

Aus dem Leibniz-Institut für Umweltmedizinische Forschung (IUF)
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institutsleitung: Univ.-Prof. Dr. med. Jean Krutmann

Kognitive Funktionseinschränkungen bei verkehrsbezogener chronischer
Feinstaubexposition.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Il-seok Bae

2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr.-Ing. Ulrich Ranft

Korreferent: Priv. Doz. Dr. med. Jürgen Zielasek

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ulrich Ranft für seine stetigen Bemühungen und bedingungslose Hilfsbereitschaft bei allen Problemen und Unsicherheiten, die mir während der Anfertigung meiner Dissertation begegneten.

Grossen Dank schulde ich auch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Zielasek für seine wertvollen Ratschläge und Anregungen, die mich und diese Arbeit leiteten und formten.

Vielen Dank auch an alle Kolleginnen und Kollegen für die Mühe, Sorgfalt und Umsicht bei der Datenerhebung für die vorliegende Studie.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie und meinen Freunden. Ich stehe tief in eurer Schuld. Danke.

„To live in this world
you must be able
to do three things:
to love what is mortal;
to hold it
against your bones knowing
your own life depends on it;
and, when the time comes to let it go,
to let it go.“

Mary Oliver

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	S. 8-34
1.1	Umwelteinflüsse auf die Kognition	S. 8-9
1.2	Untersuchungsgegenstand	S. 9
1.3	Fragestellung	S. 10
1.4	Mild Cognitive Impairment	S. 11-14
1.5	CERAD-NP-Plus	S. 15-20
1.5.1	Boston Naming Test & Verbale Flüssigkeit	S. 16-17
1.5.2	Mini-Mental-State-Examination	S. 17-18
1.5.3	Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen, Savings-Score	S. 18-19
1.5.4	Konstruktive Praxis, Konstruktive Praxis Abrufen	S. 19
1.5.5	Trail Making Test A & B	S. 19-20
1.6	Kognition	S. 21-34
1.6.1	Aufmerksamkeit	S. 23-25
1.6.2	Exekutive Funktionen	S. 26-27
1.6.3	Gedächtnis	S. 27-32
1.6.4	Visuokonstruktive Fähigkeiten	S. 33-34
2	Material und Methoden	S. 35-45
2.1	Literaturrecherche	S. 35
2.2	Probandengruppe (SALIA-Kohorte)	S. 36-37
2.3	Feinstaubexposition	S. 38
2.4	Testinstrument CEARD-NP-Plus und Anamnese	S. 38-42
2.5	Statistische Analyse	S. 42-45
3	Ergebnisse	S. 46-85
3.1	Zuordnung der Einzeltests zu kognitiven Prozessen	S. 48-65
3.1.1	Boston Naming Test & Verbale Flüssigkeit	S. 48-54
3.1.2	Mini-Mental-State-Examination	S. 55
3.1.3	Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen, Savings-Score	S. 55-62
3.1.4	Konstruktive Praxis, Konstruktive Praxis Abrufen	S. 62-63
3.1.5	Trail Making Test A & B	S. 63-65
3.2	Ergebnisse der deskriptiven Statistik	S. 66-77

3.3	Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse	S. 78-83
3.3.1	Zusammenfassung der signifikanten Assoziationen	S. 84-85
4	Diskussion	S. 86-97
4.1	Kognitive Domänen im Rahmen der CERAD-NP-Plus	S. 86-91
4.2	Warum gerade diese Zuordnung?	S. 92-94
4.2.1	Boston Naming Test & Verbale Flüssigkeit	S. 92
4.2.2	Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen	S. 92
4.2.3	Konstruktive Praxis, Konstruktive Praxis Abrufen	S. 93
4.2.4	Trail Making Test A & B	S. 93-94
4.3	Warum konstruktive Praxis und episodisches Gedächtnis?	S. 94-95
4.4	Limitationen der Studie	S. 95
4.5	Beantwortung der Fragestellungen	S. 96-97
5	Literaturverzeichnis	S. 98-112
6	Zusammenfassung	S. 114

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BNT	Boston Naming Test
CERAD-NP	Neuropsychologische Testbatterie des 'Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease'
CERAD-NP-Plus	Plus bezeichnet die aktuelle Version der CERAD-NP mit zwei neu hinzugekommenen Subtests
CT	Computertomographie
DAT	Demenz vom Alzheimer Typ
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Mentaler Störungen
engl.	Englisch
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
ICD-10	International Classification of Disorders
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini Mental State Examination
MTL	medialer Temporallappen
NIA	National Institute on Aging
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Kap.	Kapitel
s.	Siehe
SALIA	Study on the Influence of Air Pollution on Lung Function, Inflammation and Aging
Tab.	Tabelle
TMT	Trail Making Test

1 Einführung

1.1 Umwelteinflüsse auf die Kognition

Gesundheitsschädigende Wirkungen aufgrund von Luftverschmutzungen, insbesondere auf das kardiovaskuläre sowie das respiratorische System, wurden in zahlreichen wissenschaftlichen Studien dokumentiert (Schikowski 2005; Pope and Dockery 2006; Pope 2007; Ling 2009; Krämer 2010). Aktuelle Studien belegen, dass auch das Gehirn durch Luftverschmutzung potentiell gefährdet ist (Kleinman et al. 2008; MohanKumar et al. 2008). Es besteht ein erhöhtes Risiko für Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS), wie z.B. Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) oder Morbus Parkinson (Block, Calderón-Garcidueñas 2009). In einer prospektiven Geburts-Kohorten-Studie von 1986 bis 2001 in Boston wurde gezeigt, dass eine hohe Rußkonzentration der Atemluft, ein Marker für Luftbelastungen durch straßenverkehrsbezogenen Feinstaub, bei Kindern mit Leistungsminderungen im Bereich der verbalen und nicht-verbalen Intelligenz, sowie des Gedächtnisses assoziiert ist (Suglia et al. 2008). Autopsien bei Kindern in Mexiko-Stadt zeigen neuroinflammatorische Veränderungen sowohl kortikal als auch subkortikal mit deutlich erhöhten Zytokinwerten in Arealen wie dem Bulbus olfactorius, Frontallappen und den Basalganglien sowie Schädigungen der Blut-Hirn-Schranke (Guxens 2011). MRT-Studien bei 55 Kindern ohne Vorerkrankungen in Mexiko-Stadt zeigen desweiteren bei über der Hälfte hyperintense Läsionen im Marklager des Frontalhirns als pathologischen Befund (Calderón-Garcidueñas et al. 2008). Kinder sind jedoch nicht die einzige sensible Subpopulation für kognitive Funktionseinschränkungen aufgrund der straßenverkehrsbezogenen Feinstäube (Gerlofs-Nijland et al. 2010), wie die Zusammenhänge zwischen einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (engl.: mild cognitive impairment (MCI)) und einer Feinstaub-Langzeitexposition bei älteren Frauen zeigen (Ranft et al. 2009). In Tiermodellen wurde gezeigt, dass Feinstäube in der Lage sind, entlang der olfaktorischen Nerven bis zum Großhirn vorzudringen und dort eine Kaskade entzündlicher Prozesse hervorzurufen (Oberdörster et al. 2004; Campbell et al. 2005; Elder et al. 2006). Das menschliche Gehirn zeigt histologisch nachweisbare neurodegenerative Veränderungen nach langjähriger Exposition durch Feinstäube, wie z.B. die Akkumulation von Beta-Amyloid (A β 42) im Frontallappen, Hippocampus und Bulbus olfactorius, was neuropathologisch mit einer DAT assoziiert ist (Peters et al.

2006). Weuve et al. (2012) fanden bei einer Kohortenstudie mit 19,409 Frauen im Alter von 70-81 Jahren heraus, dass eine chronische Feinstaubexposition in den Vereinigten Staaten, gemessen über einen Zeitraum von 7-14 Jahren, mit einer signifikanten kognitiven Leistungsminderung assoziiert ist. Auch eine Kohortenstudie mit 680 Männern im Alter von 71 ± 7 Jahren im Zeitraum von 1996-2007 zeigt eine Assoziation zwischen einer Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten und chronischer verkehrsbezogener Luftverschmutzung (Power et al. 2011). Desweiteren führt eine chronische Feinstaubexposition zu Endothelschäden des Gefäßsystems und zu arteriosklerotischen Veränderungen (Kampfrath et al. 2011). Diese Veränderungen sind mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert, was wiederum, abhängig vom betroffenen Hirnareal, mit einer Reihe von potentiell heterogenen kognitiven Funktionseinschränkungen einhergehen kann (Wellenius et al. 2012).

1.2 Untersuchungsgegenstand

Chronische Feinstaubexposition durch den Strassenverkehr kann die Entwicklung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (engl.: mild cognitive impairment (MCI)) begünstigen, die mit einem erhöhten Risiko für eine Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) assoziiert ist (Ranft et al. 2009). Dabei blieb in der Originalarbeit von Ranft et al. (2009) die Frage offen, welche kognitiven Domänen durch eine chronische Feinstaubexposition beeinträchtigt werden. Kognitive Funktionseinschränkungen wurden mittels der standardisierten Testbatterie CERAD-NP (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychological Battery)-Plus erfasst, jedoch nicht spezifiziert. Basierend auf der Originalarbeit von Ranft et al. (2009), in der gezeigt werden konnte, dass eine chronische Feinstaubexposition zur Beeinträchtigung des CERAD-NP-Plus Gesamtscore führt, ist nun das Ziel der hier vorgelegten Arbeit die differenzierte Analyse kognitiver Domänen im Rahmen der CERAD-NP-Plus Testbatterie und die Prüfung darauf, welche dieser kognitiven Domänen signifikant eingeschränkt sind. Ausgewertet wurden daher die Ergebnisse der CERAD-NP-Plus-Einzelteste von 388 Probandinnen der fortlaufenden Kohortenstudie SALIA (Study on the Influence of Air Pollution on Lung Function, Inflammation and Aging) (Gehring et al., 2006; Schikowski et al., 2007).

1.3 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit analysiert die mit der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP-Plus erhobenen Ergebnisse einer neurokognitiven Testung von 388 Probandinnen mit einer chronischen verkehrsbezogenen Feinstaubexposition von mehr als 20 Jahren Dauer bei unveränderter Wohnungsnähe zu einer Straße mit mehr als 10.000 Kraftfahrzeugen pro Tag.

Dabei wurde in der Originalarbeit von Ranft et al. (2009) mittels einer linearen multivariaten Regressionsanalyse gezeigt, dass der Gesamt-Score der CERAD-NP-Plus Testbatterie in Bezug auf die Feinstaubexposition signifikant erniedrigt ist. Offen blieb jedoch die Frage, welche kognitiven Domänen mit Funktionseinschränkungen assoziiert sind. Die CERAD-NP-Plus Testbatterie besteht aus mehreren Einzeltests/Einzelscores, die eine ganze Reihe von unterschiedlichen kognitiven Domänen prüfen. In der vorliegenden Arbeit sollen daher folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- 1) In welchem Ausmaß ist eine Gruppierung der erfassten Einzeltests/Einzelscores der CERAD-NP-Plus Testbatterie zu übergeordneten kognitiven Domänen möglich?
- 2) Welche kognitiven Domänen sind in Bezug auf die Feinstaubexposition betroffen?
- 3) Zu welchem Subtyp einer MCI kann eine chronische Feinstaubexposition führen?
- 4) Welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die Folgeuntersuchungen der SALIA-Kohortengruppe?

1.4 Mild Cognitive Impairment (MCI)

Nach Petersen et al. (2001b) ist der Begriff MCI eine klinische Beschreibung für Personen, die ein erhöhtes Risiko haben, eine Demenz vom Typ Alzheimer (DAT) zu entwickeln. Zahlreiche epidemiologische Studien belegen diesen Zusammenhang mit einer jährlichen Übergangsrate von 10 - 15% bei MCI im Gegensatz zu 1 – 2% in der Allgemeinbevölkerung. Innerhalb von sechs Jahren entwickelt sich bei 80% der Personen, bei denen eine MCI vorliegt, eine DAT (Petersen et al. 1999). Da die zur Zeit verfügbare medikamentöse und nicht-medikamentöse symptomatische Behandlung der MCI im Frühstadium der Erkrankung zumindest partiell effektiv ist (Gauthier et al. 2002; Chertkow 2002; Farlow & Evans 1998), beruhen viele Bemühungen zunehmend auf der Erstellung von neuropsychologischen Profilen, um kognitive Defizite bei MCI so früh wie möglich zu erkennen (Nutter-Upham et al. 2008).

Der Begriff MCI wurde Ende der 1980er Jahre von Reisberg et al. verwendet, um Personen im Stadium 3 der Global Deterioration Scale zu beschreiben, die zwar leichte kognitive Defizite aufwiesen, jedoch noch nicht als dement klassifiziert werden konnten. (Reisberg et al. 1982, Flicker et al. 1993). Ende der 1990er Jahre wurde das Konstrukt MCI als eine über das Alter hinausgehende Gedächtnisschwäche charakterisiert, sei es mit oder ohne kognitive Defizite in anderen Domänen. Diese Definition wurde als ein Vorstadium der DAT betrachtet (Petersen et al. 2003, Bäckman et al. 2004).

Gedächtnisschwäche führt jedoch nicht immer zu einer neurodegenerativen Erkrankung wie der DAT und auch andere klinische Phänotypen mit Beeinträchtigungen in anderen kognitiven Domänen können zu einer Demenz führen. Daher wurde das Konstrukt MCI im Jahre 2003 erweitert und beinhaltet seitdem weitere klinische Subtypen (Winblad et al. 2004). Mittlerweile lässt sich die MCI in vier Subtypen einteilen (Tab.1) (Petersen 2004, Winblad et al. 2004):

- Amnestische MCI: objektive Gedächtnisbeeinträchtigung
- Amnestische MCI multiple Domänen: objektive Gedächtnisbeeinträchtigung und Beeinträchtigung mindestens einer weiteren kognitiven Domäne
- Nicht-amnestisch multiple Domänen: objektive Beeinträchtigung von mindestens zwei kognitiven Domänen, welche nicht das Gedächtnis betreffen

- Einzelne nicht-amnestische Domäne: objektive Beeinträchtigung einer einzelnen kognitiven Domäne, welche nicht das Gedächtnis betrifft

Tab.1. Mild Cognitive Impairment (MCI) Subtypen klassifiziert in Bezug auf die möglicherweise zugrundeliegende Ätiologie (modifiziert nach Petersen et al. 2004).

MCI Subtypen	Ätiologie		
	degenerativ	vaskulär	Psychiatrisch
amnestisch	DAT	-	Depression
amnestisch multiple Domänen	DAT	VaD	Depression
nicht-amnestisch multiple Domänen	DLB	VaD	-
einzelne nicht-amnestische Domäne	FTD-DLB	-	-

DAT=Demenz vom Alzheimer-Typ; DLB=Lewy-Körper-Demenz; FTD=Frontotemporale Demenz; VaD= Vaskuläre Demenz

Diese Subtypen unterscheiden sich in Bezug auf ihre Ätiologie, klinische Präsentation und Prognose. Der amnestische Subtyp birgt ein hohes Risiko für eine DAT (Petersen et al. 2001b, Bruscoli et al. 2004, Lehrner et al. 2005), während der nicht-amnestische Subtyp mit einem höheren Risiko für andere Demenzformen einhergeht, wie z.B. der frontotemporalen Demenz, der vaskulären Demenz oder einer Demenz mit Lewy Körpern (Petersen 2004, Petersen et al. 2005). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde geprüft, welcher MCI-Subtyp bei einer chronischen Feinstaubexposition vorliegen kann.

In Anlehnung an die MCI-Kriterien von Petersen et al. (2004) gelten aktuell folgende Diagnosekriterien (Nelson & O'Connor 2008):

- Subjektives Klagen über kognitive Defizite, vorzugsweise bestätigt durch eine nahe stehende Person
- Defizite in einer oder mehreren kognitiven Domänen, die das erwartete Maß in Bezug auf das Alter übersteigt
- Objektiver Nachweis kognitiver Defizite in einer oder mehreren Domäne/n
- Keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten
- Ausschluss einer Demenz

MCI beschreibt in erster Linie eine klinische Diagnose, bei der zwar kognitive Defizite beobachtet werden, jedoch die Zuordnung zu einer Demenz nicht gerechtfertigt wäre. Die DAT weist in den meisten Fällen eine lange Prodromalphase auf, in der sich kognitive Defizite nur schleichend entwickeln. Trotz zahlreicher Termini und Konzepte für diese Prodromalphase der DAT, hat sich der Begriff MCI aktuell in der Forschungsliteratur manifestiert (Nelson & O'Connor. 2008).

Nur bei einer Minderheit der Personen mit MCI bleiben die kognitiven Funktionsstörungen stabil oder bessern sich sogar mit der Zeit. Trotz der Tatsache, dass MCI zu einer vaskulären oder anderen Form der Demenz führen kann, kommt es bei Fortschreiten der kognitiven Funktionseinschränkungen meist zur DAT, entweder in reiner Form oder mit zusätzlichen anderen Subtypen der Demenz (Golomb et al. 2001). Prädiktiver Faktor für ein Voranschreiten der MCI zur DAT ist u.a. eine signifikante Verschlechterung objektiver Testwerte in kognitiven Domänen, wie z.B. des episodischen Gedächtnisses, des visuellen Gedächtnisses, der exekutiven Funktionen oder der verbalen Intelligenz (Perri et al. 2007, Grober et al. 2008, Guarch et al. 2008). Jedoch gibt es aktuell keinen Konsens über eine optimale kognitive Testbatterie zur Früherkennung einer MCI. Die Auswahl der kognitiven Tests ist zudem abhängig von vielen anderen Faktoren, wie z.B. der Ausbildung des Testgebers, dem Umfang und Schwierigkeitsgrad der Fragen und dem funktionellen Status der Testperson während der Begutachtung. Trotz des Fehlens einer einheitlichen Testbatterie herrscht Einigkeit darüber, dass mehrere kognitive Domänen beurteilt werden müssen, um einen klaren Überblick über die kognitiven Funktionseinschränkungen der Betroffenen zu erhalten. Diese Vorgehensweise trägt zur Differenzierung der MCI-Subtypen bei und dient zum Ausschluss einer Demenz. Zusätzlich zu einer möglichst umfassenden Prüfung

verschiedener kognitiver Domänen sollte der Schwierigkeitsgrad der Aufgaben variieren. Zu einfache Testaufgaben sind möglicherweise nicht sensitiv genug, um die kognitiven Veränderungen bei MCI zu entdecken und zu schwierige Aufgaben erlauben keine Verlaufskontrolle bei einer eventuellen Progredienz der kognitiven Defizite (Nelson & O'Connor 2008).

1.5 CERAD-NP-Plus

Das National Institute on Aging (NIA) gründete 1986 das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), um standardisierte Instrumente für die klinische, neuropathologische und neuropsychologische Diagnostik einer Alzheimer Demenz (DAT) zu schaffen. Die in diesem Rahmen entwickelte neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP prüft die kognitiven Bereiche, die bei einer DAT typischerweise Funktionseinschränkungen aufweisen. Dies sollte ursprünglich zur Einstufung des Krankheitsstadiums einer DAT dienen, jedoch wurde in späteren Studien festgestellt, dass einige Einzeltests effizient zwischen DAT und altersentsprechender Kognition unterscheiden konnten, insbesondere das verzögerte Abrufen einer Wortliste (Fillenbaum et al. 2008). Die CERAD-NP ist eine international anerkannte Testbatterie, die hinsichtlich Zeitökonomie und Umfang eine Mittelstellung zwischen kurzen Screeningverfahren (z.B. MMSE) und umfangreichen neuropsychologischen Testbatterien einnimmt (Wallesch 2005).

An der Geriatriischen Universitätsklinik Basel wurde eine deutschsprachige Version entwickelt. Aebi et al. (2002) lieferten im Rahmen einer Multi-Center-Studie umfangreiche Ergebnisse zur Validierung dieser deutschsprachigen CERAD-NP Version. Die ursprüngliche Testbatterie wurde um weitere Tests erweitert und besteht in der aktuellen CERAD-NP Testversion aus folgenden Tests:

- * Semantische Flüssigkeit (Tiere)
- * Boston Naming Test
- * Mini Mental Status Examination
- * Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen
- * Figuren Abzeichnen, Abrufen

Die CERAD-NP-Plus Testbatterie enthält zusätzlich die folgenden Tests:

- * Trail Making Test A und B
- * Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)

Im Folgenden werden diese Tests kurz vorgestellt.

1.5.1 Boston Naming Test (BNT) & Verbale Flüssigkeit (semantisch, phonematisch)

Diese drei Einzeltests werden hier gemeinsam vorgestellt, da sie weitestgehend die gleichen kognitiven Kernprozesse beanspruchen (zur näheren Erläuterung s. Kap. 3.1).

Edith Kaplan und Mitarbeiter (1978) entwickelten den **Boston Naming Test** im Rahmen einer differenzierten neuropsychologischen Testbatterie namens Boston Process Approach, welcher in Bezug auf die klinische neuropsychologische Untersuchung ein Ideal darstellen sollte, um bei jedem Patienten mit vermuteter Gehirnverletzung oder kognitiven Defiziten eine optimale Untersuchung zu ermöglichen (Goldstein & Incagnoli 1997). In der vorliegenden Arbeit wird eine modifizierte Form verwendet. Anstatt ursprünglich 60 Objekten muss die Testperson hier nur 15 Objekte benennen, welche als Strichzeichnungen vorliegen. Die Objekte werden in drei Gruppen unterteilt, wobei jeweils fünf Objekte in der deutschen Sprache häufig, mittelhäufig und selten vorkommen. Folgende Objekte werden gezeigt: Baum, Bett, Pfeife, Blume, Haus (häufig); Kanu, Zahnbürste, Vulkan, Maske, Kamel (mittelhäufig); Mundharmonika, Zange, Hängematte, Trichter, Dominosteine (selten). Es dürfen keine phonematischen oder semantischen Hilfestellungen gegeben werden, d.h. der Anfangsbuchstabe eines Objektes darf vom Prüfer nicht ausgesprochen (phonetisch) oder genannt (semantisch) werden. Zu allgemeine Antworten wie z.B. ‚Boot‘ anstatt ‚Kanu‘ werden mit der Frage nach einem anderen Begriff erwidert und nicht nach einer speziellen Art eines Bootes gefragt. Spezifischere Antworten wie z.B. ‚Rose‘ anstatt ‚Blume‘ werden als richtig gewertet.

Die **verbalen Flüssigkeits-Tests** reichen zurück bis zu den Arbeiten von Thurstone im Jahre 1938. Im Rahmen seines auf der Basis einer Faktorenanalyse formulierten Intelligenzmodells wurde die verbale Flüssigkeit initial als Maß für den verbalen Intelligenzquotienten (IQ) entwickelt.

Bei der **semantischen Wortflüssigkeit** soll die Testperson innerhalb einer Minute so viele Tiere wie möglich nennen. Dabei werden auch fiktive Bezeichnungen wie z.B. „Einhorn“, sowie männliche, weibliche oder kindliche Tierbezeichnungen als richtig bewertet. Daher sind Antworten wie Hund und Hündin keine Repetitionen, sondern die

Testperson erhält dafür jeweils einen Punkt. Die von der Testbatterie vorgegebene Wortwahl lautet folgendermaßen: „Gut! Ich möchte Sie nun bitten, mir alle Dinge aufzuzählen, die zu einer anderen Kategorie gehören, nämlich zur Kategorie ‚Tiere‘. Sie haben eine Minute Zeit. Sind Sie bereit? Bitte beginnen Sie!“

Bei der **phonematischen Wortflüssigkeit** wird die Testperson gebeten, innerhalb einer Minute so viele Wörter wie möglich mit dem Anfangsbuchstaben „S“ aufzuzählen. Dabei werden alle Wortarten (Nomen, Verben usw.) akzeptiert. Nicht erlaubt sind jedoch Personennamen, geographische Namen, Nummern, Wörter in verschiedenen Tempusformen oder Endungen (z.B. sehen, sah, sehend) sowie Stammergeänzungen (z.B. Biene, Bienenstich, Bienenhonig). Diese Einschränkungen werden der Testperson explizit mitgeteilt.

Bildgebende Studien beziehen sich auf eine Vielfalt von Aufgaben zur Wortproduktion. Wichtig für die vorliegende Arbeit sind folgende: Produktion von Nomen, Produktion von Wörtern mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben, Benennen von Bildern, Wiedergabe von akustisch oder visuell dargebotenen Wörtern.

1.5.2 Mini-Mental-State-Examination (MMSE): Globale kognitive Funktion

Der MMSE ist ein weit verbreitetes Screening-Instrument, welches 1972 von Folstein entwickelt wurde (Folstein 1990). Der MMSE prüft verschiedenste Aspekte der Kognition, wie Orientierung zu Ort und Zeit, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprachfähigkeiten (lesen, schreiben, benennen) und einfache motorische Fähigkeiten (verbale und schriftliche Kommandos ausführen). Die Punkte-Wichtungen der einzelnen Tests waren zunächst rein intuitiv und dienten zur praktikablen Einschätzung von kognitiven Veränderungen bei geriatrischen Patienten (Folstein 1998). Der maximal erreichbare Punktwert beträgt 30 und der cutoff-Wert für eine MCI liegt je nach Studie bei 23/24 Punkten.

Zunächst werden aktuelle Zeit- und Ortsangaben abgefragt (Jahr, Jahreszeit, „den wievielten des Monats“, aktueller Wochentag, Monat, Jahreszeit; Land, Kanton, Ortschaft, Stockwerk, aktueller Ort). Dann werden drei Wörter genannt, die nachgesprochen und später erinnert werden sollen (Zitrone, Schlüssel, Ball). Desweiteren

wird die Testperson gebeten, das Wort „Preis“ rückwärts zu buchstabieren. Danach sollen die vorher genannten drei Wörter erinnert werden. Es folgen die Benennung von zwei Objekten (Armbanduhr, Bleistift) und das Nachsprechen des Satzes: „Bitte keine Wenn und Aber“. Danach soll der folgende Satz gelesen und ausgeführt werden: „Schließen Sie die Augen“. Auch eine komplexere Anweisung soll befolgt werden: „Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Wenn ich es Ihnen gebe, nehmen Sie es bitte mit der rechten Hand, falten Sie es mit beiden Händen und legen es dann auf Ihren Schoss!“. Anschließend soll die Testperson einen beliebigen, vollständigen Satz aufschreiben. Schließlich folgt das Nachzeichnen einer geographischen Figur (zwei sich überschneidende Fünfecke).

1.5.3 Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen, Savings-Score

Die Originalversion wurde von Claparède (1873-1940) im frühen 20. Jahrhundert entwickelt und beinhaltete 15 Nomen. Rey (1958), ein Doktorand von Claparède, modifizierte den Test, indem er fünf Durchgänge einführte. Zusätzlich gab es einen weiteren Wiedererkennung-Durchgang, bei der die Testperson die vorher präsentierten Wörter in einer Geschichte wiedererkennen musste (Boake, 2000). Dieser Test wurde dann als Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) bezeichnet und ist eines der ersten standardisierten Testverfahren seiner Art, das weite klinische Verbreitung fand (Woodard et al., 1999). Taylor (1959) und Lezak (1976) modifizierten den Test weiter und adaptierten ihn für die englische Sprache.

Die CERAD-NP-Plus (Morris et al., 1989) Version besteht im ersten Teil „Wortliste Lernen“ aus drei Durchgängen und beinhaltet 10 alltägliche Begriffe, die vom Probanden aus dem Testheft laut vorgelesen werden sollen, um sicher zu stellen, dass der Proband mit den Wörtern vertraut ist und diese verstanden hat. Folgende 10 Wörter werden präsentiert: Butter, Arm, Strand, Brief, Königin, Hütte, Stange, Karte, Gras und Motor. Die Expositionszeit für jedes Wort beträgt 2 Sekunden. Unmittelbar danach sollen diese Wörter innerhalb von 90 Sekunden frei aus dem Gedächtnis abgerufen werden, wobei die Reihenfolge keine Rolle spielt. Dann werden die Wörter in zwei weiteren Durchgängen in jeweils unterschiedlicher Reihenfolge präsentiert. Die maximale Punktzahl beträgt 30.

Daraufhin wird zunächst der Test ‚Figuren abzeichnen‘ durchgeführt, bevor die gelernte

Wortliste im zweiten Teil ‚Wortliste Abrufen‘ nochmals abgerufen werden soll. Hier beträgt der maximale Punktwert 10 Punkte. Jedoch werden auch Wörter notiert, die vom Probanden genannt werden, jedoch nicht auf der Liste standen. Diese werden als Intrusionen bezeichnet und wurden in dieser Arbeit als negativer Punktwert mitberücksichtigt.

Anschliessend werden nacheinander 20 Wörter gezeigt, worunter sich die 10 bereits gelernten Wörter befinden, jedoch auch 10 neue Begriffe, welche als ‚Distraktoren‘ bezeichnet werden. Der Proband wird gefragt, ob die Wörter auf der ursprünglichen Liste waren und gebeten, eine ‚Ja‘/‚Nein‘-Antwort zu geben. Dies wird als Rekognitions- bzw. Wiedererkennungstest bezeichnet. Der maximale Punktwert beträgt hierbei 20.

1.5.4 Konstruktive Praxis, Konstruktive Praxis Abrufen

Als Teil des Alzheimer’s Disease Assessment Scale (ADAS), welches von Rosen et al. (1984) dazu entwickelt wurde, um die kognitiven Funktionen bei DAT Patienten zu prüfen, ist dieser Test ein Maß für die visuokonstruktiven Fähigkeiten. Dabei sollen vier Objekte mit steigender Komplexität abgezeichnet werden (Kreis, Diamant, überlappende Rechtecke, Würfel), wobei jedes Objekt einzeln bewertet wird und insgesamt 11 Punkte erreicht werden können. Nach dem erstmaligen Abzeichnen werden zunächst die in Kap. 1.5.3 besprochenen Aufgaben zu den Wortlisten gestellt, bevor der Abruf der vorher gezeigten geometrischen Figuren geprüft wird.

1.5.5 Trail Making Test A & B

Der Trail Making Test (TMT) ist eines der am häufigsten verwendeten neuropsychologischen Testinstrumente. Der Trail Making Test, initial als „Partington's Test of Distributed Attribution“ bezeichnet, wurde 1938 von Partington entwickelt und sollte als ein Modell der „geteilten Aufmerksamkeit“ dienen (Partington & Leiter 1949). Später wurde er verwendet, um Opiat-Effekte auf Gehirnfunktionen zu untersuchen. 1944 wurde der TMT Teil der „Army Individual Test Battery“ und nach kleineren Modifizierungen wurde er auch in die „Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery“ integriert.

Die Testperson wird aufgefordert, 25 umkreiste Zahlen in aufsteigender Reihenfolge durch Striche zu verbinden (Teil A) und danach 25 Nummern und Buchstaben alternierend in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden (Teil B). Dabei soll der Bleistift nicht vom Papier entfernt werden. Die benötigte Zeit wird jeweils in Sekunden erfasst. Für Teil A wird eine maximale Zeit von drei Minuten gewährt und für Teil B fünf Minuten. Vor Beginn des TMT erhält die Testperson jeweils ein Übungsbeispiel für Teil A und Teil B. Falls die Testperson während der Testdurchführung Fehler macht, wird darauf hingewiesen. Die Testperson kann dann zum letzten richtigen Kreis zurückkehren und von dort aus weitermachen. Dabei wird die Zeit nicht angehalten. Aufgrund der anspruchsvolleren kognitiven Testanforderung von Teil B in Bezug auf Exekutivfunktionen, wird der Quotient der Zeiten aus Teil B und A errechnet, welcher als ein genaueres Maß für den komplexeren Teil B angesehen wird (Strauss et al. 2006).

1.6 Kognition

Zentrale Zielsetzung dieser Arbeit ist zunächst die Abgrenzung kognitiver Domänen im Rahmen der CERAD-NP-Plus Testbatterie, um die jeweiligen Einzeltests übergeordneten Domänen zuzuordnen. Dabei geht es um die Frage, welche kognitiven Prozesse bei den Einzeltests beansprucht werden, um dadurch eine differenzierte Darstellung der bereits dokumentierten kognitiven Einschränkung (Ranft et al. 2009) der SALIA Kohorte zu erhalten. Diese Informationen könnten dann in einer Follow-Up Studie zu einer gezielten und ausführlicheren Prüfung derjenigen kognitiven Domänen verwendet werden, die bei einer chronischen Feinstaubexposition signifikant beeinträchtigt sind. Daher soll im Folgenden zunächst ein Überblick über kognitive Domänen gegeben werden.

Der Begriff „Kognition“ ist ein Sammelbegriff für verschiedene Gehirnfunktionen, wie z.B. Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, Problemlösen und Planen. Aus medizinischer Sicht liegt zwar der Schwerpunkt dieser Arbeit verständlicherweise auf der neurophysiologischen und neuropathologischen Interpretation kognitiver Defizite bei der SALIA Kohorte, jedoch sind Teilaspekte der kognitiven Neuropsychologie unabdingbar für das Verständnis kognitiver Domänen.

Als Mitte des 19. Jahrhunderts die zentrale Bedeutung des Gehirns für kognitive Prozesse erkannt wurde, begann eine systematische Erforschung. Entscheidend war dabei die Entstehung einer anatomischen, physiologischen und neurologischen Hirnforschung einerseits und der experimentellen Psychologie andererseits (Kircher & Gauggel 2007). Das menschliche Gehirn wurde von Brodmann histologisch analysiert und untergliedert (Brodmann 1909). Insbesondere durch Untersuchungen von Patienten mit Hirnläsionen wurden Aussagen über die Funktionen der geschädigten Hirnbereiche gemacht. Jedoch sollte man nach Chow (1967) Folgendes beachten: Wenn eine Hirnläsion auf eine bestimmte Aufgabe oder Funktion keine Auswirkungen zeigt, so kann man nicht schlussfolgern, dass diese Hirnläsion bei gesunden Personen für die jeweilige Funktion bedeutungslos ist. Desweiteren kann aus einem kognitiven Leistungsdefizit aufgrund einer Hirnläsion nicht abgeleitet werden, dass das geschädigte Hirnareal die einzige wichtige neuronale Struktur für die jeweilige kognitive Funktion darstellt. Schließlich kann die Ablationsmethode (die vor allem bei Tieren durchgeführte

Entfernung von Hirngewebe) deswegen nur partiell zum Ziel führen, da sie die Hirnregion entfernt, die es eigentlich zu prüfen gilt (Markowitsch & Welzer 2006). Klinische Beobachtungen über Zusammenhänge zwischen Lokalisation von Hirnschädigungen und Verhaltensstörungen (Broca 1861; Liepmann 1900) führten dennoch zu einem deutlich besseren Verständnis der Abhängigkeit zwischen Hirnstruktur und Hirnfunktion. Neuronale Aktivitäten beim Menschen wurden bereits 1924 vom deutschen Physiologen und Psychiater Hans Berger mittels des Elektroenzephalogramms (EEG) aufgezeichnet (Haas 2003). Dadurch wurden ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) messbar, die mit kognitiven Prozessen korrelieren (Luck 2005). Mit Einführung bildgebender Verfahren, insbesondere der Magnetresonanztomographie (MRT) in den 1980er Jahren und der daraus entwickelten funktionellen MRT (fMRT), konnten dann nicht nur kortikale, sondern auch subkortikale Strukturen in vivo sichtbar gemacht werden (Kircher & Gauggel 2007). Entscheidende Einflüsse von Adaptations- und Reorganisationsprozessen in der Kompensation struktureller Hirnläsionen erbrachten weitere Erkenntnisse zur komplexen Pathophysiologie von Kognitionstörungen (Goldenberg 2007).

Was heißt dies nun für diese Arbeit und für die SALIA Kohorte? Das anatomische Korrelat eines kognitiven Defizites steht zuerst einmal nicht im Mittelpunkt. Dies wäre auch nicht sinnvoll, da eine kognitive Domäne keinem scharf abgrenzbaren Hirnareal zugeordnet werden könnte. Vielmehr werden bei einer bestimmten kognitiven Leistung mehrere, interindividuell unterschiedliche kortikale und subkortikale Strukturen beansprucht. Allem voran steht jedoch die Frage, welche kognitiven Prozesse bei den Subtests der CERAD-NP-Plus Testbatterie beansprucht werden. Dabei können anatomische Korrelate natürlich wichtige Hinweise liefern, jedoch entziehen sich viele kognitive Prozesse der Analyse durch bildgebende oder funktionelle Verfahren. Weiterhin wäre das alleinige anatomische Korrelat einer Testaufgabe wertlos ohne eine gewisse Modellvorstellung kognitiver Prozesse aus dem interdisziplinären Fachgebiet der Kognitionswissenschaften. Als Grundlage für diese Arbeit wird daher zunächst auf vier übergeordnete kognitive Domänen eingegangen, nämlich Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Gedächtnis und visuokonstruktive Fähigkeiten. Die genauen kognitiven Prozesse bei den einzelnen Subtests werden in Kap. 3 dargelegt.

1.6.1 Aufmerksamkeit

Folgende Formen der Aufmerksamkeit lassen sich differenzieren (Haus 2010, Kircher & Gauggel 2007):

- Aktiviertheit/Alertness (Wachheits-/Arousal-System)
- Vigilanz/Daueraufmerksamkeit
- Selektive Aufmerksamkeit (fokussierte, gerichtete Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit)
- Geteilte (parallele) Aufmerksamkeit

Aktiviertheit/Alertness

Dabei spielt ein aufsteigendes neuronales Netzwerk vom Stammhirn zum Zwischenhirn eine besondere Rolle. Dieses System wird auch als aufsteigendes retikuläres aktivierendes System (ARAS) bezeichnet und bildet das Zentrum der Vigilanzsteuerung (Haus 2010).

Im klinischen Alltag ist auch der englische Begriff ‚Alertness‘ gebräuchlich. Gemeint ist dabei die Aufnahmefähigkeit für Umweltreize, welche oft in Reaktionszeitaufgaben gemessen wird. Die Geschwindigkeit von Einfachreaktionen, wie z.B. ein Tastendruck auf einen neutralen Reiz hin, gilt dabei als Indikator für den aktuellen Wachheitszustand, der „automatisierten“ Alertness. Diese ist tonisch, unspezifisch und regelt tageszeitabhängig das Aufmerksamkeitsniveau. Ein Warnreiz (z.B. ein Ton) kurz vor dem neutralen Reiz führt bei gesunden Testpersonen zur Steigerung des Aufmerksamkeitsniveaus und dadurch zu kürzeren Reaktionszeiten. Diese Erwartungshaltung für einen bestimmten Reiz bezeichnet man als „kontrollierte“ Alertness. Diese ist phasisch und spezifisch für eine Reizdarbietung (Kircher & Gauggel 2007).

Zwischen der automatisierten und kontrollierten Alertness findet ein ständiger Wechsel statt, wobei ein bewusstes Wahrnehmen nur bei der kontrollierten Alertness auftritt und eine wesentlich höhere neuronale Leistung erfordert. Somit reguliert die Alertness die Verarbeitung kognitiver Prozesse (Haus 2010).

Dieser Teilaspekt der Aufmerksamkeit ist somit Voraussetzung für alle Einzeltests der CERAD-NP-Plus Testbatterie. Eine explizite Evaluation der Aktiviertheit der

Probandinnen der SALIA-Studie wird im Rahmen der Testbatterie nicht durchgeführt.

Vigilanz/Daueraufmerksamkeit

Hierbei steht das kortikale Aktivierungsniveau im Vordergrund, welches eine längerfristige Reaktionsbereitschaft aufrecht erhält (Haus 2010). Die Operationalisierung erfolgt über Aufgaben, in denen längerfristig Reizabfolgen beobachtet und selten vorkommende Veränderungen in der Abfolge bemerkt und angezeigt werden müssen (Kicher & Gauggel 2007). Vigilanz wird im Rahmen der CERAD-NP-Plus Testbatterie nicht explizit geprüft.

Selektive Aufmerksamkeit (Konzentrationsfähigkeit)

Hierunter versteht man die aktive Fokussierung der Aufmerksamkeit auf bestimmte Reize oder Reaktionen, wobei eine Regulation vor allem auf kortikaler Ebene erfolgt (Haus 2010). Relevante Reize werden schnell und regelrecht verarbeitet, bedeutungslose Reize gleichzeitig inhibiert. Auch bei hoher Vigilanz und Alertness werden jedoch nicht alle Reize in gleicher Weise wahrgenommen und verarbeitet, sondern situationsbedingt als bedeutsam oder unbedeutsam empfunden, wobei die bedeutsameren eher wahrgenommen werden (Kicher & Gauggel 2007).

Nach Posner und Petersen (1990) werden bei der selektiven Aufmerksamkeit drei Subsysteme unterschieden, nämlich die Loslösung/Entkopplung des Aufmerksamkeitsfokus (Disengagement), die Verschiebung der Aufmerksamkeit (Shifting) und die Fokussierung/Kopplung auf/an das neue Objekt (Engagement). Der Ausdruck ‚Aufmerksamkeit‘ bezieht sich im allgemeinen Sprachgebrauch meist auf eben diese Prozesse der Selektivität, da sie dem Verständnis von Konzentrationsfähigkeit oder der Fähigkeit, Informationen gezielt auszuwählen, stetig und zielgerichtet einer Aufgabe nachzugehen und konkurrierende Handlungstendenzen zu unterdrücken, entsprechen (Kicher & Gauggel 2007).

Geteilte Aufmerksamkeit

Die selektive Aufmerksamkeit ist Voraussetzung für die geteilte Aufmerksamkeit. Dabei werden automatisierte Prozesse beansprucht, die es z.B. ermöglichen, beim Autofahren eine verbale Konversation zu führen (Haus 2010).

Zur Erfassung der Aufmerksamkeit wurden Testverfahren entwickelt, die möglichst geringe Anforderungen an sprachliche oder mathematische Fähigkeiten stellen. Trotz durch Faktorenanalyse gezeigter Evidenz für Aufmerksamkeit als kognitive Teilkomponente sind individuelle Leistungsdefizite in klinischen Kohortenstudien nur bedingt als reine Aufmerksamkeitsstörungen interpretierbar. Testverfahren beinhalten notwendigerweise komplexe Handlungskomponenten, wie z.B. das schnelle und fehlerfreie Ausführen der gestellten Aufgaben, wobei das Arbeitstempo typischerweise von der Testperson selbst bestimmt wird und Fehler während der Testbearbeitung zu einer Anpassung der Arbeitsweise führen. Somit ist die Testleistung immer auch durch die Art und Weise der Handlungsregulation determiniert (Kircher & Gauggel 2007), d.h. abhängig von den exekutiven Funktionen. Dies trifft insbesondere für den Trail Making Test (TMT) zu, welcher im Rahmen der CERAD-NP-Plus Testbatterie genutzt wird.

Eine weitere Möglichkeit zur Erfassung selektiver Aufmerksamkeitsprozesse bietet der Stroop-Test (Stroop 1935), welcher jedoch auch auf Exekutivfunktionen angewiesen ist. Die Testperson soll dabei die Farbe benennen, in der ein Farbwort gedruckt wurde. Dabei entspricht das Farbwort inhaltlich nicht der Druckfarbe. Untersucht wird in Anlehnung an das Konzept von Schneider & Shiffrin (1977), nach der Aufmerksamkeitsprozesse in einerseits automatische, unbewusst und schnell ablaufende, und andererseits in kontrollierte, bewusste und kapazitätsfordernde Informationsverarbeitung unterschieden werden, die Tendenz, automatisiert auf dominante, aber situationsunangemessene Reize (Farbwort lesen) zu reagieren, anstatt kontrolliert auf nicht dominante, aber für die Aufgabenstellung relevante Stimuli (Druckfarbe benennen). Die aktive Inhibition der dominanten/automatisierten Reaktionstendenz steht dabei im Mittelpunkt (Kircher & Gauggel 2007). Der Stroop-Test wurde in der Originalarbeit von Ranft et al. (2009) zwar berücksichtigt, jedoch nur bei 308 Probandinnen durchgeführt und ist kein Subtest der CERAD-NP-Plus Testbatterie. Daher wurde der Stroop-Test im Rahmen dieser Arbeit nicht ausgewertet.

1.6.2 Exekutive Funktionen

Exekutive Funktionen sind kognitive Prozesse, welche neuartige Verhaltensweisen ermöglichen, um unbekannte Situationen optimal zu bewältigen. Exekutive Prozesse beeinflussen dabei eine ganze Reihe von Verhaltensweisen (Gilbert & Burgess 2008). Dabei sind eine Vielzahl von Fähigkeiten notwendig, wie z.B. die Vorbereitung, Planung, Ausführung und Inhibition von Handlungen (Kircher & Gauggel 2009).

Exekutive Prozesse stehen im Gegensatz zu automatisierten kognitiven Prozessen. Viele Verhaltensweisen sind direkte Reaktionen auf Umgebungsreize, z.B. Reflexe. Auch überlernte Fähigkeiten, wie z.B. die tägliche Autofahrt zur Arbeit, werden automatisiert verarbeitet. Man spricht auch von einer „bottom-up“ Verarbeitung, da unser Verhalten dabei zum überwiegenden Anteil direkt durch eingehende sensorische Reize bestimmt wird, d.h. auf bestimmte Reize wird durch automatisierte Verhaltensmuster reagiert.

Falls jedoch etwas Unerwartetes passiert, dann reichen automatisierte Stimulus-Antwort-Verhalten nicht mehr aus. Gerade in einer solchen Situation werden exekutive Prozesse beansprucht, um beispielsweise alternative Reaktionen zu aktivieren. Die aktuellen Ziele regulieren dann die sensorischen und motorischen Prozesse sowie Gedächtnisprozesse. Die Umgebung wird genauer beobachtet und gleichzeitig wird die Wahrnehmung irrelevanter Reize effektiver supprimiert. Erfahrungen aus ähnlichen Situationen werden bedacht und abgewogen. Man spricht in dieser Situation auch von einer situationsangepassten „top-down“ Verarbeitung (Miller & Wallis 2009). In diesem Sinne ermöglichen exekutive Funktionen ein flexibles Verhalten (Gilbert & Burgess 2008).

Exekutive Funktionen sind desweiteren eng an Gedächtnissysteme gekoppelt, insbesondere mit dem Arbeitsgedächtnis. Das Modell von Baddeley (2003) (Abb. 2, S. 30) zeigt demnach eine „zentrale Exekutive“ sowie einen „episodischen Puffer“, ein multimodales Speicher- und Verarbeitungssystem, welches auf Einträge im Langzeitgedächtnis zugreifen kann (Gruber 2011). Der episodische Puffer wird auch als „exekutive Kontrolle des Gedächtnissystems“ bezeichnet (Kircher & Gauggel 2007). Der episodische Puffer selbst unterliegt der „zentralen Exekutive“, welches modalitätsunspezifisch Arbeitsgedächtnisprozesse einleitet und koordiniert (Gruber 2011). Baddeley (2000) bezeichnet den episodischen Puffer als einen fraktionierten Anteil der „zentralen Exekutive“. Er integriert und kombiniert multimodale Informationen zu einer einheitlichen Repräsentation. Es ist somit möglich, verschiedenartige Informationen zu einer Einheit zusammenzufassen und sogar in einen neuen

Zusammenhang zu integrieren (Milton 2008). Baddeley (2000) greift als Beispiel die Idee eines „Eishockey-spielenden-Elefanten“ auf. Solche fiktiven Vorstellungen würden eine aktive Manipulation relevanter Informationen im Arbeitsgedächtnis erfordern.

Verschiedene Konzepte werden hier zusammengefasst, um ein neues zu formen (Vecchi & Bottini 2006).

Auch die Überlappung mit der generellen Intelligenz, wie z.B. der Wortflüssigkeit, wurde bereits 1940 von Hebb und Penfield beschrieben. Einen Konsens darüber, wie und vor allem womit man die exekutiven Funktionen am besten erfasst, gibt es derzeit leider nicht. Rabin et al. (2005) befragten 747 Neuropsychologen zu deren Testauswahl in Bezug auf Exekutivfunktionen. Dabei waren der Trail Making Test und der Stroop Test unter den am häufigsten genutzten Verfahren. Da jedoch jede exekutive Handlung auch nicht-exekutive kognitive Prozesse beinhaltet, bleibt die Differenzierung zwischen tatsächlich exekutiven Defiziten und Defiziten in anderen Domänen schwierig (Miyake et al. 2000). Bevor eine exekutive Dysfunktion in Betracht gezogen wird, sollte daher immer auf das Muster verschiedener Defizite in anderen kognitiven Funktionsbereichen geachtet werden (Henry & Crawford 2004).

1.6.3 Gedächtnis

Atkinson und Shiffrin (1968) entwickelten ein Gedächtnismodell, in dem sich das Gedächtnis strukturell in mehrere Subsysteme unterteilen lässt. Sensorische Informationen gelangen dabei zunächst in ein Ultrakurzzeitgedächtnis bzw. sensorisches Register und werden dann, abhängig von Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsprozessen, in das Kurzzeitgedächtnis weitergeleitet, wo sie entweder zerfallen, durch neue Informationen ersetzt oder ins Langzeitgedächtnis übertragen werden. Die Aufrechterhaltung (Retention) von Informationen im Kurzzeitgedächtnis erfolgt dabei durch ein erhaltendes Wiederholen der Informationen. Dabei geht das Mehrspeichermodell davon aus, dass das Kurzzeitgedächtnis zwingend durchlaufen werden muss, bevor Informationen in das Langzeitgedächtnis gelangen (Gruber 2011). Dies ist jedoch aus heutiger Sicht nicht mehr haltbar. Zudem wird später in dieser Arbeit erläutert, warum man heute anstatt von einem Kurzzeitgedächtnis eher von einem Arbeitsgedächtnis sprechen sollte. Komplementär zu der strukturellen Betrachtungsweise von Atkinson und Shiffrin (1968) liegt der Schwerpunkt beim prozeduralistischen Ansatz

auf den einzelnen Gedächtnisprozessen. Es werden unterschiedliche Prozesse postuliert, nämlich die Enkodierung, Retention, Konsolidierung und der Abruf (Gruber 2011). Diese Prozesse werden weiter unten im Rahmen der Ergebnisse (Kap. 3.1.3) erläutert.

Einen Überblick über die verschiedenen Gedächtnissysteme zeigt Abb. 1. Auch wenn diese Abbildung den Anschein erregt, dass jedes System isoliert betrachtet werden kann, muss vorweggenommen werden, dass diese Systeme interdependent sind (Gruber 2011).

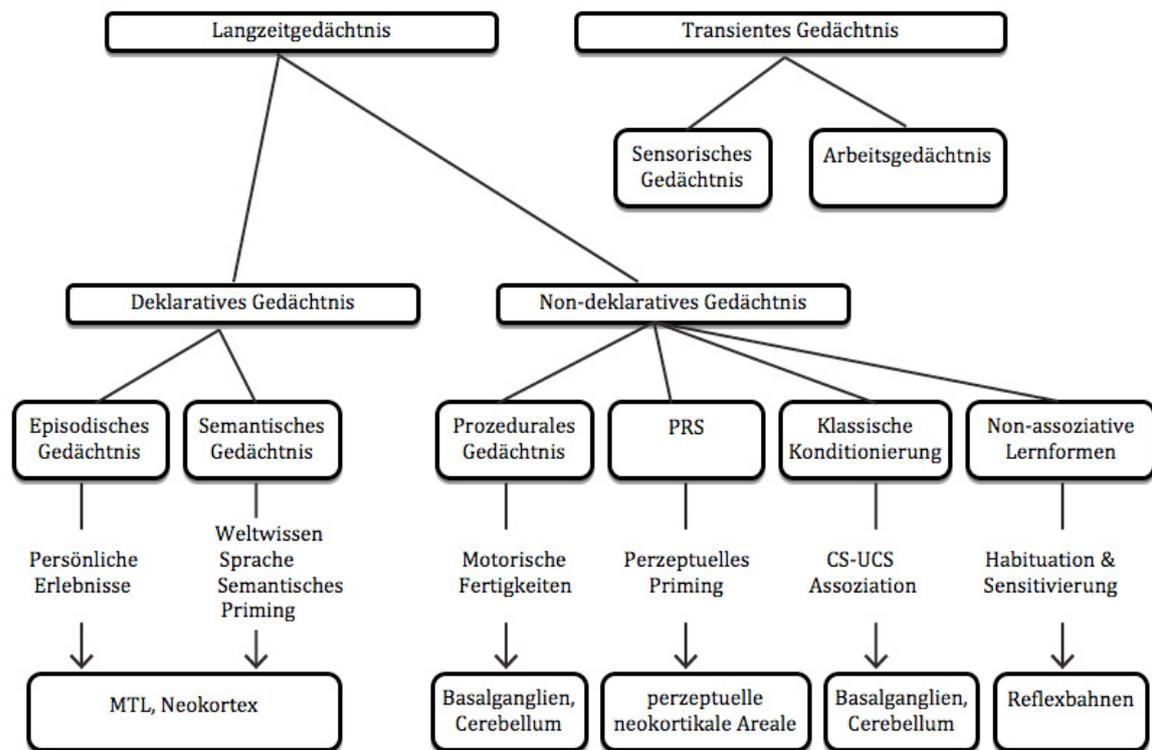


Abb. 1. Taxonomie der Gedächtnissysteme und vereinfachte Zuordnung beteiligter Hirnstrukturen (modifiziert nach Gruber 2011). (PRS = Perzeptuelles Repräsentationssystem; MTL = Medialer Temporallappen; CS = konditionierter Stimulus; UCS= unkonditionierter Stimulus).

Transientes Gedächtnis

Sensorisches Gedächtnis

Zum transienten Gedächtnis zählt neben dem Arbeits-/Kurzzeitgedächtnis auch das sensorische Gedächtnis (Ultrakurzzeitgedächtnis bzw. sensorisches Register). Dieses besteht aus allen unseren perzeptuellen Systemen, wobei im Rahmen dieser Arbeit nur das auditorische und visuelle System erläutert werden soll. Auch wenn im Rahmen der CERAD-NP-Plus Testbatterie das sensorische Gedächtnis nicht explizit getestet wird, so werden doch alle Reize durch unsere Perzeption (Wahrnehmung) aufgenommen. Vielmehr ist die Wahrnehmung unweigerlich mit unserem Gedächtnis verbunden. Sperling (1960) zeigte sehr eindrucksvoll, dass das visuelle sensorische Gedächtnis (auch ikonisches Gedächtnis genannt) eine große Kapazität aufweist, jedoch sehr schnell zerfällt. Das auditorische Äquivalent zum ikonischen Gedächtnis bildet das echoische Gedächtnis. Im Gegensatz zum ikonischen Gedächtnis bleiben Informationen im echoischen Gedächtnis bis zu 4 Sekunden erhalten, also deutlich länger (Darwin et al. 1972).

In Bezug auf die Testaufgabe ‚Wortliste lernen‘ der CERAD-NP-Plus Testbatterie kann man also vermuten, dass zunächst sowohl ikonische als auch echoische Prozesse stattfinden, wobei diese jedoch gleichzeitig ablaufen müssten, da die Wörter sowohl visuell als auch auditorisch (laut lesen) erfasst werden.

Kurzzeitgedächtnis bzw. Arbeitsgedächtnis

Belege dafür, dass verschiedene Systeme für die langfristige sowie die kurzfristige Speicherung von Informationen existieren, stammen unter anderem von Patientenstudien (Bell et al. 2011). Weitere Evidenz für unterschiedliche Systeme in Bezug auf Kurz- und Langzeitgedächtnis zeigen serielle Positioneffekte sowie unterschiedliche Kodierarten, welche später bei den relevanten Einzeltests erläutert werden.

Aufgrund einiger experimenteller Beobachtungen, die sich mit dem Mehrspeichermodell von Atkinson und Shiffrin (1968) nicht erklären lassen, wie z.B. der Einfluss des Langzeitgedächtnisses auf Kapazität und Dauer des Kurzzeitgedächtnisses oder die Möglichkeit der Manipulation von Informationen, wurde der Begriff „Arbeitsgedächtnis“ geprägt (Gruber 2011).

Wie bereits angesprochen, dient das Arbeits- bzw. Kurzzeitgedächtnis nicht nur zur kurzfristigen Informationsspeicherung, sondern besitzt die Fähigkeit, Informationen zu

manipulieren, zu verändern und zu kombinieren (Gazzaniga et al. 2002). Obwohl das Arbeitsgedächtnis nur eine begrenzte Kapazität aufweist, besitzt es die Fähigkeit, auf die Informationen des Langzeitgedächtnisses zuzugreifen (Szatmáry B & Izhikevich EM. 2010).

Eines der prominentesten und bekanntesten Modelle über das Arbeitsgedächtnis basiert auf den Arbeiten von Baddeley und Hitch aus dem Jahre 1974. Eine aktuelle Illustration dieses Modells zeigt Abb. 2. Das Arbeitsgedächtnis besteht dabei aus einer übergeordneten zentralen Exekutive, die mit zwei untergeordneten peripheren Slave-Systemen verbunden ist.

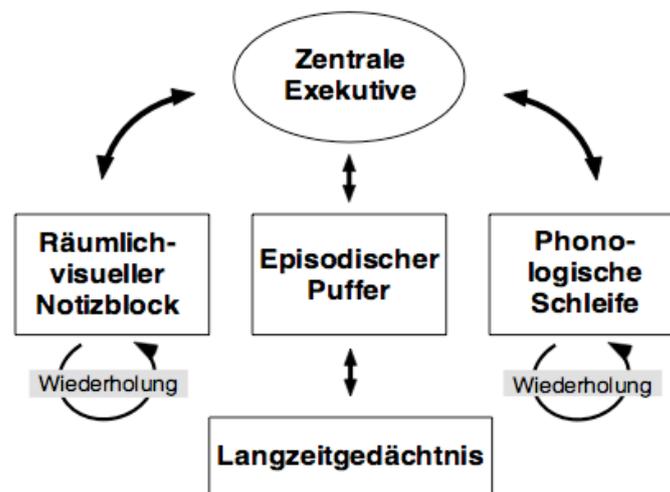


Abb. 2. Theoretisches Modell des Arbeitsgedächtnisses (Baddeley & Hitch 1974).
Adaptiert nach Gruber (2011).

Die bereits bei den ‚exekutiven Funktionen‘ angesprochene ‚zentrale Exekutive‘ und der ‚episodische Puffer‘ sind für die Koordination komplexer kognitiver Prozesse verantwortlich und werden besonders beim arithmetischen Kopfrechnen oder bei der Erstellung neuer Abrufprozesse, wie z.B. beim Kochen neuartiger Gerichte, gefordert. Einfachere Aufgaben wie das temporäre Merken einer Telefonnummer werden ausschließlich von der phonologischen Schleife verwaltet, wobei visuell-räumliche Informationen vom sogenannten ‚räumlich-visuellen Notizblock‘ übernommen werden (Strauss et al. 2006). Die phonologische Schleife beinhaltet den passiven phonologischen Speicher und ein aktives artikulatorisches Wiederholungs- bzw. Übungssystem, welches uns erlaubt, verbale Informationen zu wiederholen, um diese länger im Arbeitsspeicher verfügbar zu machen. Nach Baddeley entspricht die Kapazität der phonologischen

Schleife der Menge an verbaler Informationen, welche innerhalb von 2 Sekunden einem Wiederholungs-Prozess unterzogen werden können. Der räumlich-visuelle Notizblock wird in weitere Subsysteme für Objektmerkmale (z.B. Form und Farbe) sowie für räumliche Informationen unterteilt (Gruber 2011). Das Modell nimmt an, dass sowohl akustische als auch visuelle Informationen als phonologische Repräsentationen verfügbar sind, d.h. visuelle Informationen wie z.B. gedruckte Buchstaben werden in eine phonologische Repräsentation konvertiert (Strauss et al. 2006). Diese Transformation von einem Slave-System zum anderen wird durch die ‚zentrale Exekutive‘ ermöglicht.

Langzeitgedächtnis

Das Langzeitgedächtnis kann in zwei Hauptkomponenten unterteilt werden, einmal in das explizite (bewusste oder deklarative) und das implizite (unbewusste, prozedurale oder non-deklarative) Langzeitgedächtnis (Tulving & Schacter, 1990; Schacter & Tulving, 1994). Eine typische Aufgabe für die explizite Komponente wäre das Erinnern oder Erkennen von z.B. vorher gezeigten Wörtern oder Bildern. Das explizite Langzeitgedächtnis kann man weiter in ein episodisches und semantisches Gedächtnis kategorisieren (Tulving, 1972).

Deklaratives Gedächtnis - episodisches und semantisches Gedächtnis

Das episodische Gedächtnis bezieht sich auf spezifische persönliche Ereignisse und den damit zusammenhängenden zeitlichen und örtlichen Kontext, z.B. Erinnerungen an die letzte Mahlzeit, den Urlaub vor ein paar Monaten, das Abitur oder die Kindheit. Wenn es sich ausschließlich um autobiographische Erinnerungen handelt, spricht man auch vom autobiographischen Gedächtnis. Vom prospektiven Gedächtnis spricht man, wenn man sich an geplante Handlungen erinnert, die in der Zukunft ausgeführt werden sollen (Gruber 2011). Gemeinsam ist diesen Gedächtnisinhalten, dass sie einen zeitlichen und örtlichen Kontext aufweisen und dadurch eine Episode im eigenen Leben darstellen. In dem Sinne stehen sie im Gegensatz zum semantischen, kontextunabhängigen Gedächtnis. Testaufgaben zur Erfassung des episodischen Gedächtnisses beinhalten klassischerweise direktes, verzögertes und hinweisgeleitetes Abrufen sowie das Wiedererkennen von Wörtern.

Das semantische Gedächtnis beinhaltet, wie bereits erwähnt, kontextunabhängige, allgemeine Informationen über Fakten, Konzepte, Vokabeln oder Persönliches. Dazu

gehört z.B. das Wissen darüber, was Tische sind, was Gegenstände von Lebewesen unterscheidet, wer der Bundespräsident ist oder welche Schulen man besuchte. Diese Informationen können abgerufen werden ohne spezifische Erinnerungen an die Umstände zu haben, unter denen diese erworben wurden. Beispiele für die Erfassung des semantischen Gedächtnisses beinhalten kategorische Wortflüssigkeitsaufgaben, z.B. das Aufzählen von Tieren, oder das Benennen von Objekten wie beim Boston Naming Test (Hodges 1994, Spaan et al. 2003). Die zentrale Stellung des semantischen Gedächtnisses für die Sprache wird hier offensichtlich. Um Sprache zu erzeugen, greifen wir auf Sprachinformationen im semantischen Gedächtnis zurück, welche Aspekte der Aussprache, Grammatik, Rechtschreibung und Wortbedeutung beinhalten (Carroll 2008). Da die meisten Informationen im semantischen Gedächtnis verbal kodiert sind, ergibt sich eine Überlagerung der Sprach- und Gedächtnisdomänen.

Non-deklaratives Gedächtnis

Das implizite Langzeitgedächtnis beinhaltet heterogene Fähigkeiten wie die Bahnung (Priming), das perzeptuelle Repräsentationssystem (PRS), das prozedurale Gedächtnis oder das Erlernen von Gewohnheiten. Priming beschreibt die Fähigkeit, z.B. Wörter oder Bilder besser aus Wort- bzw. Bildfragmenten zu erkennen, wenn diese vorher gesehen wurden, ohne sich bewusst daran zu erinnern. Das erlernte Fahrradfahren oder Lesen sind Beispiele für das prozedurale Gedächtnis. Im Gegensatz zum deklarativen Gedächtnis sind non-deklarative Erinnerungen äußerst robust gegenüber einem zeitlichen Zerfall (Gruber 2011). Das implizite Gedächtnis ermöglicht eine bessere Leistungsfähigkeit, die auf einer vorherigen Lernphase basiert, woran man sich jedoch nicht bewusst erinnern muss bzw. kann (Strauss et al. 2006).

1.6.4 Visuokonstruktive Fähigkeiten

Nach Kleist (1934) basieren visuokonstruktive Defizite auf einem Defizit der visuräumlichen Funktionen (Behrmann M., Boller F. 2001). Visuräumliche Funktionen bzw. Fähigkeiten können als die nicht-verbale kognitiven Fähigkeiten angesehen werden, welche die Verarbeitung visueller und räumlicher Informationen ermöglichen (Trojano & Conson 2008).

De Renzi (1982) teilte die visuräumlichen Fähigkeiten in elementare und komplexe Prozesse auf und bezeichnete diese als „räumliche Wahrnehmung“ (spatial perception) und „räumliche Kognition“ (spatial cognition). Dabei beinhalten diese Prozesse u.a. das Wissen über Lokalisationen, Dimensionen, Orientierungen und Distanzen von Objekten. Darüberhinausgehende komplexe kognitive Prozesse dagegen ermöglichen z.B. das Erkennen von Formen, das Nutzen von Abkürzungen oder die gedankliche Rotation eines Objektes, wofür kognitive Repräsentationen von Wegen oder Objekten nötig sind. Sowohl das Wissen über die räumlichen Koordinaten des eigenen Körpers als auch die der Umwelt spielen dabei eine entscheidende Rolle. Jedoch existieren keine allgemeingültigen Modelle darüber, welche spezifischen kognitiven Prozesse dabei dominieren. Auch der genaue Zusammenhang zwischen visuräumlichen und visuokonstruktiven Defiziten bleibt unklar, d.h. in wieweit visuräumliche Defizite zu einer konstruktiven Apraxie führen (Carlesimo et al., 1993). Ganze Testbatterien, wie z.B. die „Visual Object and Space Perception battery“ (VOSP) oder die „Battery for Visuospatial Abilities“ (BVA), wurden zur Untersuchung von visuräumlichen Funktionen entwickelt, um möglichst genaue Aussagen über diese kognitive Domäne zu treffen. Allen diesen Testbatterien ist gemeinsam, dass sie räumliche Verarbeitungsprozesse beanspruchen und minimale Anforderungen an verbale Fähigkeiten stellen, jedoch bleiben deren Auswahl und Entwicklung eher willkürlich (Trojano & Conson 2008). Klinisch werden trotzdem spezifische visuräumliche Defizite bestimmten Erkrankungen zugeordnet. Zunächst müssen diese jedoch von anderen visuellen Defiziten abgegrenzt werden. Zum Beispiel können Störungen elementarer sensorischer Prozesse zwar zu Leistungsdefiziten führen, reichen aber nicht, um von visuräumlichen Defiziten zu sprechen (Trojano & Conson 2008). Jeder Test, welcher der Lesefähigkeit oder dem Erkennen von Bildinformationen bedarf, basiert unweigerlich auf der Genauigkeit des präkortikalen visuellen Systems (Kempen et al. 1994). Jede Testperson mit Refraktionsanomalien oder anderen visuell signifikanten

Augenerkrankungen würden fehlerhafte Informationen erhalten, die Testbedingungen somit verändern und die Testergebnisse potentiell verfälschen. Dieser Effekt wurde bei Testpersonen demonstriert, die aufgrund einer altersbedingten Makuladegeneration Fotos von Gesichtern nicht erkannten, bis diese in einem weitaus größeren Betrachtungswinkel präsentiert wurden, als dies bei Kontrollpersonen nötig gewesen war (Bullimore et al. 1991).

Desweiteren besteht eine doppelte Dissoziation zwischen selektiven Einschränkungen der visuellen Rekognition und räumlichen Perzeption. D.h. Patienten, die bekannte Objekte, Gesichter oder Orte nicht erkennen, sind meist in der Lage, räumliche Aufgaben zu lösen. Insbesondere Patienten mit einer visuellen Agnosie für Objekte können diese zwar korrekt abzeichnen, jedoch geschieht dies nur sehr langsam und schwerfällig. Eine Beurteilung der angefertigten Zeichnung alleine würde also eine visuelle Agnosie verschleiern. Dies wird im Rahmen der CERAD-NP-Plus Testbatterie durch ein Zeitlimit von zwei Minuten je Zeichnung verhindert. Im Gegensatz zur visuellen Agnosie, können Patienten mit isolierten räumlichen Defiziten Objekte identifizieren, die sie jedoch nicht greifen oder zeichnen können. Diese doppelte Dissoziation bietet die stärkste Evidenz für zwei visuelle Verarbeitungssysteme, und zwar ein ventrales, occipitotemporales System für die Objekterkennung (z.B. Farbe, Form), sowie ein dorsales parietooccipitales System für räumliche Eigenschaften (z.B. Lage, Grösse) (Trojano & Conson 2008). Nach Goodale et al. (2004) verarbeiten beide Systeme Informationen über Objekteigenschaften und ihre räumlichen Koordinaten, jedoch werden diese Informationen vom ventralen System allozentrisch (unabhängig vom Betrachter) zur Objekterkennung und vom dorsalen System egozentrisch für Greifbewegungen genutzt (Trojano & Conson 2008). Makuuchi et al. (2003) zeigten in fMRT Studien, dass beim Kopieren von Objekten das dorsale System eine Repräsentation des Objektes und die dazu notwendigen motorischen Programme plant, während das ventrale System gleichzeitig Objekteigenschaften verarbeitet und diese in die geplante Repräsentation implementiert. Diese Informationen werden dann an kortikale und subkortikale motorische Areale weitergeleitet.

2 Material und Methoden

2.1 Literaturrecherche

Um die CERAD-NP-Plus Einzeltests kognitiven Domänen zuzuordnen, wurde eine unsystematische Literaturrecherche durchgeführt. Dazu wurde neben einschlägiger Fachliteratur die Datenbank pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) verwendet. Die Suchbegriffe sind in Tab. 2 aufgeführt und beinhalten Arbeiten bis Ende 2011. Viele Arbeiten bezüglich kognitiver Prozesse konnten nicht durch einen direkten Suchbegriff gefunden werden und sind daher im Literaturverzeichnis (Kap. 5) vermerkt.

Suchbegriff	Anzahl der Ergebnisse	Abstract	Volltext
Boston Naming Test	352	24	9
Boston Naming Test Review	6	2	1
Word Production Processes	278	17	4
Verbal Fluency Cognitive Processes Review	18	5	1
Mini Mental State Examination Review	240	25	3
Mini Mental State Examination Cognitive Processes	81	12	2
Word List Learning Review	9	3	2
CERAD Word List Learning	35	9	2
Trail Making Test Review	36	6	2
Constructional Praxis CERAD	18	7	2
Constructional Praxis Review	2	2	0

Tab. 2. Verwendete Suchbegriffe in der Datenbank pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

2.2 Probandengruppe (SALIA-Kohorte)

Alle Probandinnen sind Teilnehmer der Kohortenstudie SALIA (Study on the Influence of Air Pollution on Lung Function, Inflammation and Aging) (Gehring et al., 2006; Schikowski et al., 2007). Als Teil von Umweltbelastungsuntersuchungen nahmen im Rahmen der Luftreinhaltungsplanung in NRW zwischen 1985-1994 Frauen im Alter von 54-55 Jahren (n=4874) in ausgewählten Städten des Rhein-Ruhr-Gebietes an der Baseline-Untersuchung teil (Abb. 3). Männer wurden aufgrund ihrer möglichen zusätzlichen beruflichen Feinstaubexposition in der Bergbau- und Stahlindustrie nicht rekrutiert. Die Entfernung der Wohnung zur nächsten Hauptstraße mit mehr als 10.000 Kraftfahrzeugen pro Tag galt als Maß für das Vorliegen einer verkehrsbezogenen Feinstaubexposition.

Als Studienorte dienten aufgrund der hohen Verkehrslast Dortmund (1985, 1990), Duisburg (1990), Essen (1990), Gelsenkirchen (1986, 1990) und Herne (1986). Zwei nicht-industrielle Kleinstädte, Dülmen (1985, 1986) und Borken (1985, 1986, 1987, 1990, 1993, 1994), dienten als Referenzstädte (Schikowski et al., 2005).

Eine Nachuntersuchung bezüglich der Mortalität der Probandinnen der SALIA-Kohorte im Jahre 2002-2003 zeigte, dass 90% der Probandinnen weiterhin lebten und nur 16% von diesen seit der Baseline-Untersuchung umgezogen waren. Daraufhin erfolgte 2006-2007 die Zusendung von Fragebögen an die Probandinnen mit unverändertem Wohnsitz in Bezug auf den allgemeinen gesundheitlichen Status (n=4027). Diese wurden von 2105 (=52%) Frauen beantwortet, von denen sich 1642 (=78%) bereit erklärten, weiterhin teilzunehmen. Von Mai 2007 bis Oktober 2008 konnte dann eine vollständige neurokognitive Testung mittels der CERAD-NP-Plus Testbatterie bei 388 von 402 randomisiert ausgewählten Probandinnen vorgenommen werden, welche zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 68 und 79 Jahre alt waren (Durchschnittsalter=73,6 Jahre). Von den ausgewählten 402 Probandinnen waren drei nicht mehr an dem angegebenen Wohnsitz erreichbar und zwei Probandinnen nahmen nicht teil. Die restlichen neun Probandinnen hatten aufgrund verschiedener Ursachen, wie z.B. eines Testabbruchs durch die Probandin selbst, nur unvollständige Testergebnisse. Die fehlenden Testwerte wurden in der Originalarbeit von Ranft et al. (2009) mit den entsprechenden standardisierten Median-Werten des Kollektivs imputiert, jedoch werden

in der vorliegenden Arbeit nur Probandinnen mit vollständigen Testergebnissen berücksichtigt (n=388). Alle Probandinnen gaben nach der Aufklärung ihre schriftliche Zustimmung für die weitere Studienteilnahme. Die Durchführung der Untersuchungen wurde von der Ethikkommission der Rhein-Ruhr-Universität Bochum genehmigt (Registrier-Nummer: 2732). Alle erhobenen Daten wurden vom Institut für umweltmedizinische Forschung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur Verfügung gestellt.

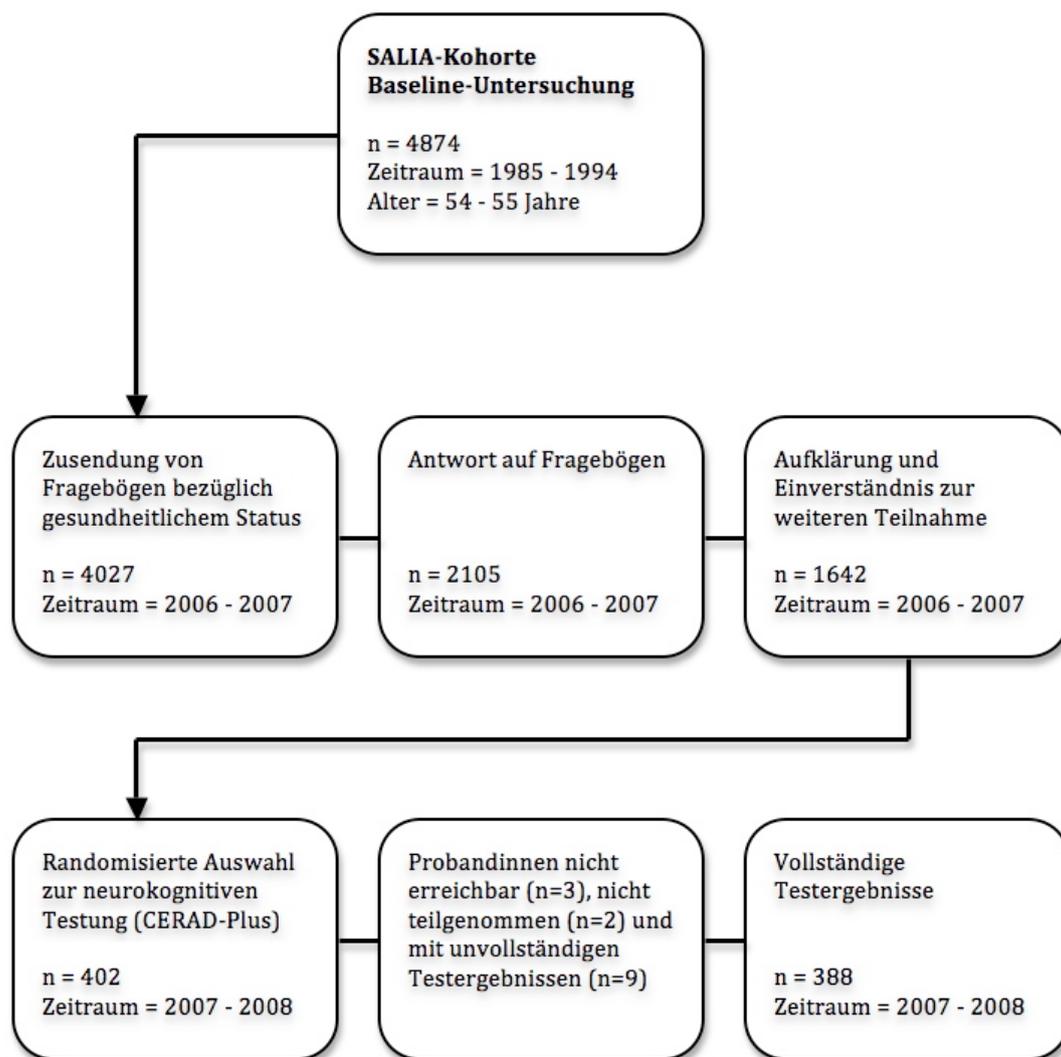


Abb. 3. Rekrutierung für die neurokognitive Testung mittels der CERAD-NP-Plus Testbatterie innerhalb der SALIA-Kohorte.

2.3 Feinstaubexposition

Die Hintergrundbelastung durch Feinstäube mit einem aerodynamischen Durchmesser von $10\mu\text{m}$ (PM_{10}) wurde durch Meßstationen im Umkreis von 8 km zu den Wohnadressen der Studienteilnehmerinnen bestimmt. Diese Messwerte wurden vom Landesamt für Umwelt, Natur und Verbraucherschutz von Nordrhein-Westfalen (LANUV/NRW) zur Verfügung gestellt und beruhen auf den gemessenen Durchschnittswerten der fünf Jahre vor Beginn der Baseline-Untersuchung im Jahre 1985.

Als Maß für die verkehrsbezogene Feinstaubexposition galt die Entfernung der Wohnung zur nächsten verkehrsreichen Straße mit mehr als 10.000 Kraftfahrzeugen pro Tag. Die Entfernung wurde mithilfe eines geographischen Informationssystems (GIS) (ArcGIS Version 9.1, ESRI, Redlands) ermittelt.

2.4 Testinstrument CERAD-NP-Plus und Anamnese

Zur kognitiven Funktionsprüfung wurde die deutschsprachige neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP-Plus der Memory Clinic des Universitätsspitals Basel genutzt (www.memoryclinic.ch). Die Bezeichnung „Plus“ bezieht sich im Vergleich zu einer älteren Version der Testbatterie auf zwei hinzugekommene Subtests, nämlich die phonematische Wortflüssigkeit und den Trail Making Test (TMT). Für die ältere deutschsprachige Version der Testbatterie (CERAD-NP) konnten Aebi et al. (2002) zeigen, dass diese ein valides Untersuchungsinstrument für das Vorliegen einer DAT darstellt. Auch für leichte kognitive Beeinträchtigungen ist die CERAD-NP Testbatterie ein valides Screeninginstrument (Schreiber et al. 2005). Mittlerweile lassen sich die mit der CERAD-NP-Plus Testbatterie erhobenen Daten durch das Microsoft Excel-basierte Auswertungsprogramm CERAD-Plus 1.0, welches von der Memory Clinic Basel online zur Verfügung gestellt wird, mit Normwerten von 1100 Schweizern im Alter von 49 bis 92 Jahren vergleichen. Für die zwei bereits erwähnten später hinzugekommenen Subtests (phonematische Wortflüssigkeit und TMT) liegen Normwerte von 604 Schweizern im Alter von 55 bis 88 Jahren vor (www.memoryclinic.ch). Luck et al. (2009) ermittelten Normwerte für nichtdemente Hausarztpatienten/-innen in Deutschland mit einem Durchschnittsalter von 80 Jahren ($n=2891$). Das Mindestalter betrug dabei 75 Jahre. Die

von Luck et al. (2009) ermittelten alters-, bildungs- und geschlechtsspezifischen Normwerte gelten jedoch nur für die Subtests semantische Flüssigkeit, Wortliste Gedächtnis, Wortliste Abrufen und Wortliste Wiedererkennen sowie den Wortliste-Savings-Score der CERAD-NP Testbatterie. Im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit wurde jedoch auf eine Standardisierung der Testscores mittels eines externen Normkollektivs verzichtet (s. Kap. 2.5).

Die von Aebi et al. (2002) ermittelten Schwellenwerte zur Unterscheidung von Kontrollpersonen und DAT-Patienten sind in leicht modifizierter Form in Tab. 3 dargestellt.

Tab. 3. Empirische Schwellenwerte zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen (n=614) und DAT-Patienten (n=150) in den einzelnen CERAD-NP Skalen (Aebi et al. 2002). Es fand keine Validierung der Test-Items MMSE, phonematische Flüssigkeit und TMT statt. Aus der CERAD-NP Validierungsstudie von Aebi et al. (2002) mit geringer Modifikation.

CERAD-NP Skala	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität	Diagn. Genauigkeit
Semantische Flüssigkeit	-0,9665	77%	84%	81%
Boston Naming Test	-1,0229	61%	83%	72%
Wortliste Gedächtnis	-1,1523	83%	87%	85%
Wortliste Abrufen	-1,1518	87%	87%	87%
Intrusionen	-0,6458	65%	63%	64%
Wortliste Savings	-1,4271	69%	93%	81%
Diskriminabilität	-1,0935	81%	83%	82%
Konstruktive Praxis	-1,2241	43%	87%	65%
Konstruktive Praxis Abrufen	-1,0454	86%	83%	84%
Konstruktive Praxis Savings	-1,2326	78%	88%	83%

Abkürzungen und Erläuterungen

Schwellenwert = z-score (ein z-score von z.B. -1.0 bedeutet, dass die Leistung der getesteten Person eine Standardabweichung unter dem Mittelwert der Vergleichsgruppe liegt)

Sensitivität = korrekt als DAT klassifizierte Patienten aus der Gesamtheit der tatsächlich an DAT erkrankten Patienten.

Spezifität = korrekt als gesund klassifizierte Testpersonen aus der Gesamtheit der tatsächlich Gesunden.

Diagnostische Genauigkeit = arithmetisches Mittel von Sensitivität und Spezifität

Die folgenden 18 Einzeltests/Einzelscores (Tab. 4) wurden in der hier vorgelegten Arbeit mit der CERAD-NP-Plus Testbatterie erfasst und, basierend auf der

durchgeführten Literaturrecherche, kognitiven Domänen zugeordnet (nähere Erläuterungen s. Kap. 3). Der MMSE kann aufgrund seiner knappen und heterogenen Testzusammensetzung nicht als eigenständige kognitive Domäne, sondern als ein Maß der globalen kognitiven Funktion angesehen werden.

Einzeltests/ Einzelscores	Kognitive Domänen				Globale kognitive Funktion
	Semantisches Gedächtnis	Episodisches Gedächtnis	Visuo-konstruktive Fähigkeiten	Aufmerksamkeit / Exekutive Funktionen	
Semantische Flüssigkeit	X				
Boston Naming Test	X				
Mini-Mental State Examination					X
Wortliste Lernen Total		X			
Wortliste Lernen 1. Durchgang		X			
Wortliste Lernen 2. Durchgang		X			
Wortliste Lernen 3. Durchgang		X			
Konstruktive Praxis Total			X		
Wortliste Abrufen		X			
Wortliste Abrufen Intrusionen		X			
Wortliste Savings Score		X			
Wortliste Wiedererkennen		X			
Konstruktive Praxis Abrufen			X		
Konstruktive Praxis Savings Score			X		
Phonematische Flüssigkeit	X				

Tab. 4. CERAD-NP-Plus Testbatterie: Zuordnung der 18 Einzeltests/Einzelscores zu vier kognitiven Domänen. Fortführung auf Seite 41.

Einzeltests/ Einzelscores	Kognitive Domänen				Globale kognitive Funktion
	Semantisches Gedächtnis	Episodisches Gedächtnis	Visuo- konstruktive Fähigkeiten	Aufmerksamkeit / Exekutive Funktionen	
Trail Making Test A				X	
Trail Making Test B				X	
Trail Making Test B/A				X	

Tab. 4. CERAD-NP-Plus Testbatterie: Zuordnung der 18 Einzeltests/Einzelscores zu vier kognitiven Domänen. Fortführung von S. 40.

Nach dieser Zuordnung der Einzeltests/Einzelscores zu kognitiven Domänen, wurden die z-Werte der Einzeltests/Einzelscores entsprechend addiert und mittels der linearen multivariaten Regressionsanalyse nach Ranft (2009) ausgewertet, d.h. z.B. bei der kognitiven Domäne „semantisches Gedächtnis“, dass die z-Werte der „semantischen Wortflüssigkeit“, des „Boston Naming Test“ und der „phonematischen Flüssigkeit“ addiert (s. Tab. 4) und dann mittels der linearen multivariaten Regressionsanalyse nach Ranft (2009) ausgewertet wurden.

Folgende kognitive Domänen wurden abgegrenzt (nähere Erläuterungen im Ergebnisteil dieser Arbeit, Kap. 3):

- A) Semantisches Gedächtnis
- B) Episodisches Gedächtnis
- C) Visuokonstruktive Fähigkeiten
- D) Aufmerksamkeit/Exekutive Funktionen

Als einziges nicht kognitives Maß wurden die Probandinnen durch die Erhebung der Center of Epidemiological Studies Depression Scale (Radloff, 1977) auf das Vorhandensein einer Depression untersucht. Dabei galt ein Punktwert größer als 21 Punkte (maximaler Punktwert 30) als Indikator für eine Depression. Höhere Punktwerte wiesen auf eine ausgeprägtere depressive Symptomatik hin. Zusätzlich wurden mittels eines standardisierten Interviews Informationen zu folgenden Faktoren ermittelt:

- i) chronische Erkrankungen
- ii) Rauchgewohnheiten
- iii) Luftverschmutzungsquellen innerhalb der Wohnung (Nutzung fossiler Brennstoffe)
- iv) Ausbildung
- v) Sport

2.5 Statistische Analyse

Die Testergebnisse der einzelnen Aufgaben lagen zunächst als Rohwerte vor. Da Rohwerte jedoch unterschiedliche Verteilungen aufweisen, d.h. unterschiedliche Mittelwerte und Standardabweichungen besitzen, sind diese nicht unmittelbar vergleichbar. Daher wurde zunächst eine z-Transformation nach folgender Formel durchgeführt:

$$z = \frac{x - M_x}{S_x}$$

wobei x den Rohwert, M_x den Mittelwert und S_x die Standardabweichung der Stichprobe darstellt (Aebi 2002). Der z-Wert gibt Auskunft darüber, um wieviel die Testleistung einer Probandin in einer Aufgabe vom Durchschnitt des gesamten Kollektivs abweicht. Ab welchem Cut-Off-Wert ein Testergebnis als pathologisch anzusehen ist, wird unterschiedlich bewertet. Häufig wird jedoch eine Standardabweichung von mehr als 1,5 unterhalb des Mittelwerts einer Normstichprobe als Leistungsdefizit interpretiert (Solfrizzi et al. 2004, Artero et al. 2006, Busse et al. 2006). Dabei ist ein positiver z-Wert als überdurchschnittliche Testleistung zu bewerten und ein negativer z-Wert spricht für eine unterdurchschnittliche Testleistung.

Die CERAD-NP-Plus Testbatterie bietet, wie bereits oben erwähnt, die Möglichkeit, die z-Werte in Bezug auf eine Normpopulation (n=1100) zu standardisieren. Dafür wird das Auswertungsprogramm CERAD-Plus 1.0 verwendet, welches mittels Microsoft Excel ausführbar ist. Die Rohwerte eines Probanden werden dabei in 18 Kennwerte transformiert, in alters-, ausbildungs- und geschlechtskorrigierte z-Werte (Standardwerte)

umgerechnet und in einem Leistungsprofil grafisch dargestellt (www.memoryclinic.ch). Jedoch konnte in der Erstveröffentlichung (Ranft et al. 2009) gezeigt werden, dass sowohl das Alter als auch die Ausbildung nach der Normierung weiterhin einen signifikanten Einfluss auf die Testergebnisse der untersuchten Probandinnen haben, d.h. dass mehr Ausbildungsjahre zu besseren Testergebnissen und höheres Alter zu schlechteren Testergebnissen führen. Daher wurde in der hier vorgelegten Arbeit auf eine Standardisierung der Testscores mittels eines externen Normkollektivs verzichtet und die Testergebnisse wurden direkt nach oben genannter Formel z-transformiert. Die auf diese Weise standardisierten 18 Testergebnisse einer Probandin wurden dann entsprechend den vier abgegrenzten kognitiven Domänen addiert. Für die Regressionsanalyse und die Boxplots (Abb. 11-17) wurden die addierten standardisierten Testergebnisse durch ihre Anzahl dividiert und mit dem Faktor 100 multipliziert. Der Gesamtscore wurde wie auch in der Originalarbeit durch Addition aller 18 ermittelten z-Werte berechnet und stellt somit eine sechste zu berücksichtigende Kategorie dar. Zur Veranschaulichung gilt folgende Formel, die den resultierenden Score einer jeweiligen Domäne z_D deutlich macht:

$$z_D = \frac{\sum z_i * 100}{k}$$

- D:** kognitive Domäne
k : Anzahl der Einzelscores der Domäne
z_i: Einzelscore des i-ten Tests der Domäne

Zur deskriptiven Statistik wurden Boxplots (Abb. 11-16) angefertigt. Diese veranschaulichen die Leistungsunterschiede der Testscores in den jeweiligen kognitiven Domänen in Bezug auf die Entfernung zur nächsten verkehrsreichen Strasse (> 10.000 Kraftfahrzeuge pro Tag) ohne eine Aussage über die Signifikanz dieser Leistungsunterschiede zu machen. Die Distanz der Wohnadresse zur nächsten verkehrsreichen Straße wurde in drei Kategorien unterteilt (0 – 50 m = 2; 50 – 100 m = 1; > 100 m = 0) und entsprechend als quasi-lineares Expositionsmaß kodiert. Zur Signifikanzprüfung in Bezug auf die Assoziation zwischen Verkehrsentfernungsklassen und Testleistung in der jeweils abgegrenzten kognitiven Domäne wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Der paarweise Vergleich der drei

Verkehrsentfernungsklassen wurde mittels des t-Tests durchgeführt. Dabei werden jedoch wesentliche Einflussfaktoren nicht berücksichtigt, welche erst durch die multivariate Regressionsanalyse nach Ranft (2009) beachtet werden.

Ein Boxplot besteht aus einem Kasten („Box“) und zwei Linien („Whiskers“), die vom Kasten wegführen. Der obere Rand des Kastens repräsentiert das obere Quartil (75% der Datenwerte sind kleiner oder gleich diesem Datenwert) und der untere Rand das untere Quartil (25% der Datenwerte sind kleiner oder gleich diesem Datenwert). Der waagerechte Strich innerhalb der Box bezeichnet den Median (50% der Datenwerte sind kleiner oder gleich diesem Datenwert). Das obere Ende des Whiskers stellt das Maximum dar (grösster Datenwert des Datensatzes) und das untere Ende das Minimum (kleinster Datenwert des Datensatzes). Als Interquartilsabstand wird die Ausdehnung der Box bezeichnet. In diesem Wertebereich befinden sich die mittleren 50% der Datenwerte. Die waagerechten Striche auf den Whiskers bezeichnen jeweils das 5%-Quantil sowie das 95%-Quantil. Innerhalb dieser Whiskergrenzen liegen somit 90% aller Datenwerte.

Die Assoziationen zwischen der Verkehrsexposition und den kognitiven Einbußen der Probandinnen, unter Berücksichtigung wesentlicher Einflussfaktoren, wurden mithilfe der linearen multivariaten Regressionsanalyse nach Ranft (2009) auf Signifikanz untersucht. Die entsprechend addierten standardisierten Testergebnisse der vier oben genannten kognitiven Domänen sowie der globalen kognitiven Funktion und des Gesamtscore waren die abhängigen Variablen des Regressionsmodells.

Folgendes Modell der linearen Regression wurde angewandt:

$$\eta = \beta_0 + \sum_{i=1}^n (\beta_i \cdot x_i)$$

η : Erwartungswert des Scores einer kognitiven Domäne

β_0 : Intercept (Schnittpunkt mit y-Achse)

β_i : i-ter Regressionskoeffizient

x_i : i-te Einflussvariable ($i = 1, 2, \dots, n$)

Wie bereits erwähnt wurde die Distanz der Wohnadresse zur nächsten verkehrsreichen Straße in drei Kategorien unterteilt (0 – 50 m = 2; 50 – 100 m = 1; > 100 m = 0) und entsprechend als quasi-lineares Expositionsmaß kodiert. Neben diesem Expositionsmaß

wurden dieselben weiteren Einflussgrößen wie bei Ranft (2009), die einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtttestscore gezeigt hatten, im multivariaten linearen Regressionsmodell verwendet. Das sind Alter, Schulbildung, Ortstyp, Depression, respiratorische Risikofaktoren, kardiovaskuläre Risikofaktoren und regelmäßige sportliche Aktivität. In Tab. 5 sind hierzu Häufigkeitsangaben für das Studienkollektiv zu finden. Die geschätzten Regressionskoeffizienten sind so zu interpretieren, dass bei positivem Vorzeichen die Einflussvariable zu einem höheren Erwartungswert des Scores einer kognitiven Domäne führt und somit einen positiven Einfluss auf das Testergebnis und die jeweilige kognitive Domäne hat. Im Falle eines negativen Vorzeichens bedeutet dies, dass sich die Einflussvariable negativ auf die jeweilige kognitive Domäne auswirkt. Weiterhin gibt der Wert des geschätzten Regressionskoeffizienten an, wie sich der Erwartungswert η ändert, wenn bei Festhalten aller anderen Größen die zugehörige Variable x_i um eine Einheit wächst.

Zur graphischen Darstellung der Wirkbeziehungen wurde das Programm DataGraph 2.3 (Visual Data Tools, Inc. Chapel Hill, NC, USA) genutzt. Eine statistische Signifikanz wurde bei p -Werten $\leq 0,1$ (zweiseitig) angenommen. Die statistische Analyse wurde durchgeführt mit der Software SAS, Version 9.1 (SAS Institute, Inc. Cary, NC, USA).

3 Ergebnisse

Es wurden die Ergebnisse von 388 Probandinnen ausgewertet. Diese lebten zum Zeitpunkt der Untersuchung 20 Jahre lang am selben Ort. Das Alter der Probandinnen variierte von 68-79 Jahren und betrug im Durchschnitt 73,6 Jahre (Tab. 5). Alle Informationen in Tab. 5 basieren auf den Angaben der Probandinnen, die mittels eines Anamnesebogens erhoben wurden. Fragen zu kardiovaskulären oder respiratorischen Risikofaktoren wurden mit „Ja“, „Nein“ oder „Ich weiss nicht“ beantwortet. Etwa 19% der Probandinnen hatte eine schulische Ausbildung von mehr als 10 Jahren. Ein Drittel gab eine regelmäßige sportliche Aktivität an, jedoch hatten 26% der Probandinnen einen BMI von über 30 kg/m². Über 80% haben niemals aktiv geraucht und 15% bekannten sich als Ex-Raucherinnen. Jedoch waren 40% der Probandinnen mindestens schon einmal dem Passivrauchen ausgesetzt. Atemwegserkrankungen wie eine chronische Bronchitis oder eine COPD (chronic obstructive pulmonary disease) zeigten eine Prävalenz von 12%. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, erhöhte Cholesterinwerte, stattgehabte Herzinfarkte oder Schlaganfälle bestanden bei 83%. Ungefähr 5% der Frauen waren am Untersuchungstag in einem depressiven Zustand.

Die durchschnittliche PM₁₀ Feinstaubexposition in den ländlichen wie auch in den städtischen Gebieten fiel im Zeitraum zwischen 1980 und 2006 um ungefähr 20 µg/m³ ab. Die gering erhöhte Feinstaubexposition von ca. 3,5 µg/m³ in den städtischen Gebieten blieb nahezu unverändert. Die Probandinnen waren 5 Jahre vor der Baseline-Untersuchung, also von 1980-1985, einer PM₁₀ Feinstaubbelastung zwischen 39,3 µg/m³ und 53,6 µg/m³ ausgesetzt. Zwischen 2002 und 2006 waren es dann zwischen 25,0 µg/m³ und 30,5 µg/m³. 18% der Probandinnen lebten in einer Entfernung von höchstens 100 m zu einer Hauptstraße mit mehr als 10.000 Autos pro Tag während den letzten 20 Jahren. Luftverschmutzungen innerhalb der Wohnungen, gemessen am Nutzen fossiler Energie beim Heizen oder Kochen, wurden von fast der Hälfte der Probandinnen (44%) bejaht.

Tab. 5. SALIA Kohorte: Eigenschaften

Anzahl der Probandinnen	388		
Unveränderter Wohnsitz seit 20 Jahren	388		
Alter:			
arithmetischer Mittelwert			
± Standardabweichung	73,6 ± 2,6		
68-74 Jahre	65%		
75-79 Jahre	35%		
Ausbildung:			
8 Jahre	34%		
10 Jahre	46%		
12 Jahre	15%		
15 Jahre und mehr	4%		
Ortstyp:			
Ballungsraum Ruhrgebiet	52%		
ländliches Gebiet Borken	48%		
Regelmäßige sportliche Aktivität	34%		
Adipositas (BMI > 30 kg/m ²)	26%		
Raucherin:			
nie	82%		
ehemalige	15%		
aktive	3%		
Passivraucherin jemals	40%		
Innenraum-Feinstaubexposition	44%		
Depression	5%		
Chronische Bronchitis	11%		
COPD	3%		
Diabetes mellitus	11%		
Bluthochdruck	65%		
Hypercholesterinämie	54%		
Herzinfarkt	7%		
Schlaganfall	3%		
Distanz der Wohnadresse zur nächsten verkehrsreichen Straße (>10.000 Autos/Tag):			
≤ 50 m	8%		
> 50 m und ≤ 100 m	10%		
> 100 m	82%		
PM ₁₀ Feinstaubexposition (Kap. 2.3) (Minimum; arithmetischer Mittelwert; Maximum):			
1980–1993:	2002–2006:		
44,4; 48,6; 53,6 mg/m ³	25,8; 28,3; 30,5 mg/m ³	Ruhrgebiet	52%
39,3; 45,0; 49,0 mg/m ³	25,0; 25,0; 25,0 mg/m ³	ländlicher Kreis Borken	48%

3.1 CERAD-NP-Plus: Zuordnung der Einzeltests zu kognitiven Prozessen

Kognitive Prozesse können nicht unmittelbar beobachtet werden, sondern werden abgeleitet von Verhaltensweisen, wie z.B. durch neuropsychologische Testleistungen (Lezak 2004). Die Testaufgaben der CERAD-NP-Plus Testbatterie erfordern immer mehr als nur einen isolierten kognitiven Prozess. In der vorliegenden Arbeit wurde daher mittels einer extensiven Literaturrecherche zunächst erörtert, welche kognitiven Prozesse bei den CERAD-NP-Plus Einzeltests beteiligt sein können. Da kein Goldstandard für die Zuordnung bestimmter Testverfahren zu kognitiven Domänen existiert, liegt es immer zum Teil im Ermessen des Beurteilers, welche Domäne schwerpunktmässig bei einer bestimmten Testaufgabe gefordert wird. Eine einheitliche Definition und Zuordnung der beteiligten kognitiven Prozesse bei der CERAD-NP-Plus Testbatterie zu bestimmten Domänen existieren nicht. Basierend auf den beteiligten kognitiven Prozessen und der intuitiven Wichtung dieser, wurden die Einzeltests zu vier kognitiven Domänen zugeordnet. Die Ergebnisse dieser Literaturrecherche und die intuitive Beurteilung der Ergebnisse werden im Folgenden dargelegt.

3.1.1 Boston Naming Test (BNT) & Verbale Flüssigkeit (semantisch, phonematisch)

Vorraussetzung für das Verständnis kognitiver Prozesse bei Wortproduktionsaufgaben ist die Frage, wie Wissen bzw. Informationen über die Welt (konzeptuelles/semantisches Wissen) generell im semantischen Gedächtnis repräsentiert ist. Dabei spielt das sogenannte „mentale Lexikon“ eine entscheidende Rolle. Das „mentale Lexikon“ enthält Informationen über Semantik (Wortbedeutung), Syntax (Wortkombinationen) und Wortformen (Schrift und Aussprache) (Kircher & Gauggel 2007).

Zusätzlich zum mentalen Lexikon muss es jedoch Gehirnstrukturen geben, die es ermöglichen, Wörter einem bestimmten Kriterium zuzuordnen. Diese Gedächtnisstrukturen bezeichnen Collins und Quillian (1969) als semantische Netzwerke, die hierarchisch organisiert sind und durch „Knoten“ miteinander verknüpft sind. Dabei repräsentiert ein Knoten eine Kategorie oder ein Konzept. Jedoch erklärt das Modell von Collins und Quillian z.B. nicht, warum Probanden mehr Zeit brauchen, um

einen Pinguin der Kategorie ‚Vogel‘ zuzuordnen als einen Kanarienvogel. Hierbei wird von sogenannten Typikalitätseffekten gesprochen, d.h. ein Kanarienvogel ist ein hoch-prototypischer und ein Pinguin ein nieder-prototypischer Vertreter derselben Kategorie ‚Vogel‘ (Gruber 2011). Collins und Loftus (1975) konzipierten daher ein weiteres Modell zur semantischen Gedächtnisstruktur (Abb. 4). Dort zeigen sich verschiedene Abstände zu den jeweiligen Konzepten. Der Kanarienvogel liegt hierbei näher am Konzept ‚Vogel‘ als der Pinguin. Dies würde dann den Typikalitätseffekt erklären. Die hierarchisch organisierte Struktur wird somit zugunsten einer Struktur aufgelöst, „die auf den persönlichen Erfahrungen einer Person beruht“ (Gruber 2011).

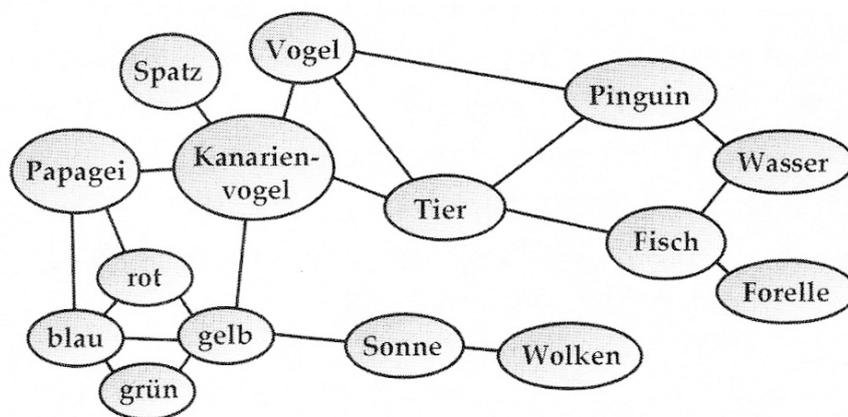


Abb. 4. Semantisches Netzwerk nach Collins und Loftus (1975) (Gruber 2011).

Abhängig von der Aufgabenstellung werden zunächst verschiedene „Lead-in“- bzw. Einführungsprozesse beansprucht, bevor Kernprozesse durchlaufen werden (Abb. 5), die letztendlich zur Artikulation eines Wortes führen. Je nach Einführungsprozess kann die Kaskade der Kernprozesse auf einer anderen Ebene beginnen (Indefrey & Levelt 2000). Bei der semantischen Wortflüssigkeit kann der Einführungsprozess aus so komplexen Vorgängen wie einem mentalen Zoobesuch bestehen oder einfacher auf einer Wortassoziation basieren. Hier können interindividuell und je nach Kategorie große strategische Unterschiede bei der Wortgenerierung herrschen (Indefrey & Levelt 2004). Bei der phonematischen Wortflüssigkeit basiert der Einführungsprozess auf einer visuellen Wortvorstellung mit dem erwünschten Anfangsbuchstaben. Diese mentalen Repräsentationen der Wörter werden dann gelesen, wobei es auch zu einer semantischen Aktivierung kommt.

Beim Benennen von Bildern, wie z.B. beim Boston Naming Test, besteht der

Einführungsprozess aus der Objekterkennung, wobei viele Variablen, wie z.B. Perspektive und Orientierung des Objektes, Schwarz-Weiss oder Farbe sowie Objektkategorie von Bedeutung sind.

Das Wiederholen von akustisch dargebotenen Wörtern beinhaltet als Einführungsprozess zunächst eine gewisse Worterkennung. Da jedoch auch unverständliche Worte sowie erfundene Wörter wiederholt werden können, reicht hier auch die phonologische Eigenschaft des Wortes. Daraufhin werden die Kernprozesse auf Ebene der Syllabifizierung (Silbenbildung) betreten. Der Einführungsprozess kann jedoch auch viel komplexer ablaufen, wobei eine lexikalische Konzeptualisierung erfolgt. Beim Lesen von Wörtern können die Kernprozesse nach Erkennen des Wortes auch auf Ebene der phonetischen Enkodierung beginnen oder aber auch auf der höheren Ebene der Konzeptualisierung. Die Strategie ist interindividuell unterschiedlich und variiert sogar von Wort zu Wort (Indefrey & Levelt 2000).

Aufgaben zur Wortproduktion	semantische Flüssigkeit	phonematische Flüssigkeit	Boston Naming Test (BNT)
Lead-in Prozesse	bildliche Vorstellung, bildliche Vorstellung, semantische Aktivierung		visuelle Objekterkennung
Kernprozesse			
konzeptuelle Vorbereitung	✓	?	✓
↓			
lexikalisches Konzept	✓	✓	✓
↓			
lexikalische Selektion	✓	✓	✓
↓			
lemma	✓	✓	✓
↓			
Wortformzugriff	✓	✓	✓
↓			
Wortform	✓	✓	✓
↓			
Syllabifizierung	✓	✓	✓
↓			
phonologisches Wort	✓	✓	✓
↓			
phonetische Enkodierung	✓	✓	✓
↓			
abstraktes Motorprogramm	✓	✓	✓
↓			
Artikulation	✓	✓	✓
↓			
gesprochenes Wort	✓	✓	✓

Abb. 5. Kognitive Prozesse der Wortproduktion bei der verbalen Flüssigkeit sowie dem BNT. Modifiziert nach Indefrey & Levelt 2000.

Konzeptuelle Vorbereitung und lexikalische Konzeptselektion

Die konzeptuelle Vorbereitung dient vor allem dazu, einem Reiz ein lexikalisches Konzept zuzuordnen, woraus dann ein Lemma (Stichwort bzw. Grundform eines Wortes) hervorgeht, welches im mentalen Lexikon gespeichert ist. Diese beiden Kernprozesse werden nicht notwendigerweise beim Lesen von Wörtern beansprucht im Gegensatz zu dem Einzeltest ‚Wortliste lernen‘. Der vorgegebene Reiz kann ein Bild sein, ein Anfangsbuchstabe eines Wortes oder eine spezifische Kategorie. In allen Fällen trifft

die Testperson zunächst eine Entscheidung über die Art des lexikalischen Konzeptes in Bezug auf die Aufgabenstellung, d.h. die Testperson entscheidet z.B. bei der Bildbenennung oder der semantischen Flüssigkeit darüber, ob eine Unterkategorie (z.B. Dackel) genannt werden soll oder aber eine übergeordnete Kategorie (in diesem Fall Hund). Bei der phonematischen Flüssigkeit ist auf dieser Ebene in Abb. 5 ein Fragezeichen angegeben, da die Art der Konzeptualisierung noch nicht eindeutig geklärt ist (Indefrey & Levelt 2000).

Jedoch beinhalten Bildbenennung und Aufgaben der verbalen Wortflüssigkeit alle Komponenten der Sprachproduktion. Die anatomischen Korrelate sind links-lateralisiert und bestehen aus dem Gyrus frontalis inferior (Broca Areal), dem mittleren und hinteren Anteil (Wernicke Areal) des Gyrus temporalis superior und medius sowie dem linksseitigen Thalamus. Der mittlere Anteil des Gyrus temporalis medius stellt dabei das beste neuronale Korrelat für Konzeptualisierungs- und lexikalische Selektionsprozesse dar (Abb. 6). Dieses Areal wurde in einer Studie von Vandenberghe et al. (1996) auch als „gemeinsame semantische System“ bei Wort- und Objektreizen dargestellt. Jedoch sollte bedacht werden, dass die lexikalische Konzeptbildung ein sehr spezieller Prozess unter vielen anderen ist und unterschieden werden sollte von semantisch geführten Suchprozessen, die Areale im Frontallappen aktivieren (Indefrey & Levelt 2000).

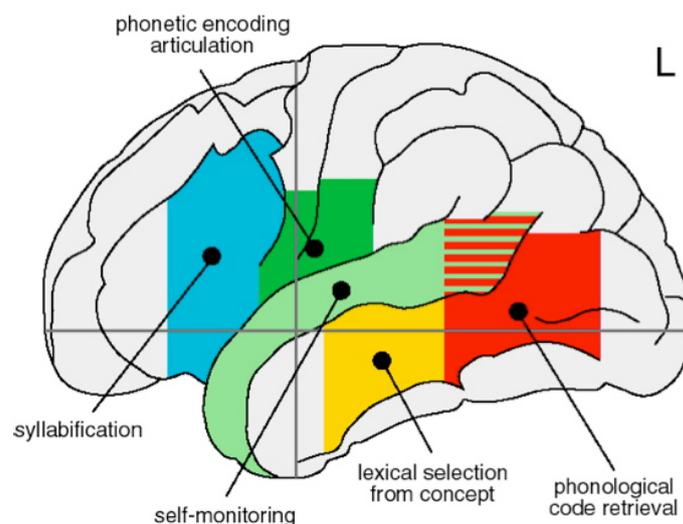


Abb. 6. Schematische Darstellung des Ergebnisses einer Meta-Analyse von 82 Hirnaktivierungsstudien zur Wortproduktion (Indefrey & Levelt 2004).

Wortformzugriff und Syllabifizierung

Das ausgewählte Lemma (Stichwort bzw. Grundform eines Wortes) aktiviert dann die phonologischen Codes seiner einzelnen Morpheme (die kleinsten bedeutungstragenden Wortelemente), z.B. nach Auswahl des Lemma ‚Briefkasten‘ werden die dazugehörigen Codes für die Morpheme ‚Brief‘ und ‚Kasten‘ aktiviert: /'bri:f/, /kastn/. Dieser Zugriff auf den phonologischen Code eines Wortes ist ein komplexer neuropsychologischer Vorgang. Oftmals beruhen Aphasien auf der Blockade dieser Ebene bei intaktem Zugriff auf die syntaktischen Informationen. Als Beispiel ist hier ein italienischer Patient zu nennen, der keine Bilder benennen konnte, jedoch stets das Geschlecht des gesuchten Wortes (Badecker, Miozzo & Zanuttini 1995). Weiterhin entsteht ein sogenannter „Wort-Frequenz Effekt“, d.h. die Bildbenennung dauert länger bei niedrig frequentierten Wörtern als bei höher frequentierten während des Zugriffs auf den phonologischen Code (Jeschniak & Levelt 1994).

Der phonologische Code dient hauptsächlich der Syllabifizierung, d.h. der Silbenbildung, welche nicht an grammatikalische Regeln gebunden ist, kontextabhängig ist und nicht im phonologischen Code gespeichert ist. Die Syllabifizierung für das Wort ‚verstehen‘ lautet dann z.B. ‚ver-ste-hen‘. Abb. 6 zeigt, dass die Syllabifizierung hauptsächlich das Broca-Areal (Gyrus frontalis inferior) aktiviert und der Zugriff auf die phonologischen Codes eher das Wernicke-Areal (hinterer Anteil des Gyrus temporalis superior) (Indefrey & Levelt 2000). Klassischerweise wird das Broca-Areal als Ort der Sprachproduktion angesehen und das Wernicke-Areal als Ort der Sprachrezeption. Durch fMRT Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass z.B. beim einfachen Nachsprechen von Wörtern zwar bilateral motorische und supplementär-motorische Regionen des Frontallappens aktiviert werden, jedoch nicht die Broca-Region, was nun verständlich ist, da beim bloßen Nachsprechen keine Syllabifizierung erfolgen muß. Große Bedeutung besitzt die Broca-Region dagegen beim Generieren von Wörtern. Man sollte jedoch bedenken, dass alle sprachlichen Teilleistungen auch weitere Regionen aktiviert, womit ein Areal nie das alleinige neuronale Korrelat einer Sprachkomponente darstellt. Zudem gibt es große interindividuelle Unterschiede im Ausmaß der regionalen Hirnaktivität, was auf verschiedene Strategien bei der Generierung von Wörtern schließen lässt (Pritzel 2003).

Phonetische Enkodierung und Artikulation

Die phonetische Enkodierung dient der Erstellung eines komplexen motorischen Programms für Gestik und Intonation bei der Aussprache eines Wortes. Dieses System

ist auch in der Lage komplett neue Silben zu produzieren, z.B. bei erfundenen Wörtern. Sprachstatistiken haben jedoch gezeigt, dass im Englischen oder Niederländischen die meisten Menschen nicht mehr als 500 verschiedene Silben (von über 12000) beim Sprechen nutzen. Diese überlernten artikulatorischen Routinen aktivieren insbesondere den primär motorischen sowie somatosensorischen Cortex (Gyrus prä- und postcentralis), jedoch auch Teile des Temporallappens und des Kleinhirns. Schließlich wird die Artikulation durch den Sprachapparat, das komplexeste Motorsystem des Menschen mit über 100 beteiligten Muskeln, ausgeführt (Lieberman 1996).

3.1.2 Mini-Mental-State-Examination (MMSE): Globale kognitive Funktion

Der MMSE kann trotz seiner klinischen Verbreitung keine Diagnose stellen (Nieuwenhuis-Mark, 2010) und wurde aufgrund seiner relativ zu einfachen Aufgaben, limitierten Anzahl an Testaufgaben innerhalb eines kognitiven Bereiches und aufgrund der Kombination der einzelnen Testscores aus unterschiedlichen kognitiven Bereichen zu einem Gesamtscore kritisiert (Huppert et al. 1986; Nelson et al. 1986; Schwamm et al. 1987). Zusätzlich wurden auch floor und ceiling Effekte, zu ungenaue Instruktionen zur Testadministration und demographisch nicht angepasste cut-off points kritisiert (Tombaugh et al. 1992). Trotz Schwächen ist und bleibt der MMSE eine sehr erfolgreiche und häufig genutzte Screening-Methode im klinischen Alltag (Brayne 1998). Der MMSE prüft keine spezifische kognitive Domäne ausführlich genug, um hierbei genaue Defizite kognitiver Prozesse aufzudecken. Vielmehr dient er im Rahmen der CERAD-NP-Plus Testbatterie zur raschen Erkennung von deutlichen kognitiven Einbußen, die weiterer Abklärung bedürfen.

3.1.3 Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen, Savings-Score

Wie bereits bei der Wortproduktion in Kap. 3.1.1 finden auch beim ‚Lautlesen‘ (visuelle und akustische Verarbeitung) von Wörtern teilweise die bereits erwähnten Kernprozesse statt, jedoch fangen diese meist erst auf Ebene des ‚Wortformzugriffs‘ an (Abb. 5). Das Lemma wird sozusagen vorgegeben, „Lead-In“-Prozesse finden nicht statt und eine Konzeptualisierung bleibt aus. Offensichtlich lässt sich hier bereits eine Überlappung mit dem semantischen Gedächtnis feststellen. Die 10 alltäglichen Begriffe sollten natürlich bereits im semantischen Lexikon der Probandinnen vorhanden sein, jedoch sollen diese im Rahmen einer Episode, d.h. der aktuellen Testsituation, gelernt und erinnert werden. Hier wird der Schwerpunkt also auf das episodische Gedächtnis gelegt.

Zunächst muss festgehalten werden, dass es sich bei dieser Testaufgabe um einen intentionalen Lernvorgang handelt, d.h. die Testperson wird instruiert die 10 präsentierten Wörter im Gedächtnis zu enkodieren. Somit wird hier eine Anforderung an das deklarative Gedächtnis gestellt, worauf dann explizit zugegriffen werden soll. ‚Deklarativ‘ bezieht sich dabei auf den Gedächtnisinhalt und ‚explizit‘ auf den Abrufprozess (Gruber 2011). Das intentionale Lernen hat den Nachteil, dass die

Probandinnen aufgrund eines Leistungsdrucks oder einer subjektiv empfundenen Überforderung verunsichert sein könnten. Häufig greift man daher auf inzidentelles Lernen zurück, d.h. die Testpersonen werden nicht über einen späteren Abruf der präsentierten Wörter informiert. Hyde und Jenkins (1973) konnten jedoch zeigen, dass kein signifikanter Unterschied zwischen intentionalem und inzidentellem Lernen in Bezug auf die Gedächtnisleistung besteht. Dabei sollten die präsentierten Wörter nach der subjektiven Angenehmheit beurteilt werden.

Die kognitiven Prozesse beim Lernen der oben erwähnten Wortliste kann man in folgende vier Phasen unterteilen:

- 1) *Enkodierung*
- 2) *Retention*
- 3) *Konsolidierung*
- 4) *Abruf*

Dabei sind die Übergänge der einzelnen Phasen fließend und interdependent, so dass bei der Darstellung der einzelnen Phasen in den nächsten Kapiteln viele Prozesse mehrmals und überlappend erwähnt werden. Es sei vorweggenommen, dass bereits während der Enkodierung Informationen ins Langzeitgedächtnis gelangen können und das Kurz- bzw. Arbeitsgedächtnis kein zwingender Zwischenschritt des Informationsflusses ins Langzeitgedächtnis ist.

1) *Enkodierung*

Hierunter versteht man das Abspeichern von Informationen, wobei diese Phase solange anhält, „wie ein zu memorierender Reiz präsentiert wird“ (Gruber 2011). In Bezug auf diese Arbeit führt das laute Vorlesen der 10 Wörter nach Baddeley (1986) zunächst zu einer Stimulation sowohl der visuellen als auch der phonologischen Komponente des Arbeitsspeichers. In einem zweiten Schritt werden dann Verbindungen mit bereits im Langzeitgedächtnis vorhandenen Informationen geknüpft. Wie bereits erwähnt kommt es dabei zur Aktivierung semantischer Netzwerke und abhängig von der Probandin auch zur Aktivierung von episodischen Gedächtnisinhalten, wenn z.B. das Wort ‚Strand‘ vivide Erinnerungen an den letzten Urlaub hervorruft.

Bereits während der Enkodierphase können Informationen ins Langzeitgedächtnis

gelangen. Letzterem liegt folgendes Arbeitsgedächtnismodell von Cowan (1997) zugrunde, das sog. „Embedded-Process“-Modell (Abb. 7). Anders als beim Modell von Baddeley liegt hierbei der Fokus nicht auf der modularen Struktur, sondern auf der Funktion. Demnach sind Informationen im Arbeitsgedächtnis aktivierte Teile des Langzeitgedächtnisses. Zur Lösung einer kognitiven Aufgabe werden also die dafür benötigten Langzeitgedächtniseinträge aktiviert und verfügbar gemacht (aktivierte Elemente). Ein Teil dieser aktivierten Elemente kann sich im Fokus der Aufmerksamkeit befinden, wobei das Arbeitsgedächtnis alle aktivierten Elemente innerhalb und außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus umfasst. Gedächtnisprozesse können wie bereits erwähnt unbewusst ablaufen (implizites Gedächtnis). Eingehende Informationen gelangen zunächst in den sog. sensorischen Speicher, welches in zwei Phasen unterteilt werden kann, nämlich eine rein sensorische Phase und eine Phase, in der bereits konzeptuelle Merkmale eines Reizes im Langzeitgedächtnis repräsentiert sind (Gruber 2011). Auch im Modell von Cowan spielt die zentrale Exekutive eine willentliche Kontrollfunktion, wie z.B. das bewußte Richten der Aufmerksamkeit auf andere aktivierte Elemente. Die Existenz der zentralen Exekutive kann nach Cowan (1988) leicht durch Manipulation der Testaufgabe nachgewiesen werden. Bereits das Verstehen der Instruktion beruht natürlich auf Gedächtniseinträgen, wenn z.B. die Testperson aufgefordert wird laut zu lesen anstatt lautlos (Bedeutungsunterschied zwischen laut und leise ist im semantischen Gedächtnis gespeichert und wird willentlich gewählt). Auf strukturelle Aspekte modalitätsspezifischer Informationen, wie z.B. der „visuelle Notizblock“ nach Baddeley, geht Cowan nicht ein, sondern er setzt voraus, dass andersartige sensorische Informationen in den jeweiligen neuronalen Strukturen repräsentiert sind (z.B. auditorische im auditorischen und visuelle im visuellen Kortex) (Gruber 2011). Die genauen Prozesse, die dabei ablaufen, sollen in Anlehnung an das Modell von Cowan in Abb. 7 an folgendem Beispiel erläutert werden. Beim Lesen eines Buches in einem Cafe nahe einer viel befahrenen Straße finden gleichzeitig mehrere angeregte Unterhaltungen anderer Gäste statt. Meist gelingt es im Sinne einer Habituation, diese Umgebungsreize auszublenden und seine Aufmerksamkeit selektiv auf das Buch zu richten. In Abb. 7 stellt dies die Situation a dar: die eingehenden auditorischen und visuellen Informationen passieren den sensorischen Speicher und aktivieren Elemente im Langzeitgedächtnis. Jedoch liegen diese Elemente nicht im Fokus der Aufmerksamkeit und werden daher nicht bewußt wahrgenommen. Nun wird der Inhalt des Buches stellenweise langweilig und man entschliesst sich, seine Aufmerksamkeit auf die

Unterhaltungen der anderen Personen zu richten (Situation b). Ein vorher unbeachteter Reiz gelangt somit durch die „Zentrale Exekutive“ in den Fokus der Aufmerksamkeit. Jedoch auch ohne die „Zentrale Exekutive“ kann ein vorher nicht beachteter Reiz auf sich aufmerksam machen, wenn z.B. ein roter Feuerwehrwagen mit lauter Sirene vorbeifährt (Situation c). Auch können nicht aktivierte Einträge im Langzeitgedächtnis ohne Beteiligung des sensorischen Speichers aktiviert werden und in den Fokus der Aufmerksamkeit gelangen (Situation d).

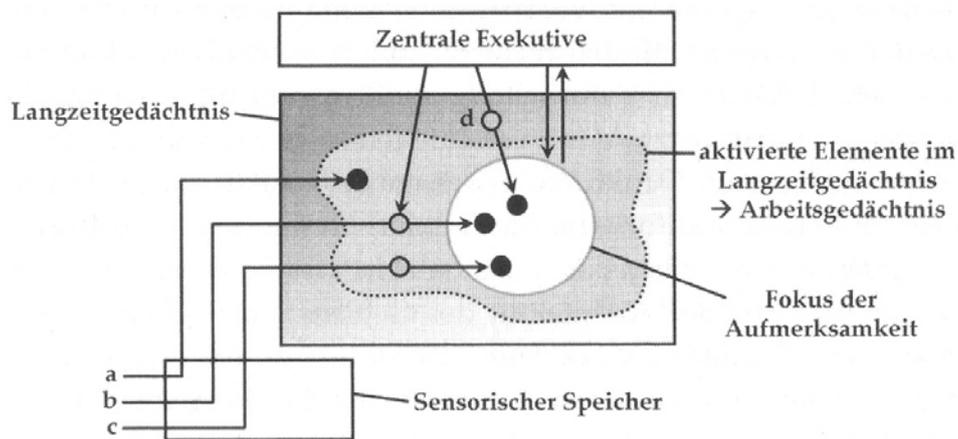


Abb. 7. Arbeitsgedächtnismodell nach Cowan (1988). Buchstaben a-d bezeichnen verschiedene Situationen, mit denen das Modell konfrontiert werden kann (Gruber 2011).

Das Modell von Cowan zeigt also, dass das Arbeitsgedächtnis bereits im Langzeitgedächtnis implementiert bzw. eingebettet ist. Die klassische Vorstellung, dass zunächst Informationen in ein transientes Gedächtnis gelangen müssen, bevor sie ins Langzeitgedächtnis übertragen werden können, ist beim Modell von Cowan nicht mehr plausibel.

2) Retention

Wie bereits erwähnt, werden relevante Informationen „nach der Enkodierung aufrecht erhalten (Retention) und die Gedächtnisspur wird neuronal gefestigt (Konsolidierung)“ (Gruber 2011). Dabei spielt das Kurz- bzw. Arbeitsgedächtnis eine entscheidende Rolle. Nach Ebbinghaus (1885) und Miller (1956) beträgt die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses 7 plus/minus 2 Einträge. Einträge meinen damit zusammenhangslose Ziffern oder Silben. Nach Murdock (1961) bleiben Informationen im Kurzzeitgedächtnis für 20 Sekunden bestehen, wenn keine aktive Wiederholung stattfindet, z.B. durch die phonologische Schleife nach dem Arbeitsgedächtnismodell von

Baddeley (1986, 2003). Wenn wir nun beim Modell von Baddeley bleiben, heisst dies, dass sowohl die phonologische Schleife als auch der visuelle Notizblock beim „Lautlesen“ in Anspruch genommen werden. Desweiteren fand Baddeley heraus, dass die Kapazität der phonologischen Schleife der Menge an verbaler Information entspricht, die man innerhalb von zwei Sekunden einem Wiederholungsprozess unterziehen kann, d.h. „innerlich“ sprechen kann (Gruber 2011).

Diese postulierten Werte gelten jedoch nur unter idealisierten Bedingungen und hängen meist von bereits bestehenden Repräsentationen im Langzeitgedächtnis ab (Gruber 2011).

Im Rahmen der CERAD-NP-Plus Testbatterie beträgt die Expositionszeit der einzelnen Wörter im ersten Durchgang genau 20 Sekunden (2 Sekunden pro Wort), jedoch sind deutlich mehr als sieben Silben vorhanden. Bei der unmittelbaren Reproduktion der 10 Wörter nach Präsentation muß mit sogenannten seriellen Positionseffekten nach Murdock (1962) gerechnet werden. Damit wird die Tatsache gemeint, dass Wörter am Anfang und am Ende der Wortliste mit einer höheren Wahrscheinlichkeit abgerufen werden als Wörter in der Mitte. „Den Effekt für anfänglich eingehende Information nennt man Primär-Effekt, den Effekt für spät eingehende Information Rezenz-Effekt.“ (Gruber 2011) Diese Effekte sind darauf zurückzuführen, dass Wörter am Anfang der Liste einem längeren Wiederholungsprozess unterliegen und somit bereits in das Langzeitgedächtnis übertragen werden während Wörter am Ende der Liste noch im Arbeitsgedächtnis verfügbar sind, wenn unmittelbar der Abrufprozess gestartet wird (Glanzer & Cunitz, 1966).

Im Rahmen der CERAD-NP-Plus Testbatterie werden die zehn Wörter dreimal in unterschiedlicher Reihenfolge jeweils innerhalb von 20 Sekunden präsentiert und danach jeweils innerhalb von 90 Sekunden abgerufen. Nach Glanzer & Cunitz (1966) müssten die Probandinnen aus der SALIA-Kohorte also genug Zeit haben, diese zehn Wörter in das Langzeitgedächtnis zu übertragen. Die in der Testbatterie gewählten Wörter unterliegen auch keinen Interferenzen, d.h. beeinflussen sich nicht gegenseitig im Sinne von Kintsch & Buschke (1969). Sie zeigten, dass bei Synonymen (z.B. Meer und Ozean) der Primär-Effekt verschwand und bei Homophonen (z.B. Meer und mehr) der Rezenz-Effekt, d.h. es kam je nach Art der Kodierung zu unterschiedlichen Interferenzeffekten. Bei Homophonen (phonologische Kodierung) war also das Kurzzeitgedächtnis betroffen und bei Synonymen (semantische Kodierung) das Langzeitgedächtnis (Gruber 2011).

3) Konsolidierung

Genau wie bei der Enkodierung und Retention spielt bei der Konsolidierung der MTL und der Neokortex eine wichtige Rolle. Dabei gibt es eine schnelle MTL basierte Komponente und eine langsame neokortikale Komponente (Frankland et al. 2001), d.h. Gedächtniseinträge werden zunächst im MTL gespeichert und erst langsam über Tage hinweg in den Neokortex übertragen. Auch das Standardmodell der Konsolidierung von David Marr (1970) geht davon aus, dass Langzeitgedächtnisinhalte für eine begrenzte Zeit im MTL gespeichert werden, bevor eine permanente Gedächtnisspur in Arealen des Neokortex angelegt wird. Der genaue Zeitintervall bis zur permanenten Gedächtnisspur ist noch ungewiss, jedoch geht man von Stunden bis Wochen aus (Gruber 2011).

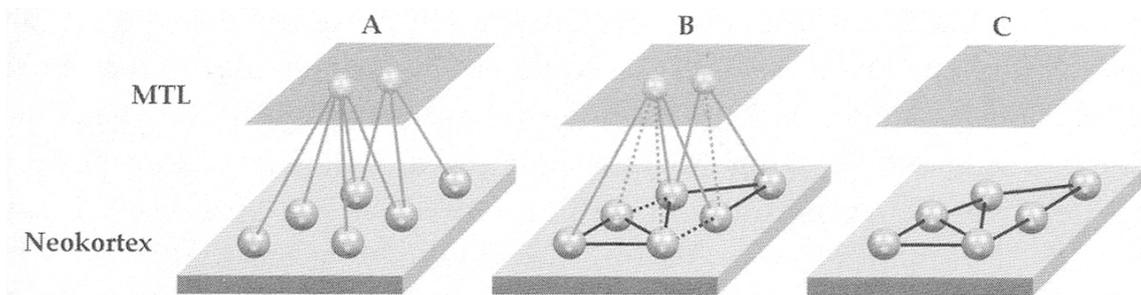


Abb. 8. Standardmodell der Konsolidierung nach Squire & Alvarez (1995) (Gruber 2011).

Abb. 8 zeigt das nach Squire & Alvarez (1995) adaptierte Standardmodell der Konsolidierung. Der MTL integriert dabei die sensorisch aufgenommenen Informationen in mehreren neokortikalen Arealen (A). Eine mehrmalige Reaktivierung der verbundenen Repräsentationen eines Reizes im MTL und Neokortex sorgen dann für eine Veränderung auf Ebene des neokortikalen Netzwerkes (B). Schließlich entsteht eine permanente Gedächtnisspur (Engramm) im Neokortex, welches unabhängig vom MTL abgerufen werden kann (C). Von zentraler Bedeutung ist dabei die Tatsache, dass die initiale Vernetzung zwischen MTL und Neokortex ein schneller Prozess ist und nur eine begrenzte Zeit aufrecht erhalten wird, während die Erstellung eines Engramms im Neokortex langsam verläuft, jedoch zeitlich überdauert (Gruber 2011).

4) Abruf

Die Abrufleistung von Gedächtniseinträgen kann durch Reproduktions- oder Rekognitionsaufgaben untersucht werden. Dabei bieten Rekognitionsaufgaben zwei entscheidende Vorteile, da sie zum einen alltagsnäher sind und zum anderen zeitlich

besser definiert werden können, d.h. der Abrufprozess findet genau zu dem Zeitpunkt statt, in dem ein Wort präsentiert wird (Gruber 2011).

Abrufprozesse sind unweigerlich mit der Enkodierung verbunden, da die Gedächtnisleistung wesentlich von unterschiedlichen Enkodierungsprozessen abhängt. Nach Craik und Lockhart (1972) gibt es unbegrenzte Verarbeitungstiefen, nach denen ein Reiz enkodiert werden kann. An einer Studie von Craik und Tulving (1975) soll dies dargestellt werden. Dabei sollten Testpersonen eine Wortliste danach beurteilen, ob die Wörter klein oder groß gedruckt wurden (oberflächliche Verarbeitung), ob sich die Wörter mit anderen Wörtern reimen (tiefere Verarbeitung) oder ob das präsentierte Wort in einen Lückentext passt (tiefste Verarbeitung). Die Gedächtnisleistung stieg bei jeder Stufe um ca. 20% an, wobei bei der tiefsten Verarbeitung 60% der präsentierten Wörter abgerufen werden konnten. Dagegen postulierten Morris et al. (1977) die Theorie der transferangemessenen Verarbeitung, wobei es nicht auf die Verarbeitungstiefe während der Enkodierung ankommt, sondern auf die Überlappung kognitiver Prozesse während Enkodierung und Abruf, d.h. es kommt zu einer besseren Gedächtnisleistung, wenn sich die Prozesse bei Enkodierung und Abruf ähneln.

Auch das sogenannte Prinzip der Enkodierspezifität beeinflusst den Abrufprozess. Dabei kommt es zu Kontexteffekten, d.h. die Abrufleistung steigt, wenn die Umstände sich bei Enkodierung und Abruf ähneln. Godden und Baddeley (1975) zeigten dies mit folgender Studie: Probanden sollten entweder eine Wortliste unter Wasser oder an Land enkodieren. Danach sollten sie die Wortliste jeweils an Land oder unter Wasser abrufen. Insgesamt gab es also vier Testgruppen. Es zeigte sich, dass die Abrufleistung abnahm, falls die Umgebung nach dem Enkodieren gewechselt wurde. Weitere Studien zeigten vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf andere Kontexteffekte, wie z.B. dem physischen Zustand (Goodwin et al. 1969) oder der Stimmung einer Testperson (Eich & Metcalfe 1989).

Auch das sogenannte „butcher-on-the-bus“-Phänomen (Mandler 1980) läßt sich mit der eben genannten Enkodierspezifität erklären. Dieses Phänomen bezieht sich auf das klassische Beispiel des Metzgers im Bus, der einem zwar sehr bekannt vorkommt, jedoch nicht identifiziert werden kann, weil dieser nicht in seinem gewohnten Kontext auftritt. Hier wurde also der Umgebungskontext gewechselt, was dazu führt, dass episodische Informationen nicht abgerufen werden können. Dieses Phänomen führte über die Enkodierspezifität hinaus zu der Formulierung einer Zwei-Prozess-Theorie der Rekognition. Dabei spielen die Begriffe Familiarität und Rekollektion eine zentrale Rolle.

In Bezug auf das gerade genannte Beispiel bleibt also eine Rekollektion aus, bei jedoch bestehender Familiarität (Yovel & Paller 2004). Gruber et al. (2008) konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass Familiarität vor Rekollektion auftritt und bei Rekollektionsprozessen der MTL stärker beansprucht wird als bei Familiarität. Abrufprozesse lassen sich also in weitere Subprozesse aufteilen, wobei einige Studien davon ausgehen, dass Familiarität nur eine schwache Form der Rekollektion sei (Gruber 2011).

Als ein Maß für die Behaltensleistung wird der Wortliste Savings Score (in %) wie folgt berechnet:

$$\text{Wortliste Savings} = \frac{\text{Wortliste Abrufen Richtige}}{\text{Wortliste 3. Durchgang Richtige}} * 100$$

3.1.4 Konstruktive Praxis, Konstruktive Praxis Abrufen

Visuokonstruktive Defizite können zwar leicht durch abnorme freie oder kopierte Zeichnungen eines Patienten demonstriert werden, jedoch gibt es kein allgemein akzeptiertes Modell über die beteiligten kognitiven Prozesse beim Zeichnen (Behrmann M., Boller F. 2001). Eines der ersten Modelle stammte von Roncato et al. (1987), wonach beim Kopieren einer Zeichnung zwei vorbereitende Prozesse, die Ausführung und die Prüfung der Zeichnung die entscheidenden Phasen darstellen. Dabei bestehen die vorbereitenden Prozesse aus der Musterung und Planung der Zeichnung, wobei zunächst eine mentale Repräsentation der abzuzeichnenden Objekte geschaffen wird. Diese Repräsentation enthält die einzelnen Spezifikationen, wie Form und Grösse, einzelne Konstruktionsbausteine des Objektes, Details und räumliche Beziehungen. Die Planung beinhaltet dann die Skalierung und Platzierung der Kopie. Die Ausführung der Zeichnung beginnt mit Entscheidungen über die initiale Form der Zeichnung und wird dann gemäß der vorbereiteten Planung fortgeführt. Die prüfenden Prozesse beinhalten daraufhin den Vergleich der Kopie mit dem Original und erlauben Korrekturen während der Ausführung. Ein weiteres Modell von Grossi (1991) hebt insbesondere die Korrelation mit dem Langzeit- und Arbeitsgedächtnis in der Vorbereitungsphase einer Zeichnung hervor. Danach werden bei der Analyse der zu kopierenden Objekte visuelles, räumliches und konstruktives Wissen aktiviert. In diesem Zusammenhang wird auch ein Langzeitgedächtnis für gewohnte Konstruktionsschemata diskutiert. Desweiteren wird

die erstellte Planung einer Zeichnung durch die Aktivierung der Motorik so lange im Arbeitsgedächtnis gehalten, bis die Kopie erstellt ist. Für bekannte Zeichnungen postuliert Guerin et al. (1999) sogar, dass keine Planungsprozesse nötig sind. Demnach können einfache geometrische Zeichnungen wie z.B. ein Rechteck oder ein Kreis geringgradige Defizite nicht aufdecken und benötigen komplexere Tests wie z.B. die Zeichnung eines Würfels (Godefroy & Bogousslavsky 2007). Buchhave et al. zeigten, dass besonders der Cube-Copying-Test ein guter Prädiktor für das Voranschreiten einer MCI zur DAT ist (Buchhave et al. 2008). Als Maß für die nonverbale Behaltensleistung wird auch hier ein Savings Score (in %) wie folgt berechnet:

$$\text{Konstruktive Praxis Savings} = \frac{\text{Konstruktive Praxis Abrufen Total}}{\text{Konstruktive Praxis Total}} * 100$$

3.1.5 Trail Making Test A & B

Die bereits oben erwähnten Prozesse nach Posner und Petersen (1990), nämlich die Loslösung/Entkopplung des Aufmerksamkeitsfokus (Disengagement), die Verschiebung der Aufmerksamkeit (Shifting) und die Fokussierung/Kopplung auf/an das neue Objekt (Engagement) beschreiben nur einen Teilaspekt der erforderlichen kognitiven Prozesse beim TMT. Hinzu kommen die komplexen Handlungskomponenten, wie z.B. das schnelle und fehlerfreie Ausführen des TMT, wobei das Arbeitstempo typischerweise von der Testperson selbst bestimmt wird und gemachte Fehler während der Testbearbeitung zu einer Anpassung der Arbeitsweise führt. Diese Handlungsprozesse bedürfen insbesondere der exekutiven Funktionen. Exekutivfunktionen sind jedoch aufgrund der oben beschriebenen Komplexität uneinheitlich definiert (Baddeley 1998, Miyake et al. 2000; Monsell & Driver 2000). Lezak et al. (2004) bezeichnen diese als unabdingbare Fähigkeiten, um adäquat auf neuartige Situationen zu reagieren und unterteilen diese in vier Prozesse:

- 1) *Absicht*
- 2) *Planung*
- 3) *gezielte Handlung*

4) *effektive Leistung*

1) *Absicht*

Dieser komplexe Vorgang ist abhängig von motivationalen Aspekten, das Bewusstsein über die eigene Person in psychologischer und physischer Hinsicht sowie in Bezug auf die unmittelbare Umgebung. Diese Komponenten der Absicht können anamnestisch und durch spezielle neuropsychologische Untersuchungstechniken geprüft werden. Direkte Untersuchungen der Motivation wären z.B. Fragen nach persönlichen Neigungen (z.B. Hobbies) und Abneigungen. Defizite in diesem Subprozess führen zu einer verminderten oder gar fehlenden emotionalen Reaktion. Das Bewusstsein über den physischen Status einer Testperson kann u.a. dadurch geprüft werden, indem man eine Zeichnung einer menschlichen Figur anfertigen lässt. Ungenaue Einschätzungen über das eigene Körperbild können oftmals durch ein offenes Gespräch eruiert werden. Das Bewusstsein über die unmittelbare Umgebung wird durch Fragen nach Ort, Zeit oder aktuellen Geschehnissen geprüft. Dieser Teilaspekt wird im Rahmen der CERAD-NP-Plus Testbatterie durch den MMSE geprüft. Auch der Boston Naming Test gibt bereits Auskunft darüber, ob sich die Testpersonen ihrer Umgebung bewusst zuwenden können.

2) *Planung*

Die Identifizierung und Organisation der einzelnen Elemente (z.B. das alternierende Verbinden von Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge), um die Absicht realisieren zu können, bedarf wiederum zahlreicher abstrakter Prozesse.

Vorausschauendes Verhalten, Objektivität in Bezug auf die eigene Person und Umgebung, Abwägen von Alternativen und die Erstellung eines Konzeptes zum zeitlichen Ablauf sind notwendige Fähigkeiten. Zusätzlich werden die Domänen des Gedächtnisses sowie der Aufmerksamkeit gefordert, da exekutive Funktionen verschiedene Entscheidungsprozesse beinhalten, die auf gespeicherten Stimuli im Arbeits- und Langzeitgedächtnis basieren (vgl. Kap. 1.6.2).

3) *Gezielte Handlung*

Die Umsetzung einer Absicht und Planung beinhaltet Verhaltensmuster, die initiiert, aufrecht gehalten, bedarfsweise getauscht und beendet werden müssen. Störungen bei der Erstellung solcher Verhaltensmuster führt zum Verwerfen eines angemessenen Planes, unabhängig von Motivation und Kompetenz. Patienten mit Defiziten in diesem

Bereich zeigen eine Dissoziation zwischen ihren verbal geäußerten Absichten/Plänen und ihrem Verhalten.

4) Effektive Leistung

Die Fähigkeiten, die eigenen Taten zu prüfen und zu korrigieren sowie die zeitliche Abfolge dieser angemessen zu regulieren, sind entscheidend für den Erfolg einer Handlung. Selbst-Korrektur und Selbst-Monitoring sind sehr anfällig für eine ganze Reihe verschiedener Hirnläsionen. Einige Patienten sind nicht in der Lage ihre Fehler zu korrigieren, da sie diese nicht wahrnehmen. Andere erkennen zwar ihre Fehler, handeln jedoch nicht, um diese zu korrigieren. Solche Defizite können durch unterschiedlichste Auffälligkeiten in Erscheinung treten, wie z.B. das Überspringen einer Zahl oder eines Buchstaben beim TMT.

Die Durchführung des TMT erfordert neben den Exekutivfunktionen auch Aufmerksamkeitsprozesse. Kognitive Prozesse der Aufmerksamkeit sind jedoch nicht scharf abgrenzbar (vgl. Kap. 1.6.1). Theoretische Modelle unterteilen das Konstrukt Aufmerksamkeit in mehrere Komponentenprozesse, wie z.B. Wachsamkeit oder Vigilanz, selektive oder geteilte Aufmerksamkeit, jedoch existieren keine eindeutig festgelegten Definitionen dieser Begriffe und einige beziehen sich auf überlappende oder synonyme Prozesse. Aufmerksamkeitsprozesse überschneiden sich meist mit anderen kognitiven Domänen wie den exekutiven Funktionen oder dem Gedächtnis, insbesondere im Rahmen der CERAD-NP-Plus Testbatterie. Um z.B. die geteilte Aufmerksamkeit beim TMT B zu erfassen, muss die Testperson in der Lage sein, Prozesse zu inhibieren und zwischen verschiedenen Prozessen umzuschalten. Dies sind Fähigkeiten, die theoretisch den exekutiven Funktionen zugeordnet werden. Auf ähnlicher Weise überschneidet sich die Aufmerksamkeit mit der zentralen Exekutive des Arbeitsgedächtnisses. Die Aufteilung zwischen Aufmerksamkeits-tests und Tests der exekutiven Funktionen sind daher eher willkürlich (Strauss et al. 2006).

3.2 Ergebnisse der deskriptiven Statistik

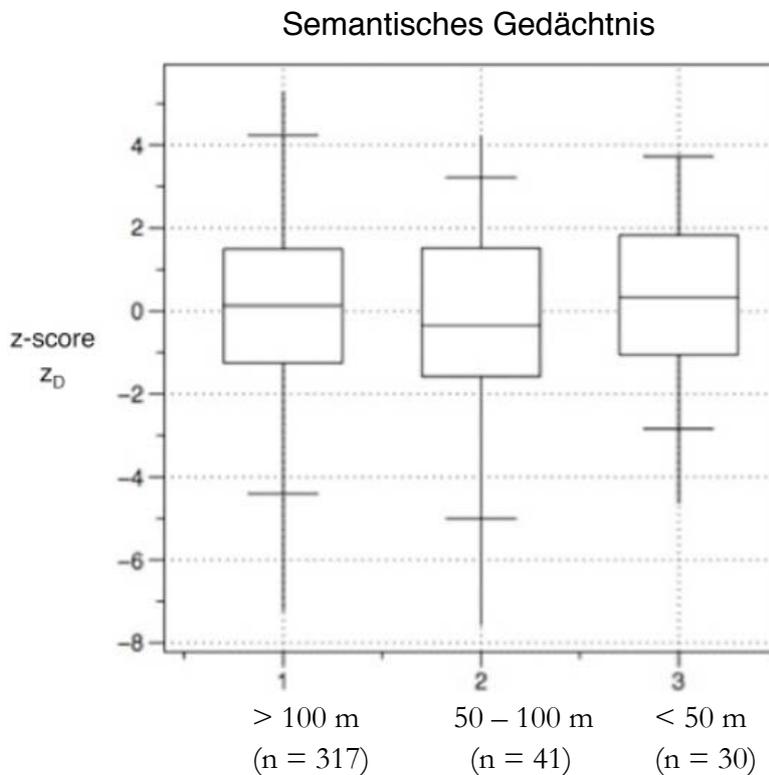


Abb. 9. Darstellung der Testleistungen des **semantischen Gedächtnisses** (BNT, semantische und phonematische Flüssigkeit der CERAD-NP-Plus Testbatterie) von 388 Probandinnen differenziert nach Distanz zur nächsten verkehrsreichen Straße.

In Bezug auf das semantische Gedächtnis (BNT, semantische und phonematische Flüssigkeit) zeigt Abb. 9, dass 50% der Probandinnen mit einer Entfernung von mehr als 100 m zur nächsten verkehrsreichen Straße einen Testwert zwischen -1,25 und 1,49 erzielten. Dabei lag der Median bei 0,1. Bei einer Entfernung zwischen 50 m und 100 m lagen die Hälfte der Testwerte zwischen -1,59 und 1,5 mit einem Medianwert von -0,35. Eine Entfernung von weniger als 50 m ergab Testwerte zwischen -1,06 und 1,82 bei der Hälfte dieser Probandinnen und der Median lag hier bei 0,33. Chronische Feinstaubexposition geht zumindest in dieser Domäne nicht mit durchschnittlich schlechteren Testergebnissen einher. Die Varianzanalyse ergab keine signifikante Assoziation zwischen den drei Verkehrsentfernungsklassen (0 – 50 m = 2; 50 – 100 m = 1; > 100 m = 0) und den Testergebnissen. Dabei wurden jedoch wesentliche Störfaktoren nicht berücksichtigt, welche erst durch die multivariate Regressionsanalyse

nach Ranft (2009) beachtet werden. Der paarweise Vergleich der drei Verkehrsentfernungsklassen mittels des t-Tests ergab folglich auch keine Signifikanz.

Quelle	Freiheitsgrade	Summe der Quadrate	Mittleres Quadrat	F-Statistik	p-Wert
Model	2	8,85	4,42	0,93	0,4
Fehler	385	1837,91	4,77		
Korrigierte Gesamtvariation	387	1846,76			

Tab. 6. Ergebnisse der Varianzanalyse zur Signifikanzprüfung in Bezug auf die Assoziation zwischen Verkehrsentfernungsklassen und **semantischem Gedächtnis** ohne Berücksichtigung wesentlicher Störfaktoren.

Erläuterungen

Mittleres Quadrat (Varianz) = Summe der Quadrate/Freiheitsgrade

F-Statistik = Mittleres Quadrat (Model) / Mittleres Quadrat (Fehler)

2-seitiger p-Wert

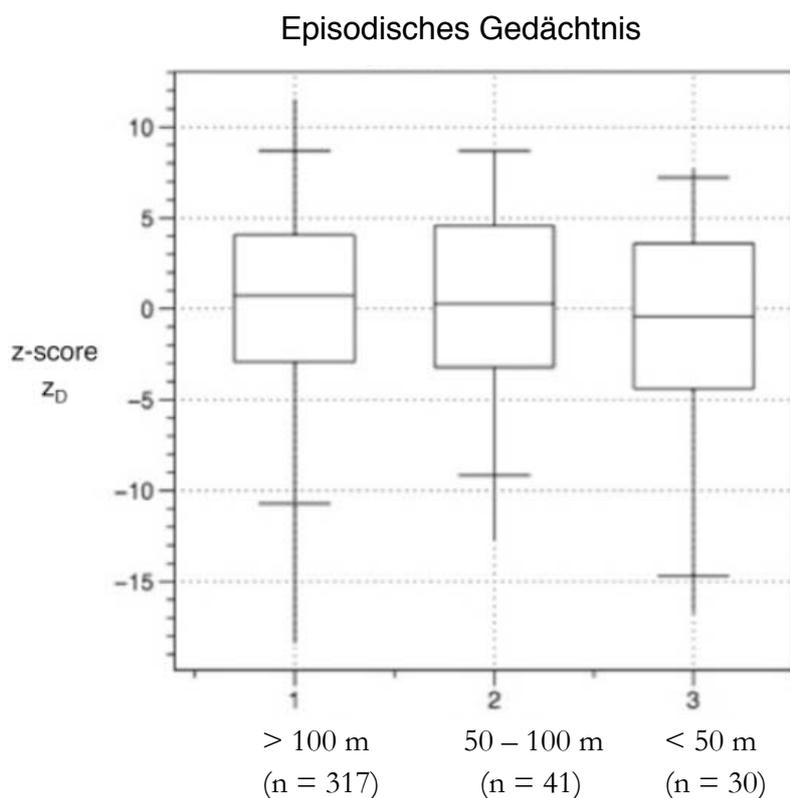


Abb. 10. Darstellung der Testleistungen des **episodischen Gedächtnisses** (Wortliste Lernen, Abrufen, Intrusionen, Savings-Score und Wiedererkennen der CERAD-NP-Plus Testbatterie) von 388 Probandinnen differenziert nach Distanz zur nächsten verkehrsreichen Straße.

In Bezug auf das episodische Gedächtnis (Wortliste Lernen, Abrufen, Intrusionen, Savings-Score und Wiedererkennen) zeigt Abb. 10, dass 50% der Probandinnen mit einer Entfernung von mehr als 100 m zur nächsten verkehrsreichen Straße einen Testwert zwischen -2,91 und 4,08 erzielten. Dabei lag der Median bei 0,71. Bei einer Entfernung zwischen 50 m und 100 m lagen die Hälfte der Testwerte zwischen -3,22 und 4,56 mit einem Medianwert von 0,28. Eine Entfernung von weniger als 50 m ergab Testwerte zwischen -4,4 und 3,59 bei der Hälfte dieser Probandinnen und der Median lag hier bei -0,43. Hier zeigen sich also durchschnittlich schlechtere Testleistungen bei den Probandinnen, die weniger als 50 m von der verkehrsreichen Straße wohnten. Die Varianzanalyse ergab jedoch keine signifikante Assoziation zwischen den drei Verkehrsentfernungsklassen (0 – 50 m = 2; 50 – 100 m = 1; > 100 m = 0) und den Testergebnissen. Dabei wurden jedoch wesentliche Störfaktoren nicht berücksichtigt, welche erst durch die multivariate Regressionsanalyse nach Ranft (2009) beachtet

werden. Der paarweise Vergleich der drei Verkehrsentfernungsklassen mittels des t-Tests ergab folglich auch keine Signifikanz.

Quelle	Freiheitsgrade	Summe der Quadrate	Mittleres Quadrat	F-Statistik	p-Wert
Model	2	31,98	15,99	0,59	0,55
Fehler	385	10385,19	26,97		
Korrigierte Gesamtvariation	387	10417,17			

Tab. 7. Ergebnisse der Varianzanalyse zur Signifikanzprüfung in Bezug auf die Assoziation zwischen Verkehrsentfernungsklassen und **episodischem Gedächtnis** ohne Berücksichtigung wesentlicher Störfaktoren.

Erläuterungen

Mittleres Quadrat (Varianz) = Summe der Quadrate/Freiheitsgrade

F-Statistik = Mittleres Quadrat (Model) / Mittleres Quadrat (Fehler)

2-seitiger p-Wert

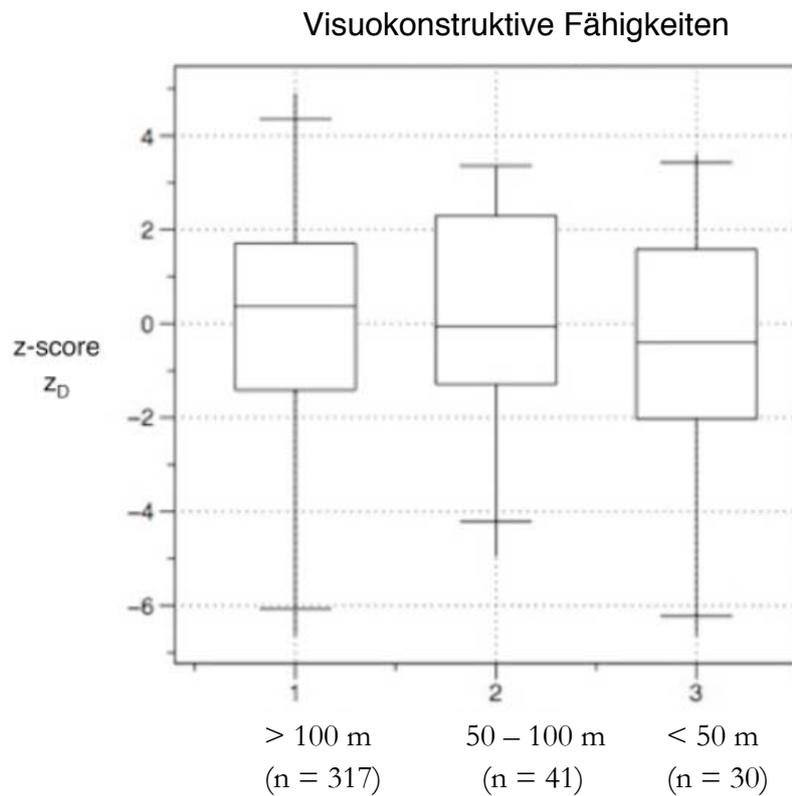


Abb. 11. Darstellung der Testleistungen der **visuokonstruktiven Fähigkeiten** (Konstruktive Praxis, Abrufen und Savings-Score der CERAD-NP-Plus Testbatterie) von 388 Probandinnen differenziert nach Distanz zur nächsten verkehrsreichen Straße.

In Bezug auf die visuokonstruktiven Fähigkeiten (Konstruktive Praxis, Abrufen und Savings-Score) zeigt Abb. 11, dass 50% der Probandinnen mit einer Entfernung von mehr als 100 m zur nächsten verkehrsreichen Straße einen Testwert zwischen -1,42 und 1,71 erzielten. Dabei lag der Median bei 0,37. Bei einer Entfernung zwischen 50 m und 100 m lagen die Hälfte der Testwerte zwischen -1,30 und 2,29 mit einem Medianwert von -0,06. Eine Entfernung von weniger als 50 m ergab Testwerte zwischen -2,03 und 1,58 bei der Hälfte dieser Probandinnen und der Median lag hier bei -0,4. Wie in der Domäne des episodischen Gedächtnisses zeigen sich auch hier durchschnittlich schlechtere Testleistungen bei den Probandinnen, die weniger als 50 m von der verkehrsreichen Straße wohnten. Die Varianzanalyse ergab keine signifikante Assoziation zwischen den drei Verkehrsentfernungsklassen (0 – 50 m = 2; 50 – 100 m = 1; > 100 m = 0) und den Testergebnissen. Dabei wurden jedoch wesentliche Störfaktoren nicht berücksichtigt, welche erst durch die multivariate Regressionsanalyse nach Ranft (2009) beachtet werden. Der paarweise Vergleich der drei Verkehrsentfernungsklassen mittels

des t-Tests ergab folglich auch keine Signifikanz.

Quelle	Freiheitsgrade	Summe der Quadrate	Mittleres Quadrat	F-Statistik	p-Wert
Model	2	7,2	3,6	0,6	0,55
Fehler	385	2297,22	5,97		
Korrigierte Gesamtvariation	387	10417,17			

Tab. 8. Ergebnisse der Varianzanalyse zur Signifikanzprüfung in Bezug auf die Assoziation zwischen Verkehrsentfernungsklassen und **visuokonstruktiven Fähigkeiten** ohne Berücksichtigung wesentlicher Störfaktoren.

Erläuterungen

Mittleres Quadrat (Varianz) = Summe der Quadrate/Freiheitsgrade

F-Statistik = Mittleres Quadrat (Model) / Mittleres Quadrat (Fehler)

2-seitiger p-Wert

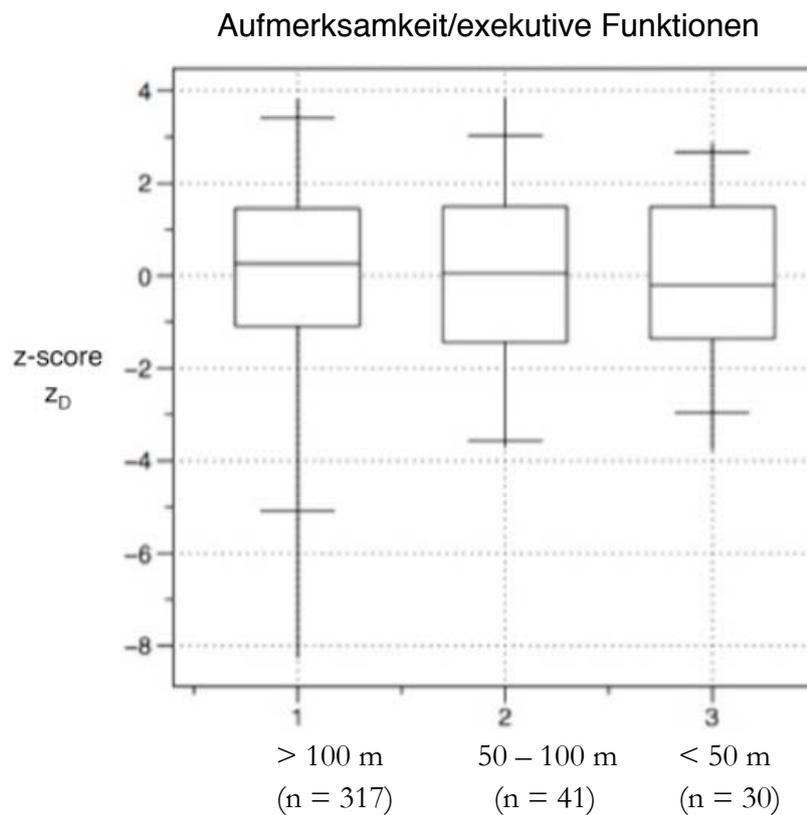


Abb. 12. Darstellung der Testleistungen der **Aufmerksamkeit/exekutiven Funktionen** (TMT A, B und B/A der CERAD-NP-Plus Testbatterie) von 388 Probandinnen differenziert nach Distanz zur nächsten verkehrsreichen Straße.

In Bezug auf die Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen (TMT A, B und B/A) zeigt Abb. 12, dass 50% der Probandinnen mit einer Entfernung von mehr als 100 m zur nächsten verkehrsreichen Straße einen Testwert zwischen -1,1 und 1,46 erzielten. Dabei lag der Median bei 0,26. Bei einer Entfernung zwischen 50 m und 100 m lagen die Hälfte der Testwerte zwischen -1,45 und 1,5 mit einem Medianwert von 0,05. Eine Entfernung von weniger als 50 m ergab Testwerte zwischen -1,36 und 1,49 bei der Hälfte dieser Probandinnen und der Median lag hier bei -0,21. Auch in diesen kognitiven Domänen nimmt der Medianwert mit zunehmender Nähe zur Straße ab. Die Varianzanalyse ergab keine signifikante Assoziation zwischen den drei Verkehrsentfernungsklassen (0 – 50 m = 2; 50 – 100 m = 1; > 100 m = 0) und den Testergebnissen. Dabei wurden jedoch wesentliche Störfaktoren nicht berücksichtigt, welche erst durch die multivariate Regressionsanalyse nach Ranft (2009) beachtet werden. Der paarweise Vergleich der drei Verkehrsentfernungsklassen mittels des t-Tests ergab folglich auch keine Signifikanz.

Quelle	Freiheitsgrade	Summe der Quadrate	Mittleres Quadrat	F-Statistik	p-Wert
Model	2	0,5	0,24	0,06	0,95
Fehler	385	1644,85	4,27		
Korrigierte Gesamtvariation	387	1645,34			

Tab. 9. Ergebnisse der Varianzanalyse zur Signifikanzprüfung in Bezug auf die Assoziation zwischen Verkehrsentfernungsklassen und **Aufmerksamkeit/exekutiven Funktionen** ohne Berücksichtigung wesentlicher Störfaktoren.

Erläuterungen

Mittleres Quadrat (Varianz) = Summe der Quadrate/Freiheitsgrade

F-Statistik = Mittleres Quadrat (Model) / Mittleres Quadrat (Fehler)

2-seitiger p-Wert

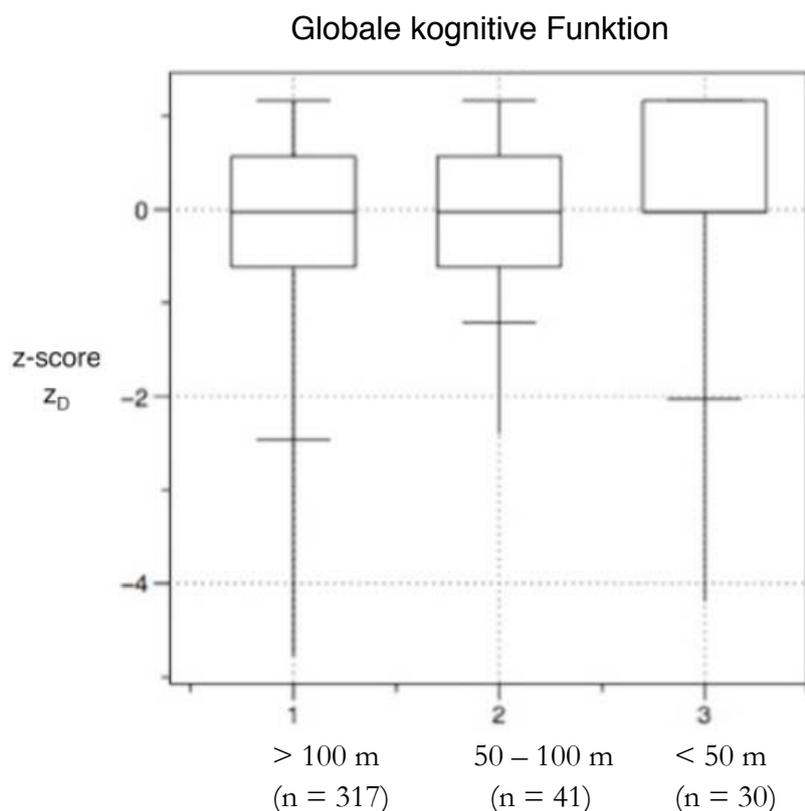


Abb. 13. Darstellung der Testleistungen der **globalen kognitiven Funktion** von 388 Probandinnen differenziert nach Distanz zur nächsten verkehrsreichen Straße.

In Bezug auf die globale kognitive Funktion (MMSE) zeigt Abb. 13, dass 50% der Probandinnen mit einer Entfernung von mehr als 100 m zur nächsten verkehrsreichen Straße einen Testwert zwischen -0,62 und 0,57 erzielten. Dabei lag der Median bei -0,02. Auch bei einer Entfernung zwischen 50 m und 100 m lagen die Hälfte der Testwerte zwischen -0,62 und 0,57 mit einem Medianwert von -0,02. Eine Entfernung von weniger als 50 m ergab Testwerte zwischen -0,02 und 1,16 bei der Hälfte dieser Probandinnen und der Median lag auch hier bei -0,02. In Bezug auf die globale kognitive Funktion zeigt sich also durchschnittlich keine schlechtere Testleistung mit zunehmender Feinstaubexposition. Die Varianzanalyse ergab keine signifikante Assoziation zwischen den drei Verkehrsentfernungsklassen (0 – 50 m = 2; 50 – 100 m = 1; > 100 m = 0) und den Testergebnissen. Dabei wurden jedoch wesentliche Störfaktoren nicht berücksichtigt, welche erst durch die multivariate Regressionsanalyse nach Ranft (2009) beachtet werden. Der paarweise Vergleich der drei Verkehrsentfernungsklassen mittels des t-Tests ergab folglich auch keine Signifikanz.

Quelle	Freiheitsgrade	Summe der Quadrate	Mittleres Quadrat	F-Statistik	p-Wert
Model	2	0,75	0,37	0,39	0,68
Fehler	385	367,63	0,95		
Korrigierte Gesamtvariation	387	368,37			

Tab. 10. Ergebnisse der Varianzanalyse zur Signifikanzprüfung in Bezug auf die Assoziation zwischen Verkehrsentfernungsklassen und **globaler kognitiver Funktion** ohne Berücksichtigung wesentlicher Störfaktoren.

Erläuterungen

Mittleres Quadrat (Varianz) = Summe der Quadrate/Freiheitsgrade

F-Statistik = Mittleres Quadrat (Model) / Mittleres Quadrat (Fehler)

2-seitiger p-Wert

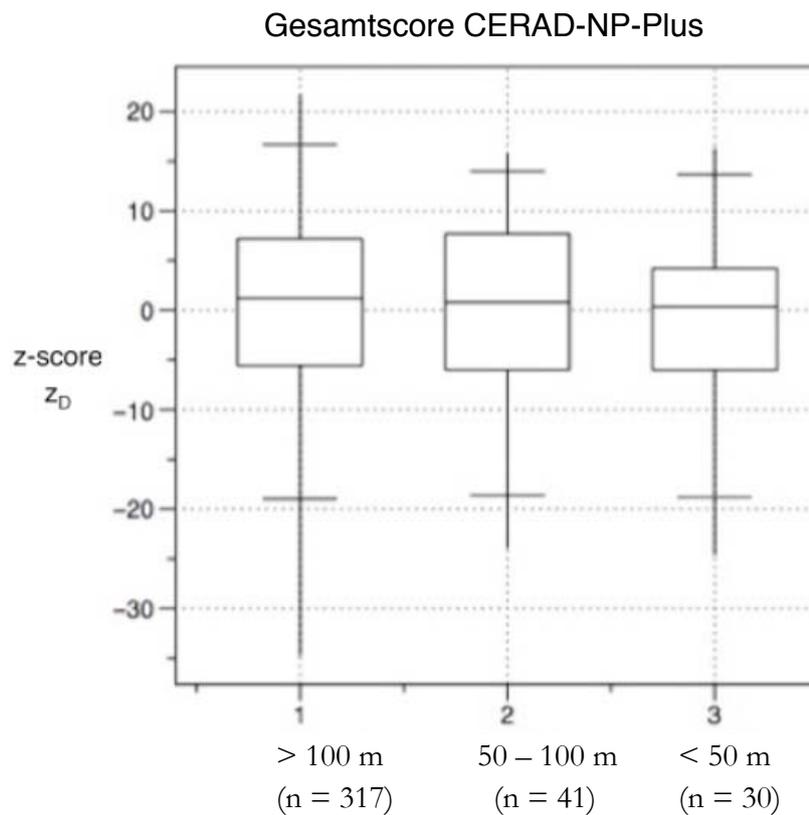


Abb. 14. Darstellung des CERAD-NP-Plus **Gesamtscore** von 388 Probandinnen differenziert nach Distanz zur nächsten verkehrsreichen Straße.

In Bezug auf den Gesamtscore der CERAD-NP-Plus Testbatterie zeigt Abb. 14, dass 50% der Probandinnen mit einer Entfernung von mehr als 100 m zur nächsten verkehrsreichen Straße einen Testwert zwischen -5,57 und 7,2 erzielten. Dabei lag der Median bei 1,16. Bei einer Entfernung zwischen 50 m und 100 m lagen die Hälfte der Testwerte zwischen -6,0 und 7,69 mit einem Medianwert von 0,78. Eine Entfernung von weniger als 50 m ergab Testwerte zwischen -6,04 und 4,21 bei der Hälfte dieser Probandinnen und der Median lag hier bei 0,34. Wie bereits aufgrund der Originalarbeit von Ranft et al. (2009) bekannt, geht eine zunehmende Feinstaubexposition mit durchschnittlich schlechteren Testergebnissen in der CERAD-NP-Plus-Testbatterie einher. Die Varianzanalyse ergab keine signifikante Assoziation zwischen den drei Verkehrsentfernungsklassen (0 – 50 m = 2; 50 – 100 m = 1; > 100 m = 0) und den Testergebnissen. Dabei wurden jedoch wesentliche Störfaktoren nicht berücksichtigt, welche erst durch die multivariate Regressionsanalyse nach Ranft (2009) beachtet werden. Der paarweise Vergleich der drei Verkehrsentfernungsklassen mittels des t-Tests

ergab folglich auch keine Signifikanz.

Quelle	Freiheitsgrade	Summe der Quadrate	Mittleres Quadrat	F-Statistik	p-Wert
Model	2	37,51	18,76	0,22	0,81
Fehler	385	33299,43	86,49		
Korrigierte Gesamtvariation	387	33336,94			

Tab. 11. Ergebnisse der Varianzanalyse zur Signifikanzprüfung in Bezug auf die Assoziation zwischen Verkehrsentfernungsklassen und **CERAD-NP-Plus Gesamtscore** ohne Berücksichtigung wesentlicher Störfaktoren.

Erläuterungen

Mittleres Quadrat (Varianz) = Summe der Quadrate/Freiheitsgrade

F-Statistik = Mittleres Quadrat (Model) / Mittleres Quadrat (Fehler)

2-seitiger p-Wert

3.3 Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse

In Bezug auf das semantische Gedächtnis (Tab. 12) zeigte die multivariate Regressionsanalyse nach Ranft et al. (2009) keine signifikante Assoziation zu der Verkehrsexposition. Erwartungsgemäss zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Bildung, d.h. höhere Bildung war assoziiert mit einem besseren semantischen Gedächtnis. Das Alter spielte dabei keine signifikante Rolle. Zudem zeigte der Ortstyp einen signifikanten Einfluss auf das semantische Gedächtnis mit besseren Leistungen im Ruhrgebiet.

Tab. 12. Assoziation zwischen **semantischem Gedächtnis** und der Verkehrsexposition sowie weiteren Risikofaktoren. Ergebnis einer multivariaten Regressionsanalyse.

Risikofaktoren	b	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Verkehrsexposition ^a	3,3	-9,4 – 16	0,6107
Alter ^b	-0,3	-5,1 – 4,6	0,9142
Bildung ^c	43***	29 – 58	< 0,0001
Ortstyp ^d	29***	15 – 44	< 0,0001
Depression ^e	-19	-52 – 13	0,2323
Respiratorische Risikofaktoren ^f	-8,1	-30 – 13	0,4569
Kardiovaskuläre Risikofaktoren ^g	-5,7	-24 – 13	0,5427
Sport ^h	6,0	-8,9 – 21	0,4318

Abkürzungen: b: Regressionskoeffizient adjustiert für alle anderen Risikofaktoren; 95%CI: 95% Konfidenzintervall von b; *: $p \leq 0,1$, **: $p \leq 0,05$, ***: $p \leq 0,01$ (2-seitig).

^a Die Distanz der Wohnung der Probandin bis zur nächsten verkehrsreichen Strasse mit mehr als 10.000 Autos pro Tag wurde wie folgt kodiert:

0 – 50m = 2; 50 – 100m = 1; > 100m = 0.

^b Alter in Jahren.

^c Schulbildung von mehr als 10 Jahren.

^d Ballungsraum Ruhrgebiet im Vergleich zum ländlichen Gebiet Borken.

^e Punktzahl auf der Depressions-Skala > 21 (Radloff, 1977).

^f Chronische Bronchitis oder COPD.

^g Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Herzinfarkt oder Schlaganfall.

^h regelmäßige sportliche Aktivität

In Bezug auf das episodische Gedächtnis (Tab. 13) zeigte die multivariate Regressionsanalyse nach Ranft et al. (2009), dass die Verkehrsexposition mit einem signifikant negativen Einfluss auf diese Domäne assoziiert ist. Erwartungsgemäss war höheres Alter mit einem negativen Einfluss und höhere Bildung sowie sportliche Aktivität mit einem positiven Einfluss auf das episodische Gedächtnis assoziiert. Auch der Ortstyp hatte einen signifikanten Einfluss, d.h. Probandinnen im Ruhrgebiet zeigten ein signifikant besseres episodisches Gedächtnis.

Im Fall des episodischen Gedächtnisses hat eine Wohnlage von unter 50 m zur verkehrsreichen Strasse im Vergleich zu mehr als 100 m in etwa den gleichen negativen Einfluss auf die Testleistung wie ein um ca. 4 Jahre höheres Alter oder eine kardiovaskuläre Erkrankung.

Tab. 13. Assoziation zwischen **episodischem Gedächtnis** und der Verkehrsexposition sowie weiteren Risikofaktoren. Ergebnis einer multivariaten Regressionsanalyse.

Risikofaktoren	b	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Verkehrsexposition ^a	-10*	-21 – 0,9	0,0704
Alter ^b	-4,7**	-8,9 – -0,4	0,0319
Bildung ^c	34***	21 – 47	< 0,0001
Ortstyp ^d	26***	13 – 38	< 0,0001
Depression ^e	-11	-40 – 17	0,4388
Respiratorische Risikofaktoren ^f	-13	-31 – 6,4	0,1946
Kardiovaskuläre Risikofaktoren ^g	-18**	-34 – -1,7	0,0304
Sport ^h	17**	3,7 – 30	0,0122

Zu Abkürzungen und Fußnoten s. Tabelle 12.

Auch in Bezug auf die visuokonstruktiven Fähigkeiten (Tab. 14) zeigte die multivariate Regressionsanalyse nach Ranft et al. (2009), dass die Verkehrsexposition mit einem signifikant negativen Einfluss auf diese Domäne assoziiert ist. Höheres Alter und ein depressiver Zustand waren mit einem signifikant negativen Einfluss auf die visuokonstruktiven Fähigkeiten assoziiert. Bildung und städtische Wohnregion waren mit einem signifikant positiven Einfluss auf diese Domäne assoziiert. Im Fall der visuokonstruktiven Fähigkeiten hat eine Wohnlage von unter 50 m zur verkehrsreichen Strasse im Vergleich zu mehr als 100 m in etwa den gleichen negativen Einfluss auf die Testleistung wie ein um ca. 3 Jahre höheres Alter.

Tab. 14. Assoziation zwischen **visuokonstruktiven Fähigkeiten** und der Verkehrsexposition sowie weiteren Risikofaktoren. Ergebnis einer multivariaten Regressionsanalyse.

Risikofaktoren	b	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Verkehrsexposition ^a	-11*	-25 – 2,8	0,0902
Alter ^b	-7,7***	-13 – -2,4	< 0,0001
Bildung ^c	46***	30 – 62	< 0,0001
Ortstyp ^d	22***	6,6 – 38	0,0033
Depression ^e	-43**	-78 – -7,6	0,0173
Respiratorische Risikofaktoren ^f	-6,6	-30 – 17	0,5815
Kardiovaskuläre Risikofaktoren ^g	-11	-31 – 8,5	0,2579
Sport ^h	12	-4,5 – 28	0,1571

Zu Abkürzungen und Fußnoten s. Tabelle 12.

In Bezug auf die Aufmerksamkeit/exekutiven Funktionen (Tab. 15) zeigte die multivariate Regressionsanalyse nach Ranft et al. (2009), dass die Verkehrsexposition keinen signifikanten Einfluss hat. Signifikant negativ wurden diese Domänen beeinflusst durch höheres Alter und kardiovaskuläre Risikofaktoren. Höhere Bildung war mit signifikant besseren Leistungen in diesen Domänen assoziiert.

Tab. 15. Assoziation zwischen **Aufmerksamkeit/exekutiven Funktionen** und der Verkehrsexposition sowie weiteren Risikofaktoren. Ergebnis einer multivariaten Regressionsanalyse.

Risikofaktoren	b	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Verkehrsexposition ^a	-3,0	-16 – 9,5	0,6354
Alter ^b	-4,0*	-8,8 – 0,8	0,0987
Bildung ^c	12*	-2,1 – 27	0,0949
Ortstyp ^d	3,0	-11 – 17	0,6806
Depression ^e	-12	-44 – 20	0,4597
Respiratorische Risikofaktoren ^f	-10	-32 – 11	0,3321
Kardiovaskuläre Risikofaktoren ^g	-24***	-42 – -6,4	0,0079
Sport ^h	-5,3	-20 – 9,3	0,4753

Zu Abkürzungen und Fußnoten s. Tabelle 12.

In Bezug auf die globale kognitive Funktion (Tab. 16) zeigte die multivariate Regressionsanalyse nach Ranft et al. (2009), dass die Verkehrsexposition keinen signifikanten Einfluss hat. Signifikant positiv wurde diese Domäne beeinflusst durch höhere Bildung und regelmässige sportliche Betätigung.

Tab. 16. Assoziation zwischen **globaler kognitiver Funktion** und der Verkehrsexposition sowie weiteren Risikofaktoren. Ergebnis einer multivariaten Regressionsanalyse.

Risikofaktoren	b	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Verkehrsexposition ^a	2,5	-15 – 20	0,7826
Alter ^b	-3,3	-10 – 3,5	0,3431
Bildung ^c	48***	28 – 68	< 0,0001
Ortstyp ^d	15	-5,5 – 35	0,1542
Depression ^e	-18	-63 – 27	0,4359
Respiratorische Risikofaktoren ^f	0,01	-30 – 30	0,9996
Kardiovaskuläre Risikofaktoren ^g	-11	-37 – 14	0,3795
Sport ^h	19*	-1,6 – 40	0,0704

Zu Abkürzungen und Fußnoten s. Tabelle 12.

In Bezug auf den Gesamtscore der CERAD-NP-Plus (Tab. 17) zeigte sich konform zur Originalarbeit von Ranft et al. (2009), dass die Verkehrsexposition einen signifikant negativen Einfluss hat. Höheres Alter, Depression und kardiovaskuläre Risikofaktoren hatten einen signifikant negativen Einfluss auf das Gesamtscore. Höhere Bildung, städtische Wohnregion und regelmässige sportliche Betätigung wirkten sich signifikant positiv auf den Gesamtscore aus.

Tab. 17. Assoziation zwischen **Gesamtscore CERAD-NP-Plus** und der Verkehrsexposition sowie weiteren Risikofaktoren. Ergebnis einer multivariaten Regressionsanalyse.

Risikofaktoren	b	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Verkehrsexposition ^a	-6,2	-15 – 2,3	0,1497
Alter ^b	-4,3**	-7,5 – -1,0	0,0102
Bildung ^c	35***	25 – 45	< 0,0001
Ortstyp ^d	21***	12 – 31	< 0,0001
Depression ^e	-18*	-40 – 3,2	0,0953
Respiratorische Risikofaktoren ^f	-10	-24 – 4,6	0,1836
Kardiovaskuläre Risikofaktoren ^g	-15**	-28 – -3,2	0,0133
Sport ^h	11**	0,6 – 21	0,0378

Zu Abkürzungen und Fußnoten s. Tabelle 12.

3.3.1 Zusammenfassung der signifikanten Assoziationen

Einzeltests/ Einzelcores	Kognitive Domäne	Signifikante Assoziation mit							
		Verkehrsexposition	Alter	Bildung	Orts- typ	Depres- sion	Respira- torische Risiko- faktoren	Kardio- vaskuläre Risiko- faktoren	Sport
Semantische Flüssigkeit; Boston Naming Test; Phonematische Flüssigkeit	Seman- tisches Gedächtnis	-	-	+++	+++	-	-	-	-
Wortliste Lernen, Abrufen, Wieder- erkennen	Episo- disches Gedächtnis	+	++	+++	+++	-	-	++	++
Figuren Abzeichnen, Abrufen	Visuo- konstruktive Fähigkeiten	+	+++	+++	+++	++	-	-	-
Trail Making Test A & B	Aufmerk- samkeit/ exekutive Funktionen	-	+	+	-	-	-	+++	-
Mini-Mental- State Examination	-	-	-	+++	-	-	-	-	+
Gesamtscore CERAD-NP- Plus	-	-	++	+++	+++	+	-	++	++

Tab. 18. Signifikante Assoziationen zwischen kognitiven Domänen und Risikofaktoren.
+: $p \leq 0,1$, ++: $p \leq 0,05$, +++: $p \leq 0,01$ (2-seitig).

Die Regressionsanalyse nach Ranft (2009) zeigte für alle kognitive Domänen einen signifikanten Einfluss der Bildung auf die Testergebnisse (Tab. 18), d.h. höhere Bildung war mit besseren Testleistungen assoziiert. Bis auf das semantische Gedächtnis und die globale kognitive Funktion (MMSE) war auch der Einfluss des Alters signifikant, d.h. höheres Alter war assoziiert mit schlechteren Testergebnissen. Frauen aus dem Ruhrgebiet erbrachten bessere Testleistungen in Bezug auf das Gedächtnis, sowohl semantisch als auch episodisch, und wiesen signifikant bessere visuokonstruktive Fähigkeiten auf. Eine Depression war assoziiert mit einer signifikanten Leistungsminderung in Bezug auf die visuokonstruktiven Fähigkeiten. Chronische

Erkrankungen des Respirationstraktes zeigten hingegen in keiner kognitiven Domäne einen signifikanten Einfluss auf die Testergebnisse. Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren assoziiert mit Einschränkungen des episodischen Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit/exekutiven Funktionen. Regelmässige sportliche Betätigung zeigte eine signifikant protektive Assoziation im Hinblick auf Leistungseinschränkungen des episodischen Gedächtnisses und der globalen kognitiven Funktion. In Bezug auf die Verkehrsexposition zeigte die Regressionsanalyse eine signifikant negative Assoziation im Hinblick auf das episodische Gedächtnis sowie die visuokonstruktiven Fähigkeiten. Eine Wohnlage von unter 50 m zur verkehrsreichen Strasse im Vergleich zu mehr als 100 m war in etwa mit dem gleichen negativen Einfluss auf das episodische Gedächtnis assoziiert wie ein um ca. 4 Jahre höheres Alter oder eine kardiovaskuläre Erkrankung. Die visuokonstruktiven Fähigkeiten waren durch eine Wohnlage von unter 50 m zur verkehrsreichen Strasse im Vergleich zu mehr als 100 m in etwa so negativ beeinflusst wie ein um ca. 3 Jahre höheres Alter.

4 Diskussion

Die Ausgangsfragestellungen lauteten wie folgt:

- 1) **In welchem Ausmaß ist eine Gruppierung der erfassten Einzeltests/Einzelscores der CERAD-NP-Plus Testbatterie zu übergeordneten kognitiven Domänen möglich?**
- 2) **Welche kognitiven Domänen sind in Bezug auf die Feinstaubexposition betroffen?**
- 3) **Zu welchem MCI-Subtyp kann eine chronische Feinstaubexposition führen?**
- 4) **Welche Konsequenzen ergeben sich für die Folgeuntersuchungen der SALIA-Kohortengruppe?**

4.1 Kognitive Domänen im Rahmen der CERAD-NP-Plus

Die Ergebnisse der Studie von Ranft et al. (2009) wiesen auf eine Mitverantwortlichkeit einer chronischen Feinstaubexposition durch den Strassenverkehr für die Entstehung einer MCI hin. Dabei blieb die Frage offen, welche kognitiven Domänen von der verkehrsbedingten Feinstaubexposition betroffen sind. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher zunächst die Abgrenzung und Zusammenfassung kognitiver Domänen im Rahmen der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP-Plus. Dies erfolgte durch die Darlegung und Beurteilung der beteiligten kognitiven Prozesse. Wie bereits in Kap. 3 erwähnt, werden kognitive Fähigkeiten nicht unmittelbar beobachtet, sondern werden abgeleitet von Verhaltensweisen, wie z.B. durch neuropsychologische Testleistungen (Lezak 2004). Vor allem die Einzeltests der CERAD-NP-Plus Testbatterie erfordern mehr als nur einen isolierten kognitiven Prozess. Da kein Goldstandard für die Zuordnung bestimmter Testverfahren zu kognitiven Domänen existiert, liegt es immer zum Teil im Ermessen des Beurteilers, welche Domäne schwerpunktmässig bei einer bestimmten Testaufgabe gefordert wird.

Die faktoranalytische Studie im Rahmen der CERAD-NP Testbatterie von Fisher et al. (1999) konnte Alzheimer-Patienten zwar basierend auf ihren Testleistungen in drei Subgruppen unterteilen, jedoch wurden die CERAD-NP Einzeltests nicht mittels einer

Faktorenanalyse verschiedenen kognitiven Domänen zugeordnet. Auch Fisher et al. (1999) nahmen den BNT und die semantische Wortflüssigkeit als ein Mass für das semantische Gedächtnis, wobei dieses Vorgehen nicht näher erläutert wird. Zudem wird nicht auf die phonematische Wortflüssigkeit eingegangen, da dieser Einzeltest erst später mit der CERAD-NP-Plus Testbatterie hinzukam.

Eine weitere Faktorenanalyse im Rahmen der CERAD-NP Testbatterie von Tractenberg et al. (2010) bei gesunden älteren Patienten galt der Fragestellung, inwieweit die Domäne der „exekutiven Funktionen“ als Kognition höherer Ordnung angesehen werden kann, d.h. inwiefern diese Domäne Einfluss auf andere Domänen nimmt, wie z.B. Gedächtnis. Die Ergebnisse von Tractenberg et al. (2010) zeigten, dass die CERAD-NP Testbatterie die Domäne der „exekutiven Funktionen“ tatsächlich als ein kognitives Konstrukt „höherer Ordnung“ prüft, obwohl bei der CERAD-NP der TMT noch nicht Bestandteil der Testbatterie war. Desweiteren kann nach Tractenberg et al. (2010) die Domäne der „exekutiven Funktionen“ als ein multidimensionales und hierarchisches Konstrukt angesehen werden, wobei das Gedächtnis und die visuokonstruktiven Fähigkeiten die Dimensionen „niederer Ordnung“ in diesem Konstrukt darstellen. Eine Differenzierung des Gedächtnisses in ein episodisches und semantisches erfolgte nicht, jedoch wird hier nochmals die Abhängigkeit der Domänen untereinander deutlich.

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels einer extensiven Literaturrecherche zunächst erörtert, welche kognitiven Prozesse bei den CERAD-NP-Plus Einzeltests beteiligt sein können. Basierend auf den beteiligten kognitiven Prozessen und der subjektiven Wichtigkeit dieser, wurden die Einzeltests zu vier kognitiven Domänen zugeordnet. Eine Übersicht über die Zuordnung der CERAD-NP-Plus Einzeltests zu kognitiven Domänen ist in Tabelle 19 dargestellt.

Einzeltests/ Einzelscores	Kognitive Domänen				Globale kognitive Funktion	
	Seman- tisches Gedächtnis	Episo- disches Gedächtnis	Visuo- konstruktive Fähigkeiten	Aufmerk- samkeit/ Exekutive Funktionen		
Semantische Flüssigkeit	X					Indefrey & Levelt 2004
Boston Naming Test	X					Indefrey & Levelt 2004
Mini-Mental- State Examination					X	Nieuwenhuis- Mark 2010
Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen		X				Gruber 2011
Figuren Abzeichnen, Abrufen			X			Roncato et al. 1987
Trail Making Test A & B				X		Lezak et al. 2004
Phonematische Flüssigkeit	X					Indefrey & Levelt 2004

Tab. 19. Zuordnung der CERAD-NP-Plus Einzeltests zu vier kognitiven Domänen.

Mittels der linearen multivariaten Regressionsanalyse nach Ranft (2009) wurden in der vorliegenden Arbeit signifikante Assoziationen zwischen der Feinstaubexposition und zwei kognitiven Domänen offengelegt. Signifikant betroffen von einer chronischen Feinstaubexposition über eine Dauer von mehr als 20 Jahren waren dabei das episodische Gedächtnis und die visuokonstruktiven Fähigkeiten. Die anderen abgegrenzten kognitiven Domänen (semantisches Gedächtnis, exekutive Funktionen/Aufmerksamkeit) sowie die globale kognitive Funktion waren durch eine chronische Feinstaubexposition nicht mit einer signifikanten Beeinträchtigung assoziiert. Nach Petersen et al. (2004, Tab. 20) kann dies ein Hinweis für den MCI-Subtyp “amnestisch multiple Domänen“ sein, d.h. objektive Gedächtnisbeeinträchtigung und Beeinträchtigung mindestens einer weiteren kognitiven Domäne.

Tab. 20. Mild Cognitive Impairment (MCI) Subtypen klassifiziert in Bezug auf die möglicherweise zugrundeliegende Ätiologie (modifiziert nach Petersen et al. 2004).

MCI Subtypen	Ätiologie		
	degenerativ	vaskulär	psychiatrisch
amnestisch	DAT	-	Depression
amnestisch multiple Domänen	DAT, Feinstaub?	VaD, Feinstaub	Depression, Feinstaub?
nicht-amnestisch multiple Domänen	DLB	VaD	-
einzelne nicht-amnestische Domäne	FTD-DLB	-	-

DAT=Demenz vom Alzheimer-Typ; DLB=Lewy-Körper-Demenz; FTD=Frontotemporale Demenz; VaD= Vaskuläre Demenz

Bei dem MCI-Subtyp “amnestisch multiple Domänen“ muss differenzialdiagnostisch neben einer neurodegenerativen Ursache auch eine vaskuläre Hirnerkrankung oder aber eine Depression in Betracht gezogen werden (Tab. 20). Es stellt sich die Frage, ob die chronische Feinstaubexposition auch zu vaskulären oder psychiatrischen Erkrankungen führt. Nach Kampfrath et al. (2011) führt eine Feinstaubexposition tatsächlich zu Endothelschäden des Gefäßsystems und zu arteriosklerotischen Veränderungen. Das Schlaganfallrisiko kann bei einer Feinstaubexposition erhöht sein (Wellenius et al. 2012). Nach Fonken et al. (2011) verursacht die Feinstaubexposition auch eine depressive Symptomatik.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen erstmals, dass Defizite des episodischen Gedächtnisses sowie der visuokonstruktiven Fähigkeiten mit einer chronischen Feinstaubexposition assoziiert sind. Auch kardiovaskuläre Risikofaktoren sind mit signifikant negativen Auswirkungen auf das episodische Gedächtnis assoziiert, zeigten jedoch keinen signifikanten Einfluss auf visuokonstruktive Fähigkeiten. Andererseits wirkte sich eine Depression signifikant negativ auf die visuokonstruktiven Fähigkeiten aus, jedoch nicht auf das episodische Gedächtnis. Hier zeigen sich also auch

Assoziationen zwischen den durch die Feinstaubexposition betroffenen Domänen und den kardiovaskulären und psychiatrischen Risikofaktoren. Aufgrund der soeben erwähnten aktuelleren Arbeiten und gezeigten Assoziationen, liegt die Hypothese nahe, dass eine chronische Feinstaubexposition nicht nur mit einer DAT assoziiert sein kann, sondern zusätzlich mit einer vaskulären Demenz oder Depression. Dabei sollte man beachten, dass eine Depression als sogenannte „Pseudodemenz“ mit kognitiven Defiziten einhergehen kann und dann nur schwer von einer neurodegenerativen Ursache differenzierbar ist (Caine 1986, La-Rue 1992). Die vorliegende Arbeit zeigte, dass eine Depression mit signifikant schlechteren Testergebnissen in der Domäne der visuokonstruktiven Fähigkeiten assoziiert war (Tab. 18). Verschiedene kognitive Modelle bezüglich der visuokonstruktiven Fähigkeiten wurden in dieser Arbeit vorgestellt. Notwendige kognitive Domänen für das Zeichnen sind die Aufmerksamkeit und die exekutiven Funktionen. Diese wurden zwar beim TMT nicht signifikant durch die Feinstaubexposition beeinträchtigt, aber durch kardiovaskuläre Risikofaktoren (Tab. 18). Auch Villeneuve et al. (2009) zeigten, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren bei amnestischer MCI nicht nur das episodische Gedächtnis beeinträchtigen können, sondern auch mit Defiziten in anderen kognitiven Domänen assoziiert sind, meist mit exekutiven Funktionen. Einschränkungen der exekutiven Funktionen und Aufmerksamkeitsprozesse durch kardiovaskuläre Risikofaktoren könnten neben der Feinstaubexposition mit einem visuokonstruktiven Defizit assoziiert sein, jedoch zeigt die vorliegende Arbeit keine signifikante Assoziation zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und den visuokonstruktiven Fähigkeiten. Folgt man dem Modell von Grossi et al. (1991), dann bedarf das Zeichnen auch eines intakten Langzeit- und Arbeitsgedächtnisses. Die Vermutung liegt nahe, dass insbesondere ein Defizit des episodischen Gedächtnisses zur schlechteren Testleistung beiträgt, zumal das episodische Gedächtnis durch den Einzeltest ‚konstruktive Praxis Abrufen‘ gefordert wird. Wie bereits erwähnt, war eine Leistungsminderung des episodischen Gedächtnisses assoziiert mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Interessanterweise zeigten kardiovaskuläre Risikofaktoren keine signifikanten Assoziationen zu den visuokonstruktiven Fähigkeiten (Tab. 18), obwohl hierbei die Domänen der Exekutivfunktionen und des episodischen Gedächtnisses beansprucht werden. Hier liegt die Hypothese nahe, dass Prozesse der Exekutivfunktionen sowie des episodischen Gedächtnisses bei den Testaufgaben ‚Konstruktive Praxis‘ und ‚Konstruktive Praxis Abrufen‘ nicht im Vordergrund stehen, da sonst auch hier kardiovaskuläre Risikofaktoren eine signifikante Assoziation zeigen

müssten. Es erscheint daher gerechtfertigt, dass die Testaufgabe ‚Konstruktive Praxis Abrufen‘ nicht dem episodischen Gedächtnis zugeordnet wurde. Dies schliesst natürlich nicht aus, dass auch das episodische Gedächtnis bei der Durchführung der Einzeltests ‚Konstruktive Praxis‘ und ‚Konstruktive Praxis Abrufen‘ beteiligt war, jedoch zeigte sich keine signifikante Assoziation. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses sowohl neurodegenerativ als auch vaskulär bedingt sein könnte. Wie auch Dubios et al. (2007) bereits vorschlugen, könnten hier u.a. MRT Untersuchungen zur korrekten Differenzierung beitragen. Gerade ein Defizit des episodischen Gedächtnisses ist eine häufige Manifestation einer MCI. Sogar 10 Jahre vor Erstmanifestation einer DAT können Defizite in dieser Domäne bestehen, wobei diese dann in der präklinischen Phase relativ stabil bleiben (Elias et al. 2000, Small et al. 2003). Auch Balthazar et al. (2007) zeigten, dass eine MCI vom amnestischen Subtyp (aMCI) vor allem das episodische Gedächtnis beeinträchtigt, während das semantische Gedächtnis intakt bleibt. Auch in der vorliegenden Arbeit war eine chronische Feinstaubexposition mit einer Einschränkung des episodischen Gedächtnisses assoziiert, während das semantische Gedächtnis keine signifikanten Assoziationen zeigte.

Chronische Erkrankungen des Respirationstraktes zeigten in keiner kognitiven Domäne einen signifikanten Einfluss auf die Testergebnisse. Dies erscheint einerseits verständlich, da über den Respirationstrakt keine direkte Verbindung zum Gehirn besteht.

Andererseits ist das Respirationssystem über das vaskuläre System ein postulierter Translokationsweg zum Zentralnervensystem (s. Kap. 4.3). Hier liegt die Annahme nahe, dass ein vorgeschädigtes Respirationssystem eher zur Translokation von Feinstaubpartikeln ins vaskuläre System führen würde. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen respiratorischen Risikofaktoren und einer signifikanten Beeinflussung der abgegrenzten kognitiven Domänen.

4.2 Warum erfolgte gerade diese Zuordnung der CERAD-NP-Plus Einzeltests?

4.2.1 Boston Naming Test & Verbale Flüssigkeit

Die beiden Tests der verbalen Flüssigkeit (semantische und phonematische Wortflüssigkeit) sowie der Boston Naming Test besitzen zwar unterschiedliche Einführungsprozesse, jedoch werden alle Kernprozesse der Wortproduktion geteilt. Dabei spielt der Zugriff auf das mentale Lexikon, welches sich im semantischen Gedächtnis kontextunabhängig von Ort und Zeit befindet, eine zentrale Rolle. Daher wurden diese drei Einzeltests der CERAD-NP-Plus Testbatterie der kognitiven Domäne „semantisches Gedächtnis“ zugeordnet. Es stellt sich jedoch die Frage, welche einzelnen Kernprozesse bei einer signifikant unterdurchschnittlichen Testleistung betroffen sind und ob nicht vielleicht schon bei den Einführungsprozessen Defizite nachweisbar sind. Da die Kernprozesse bei den drei Subtests zur Wortproduktion identisch sind, kann man annehmen, dass bei einem Defizit eines Kernprozesses alle drei Testleistungen unterdurchschnittlich ausfallen müssten. Interindividuell unterschiedliche Strategien wie z.B. ein mentaler Zoobesuch gegenüber einer einfachen Wortassoziation könnten zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen führen. Diese Strategien ließen sich anamnestisch erfragen und könnten Aufschluß über die Relevanz solcher interindividuellen Unterschiede in der SALIA-Kohorte geben.

4.2.2 Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen

Da bereits während der Enkodierphase Informationen in das episodische Langzeitgedächtnis gelangen können (Primär-Effekt), kann man hier den unmittelbaren Abruf nicht vom verzögerten Abruf isoliert betrachten. Je nach zugrundegelegtem kognitiven Modell (z.B. Cowan) ist sogar das Arbeitsgedächtnis bereits in das Langzeitgedächtnis eingebettet. Die äußerst komplexen kognitiven Prozesse von der Enkodierung bis zum Abruf einer Wortliste weisen auf eine Mitbeiligung anderer kognitiver Domänen hin, wie z.B. der exekutiven Funktionen und der Aufmerksamkeit. Schwerpunktmässig prüfen die Testitems „Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen“ jedoch die Domäne des episodischen Gedächtnisses.

4.2.3 Konstruktive Praxis, Konstruktive Praxis Abrufen

Die beiden Einzeltests „Konstruktive Praxis“ und „Konstruktive Praxis Abrufen“ prüfen schwerpunktmässig die nonverbale Interaktion des Zeichnens. Allgemein akzeptierte Modelle über die beteiligten kognitiven Prozesse beim Zeichnen existieren nicht (Behrmann M., Boller F. 2001). Die Ergebnisse dieser Arbeit legen die Hypothese nahe, dass Prozesse der Exekutivfunktionen sowie des episodischen Gedächtnisses bei den Testaufgaben ‚Konstruktive Praxis‘ und ‚Konstruktive Praxis Abrufen‘ nicht im Vordergrund stehen, da sonst auch hier kardiovaskuläre Risikofaktoren eine signifikante Assoziation zeigen müssten. Es erscheint daher gerechtfertigt, dass die Testaufgabe ‚Konstruktive Praxis Abrufen‘ nicht dem episodischen Gedächtnis zugeordnet wurde. Zudem liegt der Schwerpunkt bei der konstruktiven Praxis auf einer nicht-verbale Interaktion.

4.2.4 Trail Making Test A & B

Der TMT ist sensitiv sowohl für Aufmerksamkeitsdefizite als auch für Defizite im Bereich der Exekutivfunktionen. Beide Domänen sind während der Bearbeitung des TMT erforderlich und lassen sich daher im Rahmen des TMT nicht als einzelne kognitive Prozesse abgrenzen. Exekutivfunktionen erfordern zudem das Arbeitsgedächtnis. Viele Studien zeigen eine Altersabhängigkeit des TMT, wobei die Testleistung mit zunehmendem Alter schlechter wird (Lannoo & Vingerhoets 1997, Drane et al. 2002, Backman et al. 2004, Tombaugh 2004, Mitrushina et al. 2005). Dabei betreffen die Leistungseinbußen in erster Linie die Schnelligkeit und nicht die Genauigkeit, mit der die Zahlen und Buchstaben verbunden werden (Backman et al. 2004). Unter Berücksichtigung anderer Testergebnisse sind Leistungsdefizite im Teil A des TMT als Konzentrationsstörungen, d.h. als Störungen der selektiven Aufmerksamkeit interpretierbar. Die in Teil B des TMT zusätzlich geforderte Fähigkeit zum Wechsel zwischen zwei Reizklassen (Buchstaben und Zahlen) wird oft als kognitive Umstellungsfähigkeit beschrieben und fordert neben der geteilten Aufmerksamkeit vermehrt Exekutivfunktionen (Kircher & Gauggel 2007). Teil B stellt auch grössere Anforderungen an den visuellen Suchprozess sowie an die motorische Geschwindigkeit. Daher sind schlechtere Testleistungen in Teil B im Vergleich zu Teil A nicht unbedingt Zeichen eines kognitiven Defizites, sondern können auf den erhöhten Anforderungen an die Motorik und an das visuelle System beruhen (Gaudino et al. 1995, Woodruff et al.

1995). Der TMT ist sensitiv für die verschiedensten neurologischen Defizite, jedoch kann deren Ätiologie nicht genauer spezifiziert werden. Kritikpunkte sind die eingeschränkte Zuverlässigkeit und diagnostische Genauigkeit, da die Originalversion zu kurz und zu allgemein sei, um spezifische kognitive Defizite adäquat zu beurteilen (Strauss et al. 2006). Desweiteren sollte man insbesondere bei älteren Erwachsenen bedenken, dass es deutliche Leistungsunterschiede in Bezug auf die Tageszeit gibt (May & Hasher, 1998). Reitan und Wolfson (1995, 2004) bewerten den TMT als ein nützliches Scening-Instrument, um diejenigen zu identifizieren, die eine ausführlichere Evaluation erfordern.

Aufgrund der engen Verknüpfung zwischen Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen wurden in dieser Arbeit die zwei Einzeltests bzw. drei Einzelscores des TMT (Teil A, Teil B und der berechnete Quotient) zusammengefasst.

4.3 Warum sind gerade die visuokonstruktiven Fähigkeiten und das episodische Gedächtnis betroffen?

Neben dem episodischen Gedächtnis scheinen visuokonstruktive Fähigkeiten eine sensible Domäne für die Erkennung einer MCI zu sein, insbesondere einer amnestischen MCI. Traditionell lag der Fokus eher auf Gedächtnisdefiziten verbaler Natur (Fox et al. 1998), insbesondere des episodischen Gedächtnisses. Die Beeinträchtigung visuokonstruktiver und die damit verbundenen visuo-räumlichen Fähigkeiten sind zwar lange bekannt, aber erhielten im Vergleich zur Gedächtnisschwäche eher wenig Beachtung (Martin et al. 1986, Mendez et al. 1990). Einige aktuellere Arbeiten gehen sogar davon aus, dass visuo-räumliche Defizite eher vorliegen können als Einschränkungen des Gedächtnisses (Alescio-Lautier et al., Hort et al. 2007). Dies könnte unter anderem daran liegen, dass auch visuo-räumliche Fähigkeiten die Hirnregion im Bereich des Hippocampus intensiv beanspruchen, welches eine zentrale Rolle für das Gedächtnis einnimmt. Dies konnte durch fMRT sowie PET Studien gezeigt werden (Gahem et al. 1997, Maguire et al. 1998).

Verschiedene Translokationswege von Feinstaubpartikel in den Hippocampus können postuliert werden. Peters et al. (2006) nehmen an, dass Feinstaubpartikel durch das respiratorische System aufgenommen und dann in das vaskuläre System gelangen können

und von dort aus potentiell in alle anderen Organe. Dies könnte durch die Phagozytose von Feinstaubpartikeln durch Alveolarmakrophagen geschehen, welche dann in den systemischen Blutkreislauf gelangen und durch inflammatorische Reaktionen den Hippocampus negativ beeinflussen. Dabei ist der Hippocampus im Vergleich zu anderen Hirnregionen eine sehr sensible Struktur für Entzündungsfaktoren wie z.B. Interleukine und Tumornekrosefaktoren (Fonken et al. 2011). Dabei spielen sicherlich auch die durch Feinstaubpartikel ausgelösten Endothelschäden des Gefäßsystems (Kampfrath et al. 2011) eine Rolle, was zu Schädigungen der Blut-Hirn-Schranke führen und das Eindringen von Zytokinen ins ZNS ermöglichen würde.

Der Bulbus olfactorius ist ein weiterer potentieller Translokationsweg in den Hippocampus. Es konnte gezeigt werden, dass der Bulbus olfactorius Feinstaubpartikel aufnimmt und diese in das Gehirn weitertransportiert (Peters et al. 2006). Aufgrund der engen anatomischen und funktionellen Beziehung des Bulbus olfactorius zum Hippocampus (Taupin 2007) liegt hier die Hypothese nahe, dass Feinstaubpartikel so zu Funktionseinschränkungen des Hippocampus führen können.

Zusätzlich könnte das durch die Feinstaubexposition erhöhte Schlaganfallrisiko (Wellenius et al. 2012) zu Schädigungen des Hippocampus führen. Mehrere Studien zeigten einen prokoagulatorischen Effekt von Feinstaubpartikeln (Genc et al. 2012).

4.4 Limitationen der Studie

Als Limitationen der vorliegenden Arbeit sind zu nennen, dass keine kausalen Zusammenhänge zwischen einer Feinstaubexposition und Einschränkungen kognitiver Domänen abgeleitet werden können. Auch der regionale Bezug mit ausgewählten städtischen und ländlichen Gebieten stellt eine Limitation der Studie dar. Desweiteren waren nur Frauen an der Studie beteiligt. Aufgrund fehlender Bildgebung konnten in der vorliegenden Studie vaskuläre Erkrankungen des Gehirns nicht nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden. Anamnestische Angaben der Probandinnen, wie z.B. regelmässige sportliche Betätigung, wurden mittels eines Fragebogens erfasst und nicht operationalisiert.

4.5 Beantwortung der Fragestellungen

Die Fragestellungen der hier vorgelegten Arbeit können nun wie folgt beantwortet werden.

1) In welchem Ausmaß ist eine Gruppierung der erfassten Einzeltests/Einzelscores der CERAD-NP-Plus Testbatterie zu übergeordneten kognitiven Domänen möglich?

Basierend auf der durchgeführten Literaturrecherche sowie intuitiven Wichtung der CERAD-NP-Plus Einzeltests können vier übergeordnete kognitive Domänen abgegrenzt werden: semantisches Gedächtnis, episodisches Gedächtnis, visuokonstruktive Fähigkeiten, Aufmerksamkeit/exekutive Funktionen. Der MMSE kann aufgrund seiner knappen und heterogenen Testzusammensetzung nicht als eigenständige kognitive Domäne, sondern als ein Maß der globalen kognitiven Funktion angesehen werden.

2) Welche kognitiven Domänen sind in Bezug auf die Feinstaubexposition betroffen?

Eine chronische Feinstaubexposition zeigte eine signifikante Assoziation mit Einschränkungen des episodischen Gedächtnisses sowie der visuokonstruktiven Fähigkeiten. Eine Wohnlage von unter 50 m zur verkehrsreichen Strasse hatte im Vergleich zu mehr als 100 m in etwa den gleichen negativen Einfluss auf das episodische Gedächtnis wie ein um mehr als 4 Jahre höheres Alter oder eine kardiovaskuläre Erkrankung. Die visuokonstruktiven Fähigkeiten waren durch eine Wohnlage von unter 50 m zur verkehrsreichen Strasse im Vergleich zu mehr als 100 m in etwa so eingeschränkt wie ein um mehr als 3 Jahre höheres Alter.

3) Zu welchem MCI-Subtyp kann eine chronische Feinstaubexposition führen?

Eine chronische Feinstaubexposition kann zu dem MCI-Subtyp "amnestisch multiple Domänen" führen.

4) Welche Konsequenzen ergeben sich für die Folgeuntersuchungen der SALIA-Kohortengruppe?

Eine detailliertere Prüfung der visuokonstruktiven Fähigkeiten, z.B. mittels einer Testbatterie, könnte hilfreich sein, um das Ausmass der Funktionseinschränkung in dieser Domäne zu erfassen. Zudem wäre eine umfassende Anamnese in Bezug auf feinmotorische Fähigkeiten und dem visuellen System der Probandinnen erforderlich, um Ursachen für Leistungsminderungen auszuschliessen, die nicht den visuokonstruktiven Einschränkungen zugrunde liegen. Zusätzlich sollte zur Verlaufskontrolle eine erneute Testung des episodischen Gedächtnisses erfolgen, um eine fortschreitende Funktionseinschränkung in dieser Domäne zu bestätigen oder auszuschliessen. Desweiteren könnten bildgebende Verfahren (z.B. MRT oder CT) zu einer besseren Differenzierung zwischen einer vorliegenden vaskulären und neurodegenerativen Erkrankung des Gehirns beitragen.

5 Literaturverzeichnis

Aebi C (2002). Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center Studie. Doktorarbeit. Universität Basel.

Alescio-Lautier B, Michel BF, Herrera C, Elahmadi A, Chambon C, Touzet C et al. (2007). Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: role of attention. *Neuropsychologia*.

Anderson JR (1995). *Kognitive Psychologie* (J. Grabowski, R. Graf, Trans. 2 ed.). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

Arbuthnott K, Frank J (2000). Trail Making Test, Part B as a measure of executive control: Validation using a set-switching paradigm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.

Artero A, Tierney MC, Touchab J, Ritchie K (2003). Prediction of transition from cognitive impairment to senile dementia: A prospective longitudinal study. *ACTA Psychiatrica Scandinavica*.

Artero S, Petersen R., Touchon J, Ritchie K (2006). Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*.

Ashendorf L, Jefferson AL, O'Connor MK, Chaisson C, Green RC, Stern RA (2008). Trail Making Test Errors in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*.

Atkinson R, Shiffrin R (1968). *Human memory: A proposed system and its control processes*. New York: Academic Press.

Atkinson RL, Atkinson RC, Smith EE, Bem DJ, Nolen-Hoeksema S (1996). *Hilgard's Introduction to Psychology* (12 ed.). Fort Worth: Harcourt Brace College Publishers.

Awh E, Jonides J (2001). Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends in Cognitive Sciences*.

Axelrod BN, Ricker JH, Cherry SA (1994). Concurrent validity of the MAE visual naming test. *Archives of Clinical Neuropsychology*.

Bäckman L, Jones S, Berger AK, Laukka EJ, Small BJ (2004) Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine*.

Backman L., Wahlin A., Small B. J., Herlitz A., Winblad B., Fratiglioni L (2004). Cognitive functioning in aging and dementia: The Kungsholmen Project. *Aging, Neuropsychology and Cognition*.

Baddeley AD, Hitch GJ (1974). Working memory. In: Bower, GA., editor. *Recent advances in learning and motivation*. Vol. 8. New York, NY: Academic Press.

Baddeley AD (1986). *Working memory*. Oxford: Oxford University Press.

Baddeley AD (1998). The central executive: A concept and some misconceptions. *Journal of the International Neuropsychological Society*.

Baddeley AD (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences*. Elsevier.

Baddeley AD (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Review Neuroscience*.

Badecker W, Miozzo M, Zanuttini R (1995). The two-stage model of lexical retrieval: Evidence from a case of anomia with selective preservation of grammatical gender. *Cognition*.

- Balthazar Marcio LF, Martinelli Jose E, Cendes Fernando, Damasceno Benito P (2007). Lexical semantic memory in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*.
- Baron IS (2004). *Neuropsychological evaluation of the child*. New York: Oxford University Press.
- Barth S, Schönknecht P, Pantel J, Schröder J (2005). Mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation of the CERAD-NP test battery. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*.
- Bayliss DM, Jarrold C, Gunn DM, Baddeley AD (2003). The complexities of complex span: explaining individual differences in working memory in children and adults. *Journal of Experimental Psychology. General*.
- Behrmann M, Boller F (2001) *Handbook of Neuropsychology: Disorders of Visual Behavior*, 2nd Edition, Vol 4. Elsevier Science Ltd.
- Bell B, Lin JJ, Seidenberg M, Hermann B (2011). The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nature Reviews. Neurology*.
- Bertolucci PHF, Okamoto IH, Brucki SMD, Siviero MO, Neto JT, Ramos LR (2001). Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*.
- Block ML, Calderón-Garcidueñas L (2009). Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends in Neurosciences*.
- Boake C (2000). Edouard Claparede and the Auditory Verbal Learning Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.
- Brayne C (1998). The mini-mental state examination, will we be using it in 2001? *International Journal Geriatric Psychiatry*.
- Broca P (1861). Nouvelle observation d'aphémie produite par une lésion de la troisième circonvolution frontale. *Bulletins de la Société d'anatomie (Paris) 2e serie*.
- Brodmann, Korbinian (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Johann Ambrosius Barth Verlag Leipzig.
- Bruscoli M, Lovestone S (2004). Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International Psychogeriatrics*.
- Buchhave P, Stomrud E, Warkentin S, Blennow K, Minthon L, Hansson O (2008). Cube copying test in combination with rCBF or CSF A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*.
- Bullimore MA, Bailey IL, Wacker RT (1991). Face recognition in age-related maculopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*.
- Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG (2006). Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*.
- Caine ED (1986). The neuropsychology of depression: The pseudodementia syndrome. In: Grant I, Adams KM (Hrsg). *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders*. New York: Oxford University Press.
- Calderon-Garciduenas L, Reed W, Maronpot RR (2004). Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. *Toxicologic Pathology*.
- Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Ontiveros E, Gómez-Garza G, Barragán-Mejía G, Broadway J, Chapman S, Valencia-Salazar G, Jewells V, Maronpot RR, Henríquez-Roldán C, Pérez-Guillé B, Torres-Jardón R, Herit L, Brooks D, Osnaya-Brizuela N, Monroy ME, González-Maciel A, Reynoso-Robles R,

Villarreal-Calderon R, Solt AC, Engle RW (2008). Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: a pilot study with children and dogs. *Brain and Cognition*.

Camara WJ, Nathan JS, Puente AE (2000). Psychological test usage: Implications in professional psychology. *Professional Psychology: Research and Practice*.

Campbell A, Oldham M, Becaria A, Bondy SC, Meacher D, Sioutas C, Misra C, Mendez LB, Kleinman M (2005). Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain. *Neurotoxicology*.

Carlesimo GA, Fadda L, Caltagirone C (1993). Basic mechanisms of constructional apraxia in unilateral brain-damaged patients: role of visuo-perceptual and executive disorders. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*.

Carroll DW (2008). *Psychology of language*. Thomson Learning Inc.

Chan AS, Butters N, Salmon DP, McGuire KA (1993). Dimensionality and Clustering in the Semantic Network of Patients With Alzheimer's Disease. *Psychology of Aging*.

Chertkow H, Bub D (1990). Semantic memory loss in dementia of the Alzheimer's type. *Brain*.

Chertkow H (2002). Mild cognitive impairment. *Current Opinion in Neurology*.

Chow KL (1967). Effects of ablation. In: G. C. Quarton, T. Melnechuk & F. O. Schmitt (Hrsg.), *The neurosciences*. New York: Rockefeller Univ. Press.

Collins AM, Loftus E (1975). A spreading activation theory of semantic memory. *Psychological Review*.

Collins AM, Quillian MR (1969). Retrieval time from semantic memory. *Journal of Verbal Learning and Behavior*.

Courtney SM (2004). Attention and cognitive control as emergent properties of information representation in working memory. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*.

Cowan N (1988). Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychological Bulletin*.

Cowan N (1997). *Attention and memory: An integrated framework*. New York: Oxford University Press.

Cowan N (1999). An embedded-processes model of working memory. In: Miyake A.; Shah P., editors. *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. New York, NY: Cambridge University Press.

Cowan N, Towse JN, Hamilton Z, Saults JS, Elliott EM, Lacey JF, Moreno MV, Hitch GJ (2003). Children's working-memory processes: a response-timing analysis. *J Exp Psychol Gen*.

Craik FIM, Lockhart RS (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*.

Craig FIM, Tulving E (1975). Depth of processing and the retention of words in episodic memory. *Journal of Verbal Learning and Behavior*.

Crüts B, van Etten L, Törnqvist H, Blomberg A, Sandström T, Mills NL, Borm PJ (2008). Exposure to diesel exhaust induces changes in EEG in human volunteers. *Part Fibre Toxicol*.

Curtis CE, D'Esposito M (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci*.

Dall'Ora P., Della Sala S., & Spinnler H. (1989). Autobiographical memory. Its impairments in amnesic syndromes. *Cortex*.

- Daneman M, Carpenter P (1980). Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*.
- Darwin CJ, Turvey MT, Crowder RG (1972). The auditory analogue of the Sperling partial report procedure: Evidence for brief auditory storage. *Cognitive Psychology*.
- De Jager CA, Hogervorst E., Combrinck M, Budge MM (2003). Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*.
- De Renzi E (1982). *Disorders of space exploration and cognition*. Wiley.
- De Renzi E, Liotti M & Nichelli P (1987). Semantic amnesia with preservation of autobiographic memory: A case report. *Cortex*.
- Defrancesco M et al. (2010). Conversion from MCI (Mild Cognitive Impairment) to Alzheimer's disease: Diagnostic options and predictors. *Neuropsychiatr*.
- Delazer M, Semenza C, Reiner M et al. (2003). Anomia for people names in DAT-evidence for semantic and post-semantic impairments. *Neuropsychologia*.
- DeLorenzo A (1970). The olfactory neuron and the blood-brain barrier. In *Taste and smell in vertebrates* Edited by: Wolstenholme G, Knight JJ, Churchill A. London.
- Derrer DS, Howieson DB, Mueller EA, Camicioli RM, Sexton G, Kaye JA (2001). Memory testing in dementia: How much is enough? *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*.
- Dierckx E, Engelborghs S, De Raedt R, De Deyn PP, Ponjaert-Kristoffersen I (2007). Mild cognitive impairment: what's in a name? *Gerontology*.
- Donaldson K, Stone V, Borm PJ, Jimenez LA, Gilmour PS, Schins RP, Knaapen AM, Rahman I, Faux SP, Brown DM, MacNee W (2003). Oxidative stress and calcium signaling in the adverse effects of environmental particles (PM10). *Free Radic Biol Med*.
- Donders J, Minnema MT (2004). Performance discrepancies on the California Verbal Learning Test—Children's Version (CVLT-C) in children with traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*.
- Drane DL, Yuspeh RL, Huthwaite JS, Klingler LK (2002). Demographic characteristics and normative observations for derived Trail Making indices. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*.
- Dubios B, Feldman HH, Jacova C et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*.
- Ebbinghaus H (1885). *Über das Gedächtnis (Untersuchungen zur experimentellen Psychologie)*. Leipzig: Duncker & Humblot.
- Eich E, Metcalfe J (1989). Mood dependent memory for internal versus external events. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*.
- Elder A, Gelein R, Silva V, Feikert T, Opanashuk L, Carter J, Potter R, Maynard A, Ito Y, Finkelstein J, Oberdörster G (2006). Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect*.
- Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB (2000). The preclinical phase of Alzheimer disease. A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol*.
- Emilien Gérard, Minaker Kenneth Lloyd (2004). *Alzheimer disease: neuropsychology and pharmacology*.

- Engle R, Tuholski S, Laughlin J, Conway A. Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence (1999). A latent-variable approach. *Journal of Experimental Psychology: General*.
- Farlow MR, Evans RM (1998). Pharmacologic treatment of cognition in Alzheimer's dementia. *Neurology*.
- Fastenau PS, Denburg NL, Mauer BA (1998). Parallel Short Forms for the Boston Naming Test: Psychometric Properties and Norms for Older Adults, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.
- Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, Mohs RC, Mirra SS, Davis PC, Tariot PN, Silverman JM, Clark CM, Welsh-Bohmer KA, Heyman A (2008). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimer's Dement*.
- Fisher NJ, Rourke BP, Bieliauskas LA (1999). Neuropsychological Subgroups of Patients with Alzheimer's Disease: An Examination of the First 10 Years of CERAD Data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.
- Flicker C, Ferris SH, Reisberg B (1993). A two-year longitudinal study of cognitive function in normal aging and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*.
- Folstein MF (1990). The birth of the mmsa citation classic commentary on mini-mental state - a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician by Folstein MF, Folstein SE and McHugh PR *cc/Soc Behav Sci*.
- Folstein M (1998). Mini-mental and son. *Int J Geriatr Psychiatry*.
- Fonken LK, Xu X, Weil ZM, Chen G, Sun Q, Rajagopalan S, Nelson RJ (2011). Air pollution impairs cognition, provokes depressive-like behaviors and alters hippocampal cytokine expression and morphology. *Mol Psychiatry*.
- Fox NC, Warrington EK, Seiffer AL, Agnew SK, Rossor MN (1998). Presymptomatic cognitive deficits in individual at risk of familiar Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain*.
- Frankland PW, O'Brien Cara, Ohno M, Kirkwood A, Silva AJ (2001). Alpha-CaMKII-dependent plasticity in the cortex is required for permanent memory. *Nature*.
- Franzen MD, Haut MW, Rankin E, Keefover R (1995). Empirical comparison of alternate forms of the Boston Naming Test. *Clinical Neuropsychologist*.
- Frith C, Law J (1995). Cognitive and Physiological Processes Underlying Drawing Skills. *Leonardo Vol. 28, Issue 3*.
- Fuster, Joaquin M. (1997). Network Memory Review. *Trends Neurosci*.
- Gahem O, Mellet E, Crivello F, Tzourio N, Mazoyer B, Berthoz A et al. (1997). Mental navigation along memorized routes activates the hippocampus, precuneus, and insula. *Neuroreport*.
- Gathercole S, Baddeley A (1993). Working memory and language. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Gaudino EA, Geisler MW, Squires NK (1995). Construct validity in the Trail Making Test: What makes Trail B harder? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.
- Gauthier S, Feldman H, Hecker J (2002). Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*.
- Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR (2002). *Cognitive neuroscience: The biology of the mind* (2nd ed.). New York: WW Norton.
- Gehring U, Heinrich J, Krämer U, Grote V, Hochadel M, Sugiri D, Kraft M, Rauchfuss K, Eberwein G, Wichmann HE (2006). Long-term exposure to ambient air pollution and cardiopulmonary mortality in women. *Epidemiology*.

- Genc S, Zadeoglulari Z, Fuss SH, Genc K (2012). The adverse effects of air pollution on the nervous system. *J Toxicol*.
- Gerlofs-Nijland ME, van Berlo D, Cassee FR, Schins RPF, Wang K, Campbell A (2010). Effect of prolonged exposure to diesel engine exhaust on proinflammatory markers in different regions of the rat brain. *Particulate and Fibre Toxicology*, 7:12.
- Gilbert SJ, Burgess PW (2008). Executive Function. *Current Biology* Feb 12;18(3):R110-4.
- Gioia GA, Isquith PK, Guy SC & Kenworthy L (2000). BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function Professional Manual. Lutz, FL: PAR.
- Glanzer M & Cunitz AR (1966). Two storage mechanisms in free recall. *Journal of Verbal Learning and Behavior*, 5, 351-360.
- Godden DR & Baddeley A (1975). Context-dependent memory in two natural environments: On land and under water. *British Journal of Psychology*, 66, 325-331.
- Godefroy O, Bogousslavsky J (2007). *Behavioral and Cognitive Neurology of Stroke*. Cambridge University Press.
- Goldenberg G (2007). *Neuropsychologie: Grundlagen, Klinik, Rehabilitation*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; Auflage: 4.
- Goldstein G, Incagnoli T (1997). *Contemporary approaches to neuropsychological assessment*. Chapter 6. Springer.
- Golomb J, Kluger A, Garrard P, Ferris S (2001). *Clinician's Manual on Mild Cognitive Impairment*. London, UK: Science Press.
- Goodale MA, Westwood DA, Milner AD (2004). Two distinct modes of control for object-directed action. *Prog Brain Res*.
- Goodwin DW, Powell B, Bremer D, Hoine H, Stern J (1969). Alcohol and Recall: State-Dependent Effects in Man. *Science*.
- Goschke T (2002). Volition und kognitive Kontrolle. In: Musseler J, Prinz W (Hrsg). *Allgemeine Psychologie* (271-335). Heidelberg: Spektrum.
- Grober E, Hall CB, Lipton RB, Zonderman AB, Resnick SM, Kawas C (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*.
- Grossi D (1991). *La riabilitazione dei disturbi della cognizione spaziale*. Milano: Masson.
- Groth-Marnat G (2009). *Handbook of psychological assessment*. p. 493. Wiley.
- Gruber T (2011). *Gedächtnis*. VS Verlag für Sozialwissenschaften.
- Guarch J, Marcos T, Salamero M, Gastó C, Blesa R (2008). Mild cognitive impairment: a risk indicator of later dementia, or a preclinical phase of the disease? *Int J Geriatr Psychiatry*.
- Guérin F, Ska B, Belleville S (1999). Cognitive processing of drawing abilities. *Brain Cogn*.
- Guxens M, Sunyer J (2011). A review of epidemiological studies on neuropsychological effects of air pollution. *Swiss Med Wkly*. Review.
- Haus KM (2010). *Neurophysiologische Behandlung bei Erwachsenen: Grundlagen der Neurologie, Behandlungskonzepte, alltagsorientierte Therapieansätze*. Springer Berlin Heidelberg; Auflage: 2.

- Haas LF (2003). "Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926) and electroencephalography". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*.
- Halliwel B (2006). Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem*.
- Harrison JE, Buxton P, Husain M, Wise R (2000). Short test of semantic and phonological fluency: Normal performance, validity and test-retest reliability. *British Journal of Clinical Psychology*.
- Hawkins KA, Sledge WH, Orleans JF, Quinland DM, Rakfeldt J, Hoffman RE (1993). Normative implications of the relationship between reading vocabulary and Boston Naming Test performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*.
- Hebb DO, Penfield W (1940). Human behaviour after extensive removal from the frontal lobes. *Archives of Neurology and Psychiatry*.
- Heilbronner RL, Henry GK, Buck P, Adams RL & Fogle T (1991). Lateralized brain damage and performance on Trail Making A and B, Digit Span Forward and Backward, and TPT memory and location. *Archives of Clinical Neuropsychology*.
- Henry JD, Crawford JR (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 18, 284–295.
- Henry JD, Crawford JR, Phillips LH (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*.
- Hester RL, Kinsella GJ, Ong B, McGregor J (2005). Demographic influences on baseline and derived scores from the Trail Making Test in healthy older Australian adults. *The Clinical Neuropsychologist*.
- Hyde TS, Jenkins JJ (1973). Recall for words as a function of semantic, graphic, and syntactic orienting tasks. *Journal of Verbal Learning and Behavior*.
- Hirshorn EA, Thompson-Schill SL (2006). Role of the left inferior frontal gyrus in covert word retrieval: neural correlates of switching during verbal fluency. *Neuropsychologia*.
- Hitch G (1978). The role of short-term working memory in mental arithmetic. *Cognitive Psychology*.
- Hodges JR (1994). *Cognitive assessment for clinicians*. New York: Oxford University Press.
- Hodges JR, Patterson K (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*.
- Hort J, Laczó J, Vyhnalek M, Bojar M, Bures J, Vlcek K (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA*.
- Huppert FA, Tym E (1986). Clinical and neuropsychological assessment of dementia. *Br Med Bull*.
- Iachini T, Sergi I, Ruggiero G and Gnisci A (2005). Gender differences in object location memory in a real three-dimensional environment. *Brain Cogn*.
- Indefrey P, Levelt WJM (2000). Chapter 59. The new cognitive neurosciences. Michael S. Gazzaniga, editor-in-chief. Section editor: Emilio Bizzi. 2nd edition Cambridge, Mass. MIT Press.
- Indefrey P, Levelt WJM (2004). The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition*.
- Isaacs B, Kennie AT (1973). The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *British Journal of Psychiatry*.
- Ivanou A, Adam S, Van der Linden M, Salmon E, Juillerat A, Mulligan R, Seron X (2005). Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*.

- Jefferson AL, Wong S, Gracer TS, Ozonoff A, Green RC, Stern RA (2007). Geriatric performance on an abbreviated version of the Boston naming test. *Appl Neuropsychol*.
- Jescheniak JD, Levelt WJM (1994). Word frequency effects in speech production: Retrieval of syntactic information and of phonological form. *J. Exp. Psychol*.
- Jonides J, Lewis RL, Nee DE, Lustig CA, Berman MG, Moore KS (2008). The mind and brain of short-term memory. *Annu Rev Psychol*.
- Just M, Carpenter P, Keller T (1996). The capacity theory of comprehension: New frontiers of evidence and arguments. *Psychological Review*.
- Kampfrath T, Maiseyeu A, Ying Z, Shah Z, Deuliis JA, Xu X, Kherada N, Brook RD, Reddy KM, Padture NP, Parthasarathy S, Chen LC, Moffatt-Bruce S, Sun Q, Morawietz H, Rajagopalan S (2011). Chronic fine particulate matter exposure induces systemic vascular dysfunction via NADPH oxidase and TLR4 pathways. *Circulation Research*.
- Kane M, Hambrick D, Tuholski S, Wilhelm O, Payne T, Engle R (2004). The generality of working memory capacity: A latent-variable approach to verbal and visuospatial memory span and reasoning. *Journal of Experimental Psychology: General*.
- Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S (1978). *The Boston Naming Test*. Boston, MA: Kaplan and Goodglass.
- Karrasch M, Sinerva E., Gronholm P, Rinne J, Laine M (2005). CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*.
- Kave G (2005). Phonemic fluency, semantic fluency, and difference scores: Normative data for adult Hebrew speakers. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.
- Kempen JH, Krichevsky M, Feldman ST (1994). Effect of visual impairment on neuropsychological test performance. *J Clin Exp Neuropsychol*.
- Kirk A, Kertesz A (1991). On drawing impairment in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*.
- Kircher T, Gauggel S (2007). *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn*. 1. Auflage. Springer Verlag.
- Kintsch W, Buschke H (1969). Homophones and synonyms in short-term memory. *Journal of Experimental Psychology*.
- Kleinman MT, Araujo JA, Nel A, Sioutas C, Campbell A, Cong PQ, Li H, Bondy SC (2008). Inhaled ultrafine particulate matter affects CNS inflammatory processes and may act via MAP kinase signaling pathways. *Toxicology Letters*.
- Kleist, K (1934). *Gehirnpathologie*. Leipzig: Barth.
- Kortte CB, Horner MD, Windham WK (2002) The Trail Making Test, Part B: Cognitive flexibility or ability to maintain set? *Applied Neuropsychology*.
- Kosmidis MH, Vlahou CH, Panagiotaki P, Kiosseoglou G (2004). The verbal fluency task in the Greek population: Normative data, and clustering and switching strategies. *Journal of the International Neuropsychological Society*.
- Krämer U, Herder C, Sugiri D, Strassburger K, Schikowski T, Ranft U, Rathmann W (2010). Traffic-related air pollution and incident type 2 diabetes: results from the SALIA cohort study. *Environ Health Perspect*.

Kuslansky G, Katz M, Verghese J, Hall CB, Lapuerta P, LaRuffa G, Lipton RB (2004). Detecting dementia with the Hopkins Verbal Learning Test and the Mini-Mental State Examination. *Archives of Clinical Neuropsychology*.

Kyllonen P (1987). Theory-based cognitive assessment. In J. Zeidner (Ed.), *Human productivity enhancement: Organizations, personnel, and decision making* (Vol.2, pp. 338–381). New York: Praeger.

Kyllonen P, Christal R (1990). Reasoning ability is (little more than) working-memory capacity? *Intelligence*.

Kyllonen P, Stephens D (1990). Cognitive abilities as determinants of success in acquiring logic skill. *Learning and Individual Differences*.

La-Rue A (1992). *Aging and Neuropsychological Assessment*. New York: Plenum Press.

Lannoo E, Vingerhoets G (1997). Flemish normative data on common neuropsychological tests: Influence of age, education and gender. *Psychological Belgica*.

Lansing AE, Ivnik RJ, Cullum CM, Randolph C (1999). An empirically derived short form of the Boston Naming Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*.

Larrain CM, Cimino CR (1998). Alternate forms of the Boston Naming Test in Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*.

Laukka EJ, Jones S, Small BJ, Fratiglioni L, Backman L (2004). Similar patterns of cognitive deficits in the preclinical phases of vascular dementia and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*.

Lehrner J, Gufler R, Guttman G, Maly J, Gleiß A, Auff E, Dal-Bianco P (2005) Annual conversion to Alzheimer's disease among patients with memory complaints attending an outpatient memory clinic: the influence of amnesic mild cognitive impairment and the predictive value of neuropsychological testing. *Wiener Klinische Wochenschrift*.

Lezak, M. D. (1976). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press.

Lhermitte et al. (1972). Neuropsychological analysis of the frontal syndrome. *Rev Neurol (Paris)*.

Liberman A (1996). *Speech: A Special Code*. Cambridge, Mass. MIT Press.

Liepmann H (1900). Das Krankheitsbild der Apraxie (>>motorische Asymbolie<<) aufgrund eines Falles von einseitiger Apraxie. *Monatsschr Psychiatr Neurol*.

Ling SH, van Eeden SF (2009). Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*.

Logie R, Baddeley A (1987). Cognitive processes in counting. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*.

Lucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, Ferman TJ, Willis FB, Petersen RC, Graff-Radford NR (2005). Mayo's Older African Americans Normative Studies: Norms for Boston Naming Test, Controlled Oral Word Association, Category Fluency, Animal Naming, Token Test, WRAT-3 Reading, Trail Making Test, Stroop Test, and Judgment of Line Orientation. *The Clinical Neuropsychologist*.

Luck SJ (2005). *An introduction to the event-related potential technique*. MIT Press, Cambridge, Mass.

Luck T, Riedel-Heller SG, Wiese B, Stein J, Weyerer S, Werle J, Kaduszkiewicz H, Wagner M, Mösch E, Zimmermann T, Maier W, Bickel H, van den Bussche H, Jessen F, Fuchs A, Pentzek M (2009). AgeCoDe Study Group. [CERAD-NP battery: Age-, gender- and education-specific reference values for selected

- subtests. Results of the German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe)]. *Z Gerontol Geriatr*.
- Mack WJ, Freed DM., Williams BW, Henderson VW (1992). Boston Naming Test: Shortened version for use in Alzheimer's disease. *Journal of Gerontology*.
- Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RSJ, Frith CD and O Keefe J (1998). Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science*.
- Makuuchi M, Kaminaga T, Sugishita M (2003). Both parietal lobes are involved in drawing: a functional MRI study and implications for constructional apraxia. *Dep. of Cognitive Neuroscience, Faculty of Medicine. Univ. of Tokyo*.
- Mandler G (1980). Recognizing: The judgment of previous occurrence. *Psych Rev*.
- Markowitsch HJ, Welzer H (2006). *Das autobiographische Gedächtnis: Hirnorganische Grundlagen und biosoziale Entwicklung*. Klett-Cotta Verlag. 2. Auflage.
- Marr D (1970). A theory for cerebral neocortex. *Proceedings of the Royal Society of London*.
- Marshall JC (1986). The description and interpretation of aphasic language disorder. *Neuropsychologia*.
- Martin A, Fedio P (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: Breakdown of semantic knowledge. *Brain and Language*.
- Martin A, Brouwers P, Lalonde F, Cox C, Teleska P, Fedio P et al (1986). Towards a behavioral typology of Alzheimer's patients. *J Clin Exp Neuropsychol*.
- Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal H (1994) Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*.
- May CP, Hasher L (1998). Synchrony effects in inhibitory control over thought and action. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*.
- McElree B (2006). Accessing recent events. In: Ross, BH., editor. *The psychology of learning and motivation*. Academic Press; San Diego.
- Mendez MF, Mendez MA, Martin R, Smyth KA and Whitehouse PJ (1990). Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology*.
- Merikle PM (1980). Selection from visual persistence by perceptual groups and category membership. *Journal of Experimental Psychology: General*.
- Miatton M, Wolters M, Lannoo E, Vingerhoets G (2004). Updated and extended normative data of commonly used neuropsychological tests. *Psychologica Belgica*.
- Miller GA (1956). The Magical Number Seven, Plus or Minus Two: Some Limits on our Capacity for Processing Information. *The Psychological Review*.
- Miller EK, Wallis JD (2009) Executive Function and Higher-Order Cognition: Definition and Neural Substrates. In: Squire LR (ed.) *Encyclopedia of Neuroscience, Volume 4*. Oxford: Academic Press.
- Milton JD (2008). *Working memory and academic learning: assessment and intervention*. Wiley.
- Mitchell AJ (2008). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. Department of Liaison Psychiatry, Brandon Unit, Leicester General Hospital, Gwendolen Road, Leicester LE5 4PW, United Kingdom.
- Mitrushina MM, Boone KB, Razani J, D'Elia LF (2005). *Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment (2nd ed.)* New York: Oxford University Press.

- Miyake A, Emerson MJ, Friedman NP (2000a). Assessment of executive functions in clinical settings: Problems and recommendations. *Seminars in Speech and Language*.
- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A (2000b). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*.
- MohanKumar SMJ, Campbell A, Block M, Veronesi B (2008). Particulate matter, oxidative stress and neurotoxicity. *Neurotoxicology*.
- Monsell S, Driver J (2000). Banishing the control homunculus. In: Monsell S, Driver J (Hrsg). *Control of cognitive processes*. Cambridge: The Mit Press.
- Morris CD, Bransford JD, Franks JJ (1977). Levels of processing versus transfer appropriate processing. *Journal of Verbal Learning and Behavior*.
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC et al (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer’s disease. *Neurology*.
- Moscovitch, M. (2004). Amnesia. In N. B. Smeisler, O. B. Baltes (Eds.), *The international encyclopedia of social and behavioral sciences (Vols. 1–26)*. Oxford: Pergamon/Elsevier Science.
- Murdock BB (1961). The retention of individual items. *Journal of Experimental Psychology*.
- Murdock BB (1962). The serial position effect in free recall. *Journal of Experimental Psychology*.
- Nel A, Xia T, Madler L, Li N (2006) Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*.
- Nelson A, Fogel BS, Faust D (1986). Bedside cognitive screening instruments: a critical assessment. *J Nerv Ment Dis*.
- Nelson AP, O’Connor MG (2008). Mild cognitive impairment: a neuropsychological perspective. *CNS Spectr. Review*.
- Nieuwenhuis-Mark RE (2010). The death knoll for the MMSE: has it outlived its purpose? *J Geriatr Psychiatry Neurol*.
- Nutter-Upham KE, Saykin AJ, Rabin LA, Roth RM, Wishart HA, Pare N, Flashman LA (2008). Verbal Fluency Performance in Amnesic MCI and Older Adults with Cognitive Complaints. *Arch Clin Neuropsychol*.
- O’Donnell JP, McGregor LA, Dabrowski JJ, Oestreicher JM & Romero JJ (1994). Construct validity of neuropsychological tests of conceptual and attentional abilities. *Journal of Clinical Psychology*.
- Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, Cox C (2004). Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol*.
- Paivio, A (1986). *Mental representations: a dual coding approach*. Oxford. England: Oxford University Press.
- Palmqvist Sebastian, Hansson Oskar, Minthon Lennart, Londos Elisabet (2008). The Usefulness of Cube Copying for Evaluating Treatment of Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*.
- Partington JE, Leiter RG. (1949). Partington’s Pathway Test. *The Psychological Service Center Bulletin*.
- Pennanen C, Testa C, Laakso MP, Hallikainen M et al (2005). A voxel based morphometry study on mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Perri R, Serra L, Carlesimo GA, Caltagirone C (2007). Amnesic mild cognitive impairment: difference of memory profile in subjects who converted or did not convert to Alzheimer’s disease. *Neuropsychology*.

Peters A, Veronesi B, Calderón-Garcidueñas L, Gehr P, Chen LC, Geiser M, Reed W, Rothen-Rutishauser B, Schürch S, Schulz H (2006). Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles a critical update. *Particle and Fibre Toxicology*. BioMed Central Ltd.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*.

Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST (2001a). Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*.

Petersen RC, Doody R, Kurz A et al. (2001b). Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*.

Petersen RC (2003). Conceptual overview. In: Petersen RC, ed. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. New York: Oxford University Press.

Petersen RC (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*.

Petersen RC, Morris J (2005) Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*.

Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW (2006). Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*.

Pineda DA, Merchan V (2003). Executive function in young Colombian adults. *International Journal of Neuroscience*.

Pope CA 3rd, Dockery DW (2006). Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *Journal of the Air and Waste Management Association*.

Pope CA 3rd (2007). Mortality effects of longer term exposures to fine particulate air pollution: review of recent epidemiological evidence. *Inhal Toxicol. Review*.

Posner MI, Petersen SE (1990). The attention system of the human brain. Department of Psychology, University of Oregon, Eugene 97403. *Annu Rev Neurosci*.

Postle BR (2006). Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neuroscience*.

Power MC, Weisskopf MG, Alexeeff SE, Coull BA, Spiro A 3rd, Schwartz J (2011). Traffic-related air pollution and cognitive function in a cohort of older men. *Environ Health Perspect*.

Pritzel M (2003). *Gehirn und Verhalten*. Spektrum Akademischer Verlag.

Rabin LA, Barr WB, Burton LA (2005). Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA division 40 members. *Archives of Clinical Neuropsychology*.

Ranft U, Schikowski T, Sugiri D, Krutmann J, Krämer U (2009). Long-term exposure to traffic-related particulate matter impairs cognitive function in the elderly. *Environ Res*.

Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*.

Reitan RM, Wolfson D (1995). Category Test and Trail Making Test as measures of frontal lobe functions. *Clinical Neuropsychologist*.

Reitan RM, Wolfson D (2004). Trail Making Test as an initial screening procedure for neuropsychological impairment in older children. *Archives of Clinical Neuropsychology*.

- Riva D, Nichelli F, Devoti M (2000). Developmental aspects of verbal fluency and confrontation naming in children. *Brain and Language*.
- Robbins TW (2003). Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. In: Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (Hrsg). *The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions* (117-130). Oxford: Oxford University Press.
- Roncato S, Sartori G, Masterson J, Rumiati R (1987). Constructional apraxia: An information processing analysis. *Cognitive Neuropsychology*.
- Rosenbaum RS, Ziegler M, Winocur G, Grady CL and Moscovitch M (2004). "I have often walked down this street before": fMRI studies on the hippocampus and other structures during mental navigation of an old environment. *Hippocampus*.
- Rouleau I, Imbault H, Laframboise M, Bedard MA (2001). Patterns of intrusions in verbal recall: Comparison of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and frontal lobe dementia. *Brain and Cognition*.
- Royan, J, Tombaugh TN, Rees L & Francis M (2004). The Adjusting-Paced Serial Addition Test (Adjusting-PSAT): Thresholds for speed of information processing as a function of stimulus modality and problem complexity. *Archives of Clinical Neuropsychology*.
- Ruggiero G, Sergi I, Iachini S (2008). Gender differences in remembering and inferring spatial distances. *Memory*.
- Salmon DP, Thomas RG, Pay MM, Booth A, Hofstetter CR, Thal LJ, Katzman R (2002). Alzheimer's disease can be diagnosed in very mildly impaired individuals. *Neurology*.
- Salthouse TA, Fristoe N, Rhee SH (1996). How localized are age-related effects on neuropsychological measures? *Neuropsychology*.
- Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G, Dulberg C, Fried LP, Carlson MC et al. (2004). Preclinical Alzheimer disease: Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology*.
- Schacter DL & Tulving E. (1994). *Memory systems*. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann HE, Krämer U (2005). Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respiratory Research*.
- Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann HE et al. (2007). Does respiratory health contribute to the effects of long-term air pollution exposure on cardiovascular mortality? *Respiratory Research*.
- Schoenberg MR, Dawson KA, Duff K, Patton D, Scott JG, Adams RL (2006). Test performance and classification statistics for the Rey Auditory Verbal Learning Test in selected clinical samples. *Archives of Clinical Neuropsychology*.
- Schreiber AY, Ackl N, Sonntag A, Zihl J (2005) Charakterisierung kognitiver Einbußen von Patienten mit „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) in der CERAD-Screeningbatterie. *Z Neuropsychol*.
- Schrijnemaekers AMC, de Jager CA, Hogervorst E, Budge MM (2006). Cases with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease fail to benefit from repeated exposure to episodic memory tests as compared with controls, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.
- Schwamm LH, van Dyke C, Kiernan RJ, Merrin EL, Mueller J (1987). The Neurobehavioral Cognitive Status Examination: comparison with the Cognitive Capacity Examination and the Mini-Mental State Examination in a neurosurgical population. *Ann Intern Med*.
- Shallice T (1988). *From neuropsychology to mental structure*. New York: Cambridge University Press.

- Sheldon SA, Moscovitch M (2010). Recollective performance advantages for implicit memory tasks. *Memory*.
- Sherman AM, Massman PJ (1999). Prevalence and correlates of category versus letter fluency discrepancies in Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*.
- Schneider W and Shiffrin RM (1977). Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological Review*.
- Small BJ, Mobly JL, Laukka EJ, Jones S, Bäckman L (2003). Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*.
- Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Grigoletto F, Maggi S, Del Parigi A, Reiman EM, Caselli RJ, Scafato E, Farchi G, Capurso A (2004). Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*.
- Spaan PEJ, Raaijmakers JGW & Jonker C (2003). Alzheimer's disease versus normal ageing: A review of the efficiency of clinical and experimental memory measures. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.
- Sperling G (1960). The information available in brief visual presentations. *Psychological Monographs*.
- Squire LR & Alvarez P (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*.
- Starr JM, Loeffler B, Abousleiman Y et al. (2005). Episodic and semantic memory tasks activate different brain regions in Alzheimer disease. *Neurology*.
- Strauss E, Sherman EMS, Spreen O (2006). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. Oxford University Press.
- Stroop J Ridley (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. George Peabody College. First published in *Journal of Experimental Psychology*.
- Sturm W, Zimmermann P (2000). Aufmerksamkeitsstörungen. In W. Sturm, M. Herrmann & C.-W. Wallesch (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie* (S. 345-365). Lisse, NL: Swets & Zeitlinger Publishers.
- Suglia SF, Gryparis A, Wright RO, Schwartz J, Wright RJ (2008). Association of black carbon with cognition among children in a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol*.
- Szatmáry B, Izhikevich EM (2010). Spike-timing theory of working memory. *PLoS Comput Biol*.
- Taupin P (2007). *Hippocampus: Neurotransmission and Plasticity in the Nervous System*. Nova Science Publishers, Inc.
- Taylor, EM (1959). *The appraisal of children with cerebral deficits*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press.
- Testa JA, Ivnik RJ, Boeve B, Pedersen RC, Pankratz VS, Knopman D, Tangalos E, Smith GE (2004). Confrontation naming does not add incremental diagnostic utility in MCI and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*.
- Thompson JC, Stopford CL, Snowden JS, and Neary D (2005). Qualitative neuropsychological performance characteristics in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*.
- Thurstone LL (1938). *Primary Mental Abilities*. Chicago: University of Chicago Press.
- Tierney MC, Yao C, Kiss A, McDowell I (2005) Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*.

- Tombaugh TN, McIntyre NJ (1992). The Mini-Mental State Examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*.
- Tombaugh TN, Kozak J, Rees L (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of Clinical Neuropsychology*.
- Tombaugh TN, Hubley A (1997). The 60-item Boston Naming Test: Norms for cognitively intact adults aged 25 to 88 years. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.
- Tombaugh TN (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*.
- Tractenberg RE, Fillenbaum G, Aisen PS, Liebke DE, Yumoto F, Kuchibhatla MN (2010). What the CERAD Battery Can Tell Us about Executive Function as a Higher-Order Cognitive Faculty. *Curr Gerontol Geriatr Res*.
- Trojano L, Angelini R, Gallo P, Grossi D (1997). An "ecological" constructional test. *Percept Mot Skills*.
- Trojano L, Conson M (2008). Visuospatial and visuoconstructive deficits. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 88 (3rd series). Neuropsychology Laboratory, Department of Psychology, Second University of Naples, Caserta, Italy.
- Troyer AK, Moscovitch M & Winocur G (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: Evidence from younger and healthy adults. *Neuropsychology*.
- Tulving E (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization and memory*. New York: Academic Press.
- Tulving E, Schacter DL (1990). Priming and human memory systems. *Science*.
- Vecchi T, Bottini G (2006). *Imagery and spatial cognition: methods, models, and cognitive assessment*. Publisher: John Benjamins Pub Co.
- Wallesch CW, Förstl H (2005). *Demenzen*. Stuttgart. Thieme Verlag.
- Wellenius GA, Burger MR, Coull BA, Schwartz J, Suh HH, Koutrakis P, Schlaug G, Gold DR, Mittleman MA (2012). Ambient air pollution and the risk of acute ischemic stroke. *Arch Intern Med*.
- Weuve J, Puett RC, Schwartz J, Yanosky JD, Laden F, Grodstein F (2012). Exposure to particulate air pollution and cognitive decline in older women. *Arch Intern Med*.
- Williams BW, Mack W, Henderson VW (1989). Boston naming test in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al (2004). Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus. *J Intern Med*.
- Woodard JL, Dunlosky J, Salthouse TA (1999). Task decomposition analysis of intertrial free recall performance on the Rey Auditory Verbal Learning Test in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.
- Woodard JL, Dorsett ESW, Cooper JG, Hermann BP, Sager MA (2005). Development of a brief cognitive screen for mild cognitive impairment and neurocognitive disorder. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*.
- Woodruff GR, Mendoza JE, Dickson AL, Blanchard E, Christenberry LB (1995). The effects of configural differences on the Trail Making Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*.
- Yovel G, Paller KA (2004). The neural basis of the butcher-on-the-bus phenomenon: when a face seems familiar but is not remembered. *Neuroimage*.

6 Zusammenfassung

Diese Arbeit basiert auf einer bereits abgeschlossenen und in Teilen schon publizierten epidemiologischen Studie. Im Speziellen basiert diese Arbeit auf der Publikation von Prof. Ulrich Ranft et al. (2009) im Rahmen der SALIA (Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging)-Kohortenstudie. Hier wurde gezeigt, dass eine chronische Feinstaubexposition durch den Strassenverkehr die Entwicklung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (engl.: mild cognitive impairment (MCI)) begünstigen kann, die mit einem erhöhten Risiko für eine Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) assoziiert ist (Ranft et al. 2009). Dabei blieb die Frage offen, welche kognitiven Domänen einschränkend betroffen sind. Kognitive Funktionseinschränkungen wurden mittels der standardisierten Testbatterie CERAD-NP (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychological Battery)-Plus erfasst, jedoch nicht spezifiziert. Da kein Goldstandard für die Zuordnung bestimmter Testverfahren zu kognitiven Domänen existiert, wurde in der vorliegenden Arbeit mittels einer extensiven Literaturrecherche zunächst erörtert, welche kognitiven Prozesse bei den CERAD-NP-Plus Einzeltests beteiligt sein können, bevor eine intuitive Wichtung und Zusammenfassung dieser erfolgte. Vier kognitive Domänen wurden in Bezug auf die CERAD-NP-Plus Einzeltests abgegrenzt: semantisches Gedächtnis, episodisches Gedächtnis, visuokonstruktive Fähigkeiten sowie Aufmerksamkeit/exekutive Funktionen als gemeinsame vierte Domäne. Mittels der linearen multivariaten Regressionsanalyse nach Ranft (2009) wurden dann signifikante Assoziationen zwischen der Feinstaubexposition und zwei kognitiven Domänen offengelegt. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen erstmals, dass Defizite des episodischen Gedächtnisses sowie der visuokonstruktiven Fähigkeiten mit einer chronischen Feinstaubexposition assoziiert sind.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum Vor- und Nachname

Unterschrift