontrollgruppe (blau).

2.2.2. Neuropsychologische Testung

Der vollständige neuropsychologische Status der Probanden wurde mithilfe diverser Tests erhoben, die dem Studienprotokoll von Wolf et al. (2018) entnommen werden können. Um das visuell-räumliche sowie das verbale Arbeitsgedächtnis abzubilden, wurden die Untertests „Visuelle Gedächtnisspanne“

und „Zahlenspanne“ aus der revidierten Verfassung des Wechsler-Memory-Gedächtnistests (Wechsler 1987) geprüft.

Bei der Aufgabe „Zahlenreihe“ handelt es sich um ein in der klinischen Neuropsychologie gängiges Testverfahren zur Erhebung der verbalen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtniskapazität. Dabei werden dem Probanden Zahlen in einer gleichmäßigen Geschwindigkeit von circa einem Wort pro Sekunde vorgelesen, die er sich merken und in derselben Reihenfolge (Vorwärtsversion) oder der umgekehrten Reihenfolge (Rückwärtsversion) wiedergeben soll.

Die vorgelesenen Zahlenreihen starten mit zwei Ziffern und werden in jedem Durchlauf um eine Zahl erweitert. Jeder Durchlauf besteht dabei aus zwei Zahlenreihen derselben Ziffernlänge (z.B. zweimal eine Reihe aus drei Ziffern, zweimal eine Reihe aus vier Ziffern usw.), für jede richtig repetierte Reihe gibt es dabei einen Punkt. Dieses Vorgehen wird solange fortgeführt, bis der Proband beide Folgen eines Durchlaufes falsch beantwortet hat oder die Maximalzahl von sieben Ziffern (Rückwärtsversion) bzw. acht Ziffern (Vorwärtsversion) erreicht wurde. Basierend auf dem Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley (1992), beansprucht die Zahlenspanne rückwärts die Unterhaltung der phonologischen Schleife, des visuell-räumlichen Notizblockes und der Exekutivfunktion zum Neuordnen der Zahlen in der umgekehrten Reihenfolge. Daher ist diese Aufgabe sehr geeignet, um als Messinstrument für die Arbeitsgedächtnisleistung herangezogen zu werden.

Zur Messung des visuell-räumlichen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses gilt die Blockspanne als Goldstandard (Weicker et al. 2017). Bei dieser Aufgabe tippt der Versuchsleiter verschiedene Quadrate auf einer Karte für je eine Sekunde nacheinander an. Bei der Vorwärtsversion soll der Proband diese im Anschluss in derselben Reihenfolge nachtippen, bei der Rückwärtsversion in umgekehrter Reihenfolge. Analog zur Zahlenspanne gibt es auch bei dieser Aufgabe pro Durchlauf zwei Folgen mit je gleicher Quadratenzahl und mit jedem Durchlauf wird die Anzahl um ein Quadrat erhöht.

Für jede richtig nachgetippte Sequenz wird ein Punkt vergeben. Der Abbruch erfolgt, wenn beide Sequenzen eines Durchlaufes falsch repetiert wurden oder die maximale Anzahl von sieben Quadraten (Rückwärtsversion) und acht Quadraten (Vorwärtsversion) erreicht ist.

Während die Vorwärtsversionen der Aufgaben ein reines Speichern der dargebotenen Informationen erfordern, wird zur Bewältigung der Rückwärtsversionen eine gezielte Manipulation der sich in der Schleife des AG befindlichen Items gefordert. Dazu wird eine hohe exekutive Kontrolle benötigt (Baddeley 1992), weshalb der dlPFC hier relativ mehr Einfluss nimmt (Donolato et al. 2017).

Da wir hypothetisieren, dass eine hohe funktionelle Konnektivität des dlPFC zu einem Transfererfolg nach kognitivem Training führt, bietet es sich an, bei den untrainierten Aufgaben solche zu analysieren,

die den dlPFC als Teil des Exekutivnetzwerkes auf besondere Weise beanspruchen. Aus diesem Grund werden die Leistungen aus den Aufgaben „Zahlenreihe rückwärts“ und „visuelle Blockspanne rückwärts“ aus der neuropsychologischen Untersuchung analysiert, die Vorwärtsversionen werden keine Berücksichtigung finden.

2.2.3. Kognitives Training

Für das kognitive Training wurden Kleingruppen von maximal 4 Personen gebildet. Das Training fand dreimal die Woche à 1,5 Stunden über vier Wochen (= 12 Sitzungen) in ruhigen Räumen des DZNE Rostock und der Universitätsmedizin Mainz statt. Zum Training der Exekutivfunktionen, des Arbeitsgedächtnisses, der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der Aufmerksamkeit wurden die bereits etablierten und computerbasierten Trainingsprogramme „Tatool“, „TAP“ und „Cogpack“ genutzt.
Insbesondere die Software „Tatool“ (*Training- and Testing Tool*) von Bastian et al. (2013b) dient dabei dem Arbeitsgedächtnistraining, über die Wirksamkeit in kognitiven Interventionsstudien wurde bereits von Langer et al. (2013) sowie Bastian und Eschen (2016) berichtet. Aus dieser Testbatterie wurden die zwei Subtests „Complex Span“ und „Tower of Fame“ angewandt, da diese die Speicherung, Koordination und Prozessierung von Informationen - also Schlüsselfunktionen des Arbeitsgedächtnisses – trainieren (Oberauer et al. 2003). Hierbei wird ein adaptiver Trainingsalgorithmus verwendet, sodass das Schwierigkeitsniveau an die Leistung des Probanden angepasst wird (Bastian et al. 2013b).
Das Programm “TAP” (Firma *PSYTEST*, Version 2.3) ist eine Testbatterie zum Training diverser Aufmerksamkeitsprozesse wie z.B. der Aufmerksamkeitsaktivierung und der geteilten Aufmerksamkeit und beansprucht damit ebenfalls Funktionen des Arbeitsgedächtnisses.
„Cogpack“ (Marker Software) ist ein seit 1986 in der Klinik erprobtes Programm zum Training der Exekutivfunktionen, des Gedächtnisses und der Verarbeitungsgeschwindigkeit, dessen Wirksamkeit für kognitive Interventionsstudien belegt ist (Lampit et al. 2014a; Gates et al. 2011). Es kamen die Subtests „Vergleichen“, „Suchen“, „Logik“, „Anagramme“, „einen logischen Block vervollständigen“ und „Merken“ zur Anwendung.

2.3. Bildgebung

Um die später beschriebenen Parameter der MRT-Akquisition und die Notwendigkeit einer aufwendigen Präprozessierung besser einordnen zu können, sollen im Folgenden zunächst einige Grundlagen der Magnetresonanztomografie dargestellt werden.

2.3.1. Grundlagen der MRT

Die folgenden Ausführungen zur Funktionsweise eines Magnetresonanztomographen stützen sich auf die Grundlagenliteratur von Schick (2005), Siedentopf (2013), Schneider (2013), Bartenstein (2011), Adamek et al. (2010) und Heiland (2009).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Verfahren, mit dem sich rein auf der Grundlage von magnetischen Wechselwirkungen und damit ohne ionisierende Strahlung Schnittbilder des menschlichen Körpers anfertigen lassen. Abhängig von verschiedenen Messparametern können unterschiedliche Gewebskontraste räumlich hochauflösend dargestellt werden, was bei der Bildgebung von Weichteilgewebe und insbesondere von Hirngewebe ein entscheidender Vorteil gegenüber der Computertomographie ist.
Das Prinzip der MRT beruht auf der Eigenschaft von Protonen bzw. Wasserstoffkernen (^1H), sich ständig um die eigene Achse zu drehen (Kernspin). Da der menschliche Körper zu ca. 70% aus Wasser besteht, eignet sich das Wasserstoffproton besonders gut, um mit Hilfe des Resonanzphänomens magnetische Impulse zu erzeugen, die nach elektrischer Signalverarbeitung ein Bild entstehen lassen.

Physikalisch-technisches Prinzip
Da sich bei der Rotation der Protonen ihre Ladung mit dreht, wird ein äußeres elektrisches Magnetfeld erzeugt, dessen Stärke durch das magnetische Moment ausgedrückt wird und eine physikalische Kenngröße eines jeden Teilchens darstellt.
Normalerweise zeigen die Achsen der einzelnen Protonen zufällig in alle möglichen Richtungen. Legt man jedoch ein statisches äußeres Magnetfeld mit einer Stärke von B_o (in Tesla) in einer Achse, die definitionsgemäß parallel zur Körperachse verläuft (= z-Achse) an, richten sich die atomaren Rotationsachsen entlang dieser Feldrichtung aus. Diese Spinausrichtung kann dabei parallel oder antiparallel erfolgen, wobei die parallele Ausrichtung aufgrund ihrer günstigeren energetischen Eigenschaften etwas häufiger aufgesucht wird als die antiparallele. Das Verhältnis der beiden Zustände „parallel: antiparallel“, d.h. die vektorielle Summe der benachbarten Spins, bestimmt den Nettomagnetisierungsvektor bzw. die longitudinale Magnetisierung M_1. Da dieser sog. „außer-Phase“-Zustand parallel zum äußeren Magnetfeld vorliegt und sich gemäß der Boltzmann-Verteilung im thermischen Gleichgewicht befindet, liegen keine weiteren Wechselwirkungen vor, die von außen detektiert werden könnten. Um ein Signal messen zu können, müssen die Spitzen der Magnetisierungsvektoren also zunächst in eine 90°-Richtung zur Empfangsspule gerichtet werden, d.h. die Spins müssen aus ihrem Gleichgewicht in die transversale (x-y-) Ebene „in-phase“ gekippt werden.

Dies geschieht mittels hoher Energieströme, auch Hochfrequenz-Impulse (HF-Impuls) genannt. Da die Protonen in ihrer Quermagnetisierung grundsätzlich eine Rotationsbewegung durchführen, ist es gemäß den Resonanzbedingungen wichtig, dass die Frequenz des elektromagnetischen Anregungsimpulses unbedingt der Präzessionsfrequenz des ^{1}H-Teilchens entspricht.

Die Frequenz der Kreiselbewegung ist proportional abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes. Die angelegte Frequenz rotiert die Protonen nicht nur in die zum statischen Magnetfeld B_o senkrecht ausgerichtete x-y-Ebene, sondern synchronisiert auch ihre Präzessionsbewegung. Es liegt folglich eine Quermagnetisierung B_1 vor. Der Drehwinkel (Flipwinkel) kann dabei bis 180° betragen und hängt von der Dauer und Stärke des HF-Impulses ab. Um alle magnetischen Momente in dieselbe Richtung zu drehen, ist ein homogenes und konstantes Magnetfeld von hoher Bedeutung.

Die neu angelegte Transversal- bzw. Quermagnetisierung präzediert genau wie in der Longitudinalmagnetisierung in der spezifischen Larmor-Frequenz um die eigene Achse. Da dieser elektrische Strom nun nicht mehr parallel zum externen Magnetfeld verläuft, kann er von einer externen Spule gemessen werden, wodurch das erste MR-Signal entsteht.

Nach Beendigung des HF-Impulses (also nach ca. 0,5- 5 ms) fallen die Spins wieder in ihre energetisch günstigere Ausgangsposition zurück. Dies beinhaltet zum einen die Rückkehr in die Längsmagnetisierung, wodurch Energie an das umgebende Molekülgitter abgegeben wird (= Längsrelaxation oder Spin-Gitter-Relaxation). Zum anderen dephasieren die Spins, d.h. das synchrone Präzedieren wird ohne eine Energieabgabe an die Umgebung allmählich aufgehoben (Querrelaxation oder Spin-Spin-Relaxation). Längs- und Quermagnetisierung finden gleichzeitig statt, sind aber unabhängig voneinander.

Als T_2-Zeit wird definitionsgemäß die Zeit bezeichnet, nach der nur noch 37 % der Quermagnetisierung vorliegen. Gleichzeitig bildet sich eine neue Längsmagnetisierung M_o, was als T_1-Relaxation bezeichnet wird und jene Zeit beschreibt, nach der 63 % der Längsmagnetisierung wiederaufgebaut sind. T_2 kann dabei also nie größer sein als T_1.

Damit die sehr kleinen magnetischen Impulse im Hintergrundrauschen des MRTs sicher gemessen werden können, werden viele HF-Impulse in Form von Pulssequenzen durchgeführt und die Signale anschließend elektronisch gemittelt. Der zeitliche Abstand zwischen zwei HF-Impulsen wird dabei Repetitionszeit (TR) genannt, die Zeit zwischen dem HF-Impuls und der Signalregistrierung wird Echozeit (TE) genannt.

Da sich die Relaxationsvorgänge je nach Wassergehalt des Gewebes unterscheiden, resultieren spezifische T_1- und T_2- Eigenschaften, wonach sich die einzelnen Gewebe charakterisieren lassen.

T_1-Wichtung:

T_1-gewichtete Messungen machen sich die Tatsache zunutze, dass sich die Längsmagnetisierung eines Gewebes mit einer langen T_1-Relaxationzeit noch nicht vollständig erholt hat, wenn nach einer kurzen Repetitionszeit ein zweiter Anregungsimpuls folgt. Der nach dem 2. HF-Impuls erzeugte Nettomagnetisierungsvektor ist damit kleiner und das Signal entsprechend schwächer als bei Medien mit einer kurzen T_1-Relaxationzeit. So relaxiert Fett z.B. mit einer T_1-Relaxationszeit von 300 ms recht schnell in die ursprüngliche Längsrichtung und bildet nach dem nächsten induzierten Reiz wieder ein starkes und damit helles Signal. Freie Flüssigkeit dagegen braucht deutlich länger (ca. 2000 ms) um zu relaxieren, sodass kein vollständiger Aufbau des Längsmagnetisierungsvektors erfolgt, bevor der zweite HF-Impuls eintrifft. Dadurch entsteht ein schwaches Signal und infolgedessen auch ein dunkles Bild. Bei T_1-gewichtete Sequenzen werden also üblicherweise kurze Repetitions- und Echozeiten gewählt. Durch diese T_1-spezifischen Unterschiede von Fett und Wasser entsteht im Gehirn am Übergang von grauer zu weißer Substanz oder von Liquor zu weißer Substanz ein deutlicher Kontrast.

Um strukturell hochauflösende 3D-Bilder zu generieren, steht ein Verfahren mit einer „MPRAGE"-Sequenz (engl. „magnetization prepared rapid acquisition gradient echo") zur Verfügung. Diese Sequenz regt Protonen in einer sehr viel breiteren Schicht als sonst üblich an, ohne dass es bei einer Verringerung der Repetitionszeiten zu einer T_1-Sättigung kommt. Die hohen zeitlichen Impulsfrequenzen und eine Phasenkodierung in y- und z-Richtung erlauben bei einer Voxelgröße von gerade einmal 1 mm^3 eine Messung des gesamten Gehirns in <10 Minuten.

T_2-Wichtung:

Um einen Kontrast durch die gewebsspezifischen T_2-Zeiten zu erhalten, wird eine Spin-Echo-Sequenz, bestehend aus einem 90°-Impuls, einem 180°-Impuls und einem Echo, benötigt. Nach dem ersten 90°-HF-Impuls wird in einem Abstand von TE/2 ein 180°-Impuls gesendet, wodurch die bis dahin abgelaufene asynchrone Dephasierung der Spins (s. T_2*-Wichtung) umgekehrt wird, sodass alle Spins ihre Phasen angleichen können. Nach einer spezifischen T_2-Zeit (30-150 ms) erfolgt das sog. Spin-Echo, dass durch die gleichphasigen Spins ein maximal großes MR-Signal erzeugt. Wählt man eine lange Echozeit, zeigt Wasser mit einer sehr langen T_2-Zeit noch ein starkes Echo, Fett dagegen weist kaum noch Quermagnetisierung auf und erscheint im Bild dunkel, sodass ein guter Kontrast zwischen den beiden Medien entsteht. T_2-gewichtete Sequenzen zeichnen sich also durch lange Repetitions- und Echozeiten aus. Da das Echo mit der Zeit abnimmt, liegt der Nachteil an einer hohen Echozeit darin, dass das Signal insgesamt zu schwach wird und im Rauschen untergehen kann. Die räumliche Auflösung der T_2-gewichtete Bilder ist daher schlechter als bei T_1-gewichteten Bildern.

T_2-Wichtung*

An Grenzflächen von verschiedenen Gewebearten mit unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften kommt es zu Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes, sodass die Spins unterschiedlich schnell in ihren Phasen zerfallen. Dieser Signalabfall zeigt einen exponentiellen Verlauf und wird mit der Zeitkonstante T_2* bezeichnet, die grundsätzlich kürzer ist als die Relaxationszeit T_2. Man kann diese T_2*-Dephasierung entweder mit Hilfe des Spin-Echo-Verfahrens für T_2-gewichtete Aufnahmen rückgängig machen oder man nutzt die T_2*-Wichtung, um sensibel die unterschiedliche magnetische Suszeptibilität der Materien in funktionellen Bildern darzustellen (s. Abschnitt 1.5.).

Protonendichte-Kontrast

Um den Bildkontrast anhand der im Gewebe enthaltenen Wasserstoffkerne abzubilden, müssen die Einflüsse der spezifischen T_1- und T_2- Unterschiede möglichst klein gehalten werden. Durch lange TR-Zeiten erreicht man eine nahezu vollständige Längsrelaxation, durch sehr kurze Echozeiten erhält man kaum Unterschiede in der Querrelaxation. Dadurch zeigt sich Gewebe mit einer hohen Protonendichte (z.B. Wasser oder Bindegewebe) hell, Gewebe mit einer niedrigen Protonendichte wie Luft oder Knochen bildet sich dunkel ab.

Schichtselektion und Ortskodierung

Um das MR-Signal den einzelnen dreidimensionalen Voxeln zuordnen zu können, müssen in jeder Achse nacheinander Magnetfeldänderungen durch Gradientenspulen angelegt werden.

Durch die Anlage eines Magnetfeldgradienten in der z-Richtung präzedieren die Protonen nur noch in der Schicht, in der die Resonanzbedingungen durch den HF-Puls erfüllt werden. In angrenzenden Schichten weist der HF-Puls andere Frequenzen als die Larmor-Frequenz der Spins auf, sodass hier kein Signal entsteht. Nachdem die Selektion in z-Richtung stattgefunden hat, wird als nächstes für eine sehr kurze Zeit ein Gradient in y-Richtung angelegt. Nach der bereits erwähnten Larmor-Gleichung rotieren die oberen Protonenspins im Vergleich zu den unteren zunächst schneller. Nach Beendigung des Gradienten präzedieren die Spins zwar wieder gleich schnell, jedoch behalten die oberen Spins einen Phasenvorsprung gegenüber den Unteren und können dadurch eindeutig in ihrer Lage entlang der y-Achse unterschieden werden (Phasenkodierung). Die Anzahl der Messwiederholungen entspricht am Ende der Anzahl an Bildinformationen in der y-Achse und wirkt sich proportional auf die Untersuchungsdauer aus. Als letzter Schritt wird ein Gradient entlang der x-Achse angelegt, sodass die Spins auf einer Seite schneller rotieren als auf der anderen Seite. Je nach gemessener Frequenz können die Spins dadurch einer charakteristischen Spalte zugeordnet werden (Frequenzkodierung). Die

gewonnenen Bildinformationen können ihrer Lage im zweidimensionalen x-y-Raum digital durch eine Spektralzerlegung zugeordnet werden.

Echoplanare Bildgebung

Um den für die fMRT nötigen BOLD-Kontrast in einer hohen zeitlichen Auflösung darstellen zu können und Bewegungsartefakte zu minimieren, ist eine sehr schnelle Schichtaufnahme nötig. Die zurzeit schnellste Methode bedient sich der EPI-Sequenz (engl. echo planar imaging), mit der ein Bild in unter 100ms aufgenommen werden kann. Anders als sonst wird nicht für jede Phasenkodierung ein eigener 90°-HF-Puls erzeugt, sondern es werden nach einer einzigen Anregung eine Serie von gegenläufigen Gradienten geschaltet (Gradientenechotechnik), mit Hilfe derer alle Daten in der x- und y-Achse einer Schicht erfasst werden können. Der Nachteil der EPI-Sequenz besteht in einer Verminderung des Signal-Rausch-Verhältnisses (engl. signal-noise-ratio, SNR), da die Anzahl der Phasen- und Frequenzkodierschritte in der kurzen Akquisitionszeit begrenzt ist. Zudem wirken sich durch die schnelle Abnahme des T_2*-Signals nach dem Einzelschussimpuls unterschiedliche magnetische Suszeptibilitäten besonders sensibel auf das Signal aus. Da die räumliche Auflösung der gewonnenen Daten recht gering ist, wird vor jeder funktionellen Bildgebung eine räumlich hochauflösende 3D-MPRAGE-Sequenz zur Darstellung der Anatomie gefahren.

Artefakte

Die MRT ist im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren nicht nur sehr sensitiv gegenüber Artefakten, die auftretenden Artefaktmuster sind zudem auch noch sehr divers, was der Komplexität des physikalisch-technischen Verfahrens geschuldet ist. So wird das Signal nicht nur von der MR-Hardware (Feldstärke, Magnetfeldhomogenität, Gradienten) beeinflusst, sondern auch von den Sequenzparametern, der Temperatur, der Durchblutung, und nicht zuletzt der Tatsache, dass die Ortskodierung indirekt über Magnetfeldgradienten und digitale Verarbeitung berechnet wird. Da vor allem die funktionelle MRT auf minimalen Änderungen im Magnetfeld beruht, ist es wichtig, einige Artefakte zu kennen, da diese die Änderungen maskieren, aber auch vortäuschen können. Auf die wichtigsten Abbildungsfehler soll deshalb kurz eingegangen werden.

Bewegungsartefakte resultieren aus einer fehlerhaften Phasenkodierung aufgrund von Spinbewegungen während einer Aufnahme. Willkürliche Bewegung ist durch stabile Lagerung und die Kooperation des Patienten weitestgehend vermeidbar. Indirekte Bewegungen wie z.B. der Liquor- oder Blutfluss treten proportional zur Herzfrequenz auf und können nicht willkürlich beeinflusst werden, weshalb messtechnische Verfahren wie ultraschnelle Sequenzen, eine Messtriggerung oder die Mittelung wiederholter Aufnahmen zur Verringerung herangezogen werden müssen.

Eine weitere Artefaktquelle ist die durch unterschiedliche Elektronenwolken ausgelöste Frequenzverschiebung an der Grenze zwischen fett- und wasserhaltigem Gewebe. Diese chemische Verschiebung kann zu falschen Pixelzuordnungen in der funktionellen Bildgebung führen, sodass eine Unterdrückung des Fettsignals mittels Gradienten vorgenommen werden muss. An Grenzen zwischen Knochen und Gewebe oder in der Nähe von metallischen Gegenständen (z.B. Zahninlays, Tätowierungen) kommt es dagegen zu Inhomogenitäten im Magnetfeld, ausgelöst durch die unterschiedliche magnetische Suszeptibilität, wodurch vor allem die T_2*-gewichteten funktionellen Aufnahmen stark beeinflusst werden.

Unbeeinflusst vom Patienten treten zwei weitere Artefaktmuster bei der MRT auf, die Einfaltungsartefakte und das Geistern (engl. „Ghosting“). Erstere entstehen, wenn das Sichtfeld (engl. „Field of view“, FOV) kleiner als der gescannte Bereich ist. Körperteile, die das FOV überschreiten, werden von der anderen Seite des FOVs wieder in das Bild hinein gefaltet. Das Ghosting sieht ähnlich wie ein Einfaltungsartefakt aus, tritt aber vor allem durch hohe Gradientenstärken in der funktionellen Bildgebung auf, da im Scanner Wirbelströme entstehen, die den Gradientenaufbau stören. Es entsteht ein versetztes Bild, dass um ein halbes FOV im Ausleseraum verschoben ist.

Um Bewegungs- und Suszeptibilitätsartefakte bestmöglich zu vermeiden, ist eine sorgfältige Probandenselektion im Vorfeld und die Kooperation sehr wichtig. Einige nicht zu vermeidende Artefakte können im Zuge der Präprozessierung zum Teil kompensiert werden (vgl. Abschnitt 2.3.3.), andere lassen sich hingegen nicht vermeiden und sind Gegenstand der Erforschung von innovativen MR-Techniken.

fMRT im Ruhezustand

Die neuronale Aktivität einer Region kann entweder während der Durchführung einer Aufgabe zur Identifikation aufgabenspezifischer Hirnareale gemessen werden („task-fMRT“) oder man misst sie im absoluten Ruhezustand des Gehirns („resting state fMRT“, rs-fMRT). Weist man den Probanden mithin an, die Augen zu schließen und an nichts Besonderes zu denken, zeigen sich spontane BOLD-Signal-Fluktuationen, die in einem niederfrequenten Bereich von ca. 0,01 – 0,1 Hz neuronaler Aktivität zugeordnet werden können (Cordes 2001; Auer 2008; Grodd und Beckmann 2014). Wichtig dabei ist, dass die Probanden nicht einschlafen, da festgestellt wurde, dass die rs-FC vom Vigilanzzustand beeinflusst wird (Horovitz et al. 2008).

Die in Abwesenheit externer Reize gemessene Hintergrundaktivität kann zur Erfassung intrinsischer funktioneller Konnektivität genutzt werden, da ähnliche BOLD-Signalverläufe in denjenigen Hirnbereichen auftreten, die an gemeinsamen Aufgaben arbeiten. Als Grund dafür gilt, dass Areale des selben Netzwerkes auch im Ruhezustand einen generellen Informationsaustausch betreiben, wodurch

ihre Aktivierungsmuster positiv miteinander korreliert sind (Auer 2008; van den Heuvel und Hulshoff Pol 2010; Fox und Raichle 2007).

Methodisch lässt sich die funktionelle Konnektivität in Ruhenetzwerken durch eine saatbasierte Korrelationsanalyse ermitteln, indem man wie in der hier vorliegenden Arbeit a priori eine Region (ROI von *engl*. *region of interest*) z.B. aus Lokalisierungsexperimenten auswählt und dann den frequenzgefilterten BOLD-Zeitverlauf dieses Voxelclusters mit den Zeitverläufen entweder einer einzigen anderen Region oder aber aller anderen Voxel im Gehirn vergleicht (Greicius et al. 2003; Biswal et al. 1995; Fox und Raichle 2007). Im letzteren Fall wird eine Konnektivitätskarte des Gehirns erstellt, der ermittelte Korrelationskoeffizient beschreibt somit die Stärke der globalen funktionellen Konnektivität des Seeds (vgl. Abschnitt 2.5.).

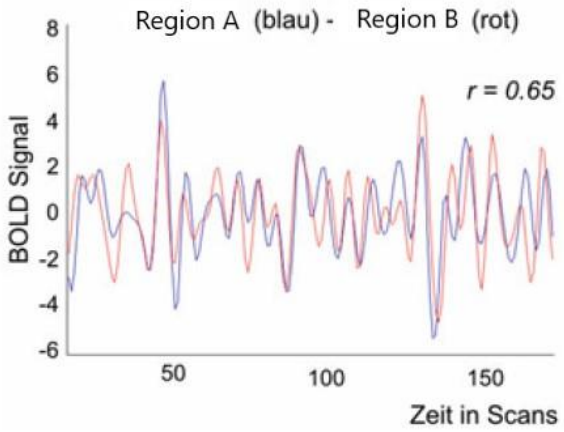

Abbildung 6: ROI-Zeitserien-Korrelation zweier Regionen zur Bestimmung der funktionellen Konnektivität. Modifiziert nach Schneider (2013, S. 461), mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages.

2.3.2. Erhebung der MRT-Daten

Nach Überprüfung der unterschriebenen Einverständniserklärung und einer ausführlichen Aufklärung über den Ablauf der nachfolgenden Untersuchung wurden die Probanden gebeten, sich über den Zeitraum von 1-1,5 Stunden möglichst wenig zu bewegen. Der Kopf des Probanden wurde so gerade wie möglich in der Spule positioniert, ohne dass der Nacken überstreckt war. Bei der Ausrichtung des Kopfes wurden die Augen so positioniert, dass sie mit den dafür vorgesehenen Markierungen der Spule übereinstimmten, die Nase war dabei mittig zur Spule orientiert. Die MRT-Bilder wurden an zwei verschiedenen 3.0 Tesla – Magnetresonanztomographen in den Räumlichkeiten der Universitätsmedizin Rostock und Mainz aufgenommen. In der Universitätsmedizin Rostock stand ein

Magnetom Verio mit der Software syngo MR B19 der Firma Siemens zur Verfügung, in der Universitätsmedizin Mainz war es das Modell TrioTim von Siemens mit der Software syngo MR B17. Zu Beginn der Untersuchung wurde eine Lokalisierung-Sequenz über 13 Sekunden angefertigt, um alle weiteren Schichten damit zu planen. Zur anatomischen Orientierung wurde eine hochauflösende T_1-gewichtete MPRAGE-Sequenz („Magnetization Prepared Gradient-Echo Sequence“) mit folgenden Einstellungen über eine Zeit von 4,18 Minuten durchgeführt: 176 sagittale Schichten, Repititionszeit (TR) 1900 ms, Echozeit (TE): 2,45 ms, Pulswinkel (flip angle): 9°, Sichtfenster (field ov fiew, FoV): 250 mm, Voxelgröße; 1,0 x 1,0 x 1,0 mm^3. Für die nachfolgende funktionelle Untersuchung unter Ruhebedingungen wurden die Probanden dazu aufgefordert, die Augen zu schließen und sich zu entspannen, ohne dabei einzuschlafen. Diese T_2-gewichteten Aufnahmen fanden über eine Zeit von 11,02 Minuten statt und wurde mit folgenden Einstellungen aufgenommen: FoV = 210 mm, 60 transversale Schichten, Schichtdicke = 2,5 mm, TR = 1056 ms, TE = 30,6 ms, Pulswinkel: 56°.

2.3.3. Präprozessierung der fMRT-Bilder

Bei der Akquisition von 60 resting-state fMRT-Untersuchungen entstehen enorme Datenmengen von hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung, von teils sehr unterschiedlich großen und unterschiedlich geformten Gehirnen. Die in dieser Arbeit untersuchte Fragestellung untersucht aber nur ein BOLD-Signal von wenigen Voxeln, die insgesamt nur einen kleinen Bruchteil des gesamten Signals ausmachen. Um zuverlässige Aussagen darüber machen zu können, ob der untersuchte Effekt wirklich der Ruhekonnektivität des dlPFC entspricht und nicht etwa experimentellen Artefakten, müssen statistische und anatomische Vorbereitungen getroffen werden, bevor die eigentliche statistische Analyse begonnen werden kann. Da die Aufnahmen von vielen Störvariablen beeinflusst werden, angefangen bei störenden technischen Signalen des MRT-Gerätes über Bewegungen des zu scannenden Kopfes bis hin zu interindividuellen, breit gefächerten anatomischen Strukturunterschieden, ist es wichtig, dass die tatsächlichen Änderungen des BOLD-Signals zuverlässig von störenden Rauschsignalen selektiert werden können (vgl. Abschnitt 2.3.1., Artefakte). Durch eine Erhöhung der Signalmenge und eine Verringerung der Rauschmenge, d.h. eine Steigerung des Signal-Rausch-Verhältnisses, kann man die Zuverlässigkeit und die Qualität der Daten und damit ihre Reliabilität effektiv erhöhen (Bennett und Miller 2010). Mit Blick in die Zukunft ist eine einheitliche Präprozessierung der Rohdaten zudem unabdingbar, da die gewonnenen Daten eventuell mit Gehirnen anderer wissenschaftlicher Untersuchungen vergleichen werden müssen.

Nach der manuellen Kontrolle der Bilder auf auffällige Artefakte (bspw. Ghosting) wurde die notwendige Datenanalyse der rs-fMRT-Bilder mit dem Programm „Data Processing Assistant für Resting-State fMRI Advanced Edition (DPARSFA)“ durchgeführt, einem in das Programm „MATLAB“ (Version 2016a der Firma MathWorks Inc.) implementierten Programms zur Präprozessierung sämtlicher rs-fMRT-Aufnahmen (Chao-Gan und Yu-Feng 2010). Um eine Analyse mit diesem Programm überhaupt durchführen zu können, mussten die Rohdaten zunächst von ihrem ursprünglichen „DICOM“-Format in das „Nifti“-Format überführt werden. Hierfür wurde das Programm „MRIcron“ verwendet, das genau wie „MATLAB“ ein integraler Bestandteil der Software „SPM“ (Version 8, Wellcome Trust Center for Neuroimaging) ist.

Nachdem die ersten sechs Bilder, die in der Regel durch Signalangleichungen und die Eingewöhnung des Probanden gestört werden, entfernt wurden, wurde eine Ordnung der einzelnen Schichten durchgeführt. Dies war nötig, da das verwendete MRT-Gerät erst die ungeraden Schichten und dann erst die geraden Schichten aufnimmt. Als Referenzschicht wurde dabei die letzte Schicht (= Schicht 60) gewählt. Anschließend fand die Neuausrichtung der Bilder statt, um Kopfbewegungen der Probanden zu korrigieren und exzessive Bewegungen zu detektieren, damit diese eventuell ausgemustert werden konnten. Wenn man bedenkt, dass eine leichte Kopfbewegung des Probanden um wenige Millimeter dazu führt, dass ein und dasselbe BOLD-Signal in einem anderen Voxel registriert wird, ist dieser Präprozessierungsschritt, das sog. „realignment“, besonders wichtig. Jedes erhobene Bild wird dabei auf ein definiertes Referenzbild gedreht und verschoben.

Um das funktionelle Signal der T_2-gewichteten Bilder anatomisch genauer lokalisieren zu können, wurde eine Koregistrierung zu den räumlich höher aufgelösten, strukturellen T_1- gewichteten Bildern vorgenommen.

Damit die T_1- sowie die funktionellen Aufnahmen auf die vom Montreal Neurological Institute definierten Koordinaten eines Standardhirns normalisiert werden konnten, wurde ein Algorithmus namens „DARTEL“ genutzt, was für „Diffeomorphical Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra“ steht (Ashburner 2007). Dabei kommen gewebespezifische Vorlagen für die graue und weiße Substanz sowie die zerebrospinale Flüssigkeit zum Einsatz. Jedes Voxel wird dann anhand Wahrscheinlichkeitsdaten in eine der drei Gewebeklassen segmentiert und Transformationsparameter werden für die Überführung in den Standardraum bestimmt (s. Abbildung 7). Das darauffolgende „Resampling“ ergab eine neue Voxelgröße von 3x3x3 mm^3.

Im nächsten Schritt wurden Störvariablen wie das Signal der zerebrospinalen Flüssigkeit, der weißen Substanz sowie des globalen, wahrscheinlich kardiorespiratorisch bedingten Signals entfernt (Chao-Gan und Yu-Feng 2010). Dieser Schritt ist besonders wichtig, um im weiteren Verlauf eine hohe Spezifität bei

der Detektion von positiven Korrelationen mit Signalen der im Ruhezustand herrschenden funktionellen Konnektivität zu erreichen (Weissenbacher et al. 2009).

Anschließend wurde für die zeitliche Glättung ein Frequenzfilter von 0,01- 0,1 Hz angelegt, da sich dieser Frequenzbereich als spezifisch für die neuronale Hintergrundaktivität erwiesen hat, während sich die kardiorespiratorischen Störsignale auf einen Frequenzbereich von 0,1 – 1,2 Hz belaufen (Cordes 2001). Um eine räumliche Glättung („smoothing“) und damit die Minimierung interindividueller anatomische Variabilität zu erreichen, wurde ein Gaußscher-Filter mit der Form einer Normalverteilung und einer Größe von 6 mm angewendet (Chao-Gan und Yu-Feng 2010). Dabei wird jeder Grauwert eines jeden Voxels mit seinen benachbarten Voxeln verrechnet und ein neuer Grauwert über ein Mittel von 6 mm bestimmt, wodurch zufällige Störsignale eines einzelnen Voxel geglättet werden. Das zentrale Voxel erhält dabei gemäß der Gaußschen Verteilung den höchsten Beitrag. Im letzten Schritt fand zur Überprüfung der Präprozessierung eine Darstellung des funktionellen Netzwerks der zu interessierenden Seeds im dlPFC statt. In Abbildung 9 ist exemplarisch die globale FC der ROI 37/33/32 gezeigt. Man kann ein funktionelles frontoparietales Netzwerk, auch Exekutivnetzwerk genannt, erkennen. Folgende Strukturen sind enthalten: Gyrus parietalis inf., Gyrus supramarginalis, Gyrus temporalis med., Gyrus frontalis med. und den Gyrus cinguli.

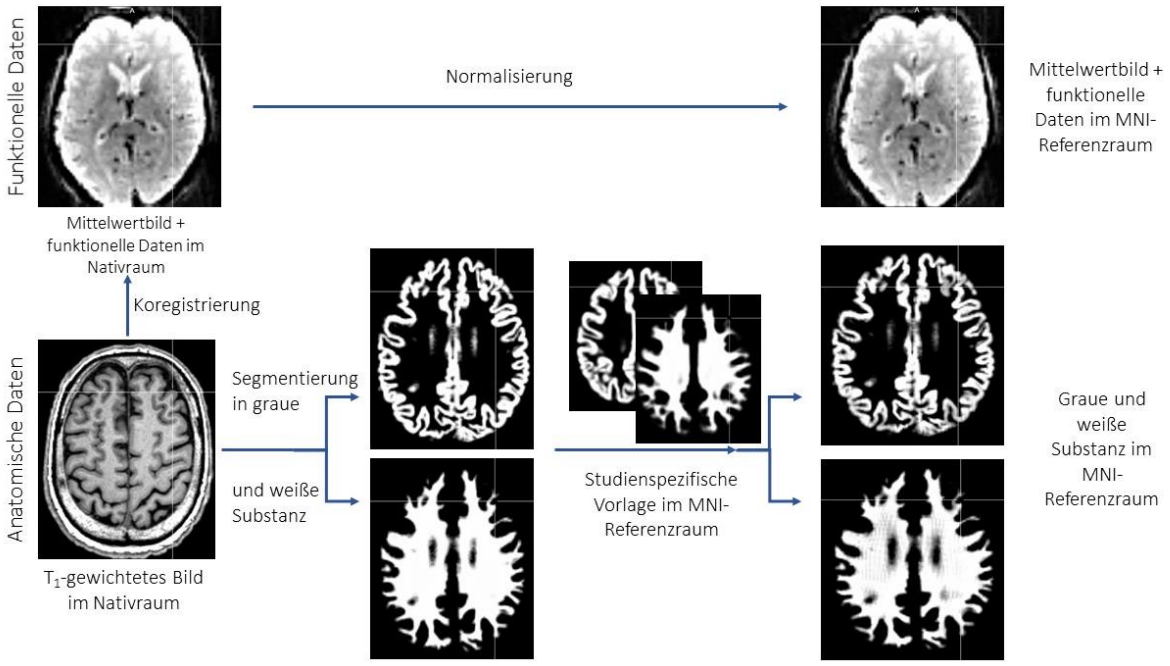

Abbildung 7: Präprozessierungsschritte zur räumlichen Normalisierung der Bilder. Angelehnt an Dyrba (2015).

2.4. Auswahl der Regions of Interest (ROI)

Die Auswahl der ROIs wurde a priori anhand metaanalytischer Lokalisierungsexperimente getroffen. Da der dlPFC keine umschriebene anatomische Struktur, sondern eine funktionelle ist, gibt es keine einheitlich definierten Koordinaten für diesen Bereich. Erschwerend kommt hinzu, dass es in der aktuellen Studienlage nach wie vor umstritten ist, inwiefern die verschiedenen Funktionen des dlPFC hemisphärisch lateralisiert sind.

Verschiedene Studien konnten vor allem für räumliche AG-Aufgaben eine präferentiell rechtshemisphärische Aktivierung des dlPFC nachweisen, nichträumliche AG-Aufgaben zeigten maximal eine bihämisphärische Aktivierung des dlPFC, niemals aber eine ausschließlich linkshemisphärische (McCarthy et al. 1996; Petrides et al. 1993; Manoach et al. 1997; Cieslik et al. 2013; Smith und Jonides 1999). Im verbalen AG scheint sich besonders bei hohen exekutiven Anforderungen, wie sie bei der Zahlenspanne rückwärts gefordert wird, eine bihämisphärische Aktivierung des dlPFC einzustellen (Smith und Jonides 1999).

Zudem ist Gegenstand der Diskussion, ob es eine funktionelle Organisation innerhalb des dlPFC gibt, woraus sich neue Subregionen ergeben würden. Cieslik et al. (2013) konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass sich hinsichtlich der funktionellen Konnektivität im rechten dlPFC sowohl aufgabenabhängig als auch -unabhängig zwei Subregionen unterscheiden lassen. Eine mehr anterior-ventral gelegene Region zeigt dabei stärkere Assoziationen zu Aufmerksamkeitsprozessen und motorischer Inhibition, während eine mehr dorsal-posterior gelegene Region für Arbeitsgedächtnisaufgaben und motorische Ausführung zuständig zu sein scheint. Die anteriore Subregion zeigte eine besonders starke Konnektivität zum anterioren cingulären Cortex, die posteriore Subregion zeigte dagegen eine stärkere Konnektivität mit dem posterior-parietalen Cortex, speziell dem Sulcus intraparietelis (IPS). Dies ist dahingehend relevant, als dass der Sulcus intraparietalis als Bestandteil des frontoparietalen Netzwerkes eine besondere Rolle bei visuell-räumlichen Prozessen sowie bei Arbeitsgedächtnisaufgaben zukommt (Grefkes und Fink 2005; Schneider 2013), was vor allem bei der Aufgabe Blockspanne rückwärts relevant sein könnte, da die Aufgabe eine Verschiebung der räumlichen Aufmerksamkeit und der Planung von Augenbewegungen erfordert. Aufgrund dieser umfangreichen Konnektivitätsanalyse wurde sich in dieser Arbeit dazu entschlossen, die rechtshemisphärische Analyse auf der Studie von Cieslik et al. (2013) aufzubauen und die Subregionen differenziert auf ihre mögliche funktionelle Heterogenität zu überprüfen.

Die Auswahl der linkshemisphärischen Seeds erfolgte anhand einer Metaanalyse von Owen et al. (2005), bei der 24 fMRT-Studien mit verbalen und nonverbalen n-back Arbeitsgedächtnisaufgaben hinsichtlich ihrer Aktivierungskoordinaten mit der Maximum-Likelihood-Methode geschätzt wurden. Die beiden

verwendeten Seeds des dlPFC wurden dabei konstant bei allen Arbeitsgedächtnis-Aufgaben, unabhängig von der Art des Stimulus, aktiviert. Zu diesen beiden Regionen ist weiterhin anzumerken, dass sie im Original-Paper im Talairach-Raum angegeben wurden. Projiziert man die Koordinaten zur besseren Vergleichbarkeit mit den rechtshemisphärischen Regionen in den MNI-Raum (Yale University 2014), ergeben sich folgende Werte:

- ROI 3) -37/ 45/ 21
- ROI 4) -46/ 19/ 22

Aufgrund der oben erwähnten unterschiedlichen Lateralisierungen der beiden AG-Aufgaben werden für die visuelle Bockspanne rückwärts nur die rechtshemisphärischen Seeds untersucht, während für die Zahlenspanne rückwärts zusätzlich die linkshemisphärischen Seeds untersucht werden. Exemplarisch ist in Abb. 9 die ROI 2 der rechten Hemisphäre illustriert.

Hemisphäre	Koordinaten der Seed-Regionen				Bemerkungen
		x	y	z	
rechts	ROI 1[a]	30	43	23	anteriore Subregion nach Cieslik et al. (2013)
	ROI 2[a]	37	33	32	posteriore Subregion nach Cieslik et al. (2013)
links	ROI 3[b]	-36	44	20	nach Owen et al. (2005)
	ROI 4[b]	-44	18	22	

Tabelle 1: Original-Seed-Regionen des dlPFC; [a]definiert nach dem Montreal Neurological Institute of stereotactic space (MNI), [b]Projektion im Talairach-Raum.

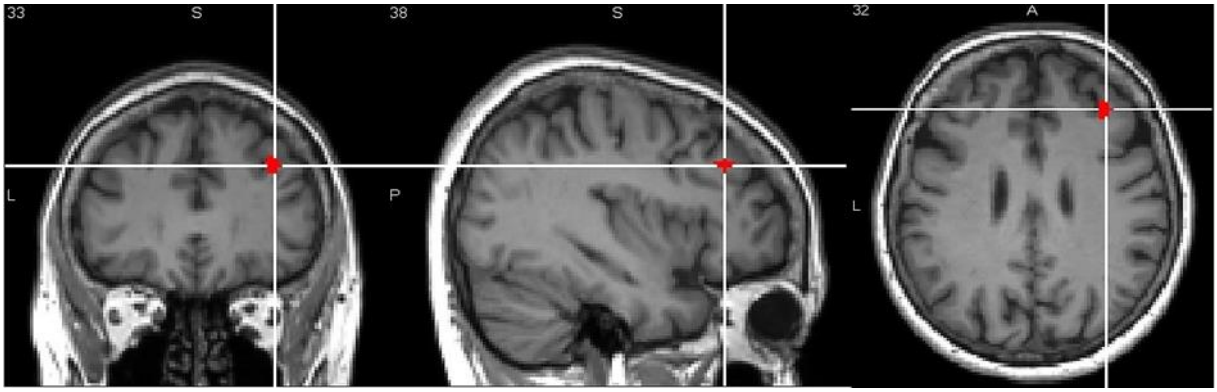

Abbildung 8: Rechter dorsolateraler Präfrontalcortex (MNI-Koordinaten 37/33/32).

2.5. Berechnung der globalen funktionellen Konnektivität

Die Berechnung der globalen funktionellen Konnektivität (gFC) erfolgte mit den präprozessierten fMRT-Bildern anhand eines etablierten Skript von Cole et al. (2012).

Für jeden Voxel der grauen Substanz wurden die BOLD-Signal-Zeitverläufe mit den Verläufen von jedem anderen Voxel der grauen Substanz verglichen und ein Pearson-Korrelationskoeffizient ermittelt. Anschließend wurden lediglich die positiven Korrelationskoeffizienten (r>0) Fisher-z-transformiert, da sich bei der Bildung der Mittelwerte negative und positive Koeffizienten gegenseitig ausgeglichen und zu einem Wert geführt hätten, der eine schwache Konnektivität vorgetäuscht hätte (Cole et al. 2012). Der Mittelwert der transformierten Werte ergab das Maß für die globale funktionelle Konnektivität eines jeden Voxel der grauen Substanz.

Mittels „DPARSFA“ wurde für jede ROI eine Maske erstellt, die die relevanten Voxel der jeweiligen ROI in einem Radius von 4 mm enthielt. Die gFC-Werte dieser Voxel wurden erneut gemittelt und ergaben den endgültigen Korrelationskoeffizienten der relevanten Region. Abbildung 9 zeigt die transversale Schnittbildsequenz der gFC-Karte der ROI 37/33/32.

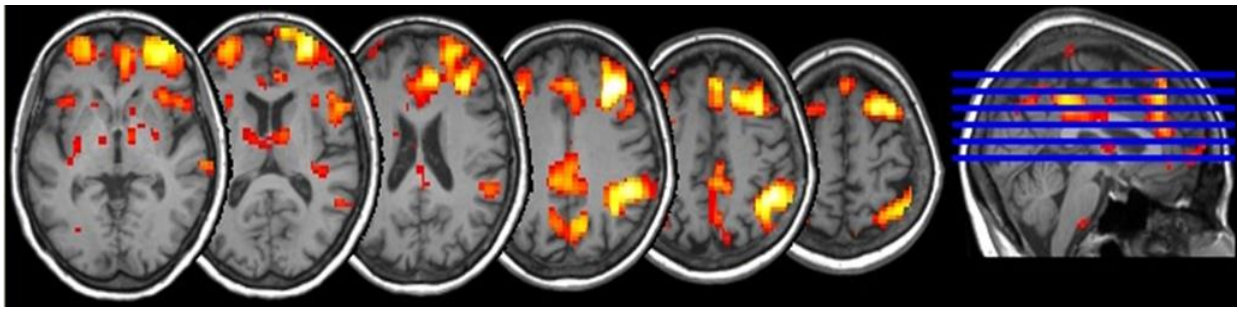

Abbildung 9: Ganzhirn-Korrelation der ROI 37/33/32, transversale Schnittbildsequenz.

2.6. Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung der Testdaten wurde die Software „SPSS“ (*Statistical Package for the Social Sciences, SPSS* Inc., Chicago, USA, Version 22), „R“ (*R Core Team 2018. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.*), „RStudio“ (*RStudio Team 2016. RStudio: Integrated Development for R. R Studio, INC., Boston, MA, URL http://www.rstudio.com/*) und das Program „G*Power“ der Universität Düsseldorf (Faul et al. 2009) genutzt. Zur Berechnung der hierarchischen Mehrebenenmodelle wurden die in RStudio verfügbaren Pakete „lme4“ (Bates et al. 2015), „lmerTest“ (Kuznetsova et al. 2017), „nlme“

(Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, Sarkar D, R Core Team 2018) , "plyr" (Hadley Wickham 2011), "MuMin" (Kamil Barton 2018) und "sjstats" (Daniel Lüdecke 2018) genutzt.

Zunächst wurden die Gruppen auf ihre demografischen Unterschiede exploriert. Nachdem die Testergebnisse mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf eine Normalverteilung geprüft wurden, kam für die Berechnung der Signifikanz der normalverteilten Daten der T-Test für unabhängige Stichproben zu Anwendung. Verletzte die Stichprobe dagegen die Normalverteilungsannahme, wurde der Mann-Whitney-U-Test (MWU) durchgeführt.

Einfluss des kognitiven Trainings:

Um den Einfluss des kognitiven Trainings zu untersuchen, wurden die Ergebnisse der Interventions- und Kontrollgruppe über alle drei Testzeitpunkte mit Hilfe einer gemischten Varianzanalyse (engl. für analysis of variance, ANOVA) verglichen.

Voraussetzungen für eine gemischte ANOVA (Bühner und Ziegler 2012) sind:

1. Intervallskalierung der abhängigen Variablen;
2. Normalverteilung der Messwerte in allen Stichproben;
3. Homogenität der Gruppenvarianzen;
4. Sphärizität der Varianzen ab drei Messzeitpunkten;
5. Balanciertheit des Designs.

Zu 1.: Die abhängige Variable liegt intervallskaliert vor.

Zu 2.: Die Normalverteilung wurde grafisch mithilfe von Q-Q-Plots überprüft.

Zu 3.: Zur Prüfung der Varianzhomogenität wird der Levene-Test verwendet.

Zu 4.: Der Mauchly-Test überprüft die Daten auf Sphärizität und wird, sofern er signifikant ist, mit einer Greenhouse-Geisser-Korrektur versehen. Übersteigt das Epsilon (ε) den Wert 0,75, wird eine Huynh-Feldt-Korrektur angewandt.

Zu 5.: Sollten Ausreißer auftreten, deren Werte über 3 Standardabweichungen (SD) vom Mittelwert abweichen, wird ggf. eine Anpassung vorgenommen.

Kommentare dazu, ob die einzelnen Voraussetzungen erfüllt wurden, finden sich aus Gründen der Übersichtlichkeit im Anhang.

Vorhersage einer Leistungsveränderung nach kognitivem Training:

Die gFC des dlPFC mit allen Voxeln der grauen Substanz im Gehirn wurde berechnet und diente innerhalb der Interventionsgruppe in verschiedenen Regressionsmodellen als Prädiktor für eine Leistungsveränderung bzw. für eine erfolgreiche Transferleistung.

Um der Fragestellung nachzugehen, ob ein Zusammenhang zwischen der individuellen Leistungsverbesserung und den Covariaten globale Konnektivität der verschiedenen Seeds, Alter, Geschlecht, Bildungsjahre, Baseline-Leistung und dem Zentrum besteht, wurde ein hierarchisches Mehrebenenmodell berechnet. Dies war nötig, da es sich bei der vorliegenden Stichprobe um Paneldaten handelt. Dies bedeutet, dass die Messzeitpunkte in den Personen geschachtelt vorliegen, sodass sich nicht nur eine gemeinsame Populationsebene (wovon eine lineare Regressionsanalyse ausgehen würde) existiert, sondern die abhängige Variable zu mehreren Zeitpunkten (Level 1) für dieselben Personen (Level 2) erhoben wurde.

In dem vorliegenden 2-Ebenen-Modell bildete also die Zeit die erste Ebene und die Personen die zweite Ebene. Somit lässt sich für jeden einzelnen Probanden ein individuelles Wachstumsmodell berechnen, bei dem die Testleistung in Abhängigkeit von den drei Testzeitpunkten, den Covariaten und den zeitunabhängigen individuellen Regressionskoeffizienten betrachtet wird. Auf der Zeitebene wurde zudem ein linearer und ein quadratischer Wachstumsverlauf berücksichtigt. Der Vorteil gegenüber dem linearen Regressionsmodell besteht in diesem Fall darin, dass der personenspezifische Ausgangswert sowie ihre lineare bzw. quadratische Entwicklung über die Zeit berücksichtigt wird und die Zeitabstände zwischen den Zeitpunkten variieren dürfen (Langer 2000). Dies ist wichtig, da zwischen Pretest und Posttest vier Wochen liegen, zwischen Posttest und Follow-up jedoch 12 Wochen. Zudem ist die Berücksichtigung einer quadratischen Wachstumskurve wichtig, da das kognitive Training nur zwischen dem ersten und dem zweiten Messzeitpunkt stattfand. Zwischen dem zweiten und dem dritten Zeitpunkt findet kein Training statt, hier ist im besten Fall von einer stabilen Aufrechterhaltung der Leistung auszugehen, nicht aber von einer weiteren linearen Leistungssteigerung.

Als Schätzmethode wurde wegen der recht kleinen Anzahl an Level-2-Einheiten (n = 60) die „restricted maximum likelihood“-Methode (REML) verwendet.
Als Gütekriterium des Modells werden zwei Werte angegeben, zum einen das marginale R^2 (R^2m), das die Varianzaufklärung nur durch die fixen Effekte angibt sowie das bedingte R^2 (R^2c, conditional), das die Varianzaufklärung des gesamten Modells angibt. Das R^2 wird dann mit Hilfe des Programms G*Power in

die Effektstärke f^2 umgerechnet. Nach der gängigen Einteilung von Cohen (1992) entspricht ein $f^2 \geq 0{,}02$ einem schwachen, ein $f^2 \geq 0{,}15$ einem mittleren und ab $f^2 \geq 0{,}35$ einem starken Effekt.

Voraussetzungen einer multiplen Regressionsanalyse sind:

1. Die abhängige Variable ist intervallskaliert;
2. Die unabhängigen Variablen sind intervallskaliert;
3. Es existiert eine lineare Beziehung zwischen den Variablen;
4. Es gibt keine starken Ausreißer;
5. Die Residuen sind unabhängig, dh. es liegt keine Autokorrelation vor;
6. Es besteht keine Multikollinearität;
7. Die Varianz der Residuen ist gleich (Homoskedastizität)
8. Die Residuen sind normalverteilt.

Zu 3.: Die lineare Beziehung der metrischen Variablen wurde grafisch mittels partieller Regressionsdiagramme geprüft.
Zu 4.: Ausreißer wurden mittels Boxplots überprüft.
Zu 5.: Zur Identifikation von autokorrelativen Strukturen wurde die Durbin-Watson-Statistik verwendet, die nicht weit um den Wert 2 streuen sollte.
Zu 6.: Der „Variance influence factor“ (VIF) der Variablen wird zum Ausschluss von Multikollinearität herangezogen, der Cut-off-Wert wurde auf 2 festgelegt.
Zu 7.: Die Varianzhomogenität wurde grafisch geprüft.
Zu 8.: Ob die Residuen normalverteilt sind, wurde anhand der visuellen Auswertung der P-P-Plots entschieden.

Das folgende hierarchische Mehrebenenmodell, beispielhaft gezeigt an der Aufgabe visuelle Blockspanne rückwärts, wurde anhand einer Vorwärtsselektion aufbauend auf einem Nullmodell ohne Prädiktoren durch sukzessives Hinzufügen von erklärenden Variablen auf der Level-1-Ebene aufgebaut, bis ein Modell entsteht, das mit ausreichend wenigen Variablen auskommt und in seinem Akaike Informations Kriterium (AIC) bestenfalls kleiner als das Nullmodell ist. Für den Fall, dass es keinen störenden Einfluss des Zentrums gab, wurde die Covariate aus den darauf aufbauenden Modellen wieder entfernt. Ein identisches Modell wurde für die Zahlenspanne rückwärts erstellt, im Unterschied zur visuellen Blockspanne rückwärts wurden hier zwei weitere Regionen ergänzt (s. Abschnitt 2.4.).

a. Nullmodell: Gleichung: VGr ~ 1+ (1|StudySubjectID)

In dieser Gleichung nehmen wir einen fixen Ausgangswert (= *„Intercept“*) (1+) und die Probanden-ID als Prädiktoren. Das Modell entspricht somit einer einfaktoriellen ANOVA und zeigt die Unterschiede zwischen den Probanden.

Die Intraklassenkorrelation (ICC) gibt Rückschluss darauf, wieviel Prozent der Varianz auf Unterschiede zwischen den Personen zurückgeht. Ist der Wert hoch genug, rechtfertigt sie die weitere Analyse einer Mehrebenenstruktur.

Der Schätzwert für den Ausgangswert entspricht dem Mittelwert über alle Schätzungen hinweg und gibt an, ob sich die Probanden signifikant in ihren Testleistungen unterscheiden.

b. Random Intercept plus Zeitpunkt als Level-1-Prädiktor (linear und quadratisch)
   Gleichung: VGr ~ Zeitpunkt + (1|StudySubjectID)

In diesem Modell wird zusätzlich zum „random intercept“ die Zeit als Level-1-Prädiktor („Zeitpunkt +“) hinzugefügt und als linearer und quadratischer Term (in den Tabellen als „Zeit_l“ und „Zeit_q“ deklariert) ausgegeben. Die Zeit ist hier zunächst noch ein stabiler Effekt, was bedeutet, dass hier noch nicht angenommen wird, dass sich die Verläufe zwischen den Probanden unterscheiden.

Der Term „1|StudySubjectID“ erlaubt, dass sich der Intercept zwischen den Probanden unterscheiden darf und somit die Ausgangsleistung mitberücksichtigt wird, sodass diese nicht als zusätzlicher unabhängiger Prädiktor wie bei der logistischen Regressionsanalyse mitaufgenommen werden muss.

c. Random slope plus Zeitpunkt als Level-1-Prädiktor:
   Gleichung: VGr ~ Zeitpunkt + (Zeitpunkt|StudySubjectID)

Im Rahmen dieses Analyseschritts wird zusätzlich ein Zufallseffekt (random slope) hinzugefügt, sodass die Steigungen (slopes) der Zeitverläufe auf Individualebene variieren dürfen und somit individuelle Wachstumskurven resultieren. Der Zeitpunkt als stabilen Effekt gibt jenen Effekt an, bei dem sich die Verläufe nicht unterscheiden.

d. Random slope and intercept plus Zeitpunkt als Level-1-Prädiktor:
   Gleichung: VGr ~ Zeitpunkt + (1|StudySubjectID) + (Zeitpunkt| StudySubjectID)

In diesem Mehrebenenmodell wird davon ausgegangen, dass Unterschiede im Zusammenhang des Zeitpunktes und der Testleistung bestehen, daher wird wieder ein „random intercept“ hinzugefügt und die Ausgangsleistung respektiert.

Wenn der AIC dadurch ansteigt, wird die Annahme, dass ein Zufallseffekt auf Individualebene zur Verbesserung des Modells führen könnte verworfen und mit der Analyse auf Kontextebene weitergemacht.
Anzumerken ist jedoch noch, dass die beiden Modelle mit „random slope und intercept“ während der Analyse einen Fehler geworfen haben, der zunächst vom Programm nicht identifizierbar war. Die Werte für die beiden nicht identifizierbaren Modelle werden nicht aufgeführt, da sie trotz der Berechnung von „R“ keinesfalls valide sind. Vermutlich lagen für die Rechnung der Zufallseffekte zu wenige Zeitpunkte vor. In den Analysemodellen e. bis i. werden aufbauend auf dem unter b. genannten Modell Schritt für Schritt weitere Variablen auf Kontextebene aufgenommen.

e. „Random intercept“ plus Zeitpunkt und Alter als Level-1-Prädiktoren:
   Gleichung: VGr ~ Zeitpunkt + Alter + (1|StudySubjectID)

f. „Random intercept“ plus Zeitpunkt, Alter und Geschlecht als Level-1-Prädiktoren:
   Gleichung: VGr ~ Zeitpunkt + Alter + Geschlecht + (1|StudySubjectID)

g. „Random intercept" plus Zeitpunkt, Alter, Geschlecht und Bildungsjahre als Level-1-Prädiktoren:
   Gleichung: VGr ~ Zeitpunkt + Alter + Geschlecht + Bildungsjahre + (1|StudySubjectID)

h. „Random intercept“ plus Zeitpunkt, Alter, Geschlecht, Bildungsjahre und Zentrum als Level-1-Prädiktoren:
   Gleichung: VGr ~ Zeitpunkt + Alter + Geschlecht + Bildungsjahre + Zentrum + (1|StudySubjectID)

i. „Random intercept“ plus Zeitpunkt, Alter, Geschlecht, Bildungsjahre und gFC als Level-1-Prädiktoren:
   Gleichung: VGr ~ Zeitpunkt + Alter + Geschlecht + Bildungsjahre + gFC + (1|StudySubjectID)

Prädiktion von Transfererfolg:

Die Hauptfragestellung der Arbeit betrifft die Vorhersage von Transfererfolg durch die gFC des dlPFC. Zur Auswertung der Transferleistung wurden also zunächst drei Gruppen gebildet: die Transferierenden (T+), die Nicht-Transferierenden (T-), und die Kontrollgruppe (KG).

Kurzzeittransfer: Erfolgreicher Kurzzeit-Transfer (T+) wird angenommen, wenn Posttest-Pretest > 0 und größer als die mittlere Differenz der Leistungswerte in der Kontrollgruppe war, um

Testwiederholungseffekte auszuschließen. Die restlichen Probanden der Interventionsgruppe werden der Gruppe des nicht-erfolgreichen Kurzzeit-Transfers (T-) zugeordnet.

Langzeittransfer: Sofern Probanden bei der Messung nach der Pause einen Wert von Follow-up - Posttest ≥ 0 hatten und die Differenz größer als die Testverbesserung in der Kontrollgruppe war, wurde ein Langzeittransfer angenommen. Dass dabei auch Probanden mit einer Differenz = 0 mit aufgenommen wurden, erklärt sich dadurch, dass eine Stabilität des positiven Kurzzeittransfers über die anschließende Pause von 12 Wochen bereits als positiver Langzeittransfer gilt.

Um Aussagen darüber treffen zu können, welchen Einfluss das kognitiven Trainings nunmehr nicht nur auf die geschlossene Interventionsgruppe, sondern speziell auf die neugebildeten Subgruppen hatte, wurden die Haupt- und Interaktionseffekte anhand einer gemischten ANOVA berechnet. Ob die Voraussetzungen dafür erfüllt wurden, wird im entsprechenden Abschnitt im Anhang berichtet.
Zur Beurteilung einer Wirkungsstärke einer Einflussgröße wurde das Effektstärkemaß Eta-Quadrat (η^2) in das Effektstärkemaß nach Cohen umgerechnet, wobei bei $f \geq 0{,}1$ von einem kleinen Effekt, ab $f \geq 0{,}25$ von einem mittleren Effekt und $f \geq 0{,}4$ von einem großen Effekt ausgegangen werden kann.

Die Wahrscheinlichkeit, mit welcher man der Gruppe mit positivem Kurzzeit- bzw. Langzeittransfer angehört, wenn die globale funktionelle Konnektivität des dlPFC um eine Einheit steigt, wurde anhand logistischer Regressionsmodelle bestimmt.
Die abhängige Variable ist in diesem Fall die binär kodierte Gruppenzugehörigkeit zum Transfer. Die auf Wirkstärke und -richtung untersuchten unabhängigen Variablen waren die globale funktionelle Konnektivität der verschiedenen Seeds im dlPFC, das Alter, das Geschlecht, die Bildungsjahre, die Baseline-Leistung und das Zentrum. Das Geschlecht ist hierbei als Dummy codiert mit 0 = weiblich und 1 = männlich, das Zentrum mit 1 = Mainz und 2 = Rostock.
Zur Interpretation der Auftretenswahrscheinlichkeit bzw. der Wirkstärke der unabhängigen Variablen wird der Effekt-Koeffizient $\text{Exp}(\beta_x)$ abgelesen. Um dessen Signifikanz einzuordnen, wird die Wald-Statistik verwendet. Als Gütekriterium der Modellschätzung und der Varianzaufklärung wird das Nagelkerke-R^2 abgelesen. Hieraus errechnet sich Cohens f^2, wonach $f^2 \geq 0{,}1$ einen schwachen, $f^2 \geq 0{,}25$ einen mittleren, und $f^2 \geq 0{,}4$ einen starken Effekt indiziert.

Voraussetzungen für die logistische Regressionsanalyse sind:

1. Die abhängige Variable ist binär;
2. Die unabhängigen Variablen sind metrisch;

3. Die unabhängigen Variablen sind nicht hoch korreliert;
4. Es gibt keine extremen Ausreißer.

Ob die Voraussetzungen erfüllt wurden, wird im Anhang berichtet.

Das Signifikanzniveau α wurde bei allen Tests auf $p < .05$ (*) festgelegt. Werte < .01 (**) wurden als hoch signifikant, Werte zwischen .05 und .1 als Tendenzen (.) interpretiert.

3. Ergebnisse

3.1. Probanden

In diesem Abschnitt soll geprüft werden, ob es zwischen den Probanden in der Interventions- und der Kontrollgruppe hinsichtlich der Ausprägungen Alter, Geschlecht, Bildungsjahre und IQ (gemessen mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenzquotient für Erwachsene, HAWIE) signifikante Unterschiede gab, die bei der Auswertung der Testergebnisse störenden Einfluss nehmen könnten. Aufgrund des randomisierten Designs der Studie wird hypothetisiert, dass es keine signifikanten Unterschiede gab.

Die demografischen Daten der beiden Gruppen sind in Tabelle 2 dargestellt. Für alle Parameter (Alter, Geschlecht, Bildungsjahre, HAWIE-IQ) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe.

Demografische Daten der Interventions- und Kontrollgruppe

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p
N	60	19	
Alter	68,95 ± 6,59	68,68 ± 6,72	.87[a]
Geschlecht			.77[a]
Männlich	38,3% (n=23)	42,1% (n=8)	
Weiblich	61,7% (n=37)	57,9% (n=11)	
Bildungsjahre	15,50 ± 2,31	14,68 ± 3,03	.39[a]
HAWIE-IQ	116,25 ± 10,02	118,43 ± 11,30	.43[b]

Tabelle 2: Demografische Daten der Interventions- und Kontrollgruppe [a]Mann-Whitney-U-Test; [b]T-Test für unabhängige Stichproben; Die Testleistungen sind angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung; die Prozentwerte lesen sich spaltenweise.

Um mögliche demografische Unterschiede zwischen den transferierenden und den nicht-transferierenden Probanden innerhalb der Interventionsgruppe ausmachen zu können, wurde für beide Transferaufgaben eine Auswertung für den Kurzzeit- und den Langzeittransfer vorgenommen (s. Tabelle 3 und 4 auf S. 57). Die Analyse der Aufgabe visuelle Blockspanne rückwärts (BSR) ergab, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen gab. Die geringsten – wenngleich nicht statistisch signifikanten – p-Werte für den Langzeit-Transfer zeigten sich beim Faktor IQ.

Für die Transferaufgabe „Zahlenspanne rückwärts“ gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Kenngrößen.

Training Transfer "Gedächtnisspanne rückwärts"

Demografische Daten des Kurz- und Langzeit-Transfers in der Interventionsgruppe

	Kurzzeit-Transfer			Langzeit-Transfer		
	Transferierende	Nicht-Transferierende	p	Transferierende	Nicht-Transferierende	p
N	20	40		11	49	
Alter	67,30 ± 5,51	69,77 ± 6,98	.25[a]	66,54 ± 6,18	69,49 ± 6,62	.14[a]
Geschlecht			.13[a]			.13[a]
Männlich	25,0% (n=5)	45,0% (n=18)		18,2% (n=2)	42,9% (n=21)	
Weiblich	75,0% (n=15)	55,0% (n=22)		81,8% (n=9)	57,1% (n=28)	
Bildungsjahre	15,80 ± 1,93	15,35 ± 2,48	.78[a]	15,81 ± 1,66	15,42 ± 2,44	.77[a]
HAWIE-IQ	117,23 ± 9,18	115,76 ± 10,50	.57[b]	120,30 ± 8,41	115,34 ± 10,21	.10[b]

Tabelle 3: Demografische Daten des Kurz- und Langzeit-Transfer in der Interventionsgruppe für die Aufgabe „Visuelle Gedächtnisspanne rückwärts“ [a]Mann-Whitney-U-Test; [b]T-Test für unabhängige Stichproben; Die Testleistungen sind angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung; die Prozentwerte lesen sich spaltenweise.

Training Transfer "Zahlenspanne rückwärts"

Demografische Daten des Kurz- und Langzeit- Transfers in der Interventionsgruppe

	Kurzzeit-Transfer			Langzeit-Transfer		
	Transferierende	Nicht-Transferierende	p	Transferierende	Nicht-Transferierende	p
N	25	35		4	56	
Alter	67,52 ± 5,57	69,97 ± 7,13	.22[a]	70,25 ± 3,86	68,85 ± 6,75	.32[a]
Geschlecht			.19[a]			.62[a]
Männlich	48% (n=12)	31,4% (n=11)		50% (n=2)	37,5% (n=21)	
Weiblich	52% (n=13)	68,6% (n=24)		50% (n=2)	62,5% (n=35)	
Bildungsjahre	15,72 ± 2,28	15,34 ± 2,35	.45[a]	16,75 ± 1,25	15,41 ± 2,34	.20[a]
HAWIE-IQ	115,06 ± 10,24	117,10 ± 9,93	.44[b]	116,40 ± 12,39	116,24 ± 9,97	.83[a]

Tabelle 4: Demografische Daten des Kurz- und Langzeit-Transfer in der Interventionsgruppe für die Aufgabe „Zahlenspanne rückwärts“ [a]Mann-Whitney-U-Test; [b]T-Test für unabhängige Stichproben; Die Testleistungen sind angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung; die Prozentwerte lesen sich spaltenweise.

3.2. Einfluss des kognitiven Trainings auf die Testleistungen

Im folgenden Kapitel wird untersucht, ob und inwiefern das vierwöchige kognitive Training der Interventionsgruppe im Vergleich zur passiven Kontrollgruppe einen Einfluss auf die Testleistungen zum Zeitpunkt direkt nach dem Training (Posttest), und längerfristig auf die Testwerterhebung nach 12 Wochen (Follow-up) genommen hat.

Die Baseline-Leistung der Interventionsgruppe lag für die Aufgabe Blockspanne rückwärts (BSR) im Mittel bei 7,25 ± 1,52 und für Zahlenspanne rückwärts (ZSR) bei 6,36 ± 1,70. Die Kontrollgruppe startete bei beiden Aufgaben mit etwas höheren Werten, bei der Aufgabe Blockspanne rückwärts im Schnitt mit 7,47 ± 1,38 Punkten und bei Zahlenspanne rückwärts mit 6,94 ± 1,61 Punkten.
Vor dem Training gab es keine signifikanten Unterschiede in den Testleistungen zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe (BSR: Varianzgleichheit angenommen, $t(77) = -0{,}569$, $p = .57$; ZSR: Varianzgleichheit angenommen, $t(77) = -1{,}308$, $p = .20$).

3.2.1. Visuelle Blockspanne rückwärts

Die Analyse der Leistungsentwicklung über alle drei Zeitpunkte erbrachte folgende Ergebnisse:

Da eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag [$\chi^2(2) = 8{,}36$, $p = .02$], wurde eine Huynh-Feldt-Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen ($\varepsilon = 0{,}94$).

Ein Test auf Interaktionseffekte ergab keinen signifikanten Einfluss der Zeit in Abhängigkeit von der Gruppe [$F(1{,}88, 144{,}49) = 1{,}047$, $p = .35$, partielles $\eta^2 = 0{,}013$], sodass nicht davon ausgegangen werden kann, dass das kognitive Training einen Einfluss auf die Interventionsgruppe hatte.

Cohens' f^2 lag dabei bei 0,20, was einem schwachen Effekt entsprach.

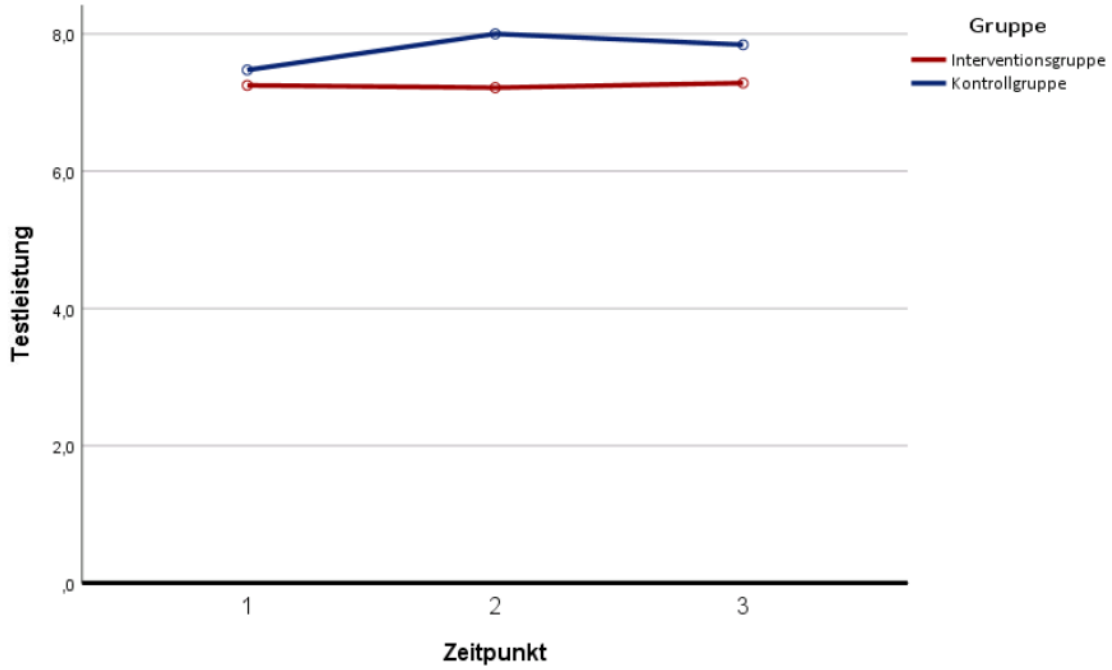

Abbildung 10: Testleistungen in der Aufgabe „Blockspanne rückwärts" zu den Zeitpunkten Baseline (1), Posttest (2) und Follow-up (3) für die Interventionsgruppe (n = 60, rot) und Kontrollgruppe (n = 19, blau).

3.2.2. Zahlenspanne rückwärts

Laut Mauchly-Test kann die Sphärizität der Daten angenommen werden [$\chi^2(2) = 0{,}526$, $p = .77$].
Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Entwicklung der Testleistung in Abhängigkeit von der Gruppe [$F(2, 154) = 3{,}059$, $p = .05$, partielles $\eta^2 = 0{,}038$]. Hier ergab ein Test der Innersubjektkontraste einen signifikanten Einfluss der Zeit zwischen dem ersten und dem zweiten Messzeitpunkt [$F(1{,}77) = 4{,}53$, $p = .04$, partielles $\eta^2 = 0{,}06$], sodass davon ausgegangen werden kann, dass das kognitive Training einen deutlich positiven Einfluss auf die Leistung der Interventionsgruppe hatte. Die Ergebnisse entsprechen einer mittleren Effektstärke.

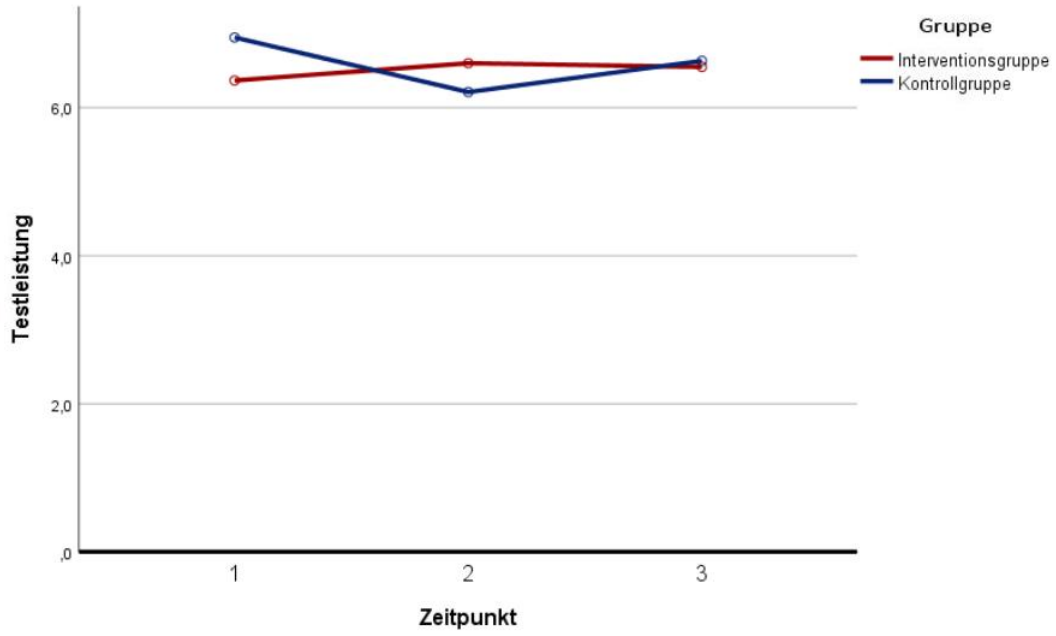

Abbildung 11: Testleistungen in der Aufgabe „Zahlenspanne rückwärts“ zu den Zeitpunkten Baseline (1), Posttest (2) und Follow-up (3) für die Interventionsgruppe (n = 60, rot) und Kontrollgruppe (n = 19, blau).

3.3. Prädiktoren für eine Leistungsveränderung

Mit Hilfe von hierarchischen Mehrebenenmodellen sollte im Folgenden untersucht werden, ob die unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht, Bildungsjahre oder die gFC der verschiedenen ROIs einen Einfluss auf die Leistungsänderung der beiden Transferaufgaben innerhalb der Interventionsgruppe nahmen. Der Einfluss der Ausgangsleistung findet dabei über den Nulldurchgang (engl. Intercept) Berücksichtigung. Die Covariate „Zentrum“ wurde aufgenommen, um einen möglichen störenden Einfluss zu identifizieren.

Der Aufbau der einzelnen Ebenen wurde bereits in Kapitel 2.6. aufgeschlüsselt. Im Folgenden sind jeweils nur die Ergebnisse der vollständigen Modelle dargestellt, alle weiteren Ergebnisse der hierarchischen Analyse finden sich aus Gründen der Übersichtlichkeit im Anhang (Kapitel 8.1).

3.3.1. Blockspanne rückwärts

Die geschätzte Intraklassenkorrelation des berechneten Mehrebenenmodells betrug 0,4496, was besagt, dass 44,96 % der Testleistungsvariation auf die Personenebene zurückzuführen waren. Dieser Wert war ausreichend hoch, um die Analyse auf der hierarchischen Mehrebenenstruktur fortzusetzen.
Mit einem Akaike-Informationskriterium (AIC) von 615,89 stellte sich das Modell Nr. 7 als marginal besser als das Nullmodell mit 618,99 heraus, sodass geschlussfolgert werden kann, dass die ROI mit den Koordinaten 30/43/23 am besten zur Aufklärung der Varianz in der Leistungsentwicklung beigetragen hat. Die Region zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Vorhersage einer zeitlich linearen Leistungsverbesserung (B = 8,61, p = .01). Des Weiteren zeigten männliche Probanden in diesem Modell eine signifikant (B = 0,78, p = .01) bessere Aussicht auf eine Testleistungsverbesserung als weibliche Studienteilnehmer. Die gFC der Region mit den MNI-Koordinaten 37/33/32 zeigt einen tendenziell positiven Einfluss auf die Vorhersage der Leistungsverbesserung (B = 8,14, p = .06). Außerdem zeigen Probanden mit einer starken Ausgangsleistung eher eine Leistungsverbesserung nach dem Training als solche, die zu Beginn des Trainings mit einer schwachen Leistung starteten (B = 8,18, p = .007).
Das Zentrum nahm im hierarchischen Aufbau keinen störenden Einfluss auf die Testwertermittlung, und wurde deswegen aus den Modellen mit der gFC wieder entfernt.
Insgesamt wurden 48 % der Variation der Testleistung durch die angegebenen Variablen erklärt, was nach Cohen (1992) einem starken Effekt entspricht.

Prädiktorvariable	B	SE	df	t-Wert	p
Intercept	8,18	2,94	55,00	2,78	.007**
Zeit_l	-3,77	2,00	116,00	-1,89	.06.
Zeit_q	0,54	2,00	116,00	0,27	.79
Alter	-0,02	0,02	55,00	-0,78	.44
Geschlecht	0,58	0,32	55,00	1,80	.08.
Bildungsjahre	-0,05	0,07	55,00	-0,79	.43
gFC_37/33/32	1,97	4,59	55,00	0,43	.67
gFC_37/33/32*Zeit_l	8,14	4,28	116,00	1,90	.06.
gFC_37/33/32*Zeit_q	-1,07	4,28	116,00	-0,25	.80

Tabelle 5: Ergebnisse der hierarchischen Mehrebenenanalyse der Aufgabe Bockspanne rückwärts über alle drei Messzeitpunkte, aufgenommene ROI: 37/33/32.

Prädiktorvariable	B	SE	df	t-Wert	p
Intercept	3,47	2,49	55,00	1,40	.17
Zeit_l	-3,98	1,59	116,00	-2,50	.01*
Zeit_q	0,47	1,59	116,00	0,29	.77
Alter	-0,01	0,02	55,00	-0,51	.61
Geschlecht	0,78	0,30	55,00	2,56	.01*
Bildungsjahre	-0,06	0,06	55,00	-0,98	.33
gFC_30/43/23	11,17	3,48	55,00	3,21	.002**
gFC_30/43/23*Zeit_l	8,61	3,41	116,00	2,52	.01*
gFC_30/43/23*Zeit_q	-0,92	3,41	116,00	-0,27	.79

Tabelle 6: Ergebnisse der hierarchischen Mehrebenenanalyse der Aufgabe Bockspanne rückwärts über alle drei Messzeitpunkte, aufgenommene ROI: 30/43/23.

3.3.2. Zahlenreihe rückwärts

Im Nullmodell gingen 66,18% (ICC) der Testleistungsvariation auf die Personenebene zurück.
Das AIC von Modell Nr. 6 mit der aufgenommenen ROI 37/33732 war mit 633,72 etwas besser als das Nullmodell mit 636,81, jedoch ohne signifikante Einflussnahme der ROI. Auch die drei weiteren ROIs der anderen Modelle zeigten keine signifikante Einflussnahme auf eine Voraussage der Testleistungsentwicklung.
Von den aufgenommenen Variablen hatte einzig das männliche Geschlecht einen signifikant positiven Einfluss (B = 1,00, p = .01) auf eine höhere Leistung nach dem kognitiven Training. Die Ausgangsleistung war ebenfalls positiv mit einer Leistungssteigerung nach dem Training korreliert (B = 14,81, p <.001). Das Zentrum nahm keinen störenden Einfluss auf die Testwertermittlung.
Insgesamt wurden 67% der Variation der Testleistung durch die angegebenen Variablen erklärt, was nach Cohen (1992) einem starken Effekt entspricht.

Prädiktorvariable	B	SE	df	t-Wert	p
Intercept	14,81	3,54	55,00	4,19	<.001**
Zeit_l	1,17	1,89	116,00	0,62	.54
Zeit_q	-0,07	1,89	116,00	-0,04	.97
Alter	-0,04	0,03	55,00	-1,46	.15
Geschlecht	1,00	0,39	55,00	2,56	.01*
Bildungsjahre	0,03	0,08	55,00	0,38	.71
gFC_37/33/32	-13,77	5,52	55,00	-2,50	.02*
gFC_37/33/32*Zeit_l	-2,24	4,05	116,00	-0,55	.58
gFC_37/33/32*Zeit_q	-0,09	4,05	116,00	-0,02	.98

Tabelle 7: Ergebnisse der hierarchischen Mehrebenenanalyse der Aufgabe Zahlenspanne rückwärts über alle drei Messzeitpunkte, aufgenommene ROI: 37/33/32.

Prädiktorvariable	B	SE	df	t-Wert	p
Intercept	7,97	3,43	55,00	2,33	.02*
Zeit_l	-1,02	1,51	116,00	-0,68	.50
Zeit_q	-2,29	1,51	116,00	-1,52	.13
Alter	-0,04	0,03	55,00	-1,33	.19
Geschlecht	0,97	0,42	55,00	2,31	.03*
Bildungsjahre	0,05	0,09	55,00	0,54	.59
gFC_30/43/23	0,21	4,80	55,00	0,04	.97
gFC_30/43/23*Zeit_l	2,48	3,23	116,00	0,77	.44
gFC_30/43/23*Zeit_q	4,68	3,23	116,00	1,45	.15

Tabelle 8: Ergebnisse der hierarchischen Mehrebenenanalyse der Aufgabe Zahlenspanne rückwärts über alle drei Messzeitpunkte, aufgenommene ROI: 30/43/23.

Prädiktorvariable	B	SE	df	t-Wert	p
Intercept	5,29	3,71	55,00	1,43	.16
Zeit_l	1,69	1,68	116,00	1,01	.32
Zeit_q	1,62	1,68	116,00	0,97	.34
Alter	-0,04	0,03	55,00	-1,25	.22
Geschlecht	0,98	0,41	55,00	2,41	.02*
Bildungsjahre	0,06	0,09	55,00	0,68	.50
gFC_-36/44/20	5,25	5,36	55,00	0,98	.33
gFC_-36/44/20*Zeit_l	-3,43	3,67	116,00	-0,93	.35
gFC_-36/44/20*Zeit_q	-3,81	3,67	116,00	-1,04	.30

Tabelle 9: Ergebnisse der hierarchischen Mehrebenenanalyse der Aufgabe Zahlenspanne rückwärts über alle drei Messzeitpunkte, aufgenommene ROI: -36/44/20.

Prädiktorvariable	B	SE	df	t-Wert	p
Intercept	5,88	3,74	55,00	1,57	.12
Zeit_l	2,32	1,49	116,00	1,56	.12
Zeit_q	1,36	1,49	116,00	0,91	.36
Alter	-0,03	0,03	55,00	-1,06	.30
Geschlecht	0,99	0,41	55,00	2,41	.02*
Bildungsjahre	0,05	0,09	55,00	0,54	.59
gFC_-44/18/22	3,69	4,81	55,00	0,77	.45
gFC_-44/18/22*Zeit_l	-4,69	3,17	116,00	-1,48	.14
gFC_-44/18/22*Zeit_q	-3,15	3,17	116,00	-1,00	.32

Tabelle 10: Ergebnisse der hierarchischen Mehrebenenanalyse der Aufgabe Zahlenspanne rückwärts über alle drei Messzeitpunkte, aufgenommene ROI: -44/18/22.

3.4. Transfergruppen

Im nachfolgenden Abschnitt wird der Einfluss des kognitiven Trainings auf die Testleistungsentwicklung getrennt für Probanden mit erfolgreichem Transfer (T+) und nicht-erfolgreichem Transfer (T-) betrachtet. Eine genaue Erläuterung der Berechnung der Gruppenzugehörigkeit findet sich in Abschnitt 2.6.

3.4.1. Kurzzeit-Transfer

Die Testleistungen zu Beginn (= Baseline) und direkt im Anschluss an das kognitive Training (= Posttest) sind in Tabelle 11 (auf S. 66) für beide Aufgaben dargestellt. Von insgesamt 60 Probanden in der Interventionsgruppe zeigten in der Aufgabe „Zahlenspanne rückwärts“ 25 Probanden einen erfolgreichen Kurzzeit-Transfer, in der Aufgabe „visuelle Gedächtnisspanne rückwärts“ waren es 20.

3.4.1.1. Visuelle Blockspanne rückwärts

Ein Test der Innersubjekteffekte ergab eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Zeit und den Gruppen ($F(2, 76) = 35{,}45$, $p < .001$, partielles $\eta^2 = .48$).
Der Haupteffekt der Zeit zeigte für die Gruppe der erfolgreichen Transferierern eine hoch signifikante Verbesserung der Testleistung ($F(1, 19) = 36{,}3$, $p < .001$), was nicht überraschend ist, da die Gruppe erst anhand ihrer Verbesserung gebildet wurde. Die Subgruppe ohne erfolgreiche Transferleistung wies eine hochsignifikante Leistungsverschlechterung auf ($F(1, 39) = 36{,}24$, $p < .001$). In der passiven Kontrollgruppe gab es erwartungsgemäß keinen Effekt der Zeit ($F(1, 18) = 2{,}89$, $p = .11$).

3.4.1.2. Zahlenspanne rückwärts

Auch bei dieser Aufgabe gab es eine signifikante Interaktion zwischen dem kognitiven Training und den Subgruppen ($F(2, 76) = 38{,}89$, $p < .001$, partielles $\eta^2 = .506$). Ein Test der Innersubjektfaktoren ergab, dass die Subgruppe der Transferierenden eine signifikante Leistungsverbesserung zeigten ($F(1,24) = 90{,}36$, $p < .001$, partielles $\eta^2 = .79$). Die nicht-transferierenden Probanden verschlechterten sich erneut hoch signifikant in ihrer Leistung ($F(1,34) = 19{,}50$, $p < .001$, partielles $\eta^2 = .36$), die Kontrollgruppe verschlechterte sich ebenfalls signifikant ($F(1, 18) = 4{,}68$, $p = .04$, partielles $\eta^2 = .21$).

Kurzzeit-Transfer: Deskriptive Daten der Interventions- und Kontrollgruppe

	Zahlenspanne rückwärts			Visuelle Gedächtnisspanne rückwärts		
	T+	T-	KG	T+	T-	KG
n	25	35	19	20	40	19
Pretest	5,72 ± 1,76	6,82 ± 1,52	6,94 ± 1,61	6,40 ± 1,81	7,67 ± 1,16	7,47 ± 1,38
Posttest	7,28 ± 1,67	6,11 ± 1,69	6,21 ± 1,90	8,00 ± 1,25	6,82 ± 1,12	8,00 ± 1,37
p[a]	<.001**	<.001**	.04*	<.001**	<.001**	.11

Tabelle 11: Kurzzeit-Transfer: Deskriptive Daten der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt Pretest und Posttest. Die Testleistungen sind angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung; T+ = transferierende Probanden; T- = nicht-transferierende Probanden; KG = Kontrollgruppe; [a]mixed ANOVA.

3.4.2. Langzeit-Transfer

In Tabelle 12 (auf S. 69) sind die gemittelten Testleistungen zum Zeitpunkt Pretest, Posttest sowie nach der zwölfwöchigen Pause (= Follow-up) dargestellt, in Abbildung 12 (auf S. 69) sind die Verteilungen der Probanden mit erfolgreichem Kurz- und Langzeittransfer für die beiden Aufgaben nochmal grafisch aufgearbeitet.

3.4.2.1. Visuelle Blockspanne rückwärts

In der Aufgabe „visuelle Gedächtnisspanne rückwärts“ konnte zur Follow-up-Messung bei 11 Probanden ein erfolgreicher Langzeittransfer festgestellt werden.

Eine für jede Gruppe getrennte Betrachtung des Haupteffektes brachte in einer gemischten ANOVA folgende Ergebnisse: Bei angenommener Sphärizität zeigte sich im Test der Innersubjekteffekte eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Zeit und den Gruppen ($F(4, 152) = 8{,}77$, $p < .001$, partielles $\eta^2 = .188$). Eine Analyse der Haupteffekte der Zwischensubjektfaktoren ergab, dass sich die

Gruppen erst ab dem Zeitpunkt Posttest signifikant voneinander unterschieden (p = .01), d.h. dass es zu Beginn des Trainings keine Unterschiede zwischen den Gruppen gab.

Gemäß Tukey-HSD post-hoc Mehrfachvergleichen unterschieden sich die Gruppen nach dem Training wie folgt:

a. Zum Zeitpunkt Posttest:

Gruppenvergleich	Mittlere Differenz	Signifikanz (p)
T- vs. T+	-0,96	.07
T- vs. KG	-0,96	.02
T+ vs. KG	0,00	1.00

b. Zum Zeitpunkt Follow-up:

Gruppenvergleich	Mittlere Differenz	Signifikanz (p)
T- vs. T+	-1,77	.001
T- vs. KG	-0,88	.05
T+ vs. KG	0,88	.21

Eine Analyse des Haupteffektes des Innersubjektfaktors ergab zudem einen signifikanten Effekt der Zeit auf die Testwerte der Transfer-positiven Gruppe (Greenhouse-Geisser-Korrektur F(1,31, 13,1) = 29,0, p < .001, partielles η^2 = .74). Eine Test der Innersubjektkontraste bestätigte den Einfluss der Zeit im Sinne eines linearen Terms F(1, 10) = 37,25, p <.001, partielles η^2 = .79). Paarweise Vergleiche innerhalb dieser Gruppe zeigten signifikante Veränderungen vor allem zwischen Zeitpunkt Baseline und Posttest, was zu erwarten war, da hier das kognitive Training stattfand. Zwischen Posttest und Follow-up findet formal keine signifikante Verbesserung statt, dies ist aber auch nicht nötig, da auch eine stabile Leistung zwischen den beiden Zeitpunkten als positiver Transfer gilt (vgl. Kapitel 2.6.).

Vergleich der Zeitpunkte	Mittlere Differenz	Signifikanz (p)
Baseline - Posttest	-1,36	< .001
Posttest – Follow-up	-0,72	.110
Baseline – Follow-up	-2,09	< .001

Die Gruppe der Probanden ohne Transfer und die Kontrollgruppe zeigten keine signifikante Leistungsveränderung über die Zeit (T-: Sphärizität angenommen: F(2, 96) = 2,41, p = .10; KG: Sphärizität angenommen: F(2, 36) = 1,71, p = .20).

3.4.2.2. Zahlenspanne rückwärts

Leider kann der Langzeittransfer in der Aufgabe Zahlenspanne rückwärts statistisch nicht weiter untersucht werden, da dieser nur bei 4 Probanden erfolgte. Diese Gruppengröße reicht nicht aus, um statistisch valide Aussagen treffen zu können. Aus diesem Grund wird im weiteren Verlauf auch keine logistische Regression für diese Subgruppe berechnet.

Langzeit-Transfer: Deskriptive Daten der Interventions- und Kontrollgruppe

	Zahlenspanne rückwärts			Visuelle Gedächtnisspanne rückwärts		
	T+	T-	KG	T+	T-	KG
n	4	56	19	11	49	19
Pretest	6,50 ± 2,64	6,35 ± 1,65	6,94 ± 1,61	6,63 ± 1,02	7,38 ± 1,59	7,47 ± 1,38
Posttest	7,75 ± 2,36	6,51 ± 1,71	6,21 ± 1,90	8,00 ± 1,18	7,04 ± 1,25	8,00 ± 1,37
Follow-up	9,00 ± 2,44	6,37 ± 1,56	6,63 ± 1,06	8,72 ± 1,42	6,95 ± 1,38	7,84 ± 1,34
p[a]	-	.65	.17	<.001**	.10	.20

Tabelle 12: Langzeit-Transfer: Deskriptive Daten der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt Pretest, Posttest und Follow-up. Die Testleistungen sind angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung; T+ = transferierende Probanden; T- = nicht-transferierende Probanden; KG = Kontrollgruppe; [a] mixed ANOVA.

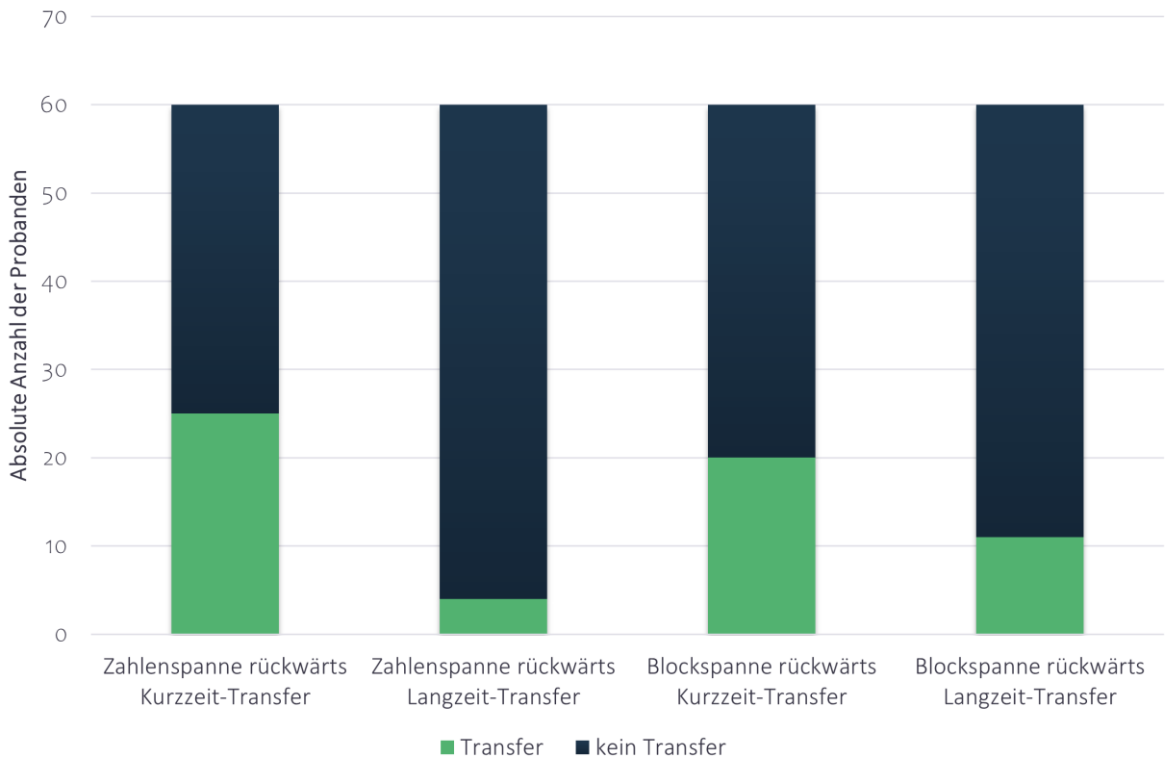

Abbildung 12: Absolute Anzahl der Probanden mit erfolgreichem Kurz- und Langzeittransfer, dargestellt für beide Aufgaben.

3.5. Prädiktoren für erfolgreichen Transfer

Im folgenden Abschnitt wird untersucht, ob die Determinanten Alter, Geschlecht, Bildungsjahre, Ausgangsleistung und die globale funktionelle Konnektivität der vier verschiedenen Gehirnregionen geeignet sein könnten, erfolgreiche Kurz- bzw. Langzeittransferleistung in den Aufgaben visuelle Blockspanne rückwärts und Zahlenreihe rückwärts zu prädizieren. Mittels einer logistischen Regressionsanalyse können hierzu Wahrscheinlichkeitsaussagen getroffen werden. Bei der Covariate Zentrum wurde ein etwaiger störender Einfluss untersucht.

3.5.1. Blockspanne rückwärts: Kurzzeittransfer

3.5.1.1. ROI 37/33/32

Eine logistische Regressionsanalyse konnte zeigen, dass sowohl das Modell als Ganzes ($\chi^2(6) = 17{,}93$, $p = .006$) als auch die Ausgangsleistung ($p = .02$) für die Prädiktion von Transfererfolg nach kognitivem Training signifikant waren. Probanden, die zu Beginn einen Punkt mehr in ihrer Ausgangsleistung erzielten, hatten eine um 54,2 % niedrigere relative Wahrscheinlichkeit auf erfolgreichen Transfer.
Da das Konfidenzintervalle der gFC der ROI 37/33/32 die 1 schnitt, konnte ihr Einfluss mit $p = .07$ nur als Tendenz gewertet werden.
35,9 % der Streuung werden durch die aufgenommenen Variablen erklärt, was nach Cohen (1992) einem mittleren Effekt entspricht.

Modell:	χ^2	df	R^2	p
	17,93	6	0,36	.006**

	B	SE	Wald (df)	Odds-Ratio (ExpB)	KI für ExpB (95%)	p
Alter	-0,04	0,05	,75(1)	0,96	0,87/1,06	.39
Bildungsjahre	0,13	0,17	,56(1)	1,14	0,81/1,59	.46
Geschlecht	-0,78	0,77	1,03(1)	0,46	0,10/2,06	.31
Baseline	-0,78	0,33	5,52(1)	0,46	0,24/0,88	.02*
Zentrum	0,84	0,68	1,53(1)	2,32	0,61/8,77	.22
FC 37/33/32	19,11	10,57	3,27(1)	199409646,80	$0{,}20/1{,}967 \times 10^{17}$	.07.
Konstante	-4,09	7,18	0,33	0,02		.57

Tabelle 13: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Kurzzeittransfers in der Aufgabe BSR, aufgenommene ROI: 37/33/32.

3.5.1.2. ROI 30/43/23

Auch in diesem signifikanten Modell ($\chi^2(6) = 15{,}49$, $p = .02$) war eine niedrige Ausgangsleistung ein geeigneter Prädiktor für den Transfererfolg nach dem Training. Lag der Ausgangswert um einen Punkt höher, sank die Wahrscheinlichkeit im Anschluss in der Gruppe mit positivem Transfer zu landen um 51.9 %. Alle weiteren Variablen blieben ohne signifikanten Einfluss. Die aufgeklärte Varianz beträgt 31,6 %, was einem mittleren Effekt entspricht.

Modell:	χ2	df	R^2	p
	15,49	6	0,32	.02*

	B	SE	Wald (df)	Odds-Ratio (ExpB)	KI für ExpB (95%)	p
Alter	-0,04	0,05	0,71(1)	0,96	0,86/1,06	.40
Bildungsjahre	0,09	0,17	0,27(1)	1,09	0,79/1,51	.61
Geschlecht	-0,47	0,74	0,42(1)	0,62	0,15/2,63	.52
Baseline	-0,73	0,30	5,81(1)	0,48	0,27/0,87	.02*
Zentrum	0,52	0,68	0,58(1)	1,68	0,44/6,39	.45
FC 30/43/23	9,25	8,55	1,17(1)	10373,16	$0{,}001/1969 \times 10^{11}$	.28
Konstante	1,22	6,36	0,04(1)	3,39		.85

Tabelle 14: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Kurzzeittransfers in der Aufgabe BSR, aufgenommene ROI: 30/43/23.

3.5.2. Blockspanne rückwärts: Langzeittransfer

3.5.2.1. ROI 37/33/23

Das Regressionsmodell war mit $\chi^2(6) = 12{,}4$, $p = .05$ signifikant. Probanden, die eine hohe globale funktionelle Konnektivität der ROI 37/33/32 hatten, zeigten eine signifikant ($p = .04$) höhere relative Wahrscheinlichkeit für erfolgreichen Langzeittransfer als Probanden mit einer geringen Konnektivität. Damit ist diese ROI nicht nur ein geeigneter Prädiktor für den Kurzzeittransfer, sondern auch für den Langzeittransfer. Cohens f^2 beträgt 0,32, was einen mittleren Effekt indiziert.

Modell:	χ2	df	R^2	p
	12,4	6	0,3	.05*

	B	SE	Wald (df)	Odds-Ratio (ExpB)	KI für ExpB (95%)	p
Alter	-0,08	0,07	1,27(1)	0,93	0,81/1,06	.26
Bildungsjahre	0,18	0,19	0,89(1)	1,20	0,82/1,75	.35
Geschlecht	-1,58	1,00	2,50(1)	0,21	0,03/1,46	.11
Baseline	-0,06	0,25	,06(1)	0,94	0,58/1,53	.81
Zentrum	1,04	0,84	1,55(1)	2,84	0,55/14,63	.21
FC 37/33/32	25,96	12,34	4,42(1)	$1,873x10^{11}$	$5,83/6,02x10^{21}$	.04*
Konstante	-12,27	8,76	1,96(1)	0		.16

Tabelle 15: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Langzeittransfers in der Aufgabe BSR, aufgenommene ROI: 37/33/32.

3.5.2.2. ROI 30/43/23

Im Gegensatz zu der Analyse zum Kurzzeittransfererfolg konnte für den Langzeittransfererfolg in diesem Regressionsmodell ($\chi^2(6) = 12,71$, $p = .05$) ein signifikanter Einfluss ($p = .03$, $B = 23,64$) der ROI 30/43/23 identifiziert werden. Probanden mit einer hohen gFC hatten demnach eine höhere Wahrscheinlichkeit für positiven Transfer nach dem kognitiven Training als Probanden mit einer niedrigen gFC dieser Region.

Modell:	χ2	df	R^2	p
	12,71	6	0,31	.05*

	B	SE	Wald (df)	Odds-Ratio (ExpB)	KI für ExpB (95%)	p
Alter	-0,09	0,07	1,43(1)	0,92	0,80/1,06	.23
Bildungsjahre	0,22	0,21	1,08(1)	1,25	0,82/1,89	.30
Geschlecht	-1,06	0,97	1,19(1)	0,35	0,05/2,33	.28
Baseline	-0,26	0,24	1,19(1)	0,77	0,48/1,24	.29
Zentrum	0,52	0,82	0,40(1)	1,68	0,34/8,37	.53
FC 30/43/23	23,64	11,01	4,61(1)	$1,85x10^{10}$	$7,91/4,31x10^{19}$	.03*
Konstante	-9,07	7,57	1,43(1)	0		.23

Tabelle 16: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Langzeittransfers in der Aufgabe BSR, aufgenommene ROI: 30/43/23.

3.5.3. Zahlenreihe rückwärts: Kurzzeittransfer

Die vier logistischen Regressionsmodelle zur Prädiktion von kurzzeitigem Transfererfolg in der Zahlenreihe rückwärts waren allesamt signifikant. Während männliche Probanden eine um mindestens 3,5-fach gesteigerte relative Wahrscheinlichkeit für positiven Transfer nach dem Training hatten, minderte ein Punkt mehr in der Ausgangsleistung die Wahrscheinlichkeit hierfür um mindestens 50 %. Das Alter zeigte einen tendenziellen Einfluss auf den Kurzzeittransfererfolg. Je jünger der Proband war, desto höher war seine Wahrscheinlichkeit auf positiven Transfer in der Zahlenspanne rückwärts. Von den vier untersuchten ROIs zeigte keine einen signifikanten Einfluss.
Die durch die unabhängigen Variablen aufgeklärte Streuung von ca. 0,33 entspricht in allen Modellen einem mittleren Effekt.

Modell:	$\chi 2$	df	R^2	p
	17,52	6	0,34	.008**

	B	SE	Wald (df)	Odds-Ratio (ExpB)	KI für ExpB (95%)	p
Alter	-0,10	0,05	3,46(1)	0,91	0,82/1,01	.06.
Bildungsjahre	-0,02	0,15	0,17(1)	0,98	0,73/1,31	.90
Geschlecht	1,56	0,79	3,94(1)	4,77	1,02/22,25	.05*
Baseline	-0,74	0,24	9,80(1)	0,48	0,30/0,76	.002**
Zentrum	-0,82	0,65	1,57(1)	0,44	0,12/1,59	.21
FC 37/33/32	-12,73	10,29	1,53(1)	0,00	0/1684,12	.22
Konstante	18,09	8,19	4,89(1)	72118459,17		.03

Tabelle 17: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Kurzzeittransfers in der Aufgabe ZSR, aufgenommene ROI: 37/33/32.

Modell:	χ2	df	R^2	p
	16,19	6	0,32	.01**

	B	SE	Wald (df)	Odds-Ratio (ExpB)	KI für ExpB (95%)	p
Alter	-0,09	0,05	3,29(1)	0,91	0,82/1,01	.07.
Bildungsjahre	0,00	0,14	0,01(1)	1,00	0,76/1,33	.98
Geschlecht	1,30	0,75	3,06(1)	3,69	0,86/15,89	.08.
Baseline	-0,65	0,22	8,83(1)	0,52	0,34/0,80	.003**
Zentrum	-0,61	0,64	0,91(1)	0,54	0,15/1,91	.34
FC 30/43/23	-4,15	7,74	0,29(1)	0,02	0,00/60997,12	.59
Konstante	12,47	6,17	4,09	260521,99		.04

Tabelle 18: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Kurzzeittransfers in der Aufgabe ZSR, aufgenommene ROI: 30/43/23.

Modell:	χ2	df	R^2	p
	16,3	6	0,32	.01*

	B	SE	Wald (df)	Odds-Ratio (ExpB)	KI für ExpB (95%)	p
Alter	-0,09	0,05	2,98(1)	0,92	0,83/1,01	.08.
Bildungsjahre	0,02	0,14	0,02(1)	1,02	0,77/1,35	.89
Geschlecht	1,39	0,74	3,57(1)	4,02	0,95/16,96	.06.
Baseline	-0,67	0,22	9,16(1)	0,51	0,33/0,79	.002**
Zentrum	-0,72	0,64	1,29(1)	0,49	0,14/1,69	.49
FC -36/44/20	5,33	8,48	0,40(1)	205,81	0/3403790099	.53
Konstante	7,81	6,31	1,53(1)	2467,39		.22

Tabelle 19: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Kurzzeittransfers in der Aufgabe ZSR, aufgenommene ROI: -36/44/20.

Modell:	χ2	df	R^2	p
	17,24	6	0,34	.008**

	B	SE	Wald (df)	Odds-Ratio (ExpB)	KI für ExpB (95%)	p
Alter	-0,08	0,05	2,09(1)	0,93	0,83/1,03	.15
Bildungsjahre	0,00	0,14	0,00(1)	1,00	0,76/1,32	.98
Geschlecht	1,52	0,77	3,91(1)	4,56	1,01/20,50	.05*
Baseline	-0,70	0,23	9,43(1)	0,50	0,32/0,78	.002**
Zentrum	-0,66	0,63	1,09(1)	0,52	0,15/1,79	.30
FC -44/18/22	8,95	7,80	1,32(1)	7692,84	$0,002/3,38x10^{10}$	.25
Konstante	5,54	6,27	0,78(1)	254,38		.38

Tabelle 20: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Kurzzeittransfers in der Aufgabe ZSR, aufgenommene ROI: -44/18/22.

4. Diskussion

Primäres Ziel in diesem hypothesengeleiteten Subprojekt der AgeGain-Studie war es, nach Durchführung eines vierwöchigen multimodalen kognitiven Trainings Transfereffekte in das visuelle und verbale Arbeitsgedächtnis bei älteren Menschen zu untersuchen und dabei einen möglichen Zusammenhang mit der globalen rs-FC mehrerer a priori definierter Regionen des dorsolateralen präfrontalen Cortex herzustellen. Die Arbeitshypothese basierte auf der Feststellung vergangener Studien, die zeigen konnten, dass ein verändertes Aktivierungsmuster des dlPFC mitverantwortlich für eine Abnahme der Arbeitsgedächtnisleistung bei älteren Menschen ist. Es gibt zahlreiche Belege dafür, dass der dlPFC in Arbeitsgedächtnisprozesse involviert, und dass eine hohe FC des dlPFC mit einer gesteigerten AG-Leistung assoziiert ist. Um der Fragestellung nachzukommen, wurden funktionelle rs-fMRT-Aufnahmen erstellt und anschließend analysiert, ob eine hohe funktionelle Ruhekonnektivität einer anterior-ventralen und einer posterior-dorsalen Subregion des dlPFC eine (langandauernden) Transferleistung des visuell-räumlichen und verbalen AG prädiziert.
Die nachfolgende Diskussion der Ergebnisse orientiert sich an den zu Anfang formulierten Arbeitshypothesen.

Hat das kognitive Training zu einer Verbesserung in untrainierten Arbeitsgedächtnisaufgaben geführt?

Das kognitive Training hat sich entgegen der Erwartungen sehr heterogen auf die untrainierten Aufgaben ausgewirkt. Während es in der Zahlenspanne rückwärts vom Zeitpunkt des Pretests zum Posttest zu einer signifikanten linearen Leistungsverbesserung gekommen ist, kam es in der visuellen Blockspanne rückwärts bedauernswerterweise nicht zu einer messbaren Leistungsverbesserung. Eine Erklärung für diese Diskrepanz könnte das Design des computerbasierten Trainings sein. Entgegen der Schlussfolgerung von Lampit et al. (2014b), Multimodalität des Trainings würde sich nicht auf die Trainingserfolge einzelner Bereiche auswirken, unterstützen die hier vorliegenden Ergebnisse die Theorie von Bastian et al. (2013a), wonach die einzelnen Domänen zugunsten der breiten Fächerung des Trainings leiden. Hinsichtlich der motivationalen Eigenschaften könnte es während des kognitiven Trainings störend gewesen sein, dass die leistungsschwachen Probanden mit den leistungsstarken Probanden in einem Raum trainiert haben. Durch Vergleiche untereinander führt das bei den schwächeren Probanden zur Demotivation, wodurch die Konzentrationsfähigkeit negativ beeinflusst wird. Auch hinsichtlich dieses Punktes könnte eine Bildung von homogenen (dh. leistungsäquivalenten) Gruppen weitere Erkenntnisse liefern.

Das Ansprechen der Zahlenspanne rückwärts auf das Training könnte dadurch begründet sein, dass die Aufgabe besonders anspruchsvoll ist (was sich daran zeigt, dass die Probanden in der IG im Schnitt einen Punkt weniger als bei der BSR erzielten), wodurch sich ein größeres Verbesserungspotenzial nach einem kognitiven Training ergibt. Auch Gajewski und Falkenstein (2018) fanden in der Auswertung eines multimodalen computergestützten Trainings einzig eine Verbesserung in der ZSR, nicht aber in allen anderen abgefragten Aufgaben. Sogar bei Patienten mit MCI und in frühen Stadien der Alzheimer-Erkrankung scheint die ZSR noch gut auf ein multimodales Computertraining anzusprechen, was die Theorie unterstützt, dass besonders das verbale AG von den adaptiven Prozessen des Trainings profitiert (Nousia et al. 2018; Park und Park 2018). Angemerkt werden sollte, dass sich die Kontrollgruppe in der ZSR zum Posttrainingszeitpunkt vermutlich wegen einer mangelnden Motivation verschlechterte, wodurch sich die statistische Auswertung zugunsten der IG verschoben haben könnte.
Ein weiterer Grund, warum die IG nur spärlich auf das kognitive Training angesprochen hat, könnte darin gelegen haben, dass nur wenige Übungen des kognitiven Trainings einem adaptiven Design folgten. Vergleichende Studien fanden heraus, dass Probanden stärker von einem kognitiven Training profitieren, wenn die Schwierigkeitslevel an die individuelle Leistung angepasst sind, sodass es immer zu einem gesunden Ungleichgewicht zwischen Leistung und Anforderung kommt (Simon et al. 2018). Sind die Anforderungen zu niedrig, ist der resultierende Anpassungsreiz zu schwach, um Neuroplastizität anzustoßen. Ist er zu hoch, verhindern vermutlich motivationale Aspekte ein effektives Training. Hinzu kommt, dass die neuropsychologische Testung mehrere Stunden beanspruchte, und die beiden untersuchten Aufgaben ca. in der Mitte der Testung erhoben wurden. Zu diesem Zeitpunkt mussten die Probanden bereits viele Aufgaben bewältigen, sodass die Konzentration und damit auch die Sensitivität der Testung möglicherweise bereits reduziert war. Dafür spricht auch, dass die in der zuerst erhobenen und sehr anspruchsvollen ZSR noch eine Leistungssteigerung messbar war, in der darauffolgenden BSR aber nicht mehr. Zusammenfassend kann man sagen, dass die beiden Arbeitsgedächtnisaufgaben zwar für neuropsychologische Testungen geeignet, jedoch trotz der belegten Wirksamkeit des kognitiven Trainings nicht sehr empfindlich hierfür waren.

Ist eine Transferleistung des AG auch im Alter noch möglich und wenn ja, kann diese auch über längere Zeit aufrechterhalten werden? Welchen Einfluss nimmt das Alter?

Die Ergebnisse bestätigen die eingangs formulierte Arbeitshypothese, dass eine erfolgreiche Transferleistung zu nicht-trainierten Aufgaben auch im Alter noch möglich ist und liefern damit weitere Hinweise für die Evidenz, dass trainingsinduzierte Neuroplastizität bis ins hohe Alter erhalten bleibt. In

das visuell-räumliche AG zeigten 33 % der Probanden aus der IG positiven Kurzzeittransfer, in das verbale AG sogar 42 %. Die Auswertungen unterstützen sogar die relativ dünne Evidenzlage für positiven Langzeittransfer im Alter, auch wenn hier der Anteil an erfolgreichen Probanden sehr niedrig ist und es Unterschiede zwischen den AG-Modalitäten gibt (visuelles AG 18 %, verbales AG 7 %). Beispielsweise fanden Buschkuehl et al. (2008) in einer sehr lebenszeitalten (>80-jährigen) Gruppe nach einem 3-monatigen AG-Training einen Kurzzeittransfer zur visuellen Blockspanne. Langzeittransfereffekte blieben allerdings aus. Auch in der hier vorliegenden Studie halbierte sich die Gruppe der positiven Langzeittransferierern von 20 auf 11 Probanden. Dies legt den Schluss nahe, dass das alternde Gehirn ein gewisses Maß an Trainingseinheiten nach dem Posttest-Zeitpunkt braucht, um die Plastizität aufrecht zu erhalten (Buschkuehl et al. 2008; Mahncke et al. 2006a). Ebenfalls wurden in der Studie Transfereffekte zur Zahlenspanne rückwärts untersucht, allerdings bleiben Transfereffekte hier sowohl zum Zeitpunkt Posttest als auch zum Follow-up aus. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass verbale Fähigkeiten, wie zum Beispiel das innere Nachsprechen, automatisierte Prozesse sind, die sehr früh erlernt werden und daher langfristig besonders schwer zu beeinflussen sind. Die hier vorliegenden Ergebnisse würden diese Annahme unterstützen, da die Gruppe der Langzeittransferierer mit n = 4 so klein war, dass eine weitere Auswertung nicht möglich war. Anders als in dieser Studie wurden in der hier vorliegenden Arbeit jedoch Kurzzeittransfereffekte in das verbale AG ausgemacht. Dies könnte daran liegen, dass das durchschnittliche Probandenalter in der Studie von Buschkuehl et al. (2008) bei 80 Jahren lag, während es hier 69 Jahren waren. In den Analysen stellt sich das Alter als negativ korreliert mit positivem Kurzzeittransfer in der verbalen Domäne ($p = .06 - .15$), nicht aber in der visuell-räumlichen Domäne heraus. Dies geht einher mit bisherigen Erkenntnissen, dass in der verbalen Domäne besonders das Arbeitsgedächtnis von Alterungsprozessen betroffen ist (Bopp und Verhaeghen 2005). Auch Muangpaisan et al. (2010) beschrieben Antikorrelationen zwischen der ZSR-Leistung und dem Alter. Dass prinzipiell ein Langzeittransfer in das verbale AG möglich ist, zeigt eine Studie von Zinke et al. (2014), in der die trainierte Aufgabe und die Transferaufgabe allerdings sehr viel ähnlicher waren als hier.

Hinsichtlich der visuell-räumlichen AG-Modalität können im Gegensatz zu Zinke et al. (2014) keine Auswirkungen des Alters auf den Transfererfolg festgestellt werden. Dies steht im Einklang mit einer Studie von Li et al. (2008), wonach die Höhe der Transfereffekte nach AG-Training im Vergleich zwischen alten und jungen Probanden nicht vom Alter abhängig waren.

Zu bedenken ist, dass für die Zahlenspanne rückwärts einige externe Störfaktoren möglich sind, die mit ausschlaggebend für das niedrige Kollektiv der erfolgreichen Transferierer sein könnte. Für die Zahlenspanne rückwärts ist (im Vergleich mit der BSR) ein etwas höheres Maß an Konzentration nötig, sodass die Durchführung der Aufgabe gegen Mitte der dreistündigen Testung durch eine abnehmende

Konzentration schlechter ausgefallen sein könnte als unter Optimalbedingungen. Selbst wenn die Zahlenreihe vom Untersucher auch nur ein wenig zu schnell vorgelesen wird, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, da bereits ± 1 Punkt in dieser Aufgabe ausschlaggebend für den statistischen Transfererfolg ist.

Ein weiterer Grund für die recht niedrige Anzahl an Probanden mit erfolgreichem Langzeittransfer könnte in der a priori formulierten Definition von positivem Langzeittransfer gelegen haben. Positiver Transfer wurde in dieser Studie so definiert, dass er für die Posttest-Leistung über dem Mittelwert der Kontrollgruppe liegen muss und zum Follow-up-Zeitpunkt mindestens dem Mittelwert der KG entsprechen muss, um Testwiederholungseffekte auszuschließen. Manchmal tauchen jedoch auch Langzeittransfereffekte auf, obwohl vorher kein Kurzzeittransfer vorlag (s.g. „Sleeper-Effekt"), was bedeutet, dass Probanden zum Posttest-Zeitpunkt mit „0" kategorisiert wurden, zum Follow-up-Zeitpunkt eigentlich aber hätten mit „1" kategorisiert werden müssen. Auch diese Probanden sind in der statistischen Auswertung untergegangen, da der Langzeittransfer bislang gemeinhin als eine positive Kurzzeittransferleistung definiert ist, die über einen passiven Zeitraum stabil aufrechterhalten werden kann. Die Mechanismen für den Sleeper-Effekt sind bislang weitestgehend unbekannt, man geht aber davon aus, dass manche Fähigkeiten in ihrer Plastizität länger brauchen, um signifikante Ergebnisse zu erzielen (Borella et al. 2017a; Jaeggi et al. 2014). Auch andere Studien an älteren Menschen haben diese Effekte bereits nachgewiesen (Borella et al. 2017a; Borella et al. 2017b). Die teils sehr kleinen Stichprobengrößen haben dazu geführt, dass Informationen durch die Verwendung von intervallskalierten Tests verloren gingen, nur unzuverlässige Aussagen oder wie beim ZSR-Langzeittransfer gar keine Aussagen getroffen werden könnten. Um die statistische Power zu erhöhen, ist in künftigen Studien eine Anpassung der Stichprobengröße bzw. eine angepasste Definition von erfolgreichem Transfer notwendig.

Auch bezüglich des Kurzzeittransfers bestehen methodische Störfaktoren. Das Vorhandensein einer Kontrollgruppe gilt als wichtiges Qualitätskriterium, um valide Aussagen über den Effekt des kognitiven Trainings möglich zu machen, und ist eine Stärke in der vorliegenden Studie. Allerdings variiert die Arbeitsgedächtnisleistung in einer Altersgruppe von 60-88 Jahre sehr. Beispielsweise lag die Spannweite in der BSR bei 0-10 Punkten und in der ZSR zwischen 3-10 Punkten. Für sehr leistungsschwache Probanden kann es daher bedeuten, dass sie zwar positiven Transfer zeigen, statistisch gesehen aber nicht in der Gruppe mit positivem Transfer landen, da sie es nicht geschafft haben, den Mittelwert der Kontrollgruppe zu übertreffen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass eine niedrige Baseline-Leistung in beiden Aufgaben signifikant für eine Leistungsverbesserung war, wäre es möglicherweise sinnvoll in Zukunft Gruppen zu paaren, die sich ungefähr in ihrer Leistung ähneln, damit die zu Anfang leistungsschwachen Probanden trotz erfolgreichem Transfer nicht in den Tabellen untergehen.

Zusammenfassend kann man sagen, das die hier vorliegenden Ergebnisse bisherigen Studien unterstützen, die besagen, dass die Aufrechterhaltung von Transfereffekten im Alter zwar limitiert, aber dennoch möglich ist (Heinzel et al. 2016; Heinzel et al. 2017; Schmiedek et al. 2010; Wolf et al. 2014).

Welche weiteren demografischen Einflussfaktoren (neben dem Alter) gibt es für eine Leistungsverbesserung bzw. für eine erfolgreiche Transferleistung des AG nach kognitivem Training?

Die vorliegende Studie ist zu dem Ergebnis gekommen, dass in beiden AG-Modalitäten geschlechtsspezifische Unterschiede in der Leistungsentwicklung bestehen. Männer zeigten eine signifikant stärkere Leistungsverbesserung in beiden kognitiven Domänen, zudem war das männliche Geschlecht ein Prädiktor für erfolgreichen Kurzzeittransfer in der Zahlenspanne rückwärts. Daraus lässt sich schließen, dass Männer stärker von dem kognitiven Training profitiert haben als Frauen. Die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit unterstützen damit eine Metaanalyse von Lynn und Irwing (2008), die aus ihren Ergebnissen eine generell höhere Arbeitsgedächtniskapazität bei Männern im Vergleich zu Frauen abgeleitet haben. Eine Metaanalyse von Blume et al. (2010) konnte passend dazu zeigen, dass Männer eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, Trainingsgewinne aufrecht zu erhalten.
Hinsichtlich der AG-Modalitäten gehen einige Studien von einer identischen AG-Struktur bei den Geschlechtern aus, andere Studien legen wiederum den Schluss nahe, dass Männer über eine bessere visuell-räumliche Komponente und Frauen über eine bessere verbale Komponente verfügen (Parsons et al. 2005; Robert und Savoie 2006). Leistungsvergleiche in den Aufgaben, die auch hier verwendet wurden, belegen ein besseres Abschneiden der Männer in der Blockspanne rückwärts, aber nicht in der Zahlenspanne rückwärts (Piccardi et al. 2019; Orsini et al. 2004).
Bei der Auswertung des Geschlechtereinflusses auf die positive Transferleistung wurde nur bei der verbalen AG-Aufgabe ein signifikanter Einfluss des männlichen Geschlechts gefunden. Unter Berücksichtigung der Annahme, dass Männer in der verbalen Domäne Schwächen im Vergleich zu Frauen haben, könnte der Trainingsreiz des kognitiven Trainings dazu geführt haben, dass sich die adaptiven Vorgänge (bei einer guten Integrität des dlPFC) stärker in den defizitären Bereichen manifestieren. Untersuchungen zur hämodynamischen Aktivierung des präfrontalen Cortex während einer verbalen AG-Aufgaben unterstützen die These, dass Männer hier Defizite haben, da sie bei gleicher AG-Leistung als Ausdruck einer ineffizienteren Netzwerknutzung höhere Amplituden erreichen als Frauen (Li et al. 2010). Trainingsinduzierte Adaptationsprozesse könnten über eine Minimierung der kognitiven Kosten zu einem stärkeren Verbesserungspotenzial geführt haben, die sich in einer höheren Leistungsverbesserung niederschlagen als es bei den Frauen der Fall war. Sollten sich die

geschlechtsspezifischen Unterschiede bzgl. des Ansprechens auf ein kognitives Training in Zukunft weiter bestätigen, dürften die Interventionsgruppen nicht wie bislang als homogene Gruppe behandelt werden.

Die Evidenzlage zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in neuropsychologischen Untersuchungen führt zu der Frage, welche anatomischen und funktionellen zerebralen Unterschiede es gibt, die womöglich bei der Messung der rs-FC im fMRT relevant werden und damit zu Fehlinterpretationen führen können. So ist belegt, dass es nicht nur geschlechtsspezifische BOLD-Reaktionen, wie oben bereits beschrieben, gibt, sondern dass die BOLD-Reaktionen auch vom Hämatokritspiegel abhängen, die bei Männern in der Regel höher sind als bei Frauen (Levin et al. 2001). Aus diesem Grund ist die Aufnahme der Geschlechtsvariable in die Regressionsrechnungen nicht nur von demografischem Interesse, sondern hilft auch den Einfluss der gFC auf die Testleistung nach Kontrolle für den Einfluss des Geschlechts zu interpretieren. Gegen die Beeinflussung der Ergebnisse durch messmethodische Aspekte spricht die Tatsache, dass die Einwirkung des männlichen Geschlechts auf die Transferleistung in der BSR nicht signifikant war.

Bei der Interpretation der gefundenen Resultate sollte die Tatsache nicht außer Acht gelassen werden, dass a) die Stichprobenzahl der männlichen Probanden unter den Transferierern zu klein war, um geschlechtsspezifische Differenzen valide ausmachen zu können (für den Kurzzeittransfer n = 5, für den Langzeittransfer n = 2) und b) der generell sehr hohe IQ der Stichprobe. Da ein hoher IQ maßgeblich die AG-Leistung beeinflusst, erschweren hohe Intelligenzquotienten die Detektion von geschlechtsspezifischen Einflüssen (Lynn und Irwing 2008). Solche demografischen Einflüsse werden offensichtlicher, wenn man sie in Gruppen von niedriger oder gemischter Intelligenz untersucht.

Einen weiteren methodischen Punkt betrifft die Tatsache, dass das Geschlechterverhältnis mit $\frac{3}{5}$ Frauen vs. $\frac{2}{5}$ Männer weder in der KG noch in der IG zum Zeitpunkt der vorzeitigen Stichprobenziehung ausgeglichen war. Zwischen den beiden Gruppen gab es allerdings keinen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung, sodass ein Gruppenvergleich möglich war. Ein Grund für die vermehrte Resonanz der Frauen auf die Studienausschreibung könnte das höhere Gesundheitsbewusstsein von Frauen und die damit verbundene höhere intrinsische Motivation, an einem kognitiven Training teilzunehmen, sein (Ellert et al. 2006).

Der Einfluss der Bildungsjahre auf die Leistungs- und Transferentwicklung blieb entgegen der anfangs gestellten Hypothese, dass eine hohe kognitive Reserve eher Aussichten auf neuronale Plastizität hat, statistisch ohne signifikanten Einfluss. Obwohl die Anzahl der Bildungsjahre oft als Maßstab für die kognitive Leistungsfähigkeit bzw. die kognitive Reserve im Alter herangezogen wird (Staff et al. 2004; Arenaza-Urquijo 2013), konnten Studien bislang keinen Einfluss der Bildungsjahre auf den

Transfererfolg in der Zahlenspanne rückwärts feststellen (Borella et al. 2017a). Die hier vorliegenden Ergebnisse stehen also mit der zuletzt genannten Studie in Einklang und liefern ergänzende Erkenntnisse für die visuelle Blockspanne rückwärts.

Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte in weiteren demografischen Merkmalen der Stichprobe liegen. Zum einen fand die Rekrutierung der alten Probanden in Rostock, einer Stadt in der ehemaligen DDR, statt, in der es aus politischen Gründen nicht für jedermann möglich war, ein Studium aufzunehmen. Daraus ergibt sich das Problem, dass die Anzahl der Bildungsjahre kein genaues Maß für die kognitive Reserve darstellt und auch nicht, wie heute üblich, untereinander vergleichbar ist oder zwingend mit der Höhe des IQs korreliert sein muss. Für die wenigen sehr alten Probanden in der Stichprobe kommt sogar noch die Einflussnahme der Kriegsjahre hinzu, in der keine kontinuierliche Ausbildung möglich war.

Zum anderen kann der nicht signifikante Einfluss der Bildungsjahre auch vom überdurchschnittlichen IQ der Stichprobe verzerrt werden, sofern man davon ausgeht, dass die Bildungsjahre positiv mit der Höhe des IQs korreliert sind. Ein hinsichtlich des IQs gemischteres Kollektiv hätte einen Einfluss der Bildungsjahre auf die Testleistungsentwicklung besser untersuchen können.

Der ungewöhnlich hohe IQ der Stichprobe, der im Mittel 1 SD über dem durchschnittlichen IQ der Normalbevölkerung lag, ist durch die Methodik der Probandenrekrutierung zu begründen. Das universitäre Setting führte dazu, dass sich besonders interessierte und motivierte Menschen auf die Studienausschreibung meldeten. Auch die Ausschreibung in regionalen Zeitungen und auf der Langen Nacht der Wissenschaften mag ein Grund dafür gewesen sein, dass sich vor allem Menschen mit akademischem Hintergrund und/oder einem Interesse an kognitiver Fitness gemeldet haben.

Der Versuch, Probanden über Flugblätter in verschiedenen Sportstätten oder Seniorentreffs zu rekrutieren, um diesem bereits bekannten Störfaktor in klinischen Studien entgegenzuwirken, wurde nicht gut angenommen.

Dabei muss außerdem noch beachtet werden, dass die externe Validität der Ergebnisse unter dem hohen IQ leiden könnte, da die funktionelle Ruhekonnektivität des frontoparietalen Netzwerkes eine Rolle in der Höhe des IQs spielt (vgl. Kapitel 1.4.3.). Der IQ in dieser klinischen Studie lag im arithmetischen Mittel bei 116 Punkten, sodass ein von vorneherein besser vernetztes frontoparietales Netzwerk für das gute Ansprechen der Transferierer und die exekutive Kontrolle der Transferaufgaben verantwortlich gewesen sein könnte. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass viele Studien eine hohe Korrelation zwischen der Arbeitsspeicherkapazität und dem allgemeinen Intelligenzfaktor (*g* nach Spearman (1904)) berechnet haben (Kyllonen und Christal 1990; Kyllonen 2002; Colom et al. 2005), kann auch hier der überdurchschnittliche IQ der Stichprobe ein Grund dafür sein, weshalb die Ergebnisse nicht extern valide sind. Ein hinsichtlich der Intelligenz heterogeneres Probandenkollektiv

könnte in Zukunft der Frage weiter nachgehen, ob die hier gemessenen Effekte auf die Gesellschaft übertragbar sind.

Hinsichtlich des Baseline-Effektes gibt es zwar divergierende, allerdings sehr interessante Aspekte hervorzuheben, da sie gleichermaßen in der BSR und der ZSR auftauchten:
Während (gemessen an der gesamten Interventionsgruppe) eine hohe Baselineleistung positiv prädiktiv für eine Leistungsverbesserung ist, ist in der Gruppe der Kurzzeittransferierer eine niedrige Baseline-Leistung positiv prädiktiv.
Dies erscheint zunächst nicht schlüssig, könnte aber wie folgt erklärt werden:
Die hohe Ausgangsleistung der leistungsstarken Probanden in der vollständigen IG war zu Beginn des kognitiven Trainings Ausdruck hoher kognitiver Ressourcen und einer hohen Motivationsbereitschaft (Jaeggi et al. 2014), wodurch sie eher die „kleineren" Trainingserfolge im Sinne einer Leistungsverbesserung, die per definitionem nicht für einen echten Transfer ausreichten, erklärten.
Schließt man die Probanden mit der „kleinen" Leistungssteigerung aus der Analyse aus und wertet nur die Gruppe mit den „großen" Transfererfolgen – also die Transferierer - aus, zeigt sich eine Korrelation mit einer niedrigen Baseline-Leistung, was in Einklang mit der Kompensationstheorie von Lövdén et al. (2010) steht. Die leistungsschwachen Probanden mit einer eher niedrigen Baseline-Leistung brachten scheinbar ein latentes Potenzial durch nicht ausgelastete AG-Kapazitäten mit, die, anders als bei den Probanden mit einer hohen Baseline-Leistung durch das kognitive Training besonders stark angeregt wurden. Die Aktivierung der Ressourcen durch das Training wurde durch das Ungleichgewicht zwischen der Nachfrage und dem Angebot angestoßen und manifestierte sich unmittelbar nach dem Training in erfolgreichem Kurzzeittransfer. Vermutlich spielen hierbei auch eine bessere Kontrolle der kognitiven Ressourcen, das leichtere Entwickeln von Lösungsstrategien oder das Vermögen, ihre Fähigkeiten besser an das Anforderungsniveau anzupassen, eine wichtige Rolle (Lövdén et al. 2010).
Eine weitere Theorie für den hier beobachteten Baseline-Effekt könnte in einem möglichen Deckeneffekt begründet sein. Der hohe IQ der Stichprobe und die universitäre Rekrutierungsstrategie weist auf ein kognitiv agiles Kollektiv hin, das wenig Verbesserungspotenzial in einem ohnehin leistungsstarken Arbeitsgedächtnis hat. Probanden, deren AG-Leistung zu Beginn bereits auf dem altersspezifisch höchsten Niveau lag, konnten nicht von dem Training profitieren, sodass hier ein Effekt ausblieb.
Für eine Langzeittransferleistung war der Baseline-Effekt nicht signifikant. Dies mag daran gelegen haben, dass für die Langzeitpotenzierung die neuroplastischen Marker wie eine gute Integrität des dlPFC als Hinweis auf ein gut vernetztes Netzwerk bedeutender sind als die demografischen Eigenschaften der Probanden oder deren Baseline-Leistung.

Geht eine hohe globale funktionelle Konnektivität des dlPFC mit einer Leistungsverbesserung oder gar mit einem erfolgreichen Transfer des AG einher?

Die Arbeitshypothese, dass eine hohe rs-FC des dorsolateralen Präfrontalcortex ein geeigneter Prädiktor für eine Transferleistung des Arbeitsgedächtnisses sein könnte, basierte auf der Annahme, dass diese eine gute Integrität des übergreifenden Exekutivnetzwerkes widerspiegelt, die als Voraussetzung für eine gute kognitive Leistung und Flexibilität gilt. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese und liefern damit erstmalig Hinweise für einen geeigneten funktionellen Prädiktor für eine Transferleistung im visuell-räumlichen AG. Es zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen der g-rsFC beider rechtshemisphärischen Seeds im dlPFC und dem Transfererfolg in der visuellen Blockspanne rückwärts, sowohl für den Kurzzeit- als auch für den Langzeittransfer. Dies unterstützt zum einen die Hypothese einer rechtshemisphärischen Verarbeitung der visuell-räumlichen Domäne. Zum anderen sind die Ergebnisse eine wertvolle Ergänzung zu den bisherigen Forschungsergebnissen, da diese zwar schon Korrelationen zwischen Aktivierungsmustern des dlPFC während einer visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben und deren Abschneiden ausmachen konnten, bislang aber noch keine Aussage über die Eignung als Transferprädiktor gemacht haben. Einen Vergleich zwischen jungen und alten Probanden lieferten Toepper et al. (2014): Hier zeigten ältere Probanden nicht nur eine geringere Aktivierung des dlPFC, sondern auch eine niedrigere FC. Innerhalb des älteren Kollektivs wiederum zeigten die leistungsstarken Probanden während der Aufgabe eine stärkere FC und eine stärkere Aktivierung des dlPFC als die leistungsschwachen. Auch in weiteren Arbeitsgedächtnisstudien konnten diese Effekte bei gesunden älteren Menschen nachgewiesen werden (Rypma und D'Esposito 2000; Heinzel et al. 2014). Die hier vorliegenden Ergebnisse bestätigen also nicht nur die bisherigen Erkenntnisse, sondern ergänzen sie auch dahingehend, dass die gFC des dlPFC sogar als ein primärer Prädiktor für eine AG-Transferleistung herangezogen werden kann. Eine hohe globale funktionelle Konnektivität des dlPFC scheint dafür zu sprechen, dass unterschiedliche Hirnregionen für die Bearbeitung von Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses effektiv integriert werden können. Ein kognitives Training kann somit Reize zur kortikalen Plastizität induzieren, wovon die visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisleistung profitiert. Eine zu Beginn des kognitiven Trainings hohe Ruhekonnektivität des dlPFC müsste demnach für ein mehr „jüngeres Gehirn“ sprechen, in dem neuronale Plastizität noch möglich ist, da sie Transfereffekte prädizieren kann, die sonst nur in jüngeren Lebensjahren eine hohe Evidenz genießen. Diese Theorie würde auch durch Studien unterstützt werden, die feststellten, dass ein kognitives Training zu einer erhöhten rs-FC des dlPFC bzw. des zentralen Exekutivnetzwerkes führt, was wiederum in besseren AG-Leistungen mündet. Eine Steigerung der rs-FC des dlPFC könnte dahingehend interpretiert werden, dass altersbedingten degenerativen Netzwerkveränderungen durch

das Training entgegengewirkt wird und sich die Netzwerkstruktur wieder einer mehr jugendlichen Struktur angleicht (Cao et al. 2016; Chapman et al. 2015). Ähnliche Resultate gibt es hinsichtlich der aufgabenbezogenen neuronalen Aktivierungsmuster: Aktivieren ältere Probanden ihr frontoparietales Netzwerk während einer AG-Aufgabe ähnlich wie junge Probanden – d.h. niedrige Aktivierung bei leichten Aufgaben und ein adäquater Aktivierungsanstieg bei schwereren Aufgaben - so prädizierte dies neuronale Plastizität nach einem kognitiven Training (Heinzel et al. 2014).

In Bezug auf Kurzzeittransfer in das verbale AG konnte entgegen der Arbeitshypothese kein signifikanter Einfluss der g-rsFC des dlPFC festgestellt werden. Auswirkungen auf den Langzeittransfer konnten wegen der niedrigen Probandenzahl gar nicht erst untersucht werden. Die Diskrepanz zur visuell-räumlichen Domäne könnte seitens der Methodik dadurch begründet werden, dass die Auswahl der bilateralen Seeds erstens nicht aus einer einzigen Studie stammten und zweitens nur einen sehr kleinen Teil des dlPFC repräsentieren und nicht den dlPFC als Ganzes. Um dieser Frage weiter nachzugehen, könnte bei der Auswertung der endgültigen Daten aus der „Age-Gain"-Studie eine explorative Datenanalyse ergänzt werden. Hinzu kommt der bereits erwähnte Aspekt, dass innerhalb der verbalen Domäne besonders das AG von degenerativen Prozessen betroffen ist, und daher auch mit dem Alter negativ korreliert ist (Bopp und Verhaeghen 2005). Zwar gibt es in der Literatur Belege dafür, dass vor allem ein Rückgang der aufgabenbezogenen FC in einem Netzwerk, in das auch der dlPFC involviert ist, für die altersbedingte schlechtere kognitive Leistungen im verbalen AG verantwortlich ist (Steffener et al. 2012). Allerdings schien hier unter allen möglichen funktionellen Verbindungen vor allem die zwischen dem DMN und dem Präfrontalen Cortex bedeutsam zu sein. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Antikorrelation des dlPFC und DMN ein neuronaler Marker für Benefits eines kognitiven Trainings sind, könnte dies anstelle der globalen FC ein weiterführender Ansatz für Untersuchungen zu Prädiktoren des verbalen AG-Transfers darstellen (Cao et al. 2016; Patel et al. 2013). Dass mehr eine veränderte Netzwerkstruktur als die Höhe der globalen rs-FC für den altersbedingten Rückgang verantwortlich ist, passt zur Hypothese der Dedifferenzierung im Alter von Park und Reuter-Lorenz (2009). Während Verbindungen zwischen Netzwerken weiter zunehmen, nehmen Verbindungen innerhalb eines Netzwerkes weiter ab, sodass Regionen, die bei jungen Menschen funktionell unabhängig sind, im Alter Verbindungen eingehen bzw. ihre Antikorrelation abnimmt (Ferreira et al. 2016). Das alternde Gehirn verliert damit seine funktionelle Diversität und Komplexität, sodass man die Frage stellen kann, ob in einigen anspruchsvollen Domänen - wie auch der Zahlenspanne rückwärts - mehr die funktionelle Segregation eine Rolle spielt als die Höhe der rs-FC (Ferreira und Busatto 2013). Weiterführende Studien könnten daher der Frage nachgehen, ob der Grad der Organisation des Exekutivnetzwerkes nicht wichtiger ist als ein „je mehr desto besser".

Anzumerken ist außerdem, dass die linkshemisphärischen ROIs aus der quantitativen Metaanalyse von Owen et al. (2005) aus einem gepoolten Datensatz aus verbalen und nonverbalen AG-Aufgaben stammten. Die Metaanalyse beinhaltete insgesamt 668 Foki aus 24 verschiedenen Arbeitsgedächtnisstudien, die allesamt verschiedene n-back Aufgaben (verbale als auch nonverbale) durchführten, die in ihrem Anforderungslevel zwischen n = 1 und n = 3 schwankten. Die Metaanalyse wurde dann in vier Gruppen aufgeteilt: In Gruppe 1 wurden die Aktivierungskoordinaten aller AG-Studien Stimulus- und Prozessunabhängig gemittelt, in Gruppe 2 nur die Koordinaten der verbalen AG-Aufgaben, in Gruppe 3 die der nonverbalen Überwachungsaufgaben und in Gruppe 4 die der nonverbalen Lokalisierungsaufgaben. Die in der hier vorliegenden Arbeit genutzten Koordinaten entstammen demnach der Gruppe 1, d.h. sie wurden robust über alle Studien hinweg aktiviert. Der Seed im dlPFC aus der rein verbalen AG-Stimuli aus Gruppe 2 befand sich in der Owen-Studie in der rechten Hemisphäre, und wurde hier nicht untersucht. In weiterführenden Arbeiten könnte daher die gFC dieser Region innerhalb des dlPFC (mit den Talairach-Koordinaten 42/32/30) weiter untersucht werden.

Bei der Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse zur Korrelation der rs-gFC des dlPFC mit den Arbeitsgedächtnisaufgaben muss natürlich auch die Messung der rs-FC kritisch betrachtet werden. Die funktionelle Konnektivität kann im MRT nur indirekt dadurch gemessen werden, dass neuronale Aktivität über eine neurovaskuläre Kopplung zu einem gesteigerten Blutfluss führt, der wiederum das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Blutsauerstoff verändert. Dieser neurovaskuläre Kopplungsprozess ist in alten Gehirnen von degenerativen, meist atherosklerotischen Veränderungen betroffen, sodass an einigen Stellen entweder ein zu niedriges BOLD-Signal durch eine verminderte Elastizität resultiert, oder durch kompensatorisch-poststenotische Gefäßdilatationen ein zu hohes BOLD-Signal entstehen kann (D'Esposito et al. 2003). Besonders der prefrontale Cortex ist von solchen Veränderungen betroffen, wie Lu et al. (2011) zeigen konnten. Eine mögliche Lösungsstrategie für dieses Problem könnte darin liegen, für die individuelle vaskuläre Reaktivität zu kontrollieren. Diese könnte entweder durch die Differenz des Ruhesignals zu einem aufgabenbezogenen Signal oder durch die Signaländerung bei einem Luftanhaltemanöver (durch hyperkapnische Vasodilatation) berechnet werden (Kannurpatti et al. 2011).
Auch ist bekannt, dass ältere Personen stärkere Kopfbewegungen im MRT zeigen als jüngere, die sich signifikant auf die Messung der rs-FC auswirken (van Dijk et al. 2012). Es wurde versucht, durch manuelle Vorselektion und standardisierte Präprozession die durch Bewegung entstandenen Verwacklungen weitestgehend auszugleichen. Des Weiteren bestehen durch unterschiedlich hohe Hämatokritspiegel

geschlechtsspezifische Störeinflüsse auf das BOLD-Signal, die bereits bei der Diskussion der Geschlechtsvariablen genauer besprochen wurden.
Ein weiterer Punkt betrifft die nicht zu vernachlässigenden Atrophie der grauen Substanz bei älteren Menschen und die damit verbundene Beeinflussung der funktionellen Konnektivität, wie Studien von Damoiseaux et al. (2012) oder Ferreira et al. (2016) gezeigt haben. Die Richtung der Beeinflussung kann dabei positiv als auch negativ sein (Kalpouzos et al. 2012). Die Aufnahme einer Variablen des Volumens der grauen Substanz in die Regressionsrechnungen hätte hier weitere Informationen liefern können. Da Raz et al. (2004) die besondere Verwundbarkeit des lateralen PFC in Bezug auf altersabhängige graue Substanzrückgänge betont, wäre dies eine Variable, die in weiterführenden Fragestellungen beantwortet werden könnte.

Gibt es Hinweise auf eine funktionelle Segregation des dlPFC, die sich in einer unterschiedlich starken Einflussnahme auf die Leistungsentwicklung der beiden AG-Modalitäten widerspiegelt?

In der Studie von Cieslik et al. (2013), der auch die Auswahl der rechtshemisphärischen ROIs zugrunde liegen, wird davon ausgegangen, dass die posteriore Subregion mit den MNI-Koordinaten 37/33/32 eher mit Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses und motorische Ausführung beschäftigt ist, während die anteriore Region mit den MNI-Koordinaten 30/43/23 mehr Assoziation zu Aufmerksamkeitsprozessen und motorischer Inhibition zeigte. Zu Beginn wurde daher hypothetisiert, dass die posteriore Subregion stärkeren Einfluss als die anteriore Subregion auf die Transfererfolge des Arbeitsgedächtnisses nehmen würde. Ob sich die von Cieslik et al. (2013) vorgeschlagene Separation nach funktionellen Modalitäten bewahrheitet, kann mit Hilfe der hier vorliegenden Ergebnisse nicht geklärt werden, da durch die nicht signifikanten Ergebnisse der Zahlenspanne rückwärts nur die Ergebnisse der visuellen Blockspanne rückwärts bleiben. Diese Aufgabe eignet sich für sich allein aber nicht für die Überprüfung auf eine Segregation des dlPFC nach funktionellen Gesichtspunkten, da für die Bewältigung der Blockspanne rückwärts im Gegensatz zur Zahlenspanne rückwärts eine motorische Aktion erforderlich ist, also der Theorie nach beide Subregionen des dlPFC mit einbezogen werden müssten. Als Erklärung für die signifikante Einflussnahme beider Subregionen auf den Transfererfolg in der visuell-räumlichen Blockspanne wird folgendes vorgeschlagen:
Der signifikante Einfluss der posterioren Subregion bei der Leistungsverbesserung als auch bei dem Kurz- und Langzeittransfer ist der Tatsache geschuldet, dass für die Integration der visuell-räumlichen Stimuli die Verbindung zum Sulcus intraparietalis im posterior-parietalen Cortex wichtig ist, und dass der Subregion eine vermehrte Aktivierung bei Arbeitsgedächtnisprozessen zugeschrieben wird. Die signifikanten Ergebnisse der anterioren Subregion könnten damit zusammenhängen, dass die

Verbindungen zum ACC immer dann aktiv werden, wenn der Bedarf an Aufmerksamkeit steigt und es konkurrierende motorische Reaktionspläne gibt, wenn mithin hohe Anforderungen an die motorische Kontrolle und die Überwachung bestehen, wie es beim Zeigen auf die Blöcke (anders als bei der Aufzählung der Zahlenspanne rückwärts) der Fall ist. Zudem ist der ACC Teil des visuellen Aufmerksamkeitsnetzwerkes, das u.a. mit den an den anterioren dlPFC angrenzenden frontalen Augenfeldern wichtig für die räumliche Aufmerksamkeitskontrolle ist, die bei der BSR im Gegensatz zur ZSR gefordert wird (Astafiev et al. 2003; Heinen et al. 2017). Für den Fall, dass die Ergebnisse der ZSR ebenfalls signifikante Korrelationen geliefert hätten, hätte die Theorie nach einer funktionellen Unterteilung des dlPFC besser interpretiert werden können.

Nimmt die globale funktionelle Konnektivität des dlPFC auf die unterschiedlichen Subsysteme des AG gleichermaßen Einfluss?

Am Anfang der Arbeit wurde hypothetisiert, dass der dlPFC als zentraler Bestandteil des zentralen Exekutivnetzwerkes gleichermaßen Einfluss auf das visuell-räumliche sowie das verbale Arbeitsgedächtnis nimmt. Dies konnten die Ergebnisse nicht bestätigen, da sich die gFC des dlPFC lediglich für das visuell-räumliche AG als geeigneter Prädiktor herausstellte, nicht aber für das verbale AG. Erklärungen für die unterschiedliche Einflussnahme könnten in einigen aufgabenspezifischen Besonderheiten der ZSR liegen. Während die hier gemessenen Effekte die Meinung stützen, dass die Zahlenspanne rückwärts einer stärkeren Auswirkung der Alterungsprozesse unterliegt (Sun et al. 2005; Lezak et al. 2012), können andere Autoren diese Meinung nicht bestätigen (Wilde et al. 2004; Hester et al. 2004). Dies könnte jedoch eine Erklärung dafür sein, weshalb die Anzahl an Probanden mit erfolgreichem Langzeittransfer in der verbalen Aufgabe (n = 4) so niedrig war, dass eine zuverlässige Korrelationsanalyse sogar unmöglich war und dass ein hohes Alter ein negativer Prädiktor für eine Transferleistung in der verbalen, nicht aber in der visuell-räumliche Domäne war.
Zudem könnte die fehlende Eignung des dlPFC als Prädiktor für die Transferleistung ins verbale AG daran liegen, dass hier aufgrund des höheren Anforderungsniveaus vermehrt andere Regionen kompensatorisch rekrutiert werden als es bei der Aufgabe zum visuell-räumlichen AG der Fall war. In der klinischen Praxis gelten die verbalen AG-Aufgaben gemeinhin als schwieriger als die visuell-räumlichen AG-Aufgaben, obwohl es dafür bislang keine empirischen Beweise gibt (Kessels et al. 2008). Gemäß den Befunden zu normalen degenerativen Alterungsprozessen ist davon auszugehen, dass auch die neuronalen Korrelate des Arbeitsgedächtnisses durch kompensatorische Mechanismen besonders in anspruchsvollen Aufgaben heterogener ausfallen als es bei jungen Menschen der Fall ist. So konnten

vergangene fMRT-Studien zu verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben bereits zeigen, dass die rekrutierten frontalen Areale sich bei älteren Menschen stark von denen bei jüngeren Menschen unterschieden (Sun et al. 2005; Stebbins et al. 2002). Besonders scheint der ventrolaterale präfrontale Cortex, eine Region die für innere Sprache funktionell bedeutend ist und bevorzugt linkshemisphärisch aktiviert wird, für das auditorische und audiovisuelle AG von großer Bedeutung zu sein (Plakke und Romanski 2016). Dies würde auch in einem von Petrides (2000) postulierten Modell der funktionellen Organisation des dlPFC passen, das besagt, dass der dlPFC visuell-räumlichen Input von einer posterior dorsalen Region erhält, während nicht-räumliche visuelle Inputs (wie bei der Zahlenspanne rückwärts) aus dem ventrolateralen präfrontalen Cortex stammen. Auch die Metaanalyse der dieser Arbeit zugrundeliegenden Lokalisierungsstudie von Owen et al. (2005) betonte, dass es eine Aktivierung des vlPFC ausschließlich bei verbalen AG-Aufgaben gab, nicht aber bei nonverbalen AG-Aufgaben. Es würde sich für zukünftige Studien daher anbieten, die gFC des (linken) vlPFC als Prädiktor für die Transferleistung des verbalen AG zu untersuchen.

Einen Beitrag zu der Diskussion, ob es - wie von einigen Autoren behauptet- neben einer funktionellen Segregation eine domänenspezifische Unterteilung des dlPFC gibt, lässt sich anhand der nicht signifikanten Ergebnisse für die verbale Domäne nicht leisten.

Ein weiterer Punkt bezüglich der Untersuchung, ob der dlPFC auf die Transferleistung der beiden AG-Modalitäten gleichermaßen Einfluss nimmt, betrifft die Vergleichbarkeit der beiden Arbeitsgedächtnis-Aufgaben. Bei den Aufgaben „Zahlenspanne“ und „visuelle Gedächtnisspanne“ aus dem WMS-R-Test handelt es sich in der klinischen Neuropsychologie um gängige Testverfahren zum verbalen bzw. visuell-räumlichen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis (Weicker et al. 2017; Lezak et al. 2012). Das Arbeitsgedächtnis ist definiert als der Teil des Gedächtnisses, der eine aktive Manipulation von Items ermöglicht, während andere Items im Hintergrund aufrechterhalten werden (ein praktisches Beispiel stellt das Kopfrechnen dar). Obwohl es keine Übereinkunft darüber gibt, welche neuronalen Korrelate zu den Aufgaben bestehen, wird davon ausgegangen, dass der dlPFC als Teil des zentralen Exekutivnetzwerkes bei der Rückwärtsversion relativ mehr Einfluss nimmt als bei der Vorwärtsversion (Baddeley 1992; Donolato et al. 2017; Yang et al. 2015).

Diese Entscheidung wird auch von Hoshi et al. (2000) oder Sun et al. (2005) unterstützt, die zeigen konnten, dass der dlPFC stärker bei der Rückwärts- als bei der Vorwärtsversion der Zahlenspanne aktiviert wurde. Geht man davon aus, dass bei den Rückwärtsversionen eine erhöhte Anforderung durch exekutive Prozesse bestehen, müssten die Testleistungen in dieser Variante theoretisch schlechter ausfallen als bei der Vorwärtsvariante. Eine Studie von Wilde und Strauss (2002) zeigte aber, dass lediglich bei der Zahlenspanne ein Leistungsunterschied zwischen der Vorwärts- und der

Rückwärtsversion bestand, nicht aber bei der visuellen Blockspanne. Der Grund dafür könnte sein, dass - anders als bei der ZSR, bei der die geforderten Items nicht mehr im Raum verfügbar sind - der Informationsabruf bei der BSR gar keine höhere exekutive Kontrolle benötigt. Hier müssen die einzelnen Blöcke zwar rückwärts abgegangen werden, allerdings sind die Informationen ständig im Raum verfügbar. Dadurch stellt sich die Frage, was die visuelle Blockspanne eigentlich misst, und ob die Rückwärtsversion gar nicht dazu geeignet ist, den Einfluss der exekutiven Kontrolle optimal zu messen. Kessels et al. (2008) entwarfen sogar schon ein neues Arbeitsgedächtnismodell, das die visuell-räumliche Modalität im Gegensatz zu der verbalen Modalität nicht mehr in zwei Unterbereiche teilte, sondern Speicher- und Exekutivfunktionen in einem System vereinte. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass die BSR kein Analogon zur ZSR darstellt, da der unterschiedliche Einfluss der exekutiven Funktionen im Vergleich zur Vorwärtsversion nicht gleichmäßig ist. Auch andere konventionelle Alternativen zur BSR, wie z.B. die visuell-räumliche „n-back"-Aufgabe, stehen in der Kritik, eine niedrige Reliabilität für die Messung der individuellen AG-Leistung aufzuweisen, wodurch sich ein Bedarf an neuen Aufgaben ergibt (Jaeggi et al. 2010).

Im Folgenden sollen noch einige Aspekte diskutiert werden, die die Methodik der Studie betreffen.

Probanden

Die Auswahl geeigneter Probanden erfolgte nach engen Auswahlkriterien, da sich die Fragestellung ausdrücklich auf ein gesundes Kollektiv bezieht. Hinzu kommt, dass die gFC durch die fMRT nur indirekt gemessen werden kann, wodurch das Verfahren sehr störanfällig ist. Beispielsweise hätten neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen über diverse Pathologien leicht zu einer verzerrten Messung führen können. Auch waren zentral wirkende Substanzen ein Ausschlusskriterium, da diese in die neurochemische Kommunikation bzw. Reizweiterleitung eingreifen, die Hirnaktivität modulieren und somit über eine indirekte Änderung des zerebralen Blutflusses falsche gFC-Werte suggeriert hätten. Dass auch Probanden mit einer eingeschränkten Beweglichkeit oder muskuloskelettalen Erkrankungen abgelehnt wurden, ist der Tatsache geschuldet, dass sich weitere Subprojekte der AgeGain-Studie mit Themen befassten, die die Aktivität der Probanden miteinbezogen. An den strengen Auswahlkriterien zu kritisieren ist, dass es zu einer Selektion von besonders fitten alten Menschen kam, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung hinterfragen lässt. Berücksichtigt man die Ergebnisse einer globalen Metaanalyse von Steel et al. (2014), betrifft die Lebenszeitprävalenz allein für psychiatrische Diagnosen bereits 29 %.

Die Begrenzung der Probandenzahl auf 60 in der Interventionsgruppe wurde gewählt, da diese Zahl für die Erfassung eines klinisch relevanten Unterschiedes in der Regel gerade ausreichend ist (MacCallum et al. 1999). Die Kontrollgruppe umfasste 19 Probanden, da dies der Kontrollgruppengröße bei vorzeitiger Ziehung der Stichprobe vor Beendigung der Gesamtstudie entsprach.

Studienablauf, neuropsychologische Testung und kognitives Training

Die Studie startete mit einer umfangreichen neuropsychologischen Testung. Dadurch, dass die Testungen an mehreren Universitäten durchgeführt wurden, könnte unterstellt werden, dass der Einsatz verschiedener Untersucher zu einer mangelnden Standardisierung der Testwerterhebung geführt hat. Die Analyse zum Einfluss des Zentrums lieferte keine signifikanten Ergebnisse, sodass davon auszugehen ist, dass es nicht zu einer Beeinträchtigung der Messwerte durch persönliche Präferenzen kam. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Testungen von professionellem und geschultem Personal durchgeführt wurden und es für sämtliche Prozeduren festgelegte Protokolle gab. Unabhängig von den durchführenden Untersuchern besteht seitens der Probanden bei der Messung von Exekutivfunktionen immer die Gefahr, dass eine gewisse individuelle Performancevariabilität vorliegt. Diese verminderte Konsistenz rührt daraus, dass exekutive Funktionen stark von der Aufmerksamkeit und daher auch von der Tagesform abhängig sind (Stuss et al. 2003). Konstruktvalidität bei der Messung der AG-Leistung kann lt. Engle et al. (1999) nur dann gegeben sein, wenn immer gleich viel kontrollierte Aufmerksamkeit bei der Bearbeitung der AG-Aufgabe aufgebracht werden kann, da Unterschiede der AG-Leistung die Variabilität der kontrollierten Aufmerksamkeit reflektiert. Gerade da die Exekutivfunktionen sehr von Alterungsprozessen betroffen sind, könnte hier ein möglicher Störfaktor für aussagekräftige Messungen liegen, der jedoch von außen nicht beeinflussbar ist. Es wurde versucht, durch eine ruhige Atmosphäre und einer Motivation der Probanden ein möglichst optimales klinisches Setting zu bieten.

Wie in den meisten Studien zu Auswirkungen eines kognitiven Trainings durchliefen auch die Probanden in dieser Studie im Anschluss an die Testung nur 12 Sitzungseinheiten, was gemessen an einem 60-80-jährigen Leben, einer homöopathischen Behandlung gleicht. So verwundert es nicht, dass dosis- und intensitätsabhängige Effekte beschrieben wurden, wonach ein längeres und multimodaleres Training auch zu stärkeren und stabileren Transfereffekten führen soll (Cheng et al. 2012; Jaeggi et al. 2008; Teixeira-Santos et al. 2019). Metaanalysen von Karbach und Verhaeghen (2014) oder Lampit et al. (2014b) dagegen zeigten, dass die Länge des kognitiven Trainings keine entscheidende Rolle für die Effektivität haben soll. Auch andere Studien zu einem AG-Training konnten erfolgreiche Transfereffekte nach 12 Sitzungen und weniger beschreiben (Heinzel et al. 2017). Interessanterweise kam die

Metaanalyse von Lampit et al. (2014b), die insgesamt 52 Studien mit Probanden > 60 Jahren auswertete, sogar zu dem Ergebnis, dass weder die Dauer der einzelnen Sitzungen noch die Gesamtdauer des Trainings einen signifikanten Einfluss auf die erzielten Effekte hatte. Die besten Ergebnisse nach einem computergestützten kognitiven Training brachten jene Probanden, die das Training mit einer Frequenz von max. 1-3 pro Woche in einer Gruppensitzung absolvierten. Die hohe Anzahl an erfolgreichen Transferierern nach dem nur vierwöchigen Training in der hiesigen Auswertung unterstützt diese Hypothese. Bezüglich des längerfristigen Transfers könnte es förderlich sein, die Trainingsfrequenz nach den 4 Wochen auf z.B. 1x pro Woche zu reduzieren, um die Transfereffekte weiter zu stabilisieren. Zudem wäre die Einrichtung eines 4. Messzeitpunktes nach ca. einem Jahr interessant, um die anhaltende Stabilität der Transfererfolge zu untersuchen, die eine Voraussetzung für eine erfolgreich Integration in den Alltag sind.

Die Wahl von computergestützten multimodalen Trainingsbatterien stellt eine etablierte Form für kognitive Trainingsstudien dar (Lampit et al. 2014b). Ausgehend von der Hebb'schen Hypothese, dass Transfereffekte dann auftauchen, wenn sie sich mit der Anforderung aus der trainierten Aufgabe funktionell überlappen, müsste ein multimodales Training breitere Transfereffekte zeigen als ein unimodales. Eine vergleichende Studie von Bastian et al. (2013a) kam aber überraschend zu dem Ergebnis, dass ein multimodales Training sogar weniger Transfereffekte auslöst als ein spezifisches Training. Ein möglicher Grund dafür könnte laut den Autoren gewesen sein, dass die einzelnen Aufgaben des multimodalen Trainings zugunsten der Aufgabenquantität weniger intensiv trainiert wurden, wodurch der Trainingsreiz insgesamt zu schwach war. Schlussfolgernd müsste dies bedeuten, dass die Trainingsphasendauer mit der Quantität der Aufgaben steigen müsste. Metaanalytische Studien belegen keinen Einfluss der Anzahl an trainierten Modalitäten auf den Trainingserfolg eines computergestützten kognitiven Trainings (Lampit et al. 2014b).

Nachteil eines multimodalen Trainings ist jedoch, dass sich keine Aussage darüber treffen lässt, welche Modalität des Trainings letzten Endes zu einem AG-Transfereffekt geführt hat, d.h. ob der vorliegende Transfer als naher oder ferner Transfer eingestuft werden kann. Es ist unklar, ob 1. das ganze kognitive Trainingspaket unspezifische adaptive Prozesse im Arbeitsgedächtnis ausgelöst, oder ob 2. das spezifische Mnestik-Training zu einem nahen Transfer geführt, oder ob 3. eine domänenfremde Modalität des Trainings, beispielsweise der Logik, zu einer Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses geführt hat (= ferner Transfer).

Auswahl der „Regions of interest" (ROI'S)

Hinsichtlich der Studienlage ist man sich weitgehend einig, dass das visuell-räumliche AG rechtshemisphärisch lokalisiert ist (Baddeley 2003). Uneinigkeit besteht innerhalb dieser Domäne

lediglich dahingehend, dass von einigen Autoren das räumliche Arbeitsgedächtnis rechtshemisphärisch und das objektbezogene Arbeitsgedächtnis in der linken Hemisphäre lokalisiert wird, was aber für diese Studie nicht weiter relevant war (Smith et al. 1995; Mishkin et al. 1983). Die vorliegenden signifikanten Ergebnisse des rechtshemisphärischen dlPFC für die visuell-räumliche AG-Aufgabe bestätigt den starken Einfluss der rechten Hemisphäre für das visuell-räumliche AG. Unter der Annahme einer zunehmenden Aufhebung der Lateralisierung des dlPFC im Alter (HAROLD-Modells), hätte man für diese Aufgabe zusätzlich die linke Hemisphäre untersuchen können (Reuter-Lorenz et al. 2000). Dagegen sprach, dass die Untersuchung der HAROLD- Hypothese durch ein nicht vorhandenes, jüngeres Vergleichskollektiv kein Gegenstand dieser Arbeit war, und dass Piefke et al. (2012) an einem alten Kollektiv zeigen konnte, dass sich bei hohen visuell-räumlichen AG-Anforderungen, wie wir sie hier bei der BSR untersuchen, die bilaterale Aktivierung des dlPFC wieder nach rechts lateralisiert.

Entgegen der unilateralen Untersuchung für die visuelle Blockspanne rückwärts wurde bei der Zahlenspanne rückwärts beschlossen, beide Hemisphären zu prüfen. Zwar beanspruchen verbale bzw. numerische Aufgaben, basierend auf Baddeleys Modell, durch das gedankliche Wiederaufzählen linguistische Prozesse der phonologischen Schleife im linken Frontal- und Parietallappen (Schumacher et al. 1996; Paulesu et al. 1993), allerdings konnte eine Metaanalyse aus 60 PET- und fMRT-Studien zeigen, dass dies nur für Aufgaben mit einer niedrigen exekutiven Anforderung gilt (Wager und Smith 2003). Auch rechtfertigt ein vorausgegangener Vergleich zwischen jungen und alten Probanden eine bilaterale Auswertung: Während junge Probanden in einer Studie von Sun et al. (2005) eine stärkere linkshemisphärischen Aktivierung des dlPFC zeigten, aktivierten ältere Probanden alle beteiligten Strukturen bilateral stärker als die jüngeren und zeigten zudem eine besonders starke Einbeziehung des rechten inferior-frontalen Gyrus. Hoshi et al. (2000), Yang et al. (2015) und Manoach et al. (1997) fanden bei der Zahlenspanne rückwärts ebenfalls eine Aktivierung des rechten dlPFC, und sogar eine Korrelation zwischen der AG-Leistung und dem Ausmaß der rechtsseitigen Aktivierung des dlPFC. Ein Argument für die bilaterale Einbeziehung des dlPFC bei der ZSR könnte in der visuellen Repräsentation der Zahlen während des Manipulierens liegen, da bei dieser Aufgabe, anders als bei der BSR, die Informationen während des Abrufprozesses nicht mehr sichtbar sind (Hoshi et al. 2000; Larrabee und Kane 1986). Leider mussten die Seeds für den bihämisphärischen Vergleich aus zwei verschiedenen metaanalytischen Lokalisierungsanalysen bezogen werden, sodass davon auszugehen ist, dass sie funktionell nicht vollständig korrespondieren.

4.1. Limitationen und Ausblick

Im letzten Abschnitt wurden bereits einige limitierende Eigenschaften und Verbesserungsansätze für die Zukunft angesprochen. Abschließend sollen noch nachfolgende Punkte hervorgehoben werden.

Limitationen

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse müssen einige limitierende Punkte berücksichtigt werden. Erstens haben demografische Aspekte wie ein einheitlich zu hoher IQ und die Stichprobenzahl sowie ein leicht unausgeglichenes Verhältnis zwischen Männern und Frauen dazu geführt, dass die externe Validität beeinflusst worden sein könnte. Obwohl die Stichprobengröße von n = 60 in dieser Arbeit für eine fMRT-Studie bereits sehr hoch ist, wäre es in Zukunft wünschenswert, ein hinsichtlich der Intelligenz heterogenes Kollektiv zu bilden und die Stichprobenzahl weiter zu erhöhen, um die Generalisierbarkeit auf die Allgemeinbevölkerung zu bestätigen. Die Auswertung der Gesamtstudiendaten wird dahingehend weitere Erkenntnisse liefern.

Zudem ist zu beachten, dass eine Erhöhung der rs-FC in frontalen Bereichen im Alter verschiedene, bislang noch ungeklärte Gründe haben kann, wie z.B. Kompensation von anderen schwachen Regionen (PASA-Theorie), veränderte Architekturen der Netzwerke, eine interindividuelle Variabilität des Volumens der grauen Substanz, des Neurotransmitterhaushaltes oder der mikrovaskulären Versorgung. Bislang stehen nur indirekte Messverfahren für die Erhebung der funktionellen Ruhekonnektivität zur Verfügung. Solange es keine direkten Messverfahren gibt, wäre es bei der Akquisition der rs-FC-Daten daher hilfreich, die individuelle vaskuläre Reaktivität miteinzubeziehen, da atherosklerotische Veränderungen, die zu Verzerrungen der FC-Werte führen können, in dem vorliegenden Alterskollektiv sehr prävalent sind. Ebenfalls wurde nicht für das Volumen der grauen Substanz kontrolliert, was in Zukunft ebenfalls ergänzt werden könnte.

Obwohl ein signifikanter Einfluss der g-rsFC des dlPFC als Prädiktor für die Transferleistung des visuell-räumlichen AGs festgestellt werden konnte, zeigte das multimodale computergestützte kognitive Training hinsichtlich der Effektivität keinen signifikanten Einfluss auf die visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisaufgabe. Sollten sich diese Ergebnisse bei der Auswertung eines hinsichtlich des IQs heterogeneren Kollektivs bestätigen, müsste man über eine Anpassung des kognitiven Trainings nachdenken. Auch die Tatsache, dass die anspruchsvollen Arbeitsgedächtnisaufgaben erst in der Mitte der mehrstündigen neuropsychologischen Testung abgeprüft wurden, führt durch einen möglichen Konzentrationsmangel zu einer verminderten Sensitivität der Ergebnisse. Perspektivisch müssten daher überlegt werden, die Struktur der neuropsychologischen Testungen entsprechend anzupassen.

In der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigte sich keine Assoziation der rs-FC des dlPFC zu einer Transferleistung. Zwar spielt der dlPFC eine zentrale Rolle bei der Arbeitsgedächtnisleistung, jedoch wurden andere Regionen mit starkem Bezug zu verbalen Arbeitsgedächtnisprozessen wie z.B. dem Cerebellum oder den Basalganglien nicht untersucht (Mariën und Manto 2015; Emch et al. 2019; Moore et al. 2013). Zudem wurden in dieser Studie nur kleine Subregionen innerhalb des dlPFC untersucht und nicht das gesamte Aktivierungsmuster. Eine Assoziation zwischen der rs-FC des dlPFC und dem verbalen AG-Transfer ist daher noch nicht ausgeschlossen.

Neben den genannten Limitationen hat die Arbeit aber auch klare Stärken: Zum einen ist die für eine funktionelle Bildgebungsstudie hohe Stichprobenzahl zu nennen, zum anderen wurden die ROIs a priori anhand metaanalytischer Lokalisierungsexperimente ausgewählt, sodass die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Befunde deutlich reduziert wurde.

Ausblick

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass eine hohe rs-FC des dlPFC ein Indikator für ein gut funktionierendes kognitives Kontrollnetzwerk ist und damit Einfluss auf die Leistung des Arbeitsgedächtnisses nimmt. Bezüglich der Dynamik der FC konnten Cao et al. (2016) zeigen, dass ein kognitiven Training bei gesunden Älteren sogar zu einer verbesserten FC des dlPFC kommt, wodurch altersbedingte Dysfunktionen gelindert wurden. Auf der anderen Seite manifestiert sich eine gestörte kognitive Kontrolle, gemessen an einer niedrigen rs-FC des dlPFC, bereits in den Vorboten von neurodegenerativen Erkrankungen. So liegen bereits Studien vor, die belegen, dass eine niedrige rs-FC des dlPFC ein mögliches neuronales Korrelat für eine leichte kognitive Störung ist, und dass eine abnorme FC des dlPFC hier sogar ein möglicher Prädiktor für das Auftreten der Erkrankung sein könnte, noch bevor strukturelle Veränderungen sichtbar werden, sodass Hochrisikopatienten identifiziert werden könnten (Liang et al. 2011; Yang et al. 2009). Unter diesem Aspekt wäre es auch interessant, ob die hier vorliegenden Ergebnisse bei Patienten mit einer amnestischen MCI repliziert werden können. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bei der Alzheimer-Demenz Einbußen der exekutiven Funktionen und dabei besonders der visuell-räumlichen Leistungsfähigkeit vorliegen, könnte die Eignung der gFC des dlPFC als Prädiktor für mögliche Transferprozesse in das visuell-räumliche AG von Bedeutung sein.

Um die hier vorliegenden Ergebnisse künftig zu verifizieren, empfehlen Shipstead et al. (2012), dass ein Transfereffekt einer bestimmten Domäne nicht nur durch eine einzige Testaufgabe untersucht, sondern durch mehrere Aufgaben der selben Domäne bestätigt werden sollte, um Effekte auszuschließen, die

beispielsweise das aufgabenspezifische Lernen des bestimmten Tests betreffen. Zwar konnten solche Testwiederholungseffekte durch den Vergleich mit einer passiven Kontrollgruppe weitestgehend ausgeschlossen werden, allerdings bietet es sich trotzdem an, in Zukunft noch weitere Tests des visuell-räumlichen AG (bspw. den Räumlichen-Suppressions-Arbeitsgedächtnis-Test „RSAT“ als nächsthöhere Anforderungsstufe, oder eine räumlich-visuelle n-back Aufgabe) in die Untersuchungen miteinzubeziehen.

Zudem stellt sich noch eine weitere wichtige Frage: Sind die erzielten Transfereffekte überhaupt auf das alltägliche Leben übertragbar oder sind sie auf die klinische Übungssituation beschränkt? Das impliziert die Frage, ob während des Trainings nur Fähigkeiten trainiert werden, die allein zur Bewältigung der spezifischen Aufgabe benötigt werden oder ob die exekutive Kontrolle an sich trainiert wird, sodass dies auch Einfluss auf das alltägliche Verhalten hat. Hierfür ist auch das Wissen über die Robustheit des Transfers von entscheidender Bedeutung, da nur ein langfristig stabiler Transfer die Möglichkeit hat, die alltäglichen Problemlösungsstrategien zu erreichen. Für das verbale AG konnten nach einem kognitiven Training bereits vielversprechende Transfereffekte zu Fähigkeiten des alltäglichen Lebens beschrieben werden (Cantarella et al. 2017). Willis et al. (2006) dagegen zeigten, dass 5 Jahre nach einer großangelegten Studie von Ball et al. (2002) Transfereffekte in der trainierten Gruppe zwar noch nachweisbar waren, dass dies jedoch keine Auswirkungen auf die Fähigkeiten im alltäglichen Leben hatte. Ein solches Studiendesign sollte auch in der Zukunft häufiger in kognitiven Trainingsstudien verwendet werden, da das Training primär dazu beitragen sollte, den Erhalt der Unabhängigkeit im Alter zu fördern.

Die vorliegenden Ergebnisse motivieren nicht nur dazu, die Assoziation zwischen der gFC des dlPFC und dem Transfererfolg in weiteren kognitiven Domänen, sondern auch weitere Regionen auf ihre Eignung als Prädiktor für eine AG-Transferleistung hin zu untersuchen.

Bezogen auf das verbale AG konnte kein signifikanter Einfluss der rs-FC des dlPFC ausgemacht werden. In der Literatur herrscht viel Uneinigkeit nicht nur über die assoziierten neuroanatomischen Schaltkreise, sondern auch über den Effekt des Alters. Es steht sogar die Frage im Raum, welche neuroplastischen Vorgänge in den abgeforderten Fähigkeiten des verbalen AG durch kognitives Training überhaupt zu erwarten sind. Analysen zur genaueren Netzwerkstruktur des CEN scheinen künftig vielversprechend zu sein. Hier liefert eine interessante Studie von Champod und Petrides (2007) Anreiz für die Untersuchung weiterführender Seeds. Sie postulieren, dass man die Rolle des dlPFC und des posterior-parietalen Cortex im frontoparietalen Netzwerk dahingehend differenziert betrachten muss, als dass dem dlPFC nur die Überwachung zugeschrieben werden kann, während der posterior-parietale

Cortex um den Sulcus intraparietalis die Informationen manipuliert. Der Grund für die verstärkte Aktivierung des dlPFC bei Manipulationsaufgaben sei damit zu erklären, dass für ein erfolgreiches Manipulieren eine ständige Überwachung der Stimuli erforderlich sei. Diese Theorie könne daher auch eine Erklärung dafür sein, weshalb Patienten mit einer Läsion im dlPFC zwar keine reine Überwachungsaufgaben mehr lösen können, wohl aber visuelle und numerische Aufgaben, die eine komplexe Manipulation erfordern.

Auch könnte - wie zuvor bereits erwähnt - die Antikorrelation zwischen dem dlPFC und dem DMN, sowie die g-rsFC des vlPFC auf ihre Eignung als Prädiktor näher untersucht werden. Hier braucht es in Zukunft auch noch viele weiterführende Studien über die neuronalen Mechanismen des physiologischen Alterns, damit bessere Aussagen zu strukturellen Korrelaten einer erfolgreichen kognitiven Prävention getätigt werden können. Aus Studien mit komplexen Netzwerkanalysen weiß man mittlerweile, dass sich Änderungen in der lokalen und globalen Effizienz bei jungen und alten Menschen unterschiedlich auf die Leistung in Arbeitsgedächtnisaufgaben auswirken, ohne dass die Mechanismen hierfür verstanden sind (Stanley et al. 2015). Bezogen auf die Dynamik von kognitiven Netzwerken wäre es auch interessant zu wissen, wie sich die rs-FC des dlPFC nach dem kognitiven Training verhalten hat. Weiterführende Studien könnten eine funktionelle Bildgebung im Anschluss an das Training anschließen und prüfen, ob man longitudinale Änderungen der Ruhekonnektivität, z.B. im Sinne einer gesteigerten rs-FC des dlPFC finden und damit erste Hinweise wie bspw. von Cao et al. (2016) bestätigen kann. Abschließend lässt sich feststellen, dass die hypothesengeleitete Herangehensweise eine klare Stärke dieser Arbeit darstellt. Um die Transfermechanismen des Arbeitsgedächtnisses - und hierbei besonders der verbalen Domäne - in Zukunft weiter untersuchen zu können, bietet sich als nächster Schritt eine explorative Analyse der Daten an.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde ein vierwöchiges multimodales, computerbasiertes kognitives Training an 60 gesunden Probanden > 60 Jahre durchgeführt und anschließend die Eignung der globalen funktionellen Ruhekonnektivität des dlPFC als Prädiktor für die (Langzeit-)Transferleistung des visuell-räumlichen und verbalen Arbeitsgedächtnisses untersucht. Weiterhin wurden individuelle Faktoren auf ihre Rolle bei der Transferentstehung und dessen Aufrechterhaltung analysiert. Methodisches Mittel war eine hypothesengeleitete, saatbasierte Korrelationsanalyse, für die a priori Seeds im dlPFC anhand metaanalytischer Ergebnisse in Lokalisierungsexperimenten festgelegt wurden. Die BOLD-Zeitverlauf der Voxelcluster wurde anschließend global gegen die Zeitverläufe aller anderen Voxel aufgetragen. Der

daraus ermittelte Korrelationskoeffizient beschrieb die Stärke der g-rsFC des dlPFC. In verschiedenen Regressionsmodellen diente die gFC als Prädiktor für den Transfererfolg in Aufgaben Zahlenspanne rückwärts und visuelle Blockspanne rückwärts.

Die Ergebnisse zeigen, dass nach einem vierwöchigen kognitiven Training Transfereffekte sowohl in das visuell-räumliche als auch in das verbale Arbeitsgedächtnis nachweisbar sind. Die Transferleistung war zwar hauptsächlich auf den Zeitpunkt kurz nach dem Training beschränkt, im visuell-räumlichen AG jedoch auch nach einer passiven Phase von 3 Monaten noch nachweisbar. Dies unterstützt die Annahme für neuronale Plastizität im Alter, die je nach AG-Modalität unterschiedlich stark limitiert zu sein scheint. Die globale funktionelle Ruhekonnektivität des rechtshemisphärischen anterior-ventralen und posterior-dorsalen dlPFC war ein starker Prädiktor für eine langandauernde Transferleistung des visuell-räumliche AG. Im Unterschied dazu waren weder die rechts- noch die linkshemisphärischen Regionen im dlPFC ein geeigneter Prädiktor für die Voraussage einer erfolgreichen Transferleistung des verbalen AG. Demografische Prädiktoren für erfolgreichen Transfer waren eine niedrige Baseline-Leistung und das männliche Geschlecht. Das Alter zeigte eine negative Korrelation zum Transfererfolg in der verbalen AG-Aufgabe. Entgegen der Erwartungen stellte sich die Höhe der Bildungsjahre als ein Maß der kognitiven Reserve als nicht signifikant heraus, was an methodischen Schwachpunkten der Studie gelegen haben könnte.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind die Ergebnisse dieser Arbeit noch eher von wissenschaftlichem Interesse. Sie tragen dazu bei, die zugrundeliegenden zerebralen Mechanismen von Transfererfolgen zu verstehen. Die a priori Definition der dlPFC-Seeds anhand von Metaanalysen sind sowohl eine Stärke als auch eine Schwäche der Studie. Zwar wird das Risiko falscher Ergebnisse reduziert, jedoch führt es auch dazu, dass die untersuchten Regionen nur einen kleinen Teil des dlPFC repräsentieren und nicht seine gesamte Aktivität widerspiegeln. Die Tatsache, dass in dieser Studie sogar an einer relativ kleinen Stichprobe signifikante Ergebnisse ausgemacht werden konnten, motiviert dazu, weitere Regionen auf ihre Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Transfereffekten in weiteren kognitiven Domänen zu untersuchen. Je mehr Informationen über die Transfermechanismen im Alter vorliegen, desto besser wird es in Zukunft gelingen, Menschen, die im hohen Maße von einem kognitiven Training profitieren können von jenen zu selektieren, die eher auf alternative Maßnahmen ansprechen könnten.

6. Literaturverzeichnis

Adamek, Henning E.; Lauenstein, Thomas C.; Riemann, Jürgen F. (Hg.) (2010): MRT in der Gastroenterologie. MRT und bildgebende Differenzialdiagnose ; 29 Tabellen. Kapitel 1.2. (Pulssequenzen). Stuttgart: Thieme.

Aizenstein, Howard Jay; Nebes, Robert D.; Saxton, Judith A.; Price, Julie C.; Mathis, Chester A.; Tsopelas, Nicholas D. et al. (2008): Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. In: *Archives of neurology* 65 (11), S. 1509–1517. DOI: 10.1001/archneur.65.11.1509.

Arenaza-Urquijo, Eider M. (2013): Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. In: *NeuroImage* 83, S. 450–457. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.053.

Ashburner, John (2007): A fast diffeomorphic image registration algorithm. In: *NeuroImage* 38, 2007 (1), S. 95–113.

Astafiev, Serguei V.; Shulman, Gordon L.; Stanley, Christine M.; Snyder, Abraham Z.; van Essen, David C.; Corbetta, Maurizio (2003): Functional Organization of Human Intraparietal and Frontal Cortex for Attending, Looking, and Pointing. In: *J. Neurosci.* 23 (11), S. 4689–4699. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-11-04689.2003.

Atkinson, R. C.; Shiffrin, R. M. (1967-1993): Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. In: Gordon H. Bower, Kenneth Wartenbee Spence, Janet Taylor Spence und Douglas L. Medin (Hg.): The Psychology of learning and motivation. Advances in research and theory, Bd. 2. New York, London, San Diego, Tokyo: Academic Press (Psychology of Learning and Motivation), S. 89–195.

Auer, Dorothee P. (2008): Spontaneous low-frequency blood oxygenation level-dependent fluctuations and functional connectivity analysis of the 'resting' brain. In: *Magnetic resonance imaging* 26 (7), S. 1055–1064. DOI: 10.1016/j.mri.2008.05.008.

Bäckman, Lars; Nyberg, Lars; Lindenberger, Ulman; Li, Shu-Chen; Farde, Lars (2006): The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 30 (6), S. 791–807. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.005.

Baddeley, A. (1992): Working memory. In: *Science* 255 (5044), S. 556–559.

Baddeley, Alan (2000): The episodic buffer: a new component of working memory? In: *Trends in cognitive sciences* 4 (11), S. 417–423. DOI: 10.1016/S1364-6613(00)01538-2.

Baddeley, Alan (2003): Working memory: looking back and looking forward. In: *Nature reviews. Neuroscience* 4, 2003 (10), S. 829–839.

Baddeley, Alan d.; Allen, Richard J.; Hitch, Graham J. (2011): Binding in visual working memory: the role of the episodic buffer. In: *Neuropsychologia* 49 (6), S. 1393–1400. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.042.

Baddeley, Alan d.; Hitch, Graham (1974): Working Memory. In:, Bd. 8: Elsevier (Psychology of Learning and Motivation), S. 47–89.

Badre, David; D'Esposito, Mark (2009): Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical? In: *Nature reviews. Neuroscience* 10 (9), S. 659–669. DOI: 10.1038/nrn2667.

Ball, Karlene; Berch, Daniel B.; Helmers, Karin F.; Jobe, Jared B.; Leveck, Mary d.; Marsiske, Michael et al. (2002): Effects of Cognitive Training Interventions With Older Adults. In: *JAMA* 288 (18), S. 2271. DOI: 10.1001/jama.288.18.2271.

Bamidis, P. D.; Vivas, A. B.; Styliadis, C.; Frantzidis, C.; Klados, M.; Schlee, W. et al. (2014): A review of physical and cognitive interventions in aging. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 44, S. 206–220. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.019.

Bartenstein, Peter (2011): Radiologie. 110 Tabellen. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Hg. v. Maximilian Reiser. Stuttgart: Thieme (Das duale Lehrbuch). Online verfügbar unter http://dx.doi.org/10.1055/b-001-2136.

Bastian, Claudia C. von; Eschen, Anne (2016): Does working memory training have to be adaptive? In: *Psychological Research* 80 (2), S. 181–194. DOI: 10.1007/s00426-015-0655-z.

Bastian, Claudia C. von; Langer, Nicolas; Jäncke, Lutz; Oberauer, Klaus (2013a): Effects of working memory training in young and old adults. In: *Memory & cognition* 41 (4), S. 611–624. DOI: 10.3758/s13421-012-0280-7.

Bastian, Claudia C. von; Locher, André; Ruflin, Michael (2013b): Tatool: a Java-based open-source programming framework for psychological studies. In: *Behavior research methods* 45 (1), S. 108–115. DOI: 10.3758/s13428-012-0224-y.

Bates, Douglas; Mächler, Martin; Bolker, Ben; Walker, Steve (2015): Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. In: *J. Stat. Soft.* 67 (1). DOI: 10.18637/jss.v067.i01.

Bear, Mark F.; Connors, Barry W.; Paradiso, Michael A. (2018): Die Struktur des Nervensystems. In: Andreas K. Engel, Mark F. Bear, Barry W. Connors und Michael A. Paradiso (Hg.):

Neurowissenschaften. Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie, Bd. 10. 4. Aufl. 2018. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 191–274.

Bennett, Craig M.; Miller, Michael B. (2010): How reliable are the results from functional magnetic resonance imaging? In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1191, 2010, S. 133–155.

Betzel, Richard F.; Byrge, Lisa; He, Ye; Goñi, Joaquín; Zuo, Xi-Nian; Sporns, Olaf (2014): Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. In: *NeuroImage* 102 Pt 2, S. 345–357. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.067.

Biswal, B.; Yetkin, F. Z.; Haughton, V. M.; Hyde, J. S. (1995): Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. In: *Magnetic resonance in medicine* 34 (4), S. 537–541.

Blume, Brian D.; Ford, J. Kevin; Baldwin, Timothy T.; Huang, Jason L. (2010): Transfer of Training: A Meta-Analytic Review. In: *Journal of Management* 36 (4), S. 1065–1105. DOI: 10.1177/0149206309352880.

Blumenfeld, Robert S.; Ranganath, Charan (2006): Dorsolateral prefrontal cortex promotes long-term memory formation through its role in working memory organization. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26 (3), S. 916–925. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2353-05.2006.

Bock, J. (Hg.) (2014): Neuronale Plastizität. Selbstmanagement-ressourcenorientiert! Unter Mitarbeit von Storch, M., Krause, F. 5. Aufl. Bern: Hans Huber, Hogrefe AG.

Boly, M.; Balteau, E.; Schnakers, C.; Degueldre, C.; Moonen, G.; Luxen, A. et al. (2007): Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (29), S. 12187–12192. DOI: 10.1073/pnas.0611404104.

Bopp, Kara L.; Verhaeghen, Paul (2005): Aging and verbal memory span: a meta-analysis. In: *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences* 60 (5), P223-33. DOI: 10.1093/geronb/60.5.p223.

Bor, Daniel; Cumming, Nick; Scott, Catherine E. L.; Owen, Adrian M. (2004): Prefrontal cortical involvement in verbal encoding strategies. In: *The European journal of neuroscience* 19 (12), S. 3365–3370. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03438.x.

Bor, Daniel; Duncan, John; Wiseman, Richard J.; Owen, Adrian M. (2003): Encoding strategies dissociate prefrontal activity from working memory demand. In: *Neuron* 37 (2), S. 361–367.

Borella, Erika; Carbone, Elena; Pastore, Massimiliano; Beni, Rossana de; Carretti, Barbara (2017a): Working Memory Training for Healthy Older Adults: The Role of Individual Characteristics in Explaining Short- and Long-Term Gains. In: *Frontiers in human neuroscience* 11, S. 99. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00099.

Borella, Erika; Carretti, Barbara; Mitolo, Micaela; Zavagnin, Michela; Caffarra, Paolo; Mammarella, Nicola et al. (2017b): Characterizing cognitive inhibitory deficits in mild cognitive impairment. In: *Psychiatry research* 251, S. 342–348. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.12.037.

Borella, Erika; Carretti, Barbara; Riboldi, Francesco; Beni, Rossana de (2010): Working memory training in older adults: evidence of transfer and maintenance effects. In: *Psychology and aging* 25 (4), S. 767–778. DOI: 10.1037/a0020683.

Borella, Erika; Carretti, Barbara; Zanoni, Giulia; Zavagnin, Michela; Beni, Rossana de (2013): Working memory training in old age: an examination of transfer and maintenance effects. In: *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 28 (4), S. 331–347. DOI: 10.1093/arclin/act020.

Brandtstädter, Jochen (2007): Entwicklungspsychologie der Lebensspanne. Ein Lehrbuch. Stuttgart: Kohlhammer (Entwicklungspsychologie). Online verfügbar unter http://gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1561650.

Braver, T. S.; Cohen, J. D.; Nystrom, L. E.; Jonides, J.; Smith, E. E.; Noll, D. C. (1997): A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. In: *Cerebral Cortex* 5 (1), S. 49–62. DOI: 10.1006/nimg.1996.0247.

Brehmer, Yvonne; Li, Shu-Chen; Straube, Benjamin; Stoll, Gundula; Oertzen, Timo von; Müller, Viktor; Lindenberger, Ulman (2008): Comparing memory skill maintenance across the life span: preservation in adults, increase in children. In: *Psychology and aging* 23 (2), S. 227–238. DOI: 10.1037/0882-7974.23.2.227.

Brehmer, Yvonne; Westerberg, Helena; Bäckman, Lars (2012): Working-memory training in younger and older adults: training gains, transfer, and maintenance. In: *Frontiers in human neuroscience* 6, S. 63. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00063.

Brodmann, K. (1909): Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues.

Brueggen, Katharina; Fiala, Carmen; Berger, Christoph; Ochmann, Sina; Babiloni, Claudio; Teipel, Stefan J. (2017): Early Changes in Alpha Band Power and DMN BOLD Activity in Alzheimer's Disease:

A Simultaneous Resting State EEG-fMRI Study. In: *Frontiers in aging neuroscience* 9, S. 319. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00319.

Bühner, Markus; Ziegler, Matthias (2012): Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler. 3. Aufl. München: Pearson Studium (Always learning). Online verfügbar unter http://lib.myilibrary.com/detail.asp?id=404927.

Buschkuehl, Martin; Jaeggi, Susanne M.; Hutchison, Sara; Perrig-Chiello, Pasqualina; Däpp, Christoph; Müller, Matthias et al. (2008): Impact of working memory training on memory performance in old-old adults. In: *Psychology and aging* 23 (4), S. 743–753. DOI: 10.1037/a0014342.

Cabeza, R.; Nyberg, L. (2000): Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. In: *Journal of cognitive neuroscience* 12 (1), S. 1–47.

Cabeza, Roberto (2002): Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. In: *Psychology and aging* 17 (1), S. 85–100.

Cabeza, Roberto; Daselaar, Sander M.; Dolcos, Florin; Prince, Steven E.; Budde, Matthew; Nyberg, Lars (2004): Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 14 (4), S. 364–375.

Cantarella, Alessandra; Borella, Erika; Carretti, Barbara; Kliegel, Matthias; Beni, Rossana de (2017): Benefits in tasks related to everyday life competences after a working memory training in older adults. In: *International journal of geriatric psychiatry* 32 (1), S. 86–93. DOI: 10.1002/gps.4448.

Cao, Weifang; Cao, Xinyi; Hou, Changyue; Li, Ting; Cheng, Yan; Jiang, Lijuan et al. (2016): Effects of Cognitive Training on Resting-State Functional Connectivity of Default Mode, Salience, and Central Executive Networks. In: *Frontiers in aging neuroscience* 8, S. 70. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00070.

Carhart-Harris, R. L.; Friston, K. J. (2010): The default-mode, ego-functions and free-energy: a neurobiological account of Freudian ideas. In: *Brain : a journal of neurology* 133 (Pt 4), S. 1265–1283. DOI: 10.1093/brain/awq010.

Carretti, Barbara; Borella, Erika; Zavagnin, Michela; Beni, Rossana de (2013): Gains in language comprehension relating to working memory training in healthy older adults. In: *International journal of geriatric psychiatry* 28 (5), S. 539–546. DOI: 10.1002/gps.3859.

Caspers, Julian; Mathys, Christian; Hoffstaedter, Felix; Südmeyer, Martin; Cieslik, Edna C.; Rubbert, Christian et al. (2017): Differential Functional Connectivity Alterations of Two Subdivisions within

the Right dlPFC in Parkinson's Disease. In: *Frontiers in human neuroscience* 11. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00288.

Champod, Anne Sophie; Petrides, Michael (2007): Dissociable roles of the posterior parietal and the prefrontal cortex in manipulation and monitoring processes. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (37), S. 14837–14842. DOI: 10.1073/pnas.0607101104.

Chao-Gan, Yan; Yu-Feng, Zang (2010): DPARSF: A MATLAB Toolbox for "Pipeline" Data Analysis of Resting-State fMRI. In: *Frontiers in systems neuroscience* 4, S. 13. DOI: 10.3389/fnsys.2010.00013.

Chapman, Sandra B.; Aslan, Sina; Spence, Jeffrey S.; Hart, John J.; Bartz, Elizabeth K.; Didehbani, Nyaz et al. (2015): Neural mechanisms of brain plasticity with complex cognitive training in healthy seniors. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 25 (2), S. 396–405. DOI: 10.1093/cercor/bht234.

Cheng, Yan; Wu, Wenyuan; Feng, Wei; Wang, Jiaqi; Chen, You; Shen, Yuan et al. (2012): The effects of multi-domain versus single-domain cognitive training in non-demented older people: a randomized controlled trial. In: *BMC medicine* 10, S. 30. DOI: 10.1186/1741-7015-10-30.

Christensen, H. (2001): What cognitive changes can be expected with normal ageing? In: *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 35 (6), S. 768–775. DOI: 10.1046/j.1440-1614.2001.00966.x.

Cieslik, Edna C.; Zilles, Karl; Caspers, Svenja; Roski, Christian; Kellermann, Tanja S.; Jakobs, Oliver et al. (2013): Is there "one" DLPFC in cognitive action control? Evidence for heterogeneity from co-activation-based parcellation. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 23 (11), S. 2677–2689. DOI: 10.1093/cercor/bhs256.

Cole, Michael W.; Pathak, Sudhir; Schneider, Walter (2010): Identifying the brain's most globally connected regions. In: *NeuroImage* 49 (4), S. 3132–3148. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.001.

Cole, Michael W.; Repovš, Grega; Anticevic, Alan (2014): The frontoparietal control system: a central role in mental health. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 20 (6), S. 652–664. DOI: 10.1177/1073858414525995.

Cole, Michael W.; Schneider, Walter (2007): The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions. In: *NeuroImage* 37 (1), S. 343–360. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.071.

Cole, Michael W.; Yarkoni, Tal; Repovs, Grega; Anticevic, Alan; Braver, Todd S. (2012): Global connectivity of prefrontal cortex predicts cognitive control and intelligence. In: *The Journal of*

neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 32 (26), S. 8988–8999. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0536-12.2012.

Colom, Roberto; Abad, Francisco J.; Rebollo, Irene; Chun Shih, Pei (2005): Memory span and general intelligence: A latent-variable approach. In: *Intelligence* 33 (6), S. 623–642. DOI: 10.1016/j.intell.2005.05.006.

Cordes, D. (2001): Frequencies Contributing to Functional Connectivity in the Cerebral Cortex in ''Resting-state'' Data. In: *AJNR Am J Neuroradiol* (22), S. 1326–1333.

Courtney, S. M.; Petit, L.; Haxby, J. V.; Ungerleider, L. G. (1998): The role of prefrontal cortex in working memory: examining the contents of consciousness. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 353 (1377), S. 1819–1828. DOI: 10.1098/rstb.1998.0334.

Dahlin, Erika; Nyberg, Lars; Bäckman, Lars; Neely, Anna Stigsdotter (2008): Plasticity of executive functioning in young and older adults: immediate training gains, transfer, and long-term maintenance. In: *Psychology and aging* 23 (4), S. 720–730. DOI: 10.1037/a0014296.

Damoiseaux, Jessica S. (2017): Effects of aging on functional and structural brain connectivity. In: *NeuroImage* 160, S. 32–40. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.077.

Damoiseaux, Jessica S.; Greicius, Michael D. (2009): Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. In: *Brain structure & function* 213 (6), S. 525–533. DOI: 10.1007/s00429-009-0208-6.

Damoiseaux, Jessica S.; Prater, Katherine E.; Miller, Bruce L.; Greicius, Michael D. (2012): Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer's disease. In: *Neurobiology of aging* 33 (4), 828.e19-30. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.024.

Daniel Lüdecke (2018): Sjstats: Statistical Functions For Regression Models: Zenodo.

Darling, S.; Della Sala, S.; Logie, R. H.; Cantagallo, A. (2006): Neuropsychological evidence for separating components of visuo-spatial working memory. In: *Journal of neurology* 253 (2), S. 176–180. DOI: 10.1007/s00415-005-0944-3.

Davis, Simon W.; Dennis, Nancy A.; Daselaar, Sander M.; Fleck, Mathias S.; Cabeza, Roberto (2007): Qué PASA? The Posterior-Anterior Shift in Aging. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 18 (5), S. 1201–1209. DOI: 10.1093/cercor/bhm155.

D'Esposito, M.; Detre, J. A.; Alsop, D. C.; Shin, R. K.; Atlas, S.; Grossman, M. (1995): The neural basis of the central executive system of working memory. In: *Nature* 378 (6554), S. 279–281. DOI: 10.1038/378279a0.

D'Esposito, Mark (2007): From cognitive to neural models of working memory. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 362 (1481), S. 761–772. DOI: 10.1098/rstb.2007.2086.

D'Esposito, Mark; Deouell, Leon Y.; Gazzaley, Adam (2003): Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. In: *Nat Rev Neurosci* 4 (11), S. 863–872. DOI: 10.1038/nrn1246.

Dobbins, Ian G.; Foley, Heather; Schacter, Daniel L.; Wagner, Anthony D. (2002): Executive Control during Episodic Retrieval: Multiple Prefrontal Processes Subserve Source Memory. In: *Neuron* 35 (5), S. 989–996. DOI: 10.1016/S0896-6273(02)00858-9.

Donolato, Enrica; Giofrè, David; Mammarella, Irene C. (2017): Differences in Verbal and Visuospatial Forward and Backward Order Recall: A Review of the Literature. In: *Frontiers in psychology* 8, S. 663. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00663.

Duncan, John; McLeod, Peter; Phillips, Louise H. (2005): Measuring the mind : speed, control, and age. 1st ed. Oxford, New York: Oxford University Press. Online verfügbar unter http://site.ebrary.com/lib/academiccompletetitles/home.action.

Dyrba, Martin (2015): Automatisierte Erkennung manifester und prodromaler Alzheimer-Krankheit mittels multizentrisch akquirierter, multimodaler Bilddaten. Universität Rostock, Rostock, zuletzt geprüft am 16.06.2016.

Elbert, Thomas; Rockstroh, Brigitte (2006): Kortikale Reorganisation. In: Hans-Otto Karnath, Peter Thier und Karnath-Thier (Hg.): Neuropsychologie. Mit 24 Tabellen ; [Neu: Glossar. 2., aktualisierte und erw. Aufl. Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch), S. 640–653.

Ellert, Ute; Wirz, Jutta; Ziese, Thomas (2006): Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert-Koch-Instituts (2. Welle). Deskriptiver Ergebnisbericht. 1. Aufl. Berlin (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Online verfügbar unter http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0257-1002479.

Emch, Mónica; Bastian, Claudia C. von; Koch, Kathrin (2019): Neural Correlates of Verbal Working Memory: An fMRI Meta-Analysis. In: *Frontiers in human neuroscience* 13, S. 180. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00180.

Emery, Lisa; Heaven, Timothy J.; Paxton, Jessica L.; Braver, Todd S. (2008): Age-related changes in neural activity during performance matched working memory manipulation. In: *NeuroImage* 42 (4), S. 1577–1586. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.06.021.

Engle, Randall W.; Kane, Michael J.; Tuholski, Stephen W. (1999): Individual Differences in Working Memory Capacity and What They Tell Us About Controlled Attention, General Fluid Intelligence, and Functions of the Prefrontal Cortex: Cambridge University Press.

Faul, Franz; Erdfelder, Edgar; Buchner, Axel; Lang, Albert-Georg (2009): Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. In: *Behavior research methods* 41 (4), S. 1149–1160. DOI: 10.3758/BRM.41.4.1149.

Ferreira, Luiz Kobuti; Busatto, Geraldo F. (2013): Resting-state functional connectivity in normal brain aging. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 37 (3), S. 384–400. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.017.

Ferreira, Luiz Kobuti; Regina, Ana Carolina Brocanello; Kovacevic, Natasa; Martin, Maria da Graça Morais; Santos, Pedro Paim; Carneiro, Camila de Godoi et al. (2016): Aging Effects on Whole-Brain Functional Connectivity in Adults Free of Cognitive and Psychiatric Disorders. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 26 (9), S. 3851–3865. DOI: 10.1093/cercor/bhv190.

Fjell, Anders M.; Walhovd, Kristine B. (2010): Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. In: *Reviews in the neurosciences* 21 (3), S. 187–221.

Fletcher, P. C.; Shallice, T.; Dolan, R. J. (1998): The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. In: *Brain : a journal of neurology* 121 (Pt 7), S. 1239–1248. DOI: 10.1093/brain/121.7.1239.

Fox, Michael D.; Raichle, Marcus E. (2007): Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. In: *Nature Reviews Neuroscience* 8, 700 EP -. DOI: 10.1038/nrn2201.

Franzmeier, N.; Caballero, M. Á. Araque; Taylor, A. N. W.; Simon-Vermot, L.; Buerger, K.; Ertl-Wagner, B. et al. (2017a): Resting-state global functional connectivity as a biomarker of cognitive reserve in mild cognitive impairment. In: *Brain imaging and behavior* 11 (2), S. 368–382. DOI: 10.1007/s11682-016-9599-1.

Franzmeier, Nicolai; Duering, Marco; Weiner, Michael; Dichgans, Martin; Ewers, Michael (2017b): Left frontal cortex connectivity underlies cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease. In: *Neurology* 88 (11), S. 1054–1061. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003711.

Franzmeier, Nicolai; Hartmann, Julia; Taylor, Alexander N. W.; Araque-Caballero, Miguel Á.; Simon-Vermot, Lee; Kambeitz-Ilankovic, Lana et al. (2018): The left frontal cortex supports reserve in aging by enhancing functional network efficiency. In: *Alzheimer's research & therapy* 10 (1), S. 28. DOI: 10.1186/s13195-018-0358-y.

Friston, K. J.; Frith, C. D.; Liddle, P. F.; Frackowiak, R. S. (1993): Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. In: *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 13 (1), S. 5–14. DOI: 10.1038/jcbfm.1993.4.

Friston, Karl J. (1994): Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. In: *Hum. Brain Mapp.* 2 (1-2), S. 56–78. DOI: 10.1002/hbm.460020107.

Gajewski, Patrick D.; Falkenstein, Michael (2018): ERP and Behavioral Effects of Physical and Cognitive Training on Working Memory in Aging: A Randomized Controlled Study. In: *Neural plasticity* 2018, S. 3454835. DOI: 10.1155/2018/3454835.

Gates, Nicola J.; Sachdev, Perminder S.; Fiatarone Singh, Maria A.; Valenzuela, Michael (2011): Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. In: *BMC geriatrics* 11, S. 55. DOI: 10.1186/1471-2318-11-55.

Gazzaley, Adam; Cooney, Jeffrey W.; Rissman, Jesse; D'Esposito, Mark (2005): Top-down suppression deficit underlies working memory impairment in normal aging. In: *Nature neuroscience* 8 (10), S. 1298–1300. DOI: 10.1038/nn1543.

Gazzaniga, Ivry &. Mangun (Hg.) (2002): Cognitive Neuroscience. New York:: W. W.

Geerligs, Linda; Renken, Remco J.; Saliasi, Emi; Maurits, Natasha M.; Lorist, Monicque M. (2015): A Brain-Wide Study of Age-Related Changes in Functional Connectivity. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 25 (7), S. 1987–1999. DOI: 10.1093/cercor/bhu012.

Gong, Gaolang; Rosa-Neto, Pedro; Carbonell, Felix; Chen, Zhang J.; He, Yong; Evans, Alan C. (2009): Age- and gender-related differences in the cortical anatomical network. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29 (50), S. 15684–15693. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2308-09.2009.

Gratton, Caterina; Lee, Taraz G.; Nomura, Emi M.; D'Esposito, Mark (2013): The effect of theta-burst TMS on cognitive control networks measured with resting state fMRI. In: *Frontiers in systems neuroscience* 7, S. 124. DOI: 10.3389/fnsys.2013.00124.

Gray, Stephen J.; Brookshire, Geoffrey; Casasanto, Daniel; Gallo, David A. (2015): Electrically stimulating prefrontal cortex at retrieval improves recollection accuracy. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 73, S. 188–194. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.09.003.

Grefkes, Christian; Fink, Gereon R. (2005): The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. In: *Journal of anatomy* 207 (1), S. 3–17. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2005.00426.x.

Greicius, Michael D.; Krasnow, Ben; Reiss, Allan L.; Menon, Vinod (2003): Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (1), S. 253–258. DOI: 10.1073/pnas.0135058100.

Grodd, W.; Beckmann, C. F. (2014): Funktionelle MRT des Gehirns im Ruhezustand. In: *Der Nervenarzt* 85 (6), S. 690–700. DOI: 10.1007/s00115-014-4013-y.

Günster et al. (Hg.) (2012): Versorgungs-Report 2012 „Gesundheit im Alter“. Unter Mitarbeit von Thürmann P., Holt-Noreiks S., Nink K., Zawi A. Stuttgart: Schattauer.

Gutchess, Angela H.; Welsh, Robert C.; Hedden, Trey; Bangert, Ashley; Minear, Meredith; Liu, Linda L.; Park, Denise C. (2005): Aging and the neural correlates of successful picture encoding: frontal activations compensate for decreased medial-temporal activity. In: *Journal of cognitive neuroscience* 17 (1), S. 84–96. DOI: 10.1162/0898929052880048.

Hadley Wickham (2011): The Split-Apply-Combine Strategy for Data Analysis. In: *Journal of Statistical Software* (40(1)), S. 1–29. Online verfügbar unter http://www.jstatsoft.org/v40/i01/.

Hebb, D. O. (1949): The Organizationof Behavior. A NEUROPSYCHOLOGICAL THEORY.

Heiland, S. (2009): MR-Artefakte erkennen und vermeiden. In: *Radiologie up2date* 9 (04), S. 303–318. DOI: 10.1055/s-0029-1215320.

Heinen, Klaartje; Feredoes, Eva; Ruff, Christian C.; Driver, Jon (2017): Functional connectivity between prefrontal and parietal cortex drives visuo-spatial attention shifts. In: *Neuropsychologia* 99, S. 81–91. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.02.024.

Heinzel, Stephan; Lorenz, Robert C.; Brockhaus, Wolf-Rüdiger; Wüstenberg, Torsten; Kathmann, Norbert; Heinz, Andreas; Rapp, Michael A. (2014): Working memory load-dependent brain response predicts behavioral training gains in older adults. In: *The Journal of neuroscience : the*

official journal of the Society for Neuroscience 34 (4), S. 1224–1233. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2463-13.2014.

Heinzel, Stephan; Lorenz, Robert C.; Pelz, Patricia; Heinz, Andreas; Walter, Henrik; Kathmann, Norbert et al. (2016): Neural correlates of training and transfer effects in working memory in older adults. In: *NeuroImage* 134, S. 236–249. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.03.068.

Heinzel, Stephan; Rimpel, Jérôme; Stelzel, Christine; Rapp, Michael A. (2017): Transfer Effects to a Multimodal Dual-Task after Working Memory Training and Associated Neural Correlates in Older Adults - A Pilot Study. In: *Frontiers in human neuroscience* 11, S. 85. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00085.

Hertzog, Christopher; Kramer, Arthur F.; Wilson, Robert S.; Lindenberger, Ulman (2008): Enrichment Effects on Adult Cognitive Development: Can the Functional Capacity of Older Adults Be Preserved and Enhanced? In: *Psychological science in the public interest : a journal of the American Psychological Society* 9 (1), S. 1–65. DOI: 10.1111/j.1539-6053.2009.01034.x.

Hester, Robert L.; Kinsella, Glynda J.; Ong, Ben (2004): Effect of age on forward and backward span tasks. In: *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 10 (4), S. 475–481. DOI: 10.1017/S1355617704104037.

Honey, G. D.; Fu, C. H. Y.; Kim, J.; Brammer, M. J.; Croudace, T. J.; Suckling, J. et al. (2002): Effects of verbal working memory load on corticocortical connectivity modeled by path analysis of functional magnetic resonance imaging data. In: *Cerebral Cortex* 17 (2), S. 573–582.

Horovitz, Silvina G.; Fukunaga, Masaki; Zwart, Jacco A. de; van Gelderen, Peter; Fulton, Susan C.; Balkin, Thomas J.; Duyn, Jeff H. (2008): Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: a simultaneous EEG-fMRI study. In: *Human brain mapping* 29 (6), S. 671–682. DOI: 10.1002/hbm.20428.

Hoshi, Y.; Oda, I.; Wada, Y.; Ito, Y.; Yutaka, Yamashita; Oda, M. et al. (2000): Visuospatial imagery is a fruitful strategy for the digit span backward task: a study with near-infrared optical tomography. In: *Brain research. Cognitive brain research* 9 (3), S. 339–342.

Hyafil, Alexandre; Summerfield, Christopher; Koechlin, Etienne (2009): Two mechanisms for task switching in the prefrontal cortex. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29 (16), S. 5135–5142. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2828-08.2009.

Jaeggi, Susanne M.; Buschkuehl, Martin; Jonides, John; Perrig, Walter J. (2008): Improving fluid intelligence with training on working memory. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (19), S. 6829–6833. DOI: 10.1073/pnas.0801268105.

Jaeggi, Susanne M.; Buschkuehl, Martin; Perrig, Walter J.; Meier, Beat (2010): The concurrent validity of the N-back task as a working memory measure. In: *Memory (Hove, England)* 18 (4), S. 394–412. DOI: 10.1080/09658211003702171.

Jaeggi, Susanne M.; Buschkuehl, Martin; Shah, Priti; Jonides, John (2014): The role of individual differences in cognitive training and transfer. In: *Memory & cognition* 42 (3), S. 464–480. DOI: 10.3758/s13421-013-0364-z.

Jonides, J.; Smith, E. E.; Koeppe, R. A.; Awh, E.; Minoshima, S.; Mintun, M. A. (1993): Spatial working memory in humans as revealed by PET. In: *Nature* 363 (6430), S. 623–625. DOI: 10.1038/363623a0.

Kalpouzos, Grégoria; Persson, Jonas; Nyberg, Lars (2012): Local brain atrophy accounts for functional activity differences in normal aging. In: *Neurobiology of aging* 33 (3), 623.e1-623.e13. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.021.

Kamil Barton (2018): MuMIn: Multi-Model Inference. Version R package version 1.42.1. Online verfügbar unter https://CRAN.R-project.org/package=MuMIn.

Kandel et al. (1995): Neurowissenschaften. Eine Einführung. Heidelberg: Spektrum.

Kannurpatti, Sridhar S.; Motes, Michael A.; Rypma, Bart; Biswal, Bharat B. (2011): Increasing measurement accuracy of age-related BOLD signal change: minimizing vascular contributions by resting-state-fluctuation-of-amplitude scaling. In: *Human brain mapping* 32 (7), S. 1125–1140. DOI: 10.1002/hbm.21097.

Karbach, Julia; Kray, Jutta (2009): How useful is executive control training? Age differences in near and far transfer of task-switching training. In: *Developmental science* 12 (6), S. 978–990. DOI: 10.1111/j.1467-7687.2009.00846.x.

Karbach, Julia; Verhaeghen, Paul (2014): Making working memory work: a meta-analysis of executive-control and working memory training in older adults. In: *Psychological science* 25 (11), S. 2027–2037. DOI: 10.1177/0956797614548725.

Kerr, Aurora; Zelazo, Philip David (2004): Development of “hot” executive function: The children’s gambling task. In: *Brain and Cognition* 55 (1), S. 148–157. DOI: 10.1016/S0278-2626(03)00275-6.

Kessels, Roy P. C.; van den Berg, Esther; Ruis, Carla; Brands, Augustina M. A. (2008): The backward span of the Corsi Block-Tapping Task and its association with the WAIS-III Digit Span. In: *Assessment* 15 (4), S. 426–434. DOI: 10.1177/1073191108315611.

Killgore, William D. S.; Smith, Ryan; Olson, Elizabeth A.; Weber, Mareen; Rauch, Scott L.; Nickerson, Lisa D. (2017): Emotional intelligence is associated with connectivity within and between resting

state networks. In: *Social cognitive and affective neuroscience* 12 (10), S. 1624–1636. DOI: 10.1093/scan/nsx088.

Klingberg, Torkel (2010): Training and plasticity of working memory. In: *Trends in cognitive sciences* 14 (7), S. 317–324. DOI: 10.1016/j.tics.2010.05.002.

Koechlin, Etienne; Ody, Chrystèle; Kouneiher, Frédérique (2003): The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. In: *Science (New York, N.Y.)* 302 (5648), S. 1181–1185. DOI: 10.1126/science.1088545.

Kopp, B.; Tabeling, S.; Moschner, C.; Wessel, K. (2008): Kognitive Hirnleistungen des präfrontalen Kortex : Neurowissenschaft und Klinik. In: *Der Nervenarzt* 79 (2), S. 143–152. DOI: 10.1007/s00115-007-2319-8.

Kuznetsova, Alexandra; Brockhoff, Per B.; Christensen, Rune H. B. (2017): lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. In: *J. Stat. Soft.* 82 (13). DOI: 10.18637/jss.v082.i13.

Kyllonen, Patrick C. (Hg.) (2002): The General Factor of Intelligence: How General Is It? Unter Mitarbeit von Robert J. Sternberg, Elena L. Grigorenko: Psychology Press.

Kyllonen, Patrick C.; Christal, Raymond E. (1990): Reasoning ability is (little more than) working-memory capacity?! In: *Intelligence* 14 (4), S. 389–433. DOI: 10.1016/S0160-2896(05)80012-1.

Lampit, A.; Hallock, H.; Moss, R.; Kwok, S.; Rosser, M.; Lukjanenko, M. et al. (2014a): The Timecourse of Global Cognitive Gains from Supervised Computer-Assisted Cognitive Training: A Randomised, Active-Controlled Trial in Elderly with Multiple Dementia Risk Factors. In: *The journal of prevention of Alzheimer's disease* 1 (1), S. 33–39. DOI: 10.14283/jpad.2014.18.

Lampit, Amit; Hallock, Harry; Valenzuela, Michael (2014b): Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. In: *PLoS medicine* 11 (11), e1001756. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001756.

Langer (2000): Die Analyse von Paneldaten im Rahmen des Mehrebenenmodells. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Soziologie.

Langer, Nicolas; Bastian, Claudia C. von; Wirz, Helen; Oberauer, Klaus; Jäncke, Lutz (2013): The effects of working memory training on functional brain network efficiency. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 49 (9), S. 2424–2438. DOI: 10.1016/j.cortex.2013.01.008.

Larrabee, Glenn J.; Kane, Robert L. (1986): Reversed digit repetition involves visual and verbal processes. In: *International Journal of Neuroscience* 30 (1-2), S. 11–15. DOI: 10.3109/00207458608985649.

Le Bihan, Denis (2003): Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. In: *Nature reviews. Neuroscience* 4 (6), S. 469–480. DOI: 10.1038/nrn1119.

Levin, Jonathan M.; Frederick, Blaise deB; Ross, Marjorie H.; Fox, Jonathan F.; Rosenberg, Heidi L. von; Kaufman, Marc J. et al. (2001): Influence of baseline hematocrit and hemodilution on BOLD fMRI activation. In: *Magnetic resonance imaging* 19 (8), S. 1055–1062. DOI: 10.1016/S0730-725X(01)00460-X.

Lezak, Muriel Deutsch; Howieson, Diane B.; Bigler, Erin D.; Tranel, Daniel (2012): Neuropsychological assessment. Fifth edition. New York: Oxford University Press.

Li, Changjun; Yang, Guocheng; Li, Meiling; Li, Bo (2018): Fluid intelligence relates to the resting state amplitude of low-frequency fluctuation and functional connectivity: a multivariate pattern analysis. In: *Neuroreport* 29 (1), S. 8–12. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000917.

Li, Shu-Chen; Schmiedek, Florian; Huxhold, Oliver; Röcke, Christina; Smith, Jacqui; Lindenberger, Ulman (2008): Working memory plasticity in old age: practice gain, transfer, and maintenance. In: *Psychology and aging* 23 (4), S. 731–742. DOI: 10.1037/a0014343.

Li, Ting; Luo, Qingming; Gong, Hui (2010): Gender-specific hemodynamics in prefrontal cortex during a verbal working memory task by near-infrared spectroscopy. In: *Behavioural Brain Research* 209 (1), S. 148–153. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.01.033.

Liang, Peipeng; Wang, Zhiqun; Yang, Yanhui; Jia, Xiuqin; Li, Kuncheng (2011): Functional disconnection and compensation in mild cognitive impairment: evidence from DLPFC connectivity using resting-state fMRI. In: *PloS one* 6 (7), e22153. DOI: 10.1371/journal.pone.0022153.

Lie, Chuh-Hyoun; Specht, Karsten; Marshall, John C.; Fink, Gereon R. (2006): Using fMRI to decompose the neural processes underlying the Wisconsin Card Sorting Test. In: *Cerebral Cortex* 30 (3), S. 1038–1049. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.10.031.

Lindquist, Martin A.; Zhang, Cun-Hui; Glover, Gary; Shepp, Lawrence (2008): Rapid three-dimensional functional magnetic resonance imaging of the initial negative BOLD response. In: *Journal of magnetic resonance (San Diego, Calif. : 1997)* 191 (1), S. 100–111. DOI: 10.1016/j.jmr.2007.12.016.

Logie (1994): Visuo-spatial Working Memory: Routledge.

Logothetis, Nikos K.; Pauls, Jon; Augath, Mark; Trinath, Torsten; Oeltermann, Axel (2001): Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. In: *Nature* 412 (6843), S. 150–157. DOI: 10.1038/35084005.

Lövdén, Martin; Bäckman, Lars; Lindenberger, Ulman; Schaefer, Sabine; Schmiedek, Florian (2010): A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity. In: *Psychological bulletin* 136 (4), S. 659–676. DOI: 10.1037/a0020080.

Lu, Hanzhang; Xu, Feng; Rodrigue, Karen M.; Kennedy, Kristen M.; Cheng, Yamei; Flicker, Blair et al. (2011): Alterations in cerebral metabolic rate and blood supply across the adult lifespan. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 21 (6), S. 1426–1434. DOI: 10.1093/cercor/bhq224.

Lüllmann-Rauch, Renate; Paulsen, Friedrich (2012): Taschenlehrbuch Histologie. 10 Tabellen. 4., vollständig überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme.

Luo, Cheng; Zhang, Xingxing; Cao, Xinyi; Gan, Yulong; Li, Ting; Cheng, Yan et al. (2016): The Lateralization of Intrinsic Networks in the Aging Brain Implicates the Effects of Cognitive Training. In: *Frontiers in aging neuroscience* 8, S. 32. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00032.

Lynn, Richard; Irwing, Paul (2008): Sex differences in mental arithmetic, digit span, and g defined as working memory capacity. In: *Intelligence* 36 (3), S. 226–235. DOI: 10.1016/j.intell.2007.06.002.

Ma, Liangsuo; Steinberg, Joel L.; Hasan, Khader M.; Narayana, Ponnada A.; Kramer, Larry A.; Moeller, F. Gerard (2012): Working memory load modulation of parieto-frontal connections: evidence from dynamic causal modeling. In: *Human brain mapping* 33 (8), S. 1850–1867. DOI: 10.1002/hbm.21329.

MacCallum, Robert C.; Widaman, Keith F.; Zhang, Shaobo; Hong, Sehee (1999): Sample size in factor analysis. In: *Psychological Methods* 4 (1), S. 84–99. DOI: 10.1037/1082-989X.4.1.84.

Mahncke, Henry W.; Bronstone, Amy; Merzenich, Michael M. (2006a): Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. In: Aage R. Moller (Hg.): Reprogramming the Brain, Bd. 157. 1. Aufl. s.l.: Elsevier textbooks (Progress in Brain Research, 157), S. 81–109.

Mahncke, Henry W.; Connor, Bonnie B.; Appelman, Jed; Ahsanuddin, Omar N.; Hardy, Joseph L.; Wood, Richard A. et al. (2006b): Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: a randomized, controlled study. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (33), S. 12523–12528. DOI: 10.1073/pnas.0605194103.

Manoach, D. S.; Schlaug, G.; Siewert, B.; Darby, D. G.; Bly, B. M.; Benfield, A. et al. (1997): Prefrontal cortex fMRI signal changes are correlated with working memory load. In: *Neuroreport* 8 (2), S. 545–549.

Mariën, Peter; Manto, Mario (Hg.) (2015): The Linguistic Cerebellum. Unter Mitarbeit von Marvel, C. L., and Desmond, J. E. s.l.: Elsevier Science. Online verfügbar unter http://gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=4003585.

Marker Software: Cogpack. Das neuropsychologische kognitive Trainingspaket. Hg. v. Klaus Marker.

Mattay, Venkata S.; Fera, Francesco; Tessitore, Alessandro; Hariri, Ahmad R.; Berman, Karen F.; Das, Saumitra et al. (2006): Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. In: *Neuroscience letters* 392 (1-2), S. 32–37. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.09.025.

McCarthy, G.; Puce, A.; Constable, R. T.; Krystal, J. H.; Gore, J. C.; Goldman-Rakic, P. (1996): Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 6 (4), S. 600–611.

Menon, Vinod (2011): Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. In: *Trends in cognitive sciences* 15 (10), S. 483–506. DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.003.

Merzenich, Michael M.; van Vleet, Thomas M.; Nahum, Mor (2014): Brain plasticity-based therapeutics. In: *Frontiers in human neuroscience* 8, S. 385. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00385.

Meunier, David; Achard, Sophie; Morcom, Alexa; Bullmore, Ed (2009): Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. In: *NeuroImage* 44 (3), S. 715–723. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.062.

Miller, G. A. (1994): The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. 1956. In: *Psychological review* 101 (2), S. 343–352.

Mishkin, Mortimer; Ungerleider, Leslie G.; Macko, Kathleen A. (1983): Object vision and spatial vision: two cortical pathways. In: *Trends in neurosciences* 6, S. 414–417. DOI: 10.1016/0166-2236(83)90190-X.

Miyake, A.; Friedman, N. P.; Emerson, M. J.; Witzki, A. H.; Howerter, A.; Wager, T. D. (2000): The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. In: *Cognitive psychology* 41 (1), S. 49–100. DOI: 10.1006/cogp.1999.0734.

Moore, Anna Bacon; Li, Zhihao; Tyner, Callie E.; Hu, Xiaoping; Crosson, Bruce (2013): Bilateral basal ganglia activity in verbal working memory. In: *Brain and language* 125 (3), S. 316–323. DOI: 10.1016/j.bandl.2012.05.003.

Morrison, John H.; Baxter, Mark G. (2012): The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. In: *Nature reviews. Neuroscience* 13 (4), S. 240–250. DOI: 10.1038/nrn3200.

Muangpaisan, Weerasak; Intalapaporn, Somboon; Assantachai, Prasert (2010): Digit span and verbal fluency tests in patients with mild cognitive impairment and normal subjects in Thai-community. In: *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 93 (2), S. 224–230.

Murray, Linda J.; Ranganath, Charan (2007): The dorsolateral prefrontal cortex contributes to successful relational memory encoding. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27 (20), S. 5515–5522. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0406-07.2007.

Nagel, Irene E.; Preuschhof, Claudia; Li, Shu-Chen; Nyberg, Lars; Bäckman, Lars; Lindenberger, Ulman; Heekeren, Hauke R. (2009): Performance level modulates adult age differences in brain activation during spatial working memory. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (52), S. 22552–22557. DOI: 10.1073/pnas.0908238106.

Nagel, Irene E.; Preuschhof, Claudia; Li, Shu-Chen; Nyberg, Lars; Bäckman, Lars; Lindenberger, Ulman; Heekeren, Hauke R. (2011): Load modulation of BOLD response and connectivity predicts working memory performance in younger and older adults. In: *Journal of cognitive neuroscience* 23 (8), S. 2030–2045. DOI: 10.1162/jocn.2010.21560.

Narayanan, Nandakumar S.; Prabhakaran, Vivek; Bunge, Silvia A.; Christoff, Kalina; Fine, Eric M.; Gabrieli, John D. E. (2005): The role of the prefrontal cortex in the maintenance of verbal working memory: an event-related FMRI analysis. In: *Neuropsychology* 19 (2), S. 223–232. DOI: 10.1037/0894-4105.19.2.223.

Nousia, Anastasia; Siokas, Vasileios; Aretouli, Eleni; Messinis, Lambros; Aloizou, Athina-Maria; Martzoukou, Maria et al. (2018): Beneficial Effect of Multidomain Cognitive Training on the Neuropsychological Performance of Patients with Early-Stage Alzheimer's Disease. In: *Neural plasticity* 2018, S. 2845176. DOI: 10.1155/2018/2845176.

Oberauer, Klaus; Süß, Heinz-Martin; Wilhelm, Oliver; Wittman, Werner W. (2003): The multiple faces of working memory. In: *Intelligence* 31 (2), S. 167–193. DOI: 10.1016/S0160-2896(02)00115-0.

Ogawa, S.; Lee, T. M.; Kay, A. R.; Tank, D. W. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87 (24), S. 9868–9872. DOI: 10.1073/pnas.87.24.9868.

O'Hara, Ruth; Brooks, John O.; Friedman, Leah; Schröder, Carmen M.; Morgan, Kevin S.; Kraemer, Helena C. (2007): Long-term effects of mnemonic training in community-dwelling older adults. In: *Journal of psychiatric research* 41 (7), S. 585–590. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2006.04.010.

Olesen, Pernille J.; Westerberg, Helena; Klingberg, Torkel (2004): Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. In: *Nature neuroscience* 7 (1), S. 75. DOI: 10.1038/nn1165.

Orsini, A.; Simonetta, S.; Marmorato, M. S. (2004): Corsi's block-tapping test: some characteristics of the spatial path which influence memory. In: *Perceptual and motor skills* 98 (2), S. 382–388. DOI: 10.2466/pms.98.2.382-388.

O'Sullivan, M.; Jones, D. K.; Summers, P. E.; Morris, R. G.; Williams, S. C.; Markus, H. S. (2001): Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. In: *Neurology* 57 (4), S. 632–638. DOI: 10.1212/wnl.57.4.632.

Owen, A. M. (1997): The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. In: *The European journal of neuroscience* 9 (7), S. 1329–1339.

Owen, Adrian M.; McMillan, Kathryn M.; Laird, Angela R.; Bullmore, Ed (2005): N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. In: *Human brain mapping* 25 (1), S. 46–59. DOI: 10.1002/hbm.20131.

Park, Denise C.; Reuter-Lorenz, Patricia (2009): The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. In: *Annual review of psychology* 60, S. 173–196. DOI: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093656.

Park, Ji-Hyuk; Park, Jin-Hyuck (2018): Does cognition-specific computer training have better clinical outcomes than non-specific computer training? A single-blind, randomized controlled trial. In: *Clinical rehabilitation* 32 (2), S. 213–222. DOI: 10.1177/0269215517719951.

Parsons, Thomas D.; Rizzo, Albert R.; van der Zaag, Cheryl; McGee, Jocelyn S.; Buckwalter, J. Galen (2005): Gender Differences and Cognition Among Older Adults. In: *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 12 (1), S. 78–88. DOI: 10.1080/13825580590925125.

Patel, Ronak; Spreng, R. Nathan; Turner, Gary R. (2013): Functional brain changes following cognitive and motor skills training: a quantitative meta-analysis. In: *Neurorehabilitation and neural repair* 27 (3), S. 187–199. DOI: 10.1177/1545968312461718.

Paulesu, E.; Frith, C. D.; Frackowiak, R. S. (1993): The neural correlates of the verbal component of working memory. In: *Nature* 362 (6418), S. 342–345. DOI: 10.1038/362342a0.

Petrides, M. (2000): The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. In: *Experimental brain research* 133 (1), S. 44–54. DOI: 10.1007/s002210000399.

Petrides, M.; Alivisatos, B.; Meyer, E.; Evans, A. C. (1993): Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (3), S. 878–882.

Piccardi, Laura; D'Antuono, Giovanni; Marin, Dario; Boccia, Maddalena; Ciurli, Paola; Incoccia, Chiara et al. (2019): New Evidence for Gender Differences in Performing the Corsi Test but Not the Digit Span: Data from 208 Individuals. In: *Psychological Studies* 64 (4), S. 411–419. DOI: 10.1007/s12646-019-00512-3.

Piefke, Martina; Onur, Özgür A.; Fink, Gereon R. (2012): Aging-related changes of neural mechanisms underlying visual-spatial working memory. In: *Neurobiology of aging* 33 (7), S. 1284–1297. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.014.

Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, Sarkar D, R Core Team (2018): _nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models_. R package version 3.1-137. Online verfügbar unter https://CRAN.R-project.org/package=nlme>.

Plakke, B.; Romanski, L. M. (2016): Neural circuits in auditory and audiovisual memory. In: *Brain research* 1640 (Pt B), S. 278–288. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.11.042.

Population Division, U. DESAN (2019): Durchschnittsalter der Bevölkerung in den wichtigsten Industrie- und Schwellenländern im Jahr 2020 (Altersmedian in Jahren). Hg. v. Statista. Online verfügbar unter https://de.statista.com/statistik/daten/studie/37220/umfrage/altersmedian-der-bevoelkerung-in-ausgewaehlten-laendern/, zuletzt geprüft am 24.10.2019.

Raichle, M. E.; MacLeod, A. M.; Snyder, A. Z.; Powers, W. J.; Gusnard, D. A.; Shulman, G. L. (2001): A default mode of brain function. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (2), S. 676–682. DOI: 10.1073/pnas.98.2.676.

Ranganath, Charan; Johnson, Marcia K.; D'Esposito, Mark (2003): Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. In: *Neuropsychologia* 41 (3), S. 378–389. DOI: 10.1016/S0028-3932(02)00169-0.

Rawle, Mark James; Cooper, Rachel; Kuh, Diana; Richards, Marcus (2018): Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 66 (5), S. 916–923. DOI: 10.1111/jgs.15317.

Raz, N. (2000): The handbook of aging and cognition. Unter Mitarbeit von Craik, F.I.M. and Salthous, T.A.

Raz, Naftali; Gunning-Dixon, Faith; Head, Denise; Rodrigue, Karen M.; Williamson, Adrienne; Acker, James D. (2004): Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. In: *Neurobiology of aging* 25 (3), S. 377–396. DOI: 10.1016/S0197-4580(03)00118-0.

Redick, Thomas S.; Shipstead, Zach; Harrison, Tyler L.; Hicks, Kenny L.; Fried, David E.; Hambrick, David Z. et al. (2013): No evidence of intelligence improvement after working memory training: a randomized, placebo-controlled study. In: *Journal of experimental psychology. General* 142 (2), S. 359–379. DOI: 10.1037/a0029082.

Reuter-Lorenz, P. A.; Jonides, J.; Smith, E. E.; Hartley, A.; Miller, A.; Marshuetz, C.; Koeppe, R. A. (2000): Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. In: *Journal of cognitive neuroscience* 12 (1), S. 174–187. DOI: 10.1162/089892900561814.

Reuter-Lorenz, Patricia A.; Cappell, Katherine A. (2008): Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. In: *Curr Dir Psychol Sci* 17 (3), S. 177–182. DOI: 10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x.

Ribot, T. (1882): Diseases of memory. New York, 1882.

Richmond, Lauren L.; Morrison, Alexandra B.; Chein, Jason M.; Olson, Ingrid R. (2011): Working memory training and transfer in older adults. In: *Psychology and aging* 26 (4), S. 813–822. DOI: 10.1037/a0023631.

Riddle, David R.; Sonntag, William E.; Lichtenwalner, Robin J. (2003): Microvascular plasticity in aging. In: *Ageing Research Reviews* 2 (2), S. 149–168. DOI: 10.1016/S1568-1637(02)00064-8.

Robert, Michèle; Savoie, Nada (2006): Are there gender differences in verbal and visuospatial working-memory resources? In: *European Journal of Cognitive Psychology* 18 (3), S. 378–397. DOI: 10.1080/09541440500234104.

Rowe, J. B.; Toni, I.; Josephs, O.; Frackowiak, R. S.; Passingham, R. E. (2000): The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? In: *Science* 288 (5471), S. 1656–1660.

Rugg, M. D.; Fletcher, P. C.; Allan, K.; Frith, C. D.; Frackowiak, R. S.; Dolan, R. J. (1998): Neural correlates of memory retrieval during recognition memory and cued recall. In: *Cerebral Cortex* 8 (3), S. 262–273. DOI: 10.1006/nimg.1998.0363.

Rypma, B.; D'Esposito, M. (2000): Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. In: *Nature neuroscience* 3 (5), S. 509–515. DOI: 10.1038/74889.

Sala-Llonch, Roser; Junqué, Carme; Arenaza-Urquijo, Eider M.; Vidal-Piñeiro, Dídac; Valls-Pedret, Cinta; Palacios, Eva M. et al. (2014): Changes in whole-brain functional networks and memory

performance in aging. In: *Neurobiology of aging* 35 (10), S. 2193–2202. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.007.

Salovey, Peter; Mayer, John d. (1990): Emotional Intelligence. In: *Imagination, Cognition and Personality* 9 (3), S. 185–211. DOI: 10.2190/DUGG-P24E-52WK-6CDG.

Schick, F. (2005): Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT). In: *Der Radiologe* 45 (1), 69-86; quiz 87-8. DOI: 10.1007/s00117-004-1146-1.

Schmiedek, Florian; Lövdén, Martin; Lindenberger, Ulman (2010): Hundred Days of Cognitive Training Enhance Broad Cognitive Abilities in Adulthood: Findings from the COGITO Study. In: *Frontiers in aging neuroscience* 2. DOI: 10.3389/fnagi.2010.00027.

Schneider, Frank (Hg.) (2013): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2., überarbeitete und aktualisierte Auflage 2013. Berlin: Springer. Online verfügbar unter http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-29800-4.

Schneider, Wolfgang; Hasselhorn, Marcus; Bengel, Jürgen (Hg.) (2008): Handbuch der pädagogischen Psychologie. Göttingen: Hogrefe (Handbuch der Psychologie, / hrsg. von J. Bengel … ; Bd. 10). Online verfügbar unter http://elibrary.hogrefe.de/9783840918636/a.

Schumacher, E. H.; Lauber, E.; Awh, E.; Jonides, J.; Smith, E. E.; Koeppe, R. A. (1996): PET evidence for an amodal verbal working memory system. In: *NeuroImage* 3 (2), S. 79–88. DOI: 10.1006/nimg.1996.0009.

Shipstead, Zach; Redick, Thomas S.; Engle, Randall W. (2012): Is working memory training effective? In: *Psychological bulletin* 138 (4), S. 628–654. DOI: 10.1037/a0027473.

Siedentopf, C. M. (2013): fMRIeasy. Funktionelle Magnetresonanztomographie. http://www.fmri-easy.de/fmri.htm. Online verfügbar unter http://www.fmri-easy.de, zuletzt geprüft am 08.05.2019Uhr.

Simon, Sharon S.; Tusch, Erich S.; Feng, Nicole C.; Håkansson, Krister; Mohammed, Abdul H.; Daffner, Kirk R. (2018): Is Computerized Working Memory Training Effective in Healthy Older Adults? Evidence from a Multi-Site, Randomized Controlled Trial. In: *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 65 (3), S. 931–949. DOI: 10.3233/JAD-180455.

Smith, E. E.; Jonides, J. (1999): Storage and executive processes in the frontal lobes. In: *Science (New York, N.Y.)* 283 (5408), S. 1657–1661.

Smith, E. E.; Jonides, J.; Koeppe, R. A.; Awh, E.; Schumacher, E. H.; Minoshima, S. (1995): Spatial versus Object Working Memory: PET Investigations. In: *Journal of cognitive neuroscience* 7 (3), S. 337–356. DOI: 10.1162/jocn.1995.7.3.337.

Spearman, C. (1904): "General Intelligence," Objectively Determined and Measured. In: *The American Journal of Psychology* 15 (2), S. 201. DOI: 10.2307/1412107.

Staff, Roger T.; Murray, Alison D.; Deary, Ian J.; Whalley, Lawrence J. (2004): What provides cerebral reserve? In: *Brain : a journal of neurology* 127 (Pt 5), S. 1191–1199. DOI: 10.1093/brain/awh144.

Stanley, Matthew L.; Simpson, Sean L.; Dagenbach, Dale; Lyday, Robert G.; Burdette, Jonathan H.; Laurienti, Paul J. (2015): Changes in Brain Network Efficiency and Working Memory Performance in Aging. In: *PloS one* 10 (4). DOI: 10.1371/journal.pone.0123950.

Statistisches Bundesamt (Destatis) (2015): Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 24.02.2021.

Stebbins, Glenn T.; Carrillo, Maria C.; Dorfman, Jennifer; Dirksen, Courtney; Desmond, John E.; Turner, David A. et al. (2002): Aging effects on memory encoding in the frontal lobes. In: *Psychology and aging* 17 (1), S. 44–55.

Steel, Zachary; Marnane, Claire; Iranpour, Changiz; Chey, Tien; Jackson, John W.; Patel, Vikram; Silove, Derrick (2014): The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. In: *International journal of epidemiology* 43 (2), S. 476–493. DOI: 10.1093/ije/dyu038.

Steffener, Jason; Habeck, Christian G.; Stern, Yaakov (2012): Age-related changes in task related functional network connectivity. In: *PloS one* 7 (9), e44421. DOI: 10.1371/journal.pone.0044421.

Stephan, K. E.; Kasper, L.; Brodersen, K. H.; Mathys, C. (2009): Funktionelle und effektive Konnektivität. In: *Klin Neurophysiol* 40 (04), S. 222–232. DOI: 10.1055/s-0029-1243196.

Strenziok, Maren; Parasuraman, Raja; Clarke, Ellen; Cisler, Dean S.; Thompson, James C.; Greenwood, Pamela M. (2014): Neurocognitive enhancement in older adults: comparison of three cognitive training tasks to test a hypothesis of training transfer in brain connectivity. In: *NeuroImage* 85 Pt 3, S. 1027–1039. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.069.

Sturm, Herrmann &. Wallesch (Hg.) (1999): Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Störungen exekutiver Funktionen. Unter Mitarbeit von Matthes-von Cramon & Von Cramon. Lisse (NL): Swets & Zeitlinger.

Stuss, Donald T.; Murphy, Kelly J.; Binns, Malcolm A.; Alexander, Michael P. (2003): Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. In: *Brain : a journal of neurology* 126 (Pt 11), S. 2363–2380. DOI: 10.1093/brain/awg237.

Sun, Xiwen; Zhang, Xiaochu; Chen, Xiangchuan; Zhang, Peng; Bao, Min; Zhang, Daren et al. (2005): Age-dependent brain activation during forward and backward digit recall revealed by fMRI. In: *NeuroImage* 26 (1), S. 36–47. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.022.

Sylvester, Ching-Yune C.; Wager, Tor D.; Lacey, Steven C.; Hernandez, Luis; Nichols, Thomas E.; Smith, Edward E.; Jonides, John (2003): Switching attention and resolving interference: fMRI measures of executive functions. In: *Neuropsychologia* 41 (3), S. 357–370.

Takeuchi, Hikaru; Taki, Yasuyuki; Nouchi, Rui; Hashizume, Hiroshi; Sekiguchi, Atsushi; Kotozaki, Yuka et al. (2013): Effects of working memory training on functional connectivity and cerebral blood flow during rest. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 49 (8), S. 2106–2125. DOI: 10.1016/j.cortex.2012.09.007.

Teixeira-Santos, Ana C.; Moreira, Célia S.; Magalhães, Rosana; Magalhães, Carina; Pereira, Diana R.; Leite, Jorge et al. (2019): Reviewing working memory training gains in healthy older adults: A meta-analytic review of transfer for cognitive outcomes. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.05.009.

Thorndike, E. L.; Woodworth, R. S. (1901): THE INFLUENCE OF IMPROVEMENT IN ONE MENTAL FUNCTION UPON THE EFFICIENCY OF OTHER FUNCTIONS (I). In: *Psychological review*, 1901 (8), S. 247–261.

Toepper, Max; Markowitsch, Hans J.; Gebhardt, Helge; Beblo, Thomas; Bauer, Eva; Woermann, Friedrich G. et al. (2014): The impact of age on prefrontal cortex integrity during spatial working memory retrieval. In: *Neuropsychologia* 59, S. 157–168. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.04.020.

Tomasi, Dardo; Wang, Gene-Jack; Volkow, Nora D. (2013): Energetic cost of brain functional connectivity. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (33), S. 13642–13647. DOI: 10.1073/pnas.1303346110.

Trepel, Martin (2012): Neuroanatomie. Struktur und Funktion ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch. 5. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer. Online verfügbar unter http://els.pdn.ipublishcentral.com/reader/neuroanatomie23913.

van den Heuvel, Martijn P.; Hulshoff Pol, Hilleke E. (2010): Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 20 (8), S. 519–534. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008.

van den Heuvel, Martijn P.; Mandl, René C. W.; Kahn, René S.; Hulshoff Pol, Hilleke E. (2009a): Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. In: *Human brain mapping* 30 (10), S. 3127–3141. DOI: 10.1002/hbm.20737.

van den Heuvel, Martijn P.; Stam, Cornelis J.; Kahn, René S.; Hulshoff Pol, Hilleke E. (2009b): Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29 (23), S. 7619–7624. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1443-09.2009.

van Dijk, Koene R. A.; Sabuncu, Mert R.; Buckner, Randy L. (2012): The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. In: *NeuroImage* 59 (1), S. 431–438. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.044.

van Essen, David C.; Glasser, Matthew F. (2016): The Human Connectome Project: Progress and Prospects. In: *Cerebrum: the Dana Forum on Brain Science* 2016.

Voss, Michelle W.; Erickson, Kirk I.; Prakash, Ruchika Shaurya; Chaddock, Laura; Kim, Jennifer S.; Alves, Heloisa et al. (2013): Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. In: *Brain, behavior, and immunity* 28, S. 90–99. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.10.021.

Voss, Michelle W.; Prakash, Ruchika S.; Erickson, Kirk I.; Basak, Chandramallika; Chaddock, Laura; Kim, Jennifer S. et al. (2010): Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. In: *Frontiers in aging neuroscience* 2. DOI: 10.3389/fnagi.2010.00032.

Wager, Tor D.; Smith, Edward E. (2003): Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. In: *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* 3 (4), S. 255–274.

Wechsler, David (1987): WMS-R. Wechsler Memory Scale-Revised : Manual. San Antonio: Harcourt Brace Jovanovich.

Weicker, Juliane; Hudl, Nicole; Thöne-Otto, Angelika (2017): „Was misst eigentlich die Blockspanne?“ – Der Goldstandard im Fokus. In: *Zeitschrift für Neuropsychologie* 28 (1), S. 45–54. DOI: 10.1024/1016-264X/a000194.

Weissenbacher, Andreas; Kasess, Christian; Gerstl, Florian; Lanzenberger, Rupert; Moser, Ewald; Windischberger, Christian (2009): Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: a quantitative comparison of preprocessing strategies. In: *NeuroImage* 47 (4), S. 1408–1416. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.005.

Wen, Wei; Zhu, Wanlin; He, Yong; Kochan, Nicole A.; Reppermund, Simone; Slavin, Melissa J. et al. (2011): Discrete neuroanatomical networks are associated with specific cognitive abilities in old age. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (4), S. 1204–1212. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4085-10.2011.

Whalley, Lawrence J.; Deary, Ian J.; Appleton, Charlotte L.; Starr, John M. (2004): Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. In: *Ageing Research Reviews* 3 (4), S. 369–382. DOI: 10.1016/j.arr.2004.05.001.

Wilde, Nancy; Strauss, Esther (2002): Functional Equivalence of WAIS-III/WMS-III Digit and Spatial Span under Forward and Backward Recall Conditions. In: *The Clinical Neuropsychologist* 16 (3), S. 322–330. DOI: 10.1076/clin.16.3.322.13858.

Wilde, Nancy J.; Strauss, Esther; Tulsky, David S. (2004): Memory span on the Wechsler Scales. In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 26 (4), S. 539–549. DOI: 10.1080/13803390490496605.

Willis, Sherry L.; Tennstedt, Sharon L.; Marsiske, Michael; Ball, Karlene; Elias, Jeffrey; Koepke, Kathy Mann et al. (2006): Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. In: *JAMA* 296 (23), S. 2805–2814. DOI: 10.1001/jama.296.23.2805.

Wilson, F. A.; Scalaidhe, S. P.; Goldman-Rakic, P. S. (1993): Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. In: *Science* 260 (5116), S. 1955–1958.

Wolf, Dominik; Fischer, Florian Udo; Fesenbeckh, Johanna; Yakushev, Igor; Lelieveld, Irene Maria; Scheurich, Armin et al. (2014): Structural integrity of the corpus callosum predicts long-term transfer of fluid intelligence-related training gains in normal aging. In: *Human brain mapping* 35 (1), S. 309–318. DOI: 10.1002/hbm.22177.

Wolf, Dominik; Tüscher, Oliver; Teipel, Stefan; Mierau, Andreas; Strüder, Heiko; Drzezga, Alexander et al. (2018): Mechanisms and modulators of cognitive training gain transfer in cognitively healthy

aging: study protocol of the AgeGain study. In: *Trials* 19 (1), S. 337. DOI: 10.1186/s13063-018-2688-2.

Yale University (Hg.) (2014): Yale BioImage Suite Package. Online verfügbar unter http://sprout022.sprout.yale.edu/mni2tal/mni2tal.html, zuletzt geprüft am 15.02.2020.

Yang, Yanhui; Liang, Peipeng; Lu, ShengFu; Li, Kuncheng; Zhong, Ning (2009): The role of the DLPFC in inductive reasoning of MCI patients and normal agings: an fMRI study. In: *Science in China. Series C, Life sciences* 52 (8), S. 789–795. DOI: 10.1007/s11427-009-0089-1.

Yang, Zhen; Jutagir, Devika R.; Koyama, Maki S.; Craddock, R. Cameron; Yan, Chao-Gan; Shehzad, Zarrar et al. (2015): Intrinsic brain indices of verbal working memory capacity in children and adolescents. In: *Developmental cognitive neuroscience* 15, S. 67–82. DOI: 10.1016/j.dcn.2015.07.007.

Zinke, Katharina; Zeintl, Melanie; Rose, Nathan S.; Putzmann, Julia; Pydde, Andrea; Kliegel, Matthias (2014): Working memory training and transfer in older adults: effects of age, baseline performance, and training gains. In: *Developmental psychology* 50 (1), S. 304–315. DOI: 10.1037/a0032982.

Zuo, Xi-Nian; Kelly, Clare; Di Martino, Adriana; Mennes, Maarten; Margulies, Daniel S.; Bangaru, Saroja et al. (2010): Growing together and growing apart: regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30 (45), S. 15034–15043. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2612-10.2010.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley.....9

Abbildung 2: Lappen der Großhirnrinde von lateral.....11

Abbildung 3: Hämodynamische Antwortfunktion.....21

Abbildung 4: Physiologie des BOLD-Effektes.....21

Abbildung 5: Studienablauf der Interventions- und Kontrollgruppe.....28

Abbildung 6: ROI-Zeitserienkorrelation.....37

Abbildung 7: Präprozessierungsschritte zur räumlichen Normalisierung.....40

Abbildung 8: Rechter dorsolateraler präfrontaler Cortex.....42

Abbildung 9: Ganzhirn-Korrelation der ROI 37/33/32.....43

Abbildung 10: Testleistungen in der BSR für die Interventions- und Kontrollgruppe.....54

Abbildung 11: Testleistungen in der ZSR für die Interventions- und Kontrollgruppe.....55

Abbildung 12: Absolute Anzahl der Probanden mit Kurzzeit- und Langzeittransfer.....64

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Seed-Regionen des dlPFC 47
Tabelle 2: Demografische Daten der Interventions- und Kontrollgruppe 56
Tabelle 3: Demografische Daten des Kurz- und Langzeittransfers in der IG für die Aufgabe BSR 57
Tabelle 4: Demografische Daten des Kurz- und Langzeittransfers in der IG für die Aufgabe ZSR 57
Tabelle 5: Ergebnisse der hierarchischen Mehrebenenanalyse der Aufgabe BSR (ROI: 37/33/32) 62
Tabelle 6: Ergebnisse der hierarchischen Mehrebenenanalyse der Aufgabe BSR (ROI: 30/43/23) 62
Tabelle 7: Ergebnisse der hierarchischen Mehrebenenanalyse der Aufgabe ZSR (ROI: 37/33/32)..... 63
Tabelle 8: Ergebnisse der hierarchischen Mehrebenenanalyse der Aufgabe ZSR (ROI: 30/43/23)..... 64
Tabelle 9: Ergebnisse der hierarchischen Mehrebenenanalyse der Aufgabe ZSR (ROI: -36/44/20) 64
Tabelle 10: Ergebnisse der hierarchischen Mehrebenenanalyse der Aufgabe ZSR (ROI: -44/18/22) 64
Tabelle 11: Kurzzeittransfer: Deskriptive Daten der IG und KG zum Zeitpunkt Pretest und Posttest 66
Tabelle 12: Langzeittransfer: Deskriptive Daten der IG und KG zum Zeitpunkt Pretest, Posttest und Follow-up 69
Tabelle 13: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Kurzzeittransfers in der Aufgabe BSR (ROI: 37/33/32)..... 70
Tabelle 14: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Kurzzeittransfers in der Aufgabe BSR (ROI: 30/43/23)..... 71
Tabelle 15: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Langzeittransfers in der Aufgabe BSR (ROI: 37/33/32) 72
Tabelle 16: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Langzeittransfers in der Aufgabe BSR (ROI: 30/43/23) 72
Tabelle 17: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Kurzzeittransfers in der Aufgabe ZSR (ROI: 37/33/32)..... 73
Tabelle 18: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Kurzzeittransfers in der Aufgabe ZSR (ROI: 30/43/23)..... 74
Tabelle 19: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Kurzzeittransfers in der Aufgabe ZSR (ROI: -36/44/20)..... 74
Tabelle 20: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines erfolgreichen Kurzzeittransfers in der Aufgabe ZSR (ROI: -44/18/22)..... 75

9. Anhang

9.1. Statistischer Teil

9.1.1. Anwendungsvoraussetzungen

Zu 3.2.: Bis auf wenige Ausnahmen befinden sich alle Punkte annähernd auf der Geraden der Q-Q-Plots, sodass von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden kann. Der Levene-Test war bei keiner Berechnung signifikant, daher kann von einer Gleichheit der Fehlervarianzen ausgegangen werden. In der Verteilung der Messwerte der ZSR zum Zeitpunkt Follow-up wurden zwei Werte gefunden, die um mehr als ±3 SD vom Mittelwert aller Probanden abgewichen sind. Auf eine Anpassung wurde verzichtet, da die Gruppe dadurch zu klein geworden wäre.

Zu 3.3.: Die abhängige Variable ist die Differenz aus den Testwerten zweier Zeitpunkte und liegt damit intervallskaliert vor. Die unabhängigen Variablen liegen alle bis auf das Geschlecht und das Zentrum intervallskaliert vor, beide wurden daher als Dummy-Variable kodiert. Es finden sich keine Ausreißer die im Bereich ±3 Standardabweichungen liegen. Die Autokorrelation der Residuen wird mithilfe der Durbin-Watson-Statistik interpretiert und hat nie Werte <1,8 bzw. >2,4 angenommen, wonach keine Autokorrelation vorliegt. Multikollinearität konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da der „Variance influence factor“ (VIF) der Variablen in keiner Rechnung über 1,38 lag. Die lineare Beziehung der metrischen Variablen und die Varianzhomogenitäten wurden grafisch mittels partieller Regressionsdiagramme und Residuendiagramme geprüft, im Falle eines nicht eindeutigen linearen Zusammenhangs oder einer Heteroskedatizität wurde aber auf eine Transformation verzichtet.
Die visuelle Auswertung der P-P-Plots hat ergeben, dass die Residuen weitestgehend normalverteilt sind.

Zu 3.4.1.1.: Die Normalverteilung war gemäß Q-Q-Plots gegeben. Es zeigte sich in den Baseline-Werten in der Gruppe der Transferierenden ein extremer Ausreißer, auf eine Anpassung wurde verzichtet. Da nur zwei Zeitstufen vorliegen, ist die Sphärizität der Daten automatisch gegeben, und auch die Homogenität der Fehlervarianzen zwischen den Gruppen war gemäß dem Levene-Test für alle Variablen erfüllt (p>.05). Der Box-Test bestätigte die Homogenität der Kovarianzenmatrizen (p = .12).

Zu 3.4.1.2.: Die Auswertung der Q-Q-Plots zeigte eine ungefähre Normalverteilung, Ausreißer gab es in den Daten nicht. Die Sphärizität der Daten sowie die Homogenität der Fehlervarianzen zwischen den Gruppen war für alle Variablen erfüllt (Levene-Test p>.05). Der Box-Test bestätigte die Homogenität der Kovarianzenmatrizen (p = .14).

Zu 3.4.2.1.: Die Normalverteilung war nach grafischer Überprüfung der Q-Q-Plots gegeben, Boxplots für jede Gruppe und jeden Zeitpunkt zeigten keine extremen Ausreißer. Die Sphärizität der Daten war laut Mauchly-Test gegeben (p = .27). Für alle Variablen war die Homogenität der Fehlervarianzen erfüllt (p >.05), die Homogenität der Kovarianzenmatrizen war gemäß dem Box-Test ebenso gegeben (p = .26).

Zu 3.5.: Die abhängige Variable ist mit Y = 0: kein Transfer und y = 1: Transfer+ binär kodiert. Die gFC, das Alter, die Bildungsjahre und die Baseline-Leistung sind metrisch, das Geschlecht (0 = weiblich, 1 = männlich) und das Zentrum (1 = Mainz, 2 = Rostock) als kategoriale Variablen wurden als Dummy-Variablen kodiert.
Die unabhängigen Variablen sind untereinander nicht hoch korrelierten (max. VIF = 1,36). Zudem finden sich in den Analysen keinerlei Ausreißer, deren Standardabweichung ± 3 liegen.

9.1.2. Hierarchische Mehrebenenmodelle

Visuelle Blockspanne rückwärts:

	Stufe und Prädiktorvariable	B	SE	df	t-Wert	Varianz	SD	p
0	Intercept	7,25	0,15	59,00	48,59			<.001**
1	Intercept	7,25	0,15	59,00	48,59			<.001**
	Zeit_l	0,02	0,14	118,00	0,17			.87
	Zeit_q	0,04	0,14	118,00	0,29			.77
1.1	Intercept	7,25	0,15	59,00	48,59			<.001**
	Zeit_l	0,02	0,16	59,00	0,15			.88
	Zeit_q	0,04	0,12	59,00	0,35			.73
	StudySubjectID(Intercept)					1,12	1,06	
	Zeit_l					0,90	0,95	
	Zeit_q					0,14	0,37	
	Residuen					0,66	0,81	
1.2	Intercept	7,25	0,15	58,99	48,59			<.001**
	Zeit_l	0,02	0,16	59,00	0,15			.88
	Zeit_q	0,04	0,12	59,00	0,35			.73
	StudySubjectID(Intercept)					0,55	0,74	
	StudySubjectID.1					0,58	0,76	
	Zeit_l					0,92	0,96	
	Zeit_q					0,16	0,40	
	Residuen					0,64	0,80	
2	Intercept	8,59	1,58	58,00	5,42			<.001**
	Zeit_l	0,02	0,14	118,00	0,17			.87
	Zeit_q	0,04	0,14	118,00	0,29			.77
	Alter	-0,02	0,02	58,00	-0,85			.40
3	Intercept	8,28	1,57	57,00	5,27			<.001**
	Zeit_l	0,02	0,14	118,00	0,17			.87
	Zeit_q	0,04	0,14	118,00	0,29			.77
	Alter	-0,02	0,02	57,00	-0,79			.44
	Geschlecht	0,50	0,30	57,00	1,65			.11
4	Intercept	9,14	1,89	56,00	4,85			<.001**
	Zeit_l	0,02	0,14	118,00	0,17			.87
	Zeit_q	0,04	0,14	118,00	0,29			.77
	Alter	-0,02	0,02	56,00	-0,79			.43
	Geschlecht	0,59	0,32	56,00	1,82			.07.
	Bildungsjahre	-0,06	0,07	56,00	-0,83			.41
5	Intercept	8,91	1,87	55,00	4,76			<.001**
	Zeit_l	0,02	0,14	118,00	0,17			.87
	Zeit_q	0,04	0,14	118,00	0,29			.77
	Alter	-0,02	0,02	55,00	-0,71			.48
	Geschlecht	0,64	0,32	55,00	2,00			.05.

	Stufe und Prädiktorvariable	B	SE	df	t-Wert	Varianz	SD	p
	Bildungsjahre	-0,07	0,07	55,00	-1,02			.31
	Zentrum	0,46	0,30	55,00	1,53			.13
6	Intercept	8,18	2,94	55,00	2,78			.007**
	Zeit_l	-3,77	2,00	116,00	-1,89			.06.
	Zeit_q	0,54	2,00	116,00	0,27			.79
	Alter	-0,02	0,02	55,00	-0,78			.44
	Geschlecht	0,58	0,32	55,00	1,80			.08.
	Bildungsjahre	-0,05	0,07	55,00	-0,79			.43
	gFC_37/33/32	1,97	4,59	55,00	0,43			.67
	gFC_37/33/32*Zeit_l	8,14	4,28	116,00	1,90			.06.
	gFC_37/33/32*Zeit_q	-1,07	4,28	116,00	-0,25			.80
7	Intercept	3,47	2,49	55,00	1,40			.17
	Zeit_l	-3,98	1,59	116,00	-2,50			.01*
	Zeit_q	0,47	1,59	116,00	0,29			.77
	Alter	-0,01	0,02	55,00	-0,51			.61
	Geschlecht	0,78	0,30	55,00	2,56			.01*
	Bildungsjahre	-0,06	0,06	55,00	-0,98			.33
	gFC_30/43/23	11,17	3,48	55,00	3,21			.002**
	gFC_30/43/23*Zeit_l	8,61	3,41	116,00	2,52			.01*
	gFC_30/43/23*Zeit_q	-0,92	3,41	116,00	-0,27			.79

Stufe	df	AIC	R^2m	R^2c
0	3	618,99	0	0,45
1	5	627,08	0	0,44
1.1.	10	627,18	0	0,69
1.2.	11	629,18	0,00	0,70
2	6	634,07	0,01	0,45
3	7	633,93	0,04	0,46
4	8	638,77	0,04	0,46
5	9	639,03	0,06	0,47
6	11	626,55	0,05	0,48
7	11	615,89	0,15	0,49

ICC: 0,4496

Zahlenreihe rückwärts:

	Stufe und Prädiktorvariable	B	SE	df	t-Wert	Varianz	SD	p
0	Intercept	6,51	0,20	59,00	32,94			<.001**
1	Intercept	6,51	0,20	59,00	32,94			<.001**
	Zeit_l	0,13	0,13	118,00	0,99			.32
	Zeit_q	-0,12	0,13	118,00	-0,89			.38
1.1	Intercept	6,51	0,20	59,00	32,94			<.001**
	Zeitpunkt_linear	0,13	0,14	59,00	0,95			.35
	Zeitpunkt_quadratisch	-0,12	0,12	59,00	-0,93			.35
	StudySubjectID(Intercept)					2,07	1,44	
	Zeit_l					0,32	0,57	
	Zeit_q					0,11	0,34	
	Residuen					0,81	0,90	
1.2	Intercept	6,51	0,20	59,00	32,94			<.001**
	Zeit_l	0,13	0,14	59,00	0,95			.35
	Zeit_q	-0,12	0,12	59,00	-0,93			.35
	StudySubjectID(Intercept)					1,49	1,22	
	StudySubjectID.1(Intercept)					0,66	0,81	
	Zeit_l					0,55	0,74	
	Zeit_q					0,34	0,59	
	Residuen					0,58	0,76	
2	Intercept	9,44	2,07	58,00	4,55			<.001**
	Zeit_l	0,13	0,13	118,00	0,99			.32
	Zeit_q	-0,12	0,13	118,00	-0,89			.38
	Alter	-0,04	0,03	58,00	-1,42			.16
3	Intercept	8,80	1,98	57,00	4,43			<.001**
	Zeit_l	0,13	0,13	118,00	0,99			.32
	Zeit_q	-0,12	0,13	118,00	-0,89			.38
	Alter	-0,04	0,03	57,00	-1,37			.18
	Geschlecht	1,04	0,38	57,00	2,71			.009*
4	Intercept	8,08	2,39	56,00	3,38			.001**
	Zeit_l	0,13	0,13	118,00	0,99			.32
	Zeit_q	-0,12	0,13	118,00	-0,89			.38
	Alter	-0,04	0,03	56,00	-1,35			.18
	Geschlecht	0,96	0,41	56,00	2,37			.02*
	Bildungsjahre	0,05	0,09	56,00	0,55			.59
5	Intercept	8,11	2,42	55,00	3,36			.001**
	Zeit_l	0,13	0,13	118,00	0,99			.32
	Zeit_q	-0,12	0,13	118,00	-0,89			.38
	Alter	-0,04	0,03	55,00	-1,35			.18
	Geschlecht	0,96	0,41	55,00	2,32			.02*
	Bildungsjahre	0,05	0,09	55,00	0,56			.58
	Zentrum	-0,06	0,39	55,00	-0,17			.87
6	Intercept	14,81	3,54	55,00	4,19			<.001**

	Stufe und Prädiktorvariable	B	SE	df	t-Wert	Varianz	SD	p
	Zeit_l	1,17	1,89	116,00	0,62			.54
	Zeit_q	-0,07	1,89	116,00	-0,04			.97
	Alter	-0,04	0,03	55,00	-1,46			.15
	Geschlecht	1,00	0,39	55,00	2,56			.01*
	Bildungsjahre	0,03	0,08	55,00	0,38			.71
	gFC_37/33/32	-13,77	5,52	55,00	-2,50			.02*
	gFC_37/33/32*Zeit_l	-2,24	4,05	116,00	-0,55			.58
	gFC_37/33/32*Zeit_q	-0,09	4,05	116,00	-0,02			.98
7	Intercept	7,97	3,43	55,00	2,33			.02*
	Zeit_l	-1,02	1,51	116,00	-0,68			.50
	Zeit_q	-2,29	1,51	116,00	-1,52			.13
	Alter	-0,04	0,03	55,00	-1,33			.19
	Geschlecht	0,97	0,42	55,00	2,31			.03*
	Bildungsjahre	0,05	0,09	55,00	0,54			.59
	gFC_30/43/23	0,21	4,80	55,00	0,04			.97
	gFC_30/43/23*Zeit_l	2,48	3,23	116,00	0,77			.44
	gFC_30/43/23*Zeit_q	4,68	3,23	116,00	1,45			.15
8	Intercept	5,29	3,71	55,00	1,43			.16
	Zeit_l	1,69	1,68	116,00	1,01			.32
	Zeit_q	1,62	1,68	116,00	0,97			.34
	Alter	-0,04	0,03	55,00	-1,25			.22
	Geschlecht	0,98	0,41	55,00	2,41			.02*
	Bildungsjahre	0,06	0,09	55,00	0,68			.50
	gFC_-36/44/20	5,25	5,36	55,00	0,98			.33
	gFC_-36/44/20*Zeit_l	-3,43	3,67	116,00	-0,93			.35
	gFC_-36/44/20*Zeit_q	-3,81	3,67	116,00	-1,04			.30
9	Intercept	5,88	3,74	55,00	1,57			.12
	Zeit_l	2,32	1,49	116,00	1,56			.12
	Zeit_q	1,36	1,49	116,00	0,91			.36
	Alter	-0,03	0,03	55,00	-1,06			.30
	Geschlecht	0,99	0,41	55,00	2,41			.02*
	Bildungsjahre	0,05	0,09	55,00	0,54			.59
	gFC_-44/18/22	3,69	4,81	55,00	0,77			.45
	gFC_-44/18/22*Zeit_l	-4,69	3,17	116,00	-1,48			.14
	gFC_-44/18/22*Zeit_q	-3,15	3,17	116,00	-1,00			.32

Stufe	df	AIC	R^2m	R^2c
0	3	636,81	0	0,66
1	5	643,51	0	0,66
1.1.	10	652,18	0	0,73
1.2.	11	654,17	0	0,81
2	6	648,67	0,03	0,67
3	7	643,76	0,11	0,67
4	8	648,53	0,11	0,67
5	9	650,58	0,11	0,67
6	11	633,72	0,18	0,67
7	11	638,50	0,12	0,68
8	11	637,54	0,13	0,68
9	11	637,49	0,12	0,68

ICC: 0,6618

9.2. Thesen

I In Zeiten des demografischen Wandels und der steigenden Prävalenz kognitiver Störungen ergibt sich ein Bedarf an gezielten Interventionen, durch die eine Verschlechterung der Kognition verlangsamt und damit die Selbstständigkeit im Alter gestärkt werden kann.

II Für die Wirksamkeit eines kognitiven Trainings ist es wichtig, dass die trainierten Fertigkeiten auch erfolgreich auf neue Anwendungsdomänen übertragen werden können. Man spricht dann von einer Transferleistung, die im Alter jedoch begrenzt zu sein scheint.

III Die zugrundeliegenden zerebralen Mechanismen des Transfererfolges sind bei älteren Menschen bislang noch nicht abschließend verstanden. Neurophysiologische und demografische Prädiktoren sind ebenfalls nur wenig erforscht.

IV Eine gute Funktion des dorsolateralen präfrontalen Cortex (dlPFC) als zentraler Bestandteil des kognitiven Kontrollnetzwerkes geht mit einer guten Leistung des Arbeitsgedächtnisses bei gesunden älteren Menschen einher und könnte daher auch für den Arbeitsgedächtnistransfer wichtig sein.

V Die Effizienz des dlPFC hängt im Wesentlichen von einer kohärenten Aktivität mit anderen Strukturen im aufgabenfreien Zustand ab, was auch als die globale funktionelle Ruhekonnektivität bezeichnet wird. Diese kann indirekt in einer funktionellen Magnetresonanztomographie gemessen werden, indem der Zeitverlauf des dlPFC-Signals während eines aufgabenfreien Zustandes global gegen die Zeitverläufe aller anderen Hirnregionen (gemessen in jedem Bildpunkt, „Voxel“) aufgetragen wird.

VI Zur Messung des Arbeitsgedächtnistransfers erhielten 60 gesunde Probanden > 60 Jahre ein vierwöchiges multimodales, computerbasiertes kognitives Training und drei neuropsychologische Testungen (jeweils zu Beginn des Trainings, direkt im Anschluss daran und nach einer passiven Phase von 3 Monaten).

VII In dieser Arbeit wurde geprüft, ob eine hohe funktionelle Ruhekonnektivität des dlPFC ein geeigneter Prädiktor für die Transferleistung des visuell-räumlichen und verbalen Arbeitsgedächtnisses ist und welche demografischen Einflussfaktoren bestehen. Methodisches Mittel war eine hypothesengeleitete, saatbasierte Korrelationsanalyse mit Ausgangsregionen, die a priori anhand metaanalytischer Lokalisierungsexperimente definiert wurden.

VIII Es konnte festgestellt werden, dass es unmittelbar nach dem Training zu Transfereffekten in beide Arbeitsgedächtnismodalitäten kam. Die Transferleistung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis konnte auch nach der passiven Phase von 3 Monaten noch aufrechterhalten werden, was die Annahme unterstützt, dass neuronale Plastizität auch im Alter noch möglich ist. In der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe konnte dagegen kein Langzeittransfer nachgewiesen werden.

IX Die funktionelle Ruhekonnektivität des dlPFC erwies sich als ein starker Prädiktor für die Transferleistung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses, entgegen der Annahme jedoch nicht für die Transferleistung des verbalen Arbeitsgedächtnisses.

X Hinsichtlich der demografischen Einflussgrößen waren für beide Modalitäten des Arbeitsgedächtnisses das männliche Geschlecht und eine niedrige Ausgangsleistung für erfolgreichen Transfer relevant. Im verbalen Arbeitsgedächtnis war zudem ein niedriges Alter negativ mit dem Transfererfolg korreliert. Entgegen der Erwartungen erwies sich die Anzahl der Bildungsjahre als Maßstab der kognitiven Reserve als nicht signifikant.

XI Die Studie hat einen Beitrag dazu geliefert, die zugrundeliegenden zerebralen Mechanismen von Transfer bei älteren Menschen besser verstehen zu können, damit künftig diejenigen Menschen identifiziert werden können, die in einem hohen Maße von einem kognitiven Training profitieren können. Sie unterstreicht zudem die Notwendigkeit von weiterführenden Studien für die Suche nach funktionellen Prädiktoren von Transfer.

9.3. Erklärung über die selbstständige Verfassung der Arbeit

Ich, Julia Waldenmaier, versichere hiermit eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorliegende Dissertation zum Thema

„Funktionelle Konnektivität des dorsolateralen präfrontalen Cortex als Prädiktor für die Transferleistung des Arbeitsgedächtnisses beim gesunden älteren Menschen“

selbstständig und ohne die Nutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.
Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen wurden, habe ich als solche kenntlich gemacht.
Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.
Ich bin mir darüber bewusst, dass bei der Abgabe einer falschen Versicherung diese Arbeit als nicht bestanden gilt.

Hamburg, den 26.02.2021 Julia Waldenmaier

9.4. Wissenschaftlicher Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes wird hier auf die Darstellung des Lebenslaufes verzichtet.

9.5. Veröffentlichungen aus der Arbeit

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

- Faraza, S., Waldenmaier, J., Dyrba, M., Wolf, D., Fischer F., Knaepen, K., Kollmann, B., Tüscher, O., Binder, H., Mierau, A., Riedel, D., Fellgiebel, A., Teipel, S.
  "Dorsolateral prefrontal functional connectivity predicts working memory training gains "
  Publiziert in *„Frontiers of Aging Neuroscience"*, 2021, 13. DOI: 10.3389/fnagi.2021.592261.

- Faraza, S., Waldenmaier, J., Dyrba, M., Wolf, D., Fellgiebel, A., Teipel, S.
  "The functional connectivity of dorsolateral prefrontal cortex as a predictor of transfer of gains of working memory tasks in healthy older adults"
  Beitrag auf der Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2020.

- Waldenmaier, J., Brueggen, K., Kalzendorf, J., Lau, E., Wolf, D., Fischer, F., Fellgiebel, A., Teipel, S.
  „Funktionelle Konnektivität des dorsolateralen präfrontalen Cortex als Prädiktor für die Transferleistung des Arbeitsgedächtnisses beim gesunden älteren Menschen"
  Posterpräsentation auf dem Kongress der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2018 in Berlin.
  Prämiert mit dem DGPPN- Posterpreis 2018.

9.6. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem unmittelbaren Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. Stefan Teipel für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für seine engagierte Betreuung. Er hat mich in die neurowissenschaftliche Forschung eingeführt, mich stetig bei Fragen und Problemen aller Art unterstützt und mit seinen konstruktiven Anregungen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Durch seine Förderung und das Möglichmachen von Konferenzbesuchen hat er in mir eine Begeisterung für die wissenschaftliche Forschung geweckt, der ich in Zukunft weiter nachgehen möchte.

Frau Dr. Katharina Brüggen und Frau Dr. Judith Kalzendorf danke ich für die Studienkoordination und die geduldige Einarbeitung in das Age-Gain Projekt sowie den für mich sehr wertvollen Austausch in der Anfangsphase dieser Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich auch beim gesamten Team des Deutschen Zentrums für neurodegenerative Erkrankungen an den Standorten Rostock und Mainz bedanken. Hervorzuheben sind dabei besonders Herr Dr. Martin Dyrba, der mir bei Problemen bezüglich der Technik und Informatik jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand, sowie Frau Esther Lau, die maßgeblich an der Gewinnung der Studienteilnehmer beteiligt war. Am Standort Mainz gilt mein Dank besonders den Herrn Univ.-Prof. Dr. Andreas Fellgiebel, Dr. Dipl.-Psych. Dominik Wolf und Dr. Florian Fischer. Auch möchte ich mich bei allen anderen Beteiligten der AgeGain- Studiengruppe sowie den Abteilungen für Radiologie der Universitätskliniken Rostock und Mainz für die freundliche Zusammenarbeit und die Bereitstellung der Studiendaten bedanken.