

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. H.-W. Müller

**Einfluss von Ausdauertraining auf die zerebrale Repräsentation
von Gedächtnisvorgängen im Alter
Eine PET-Aktivierungsstudie**

Dissertation

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

vorgelegt von
Laure Muller
2006

Als Inauguraldissertation

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. H.-W. Müller

Korreferent: Prof. Dr.-Ing. H. Herzog

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1. <u>Gedächtnismodelle</u>	5
1.1.1. Episodisches Gedächtnis	5
1.1.2. Arbeitsgedächtnis	6
1.2. <u>Einfluss des Alters auf das Gedächtnis</u>	6
1.2.1. Episodisches Gedächtnis	7
1.2.2. Arbeitsgedächtnis	7
1.3. <u>Einfluss von Sport auf Gedächtnisprozesse</u>	8
1.4. <u>Identifizierung von Hirnregionen, die an den Gedächtnisprozessen beteiligt sind</u>	9
1.4.1. Das Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	9
1.4.2. Darstellung von Hirnaktivität mittels PET-Technik	10
1.4.3. Prinzip der Aktivierungsstudien	10
1.4.4. Episodisches Gedächtnis	11
1.4.5. Arbeitsgedächtnis	12
1.4.6. Einfluss des Alters auf die Repräsentation von Gedächtnisprozessen	12
1.5. <u>Ziel der Studie und Fragestellung</u>	13
 2 Methodik und Datenanalyse	 14
2.1. <u>Probanden</u>	14
2.2. <u>Gedächtnis-Paradigmen</u>	15
2.2.1. Episodisches Gedächtnis	15
2.2.2. Arbeitsgedächtnis	15
2.2.3. Stimuluspräsentation	16
2.3. <u>Messverfahren</u>	16
2.3.1. Magnetresonanztomographie (MRT)	16
2.3.2. Positronen-Emissions-Tomographie	17
2.4. <u>Messprotokoll</u>	17
2.5. <u>Datenauswertung</u>	18
2.5.1. Bildbearbeitung	19
2.5.1.1. Korrektur der Bewegungsartefakte	19

2.5.1.2. Koregistrierung MRT-PET	19
2.5.1.3. Stereotaktische Transformation	20
2.5.1.4. Glättung	20
2.5.2. Statistische Auswertung	21
2.5.2.1. Darstellung von Aufgabe-spezifischen Gehirnaktivitäten (Subtraktionsanalyse)	22
2.5.2.2. Darstellung von gemeinsam aktivierten Hirnarealen in den Probandengruppen (Konjunktionsanalyse)	24
2.5.2.3. Darstellung von signifikanten Aktivitätstunterschieden zwischen den Probandengruppen (kognitive Subtraktion)	24
3 Ergebnisse	26
3.1. <u>Gedächtnisleistung</u>	26
3.1.1. Episodisches Gedächtnis	26
3.1.2. Arbeitsgedächtnis	26
3.2. <u>Episodisches Gedächtnis</u>	27
3.2.1. Lernen der Wortpaare	27
3.2.1.1. Subtraktionsanalyse	27
3.2.1.2. Konjunktionsanalyse	29
3.2.2. Abfragen der Wortpaare	30
3.2.2.1. Subtraktionsanalyse	30
3.2.2.2. Konjunktionsanalyse	33
3.3. <u>Arbeitsgedächtnis</u>	34
3.3.1. Sportlich untrainierte Probanden	34
3.3.1.1. „1-zurück“-Aufgabe	36
3.3.1.2. „2-zurück“-Aufgabe	36
3.3.1.3. „3-zurück“-Aufgabe	36
3.3.2. Sportlich trainierte Probanden	36
3.3.2.1. „1-zurück“-Aufgabe	36
3.3.2.2. „2-zurück“-Aufgabe	36
3.3.2.3. „3-zurück“-Aufgabe	37
3.3.3. Konjunktionsanalyse	39

3.4.	<u>Subtraktionsanalyse zwischen sportlich trainierten und untrainierten Probanden</u>	41
4	Diskussion	42
4.1.	<u>Episodisches Gedächtnis</u>	42
4.1.1.	Präfrontaler Kortex (Brodmann Areale 9/46 und 10/47)	43
4.1.1.1.	Präfrontaler Kortex und Lernen	44
4.1.1.2.	Präfrontaler Kortex und Abfrage	45
4.1.1.3.	Einfluss des Alters auf die Aktivierung im präfrontalen Kortex	47
4.1.1.4.	Einfluss des sportlichen Ausdauertrainings auf die Aktivierung des präfrontalen Kortex	49
4.1.2.	Parietaler Kortex	51
4.1.2.1.	Inferiorer parietaler Kortex (Brodmann Areale 39 und 40)	51
4.1.2.2.	Mesialer parietaler Kortex (Brodmann Areal 7)	53
4.1.3.	Cingulärer Kortex	54
4.1.3.1.	Anterior cingulärer Kortex (Brodmann Areal 32)	54
4.1.3.2.	Posterior cingulärer Kortex (Brodmann Areal 23)	54
4.2.	<u>Arbeitsgedächtnis</u>	55
4.2.1.	Präfrontaler Kortex	56
4.2.1.1.	Brodmann Areale 9/46	56
4.2.1.2.	Brodmann Areale 10/47	58
4.2.1.3.	Brodmann Areale 6	58
4.2.2.	Parietaler Kortex	59
4.2.2.1.	Inferiorer parietaler Kortex (Brodmann Areale 39 und 40)	59
4.2.2.2.	Mesialer parietaler Kortex (Brodmann Areale 7)	60
4.2.3.	Anteriorer cingulärer Kortex (Brodmann Areale 32)	61
5	Zusammenfassung	62
6	Literaturverzeichnis	63
7	Lebenslauf	74

1 Einleitung

1.1. Gedächtnismodelle

Das Gedächtnis kann als die Fähigkeit beschrieben werden, Informationen aufzunehmen, zu speichern und wieder abzurufen. Schon früh wurde in der Gedächtnisforschung die Idee, das Gedächtnis als eine Einheit zu betrachten, verworfen und verschiedene Subsysteme eingeführt. Bereits Ende des 19. Jahrhunderts unterschied William James [80] (nach Kintsch [86]), zwischen einem primären und einem sekundären Gedächtnis. Im Laufe der Zeit wurden weitere Gedächtnismodelle entwickelt [9, 140, 149, 157], die auf tierexperimentellen Studien, Untersuchungen an Patienten mit Hirnläsionen und neuropsychologische Testungen von Gesunden basieren. In den aktuell anerkannten Gedächtnismodellen erfolgt eine Charakterisierung von Gedächtnisprozessen entweder nach inhaltlichen (z.B. episodisches oder semantisches Gedächtnis) oder nach zeitlichen Kriterien (Kurz- und Langzeitgedächtnis).

1.1.1. Episodisches Gedächtnis

Eine allgemein anerkannte inhaltsbezogene Einteilung des Langzeitgedächtnisses unterscheidet deklarative und nicht-deklarative Formen des Gedächtnisses [140]. Das deklarative Gedächtnis, auch als explizit bezeichnet, setzt sich zusammen aus dem episodischen Gedächtnis (individuumsspezifisch, zeitlich und örtlich bezogene Fakten) und dem semantischen Gedächtnis (allgemeine Kenntnisse, generelle Zusammenhänge). Das nicht-deklarative oder implizite Gedächtnis basiert auf der Wirkung des Trainings von Verhaltensmustern auf das Verhalten, unabhängig von einer bewussten Komponente. In diese Kategorie fallen das prozedurale Gedächtnis und das Priming. Diese Unterscheidung von episodischem und semantischem Gedächtnis wurde erstmals von Tulving [146] eingeführt.

Tulving definiert das episodische Gedächtnis als Speicher für spezifische Informationen über Zeit und Raum in Bezug zu persönlichen Erlebnissen eines Individuums [146, 148]. Drei Abschnitte werden in diesem Prozess unterschieden: 1. das Lernen von neuen Informationen (engl. „encoding“), 2. die dauerhafte Speicherung dieser Information (engl. „storage“) und 3. die bewusste

Wiedererinnerung der Information (engl. „retrieval“) [147]. Das semantische Gedächtnis umfasst dagegen generell erlebnis-unabhängiges Allgemeinwissen.

1.1.2. Arbeitsgedächtnis

Bei der Einteilung des Gedächtnisses nach zeitlichen Kriterien wird das deklarative und nicht-deklarative Gedächtnis dem Langzeitgedächtnis zugewiesen. Demgegenüber stehen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis. Entscheidend für die Unterscheidung beider Gedächtnisformen ist die Zeitspanne, während der sich Gedächtnisinhalte abrufen lassen. Während das Langzeitgedächtnis Informationen über Jahre und Jahrzehnte hält, bleiben Informationen im Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis nur für Sekunden bis Minuten abrufbar [72].

Das Arbeitsgedächtnis kann als eine Sonderform des Kurzzeitgedächtnisses betrachtet werden. Es handelt sich um ein in seiner Kapazität begrenztes Speichersystem, das nicht nur für die kurzzeitige Speicherung von Informationen zuständig ist, sondern das gleichzeitig die qualitative Verarbeitung und Manipulation der gespeicherten Informationen erlaubt. Baddeley entwickelte dazu ein theoretisches Modell, das bis heute die Entwicklung von Studien über Arbeitsgedächtnis beeinflusst [7, 9]. Dieses Modell unterscheidet drei Komponenten, die in den Arbeitsgedächtnisprozessen involviert sind: 1. eine phonologische Schleife („articulatory loop“), die verbale Informationen speichert, 2. eine visuell-räumliche Schleife („visuospatial sketch pad“), die visuelle Informationen speichert, und 3. ein zentrales Steuerungssystem („attentional controller and central executive“), das den Zufluss von Informationen zu den beiden anderen Anteilen reguliert und koordiniert. Die phonologische Schleife wird weiterhin in einen passiven Speicherungsprozess und einen aktiven Wiederholungsprozess unterteilt.

1.2. Einfluss des Alters auf das Gedächtnis

Die Abnahme der körperlichen und kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter konnte in zahlreiche Studien belegt werden [37, 154]. Die Beeinträchtigung von kognitiven Leistungen scheint dabei im Zusammenhang mit den beobachteten anatomischen und physiologischen Veränderungen des alternden Gehirns zu stehen. Solche

Veränderungen sind die Atrophie von grauer und weißer Substanz, die Degeneration von Synapsen, die Reduktion des zerebralen Blutflusses und neurochemische Alterationen [18, 119].

Die altersbedingten kognitiven Defizite zeigen dabei zum einen interindividuelle Schwankungen, zum anderen unterschiedliche Ausprägungen in Abhängigkeit von dem untersuchten kognitiven Prozess.

1.2.1. Episodisches Gedächtnis

Bei der Bewältigung von episodischen Gedächtnisaufgaben haben ältere Probanden größere Probleme als junge Probanden [37, 134]. Es konnte gezeigt werden, dass ältere Menschen Schwierigkeiten haben, neue Informationen spontan zu organisieren und strukturieren [35]. Ein typisches Paradigma zur Testung episodischer Gedächtnisleistungen ist das Lernen gepaarter Wortassoziationen. Hier sind ältere Menschen v. a. dann benachteiligt, wenn sinnlose oder ungewohnte Verknüpfungen gelernt werden sollen [78, 96, 128]. Neben der Enkodierungsschwäche werden aber auch Probleme beim Abrufen der Information aus dem Langzeitspeicher für die schlechtere Gedächtnisleistung älterer Menschen verantwortlich gemacht [34, 116, 127]. Dies scheint durch die mangelnde Strukturierung des Materials bei der Enkodierung bedingt zu sein [4].

1.2.2. Arbeitsgedächtnis

Bisher ergibt sich kein einheitliches Bild, inwieweit das Arbeitsgedächtnis durch Altersprozesse beeinträchtigt wird. So gibt es eine Studie, die nur sehr geringe Leistungsunterschiede zwischen jungen und alten Probanden während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe, die allein die kurzzeitige Speicherung von Informationen erfordert, wie die Wiedererkennung von Zahlen, findet [67]. Andere Autoren beobachten bei älteren Probanden aber eine Beeinträchtigung der Speicherkapazität während der Bewältigung von Arbeitsgedächtnisaufgaben [49, 51, 160]. Dabei kommen altersbedingte Defizite v. a. dann deutlich zum Vorschein, wenn bei der Arbeitsgedächtnisaufgabe die Informationen parallel zu der Speicherung weiterverarbeitet werden müssen, also wenn zusätzliche Manipulationen gefragt sind

[15]. Diese Unterschiede könnten auf eine mangelnde Fähigkeit, irrelevante Information während des Speicherungsprozesses zu unterdrücken [69], zurückgeführt werden. Eine andere Hypothese ist, dass Speicher- und Verarbeitungskomponenten um einen begrenzten Pool von Mitteln konkurrieren und dass die Abnahme der Gedächtnisleistung älterer Personen möglicherweise davon abhängt, wie stark die einzelnen Komponenten bei einer Aufgabe involviert sind [50, 160].

1.3. Einfluss von Sport auf Gedächtnisprozesse

Wie bereits erwähnt, zeigen Untersuchungen kognitiver Prozesse bei älteren Probanden ausgeprägte interindividuelle Schwankungen [12, 30]. Das bedeutet, dass bei einem Teil der älteren Probanden aufgrund noch nicht genau bekannter Mechanismen eine gute kognitive Leistungsfähigkeit erhalten bleibt. Es wurden nun die Parameter intensiv untersucht, die möglicherweise einen positiven Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben könnten. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass körperliches Training einen gesundheitsfördernden Einfluss besitzt [30, 123]. In experimentellen Studien wurde gezeigt, dass körperliches Training bei älteren Probanden zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Funktion [38] und Verminderung des Herzinfarktrisikos [82] führt. Es ist denkbar, dass dieser Gewinn an kardiovaskulärer Leistungsfähigkeit auch kognitive Leistungen durch Kompensierung von altersbedingten Beeinträchtigungen positiv beeinflussen kann [30].

Neuere Untersuchungen über den Einfluss der körperlichen Leistungsfähigkeit auf Gedächtnisprozesse zeigen unterschiedliche Ergebnisse. In einer aktuellen Studie konnte Fabre [43] zeigen, dass ältere Probanden nach zwei Monaten individuell angepasstem aeroben Training bei verschiedenen kognitiven Tests, unter anderem auch Gedächtnisaufgaben, bessere Ergebnisse als die Vergleichsgruppe erzielten. Der positive Einfluss von körperlichem Training auf das Arbeitsgedächtnis wurde von weiteren Arbeitsgruppen hervorgehoben [30, 71], während andere Studien keine signifikanten Verbesserungen nachweisen konnten [13, 143]. Als Gründe für die diskrepanten Ergebnisse wurden die unterschiedliche Dauer der Trainingsphase und

die Wahl von unterschiedlichen Parametern als Maß für das körperliche Training diskutiert [43].

1.4. Identifizierung von Hirnregionen, die an den Gedächtnisprozessen beteiligt sind

Die Einführung der funktionellen Bildgebung hat in den letzten 15 Jahren zu einem erweiterten Verständnis der Gehirnfunktionen beigetragen. Zu den funktionellen bildgebenden Verfahren gehören Techniken wie die PET (Positronen-Emissions-Tomographie), SPECT (Einzel-Photon-Emission-Computer-Tomographie) und fMRT (funktionelle Kernspintomographie), die eine nicht-invasive Untersuchung biologischer Prozesse im Gehirn ermöglichen. Mit ihrer Hilfe wurden zahlreiche neue Erkenntnisse über die neuronale Aktivität im Gehirn sowohl während sensorischer, motorischer, als auch kognitiver Prozesse gewonnen.

1.4.1. Das Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist es möglich, physiologische Funktionen und biochemische Prozesse in ihrer zeitlichen Abfolge und räumlichen Verteilung im lebenden Organismus darzustellen. Dazu werden stoffwechselrelevante Moleküle, die mit Positronenstrahlern markiert wurden, injiziert. Beim Zerfall dieser Positronenstrahler entstehen Positronen.

Die elektrisch positiv geladenen Positronen werden durch umgebende Elektronen der Materie sehr schnell abgebremst und durch Vereinigung mit einem Elektron „vernichtet“. Dabei wandeln sich die Massen der beiden Teilchen in elektromagnetische Strahlung um. Diese Vernichtungsstrahlung besteht aus zwei Photonen mit einer Energie von jeweils 511 keV, die unter einem Winkel von 180° auseinanderfliegen. Diese Photonen werden dann außerhalb des Körpers mittels Szintillationsdetektoren mit Bismutgermanat-Kristallen (BiGeO-Detektoren) registriert.

1.4.2. Darstellung von Hirnaktivität mittels PET-Technik

Zur Messung des regionalen zerebralen Blutflusses (kurz: rCBF) werden die PET Tracer ^{15}O -Butanol oder H_2^{15}O verwendet. ^{15}O -Butanol kann frei durch die Blut-Hirn-Schranke treten und zeigt eine fast vollständige Extraktion bei der ersten Passage durch das Gehirn. Der rCBF ist eng mit der lokalen Glukoseutilisation und dem Sauerstoffbedarf korreliert. Dieser wiederum steigt mit Zunahme der neuronalen Aktivität in einer Hirnregion.

Damit ist der rCBF auch sehr eng und zeitnah mit der neuronalen - insbesondere der synaptischen - Aktivität gekoppelt. Eine Änderung des rCBF als indirektes Zeichen für neuronale Aktivität ist die Basis für die funktionelle Untersuchung des Gehirns und kann mit der PET gemessen werden.

1.4.3. Prinzip der Aktivierungsstudien

Aktivierungsstudien beruhen auf statistischen Vergleichen des rCBF während definierten experimentellen Zuständen des Gehirns. Sie ermöglichen die bildliche Darstellung der physiologischen Gehirnfunktionen während motorischer, sensorischer und, wie in der vorliegenden Arbeit, kognitiver Verarbeitung. Während die Rahmenbedingungen der experimentellen Anordnung gleich bleiben, werden spezifische Veränderungen in der Aufgabe, die Gegenstand der wissenschaftlichen Fragestellung ist, auf Veränderungen des rCBF hin untersucht. Das Design der Aufgabe (Paradigma) während der PET-Aufnahme ist somit von größter Bedeutung. Das spezifische Signal (rCBF-Änderung) soll entsprechend maximiert und unspezifische Hirnaktivität soll minimiert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden mit Hilfe von ^{15}O -Butanol-PET die normalen Hirnfunktionen während der Durchführung von Gedächtnisaufgaben dargestellt. Untersucht wurden die regionalen Unterschiede der Gehirnaktivität, die während der Durchführung einer Gedächtnisaufgabe auftraten, verglichen mit der Gehirnaktivität während einer definierten Referenzbedingung. Der rCBF wurde während den

unterschiedlichen experimentellen Zuständen des Gehirns (Referenzbedingung und spezifischer Aktivierungsbedingung) registriert und lokalisiert.

Die Referenzbedingung sollte beim Festlegen des Messprotokolls sorgfältig ausgesucht werden. Er sollte möglichst viele Ähnlichkeiten mit dem Aktivierungszustand besitzen (gleiche experimentelle Rahmenbedingungen, ähnliches Aktivitätsniveau), nur der untersuchte kognitive Vorgang (hier: die Gedächtnisaufgabe) sollte nicht identisch sein.

Durch Subtraktion des während der Referenzmessung erfassten Blutflussbildes von dem Blutflussbild während der Aktivierung lassen sich die Hirnregionen ermitteln, in denen eine Zunahme des rCBF zwischen beiden Aufnahmen auftritt. Diese entsprechen dann den Hirnregionen, die spezifisch bei der Ausführung der kognitiven Aufgabe involviert sind.

1.4.4. Episodisches Gedächtnis

Das episodische Gedächtnis war einer der ersten Gedächtnisprozesse, die mittels funktioneller Bildgebung untersucht wurde [27]. Bei jungen gesunden Probanden wurden mit der PET-Technik sowohl aktive Hirnregionen während des „Lernens“ als auch des „Wiedererinnerns“ identifiziert. Das Lernen führt zu einer Aktivitätszunahme im präfrontalen Kortex, im cingulären Kortex und im inferioren parietalen Kortex. Während des Wiedererinnerns werden Aktivierungen im präfrontalen Kortex, im cingulären Kortex, im inferioren und medialen (Präcuneus) parietalen Kortex gefunden [26, 129, 150].

Innerhalb des präfrontalen Kortex werden für verschiedene Regionen material-spezifische Aufgaben diskutiert. Zum einen wurden Lateralisierungseffekte durch Verwendung unterschiedlicher Stimulusmaterials beobachtet. Während episodischer Gedächtnisaufgaben führen verbale Stimuli eher zu Aktivierungen des linken präfrontalen Kortex, die Präsentation von nicht-verbalem Material, z.B. Bilder oder auditorische Stimuli, aktiviert dagegen eher den rechten präfrontalen Kortex [85, 87].

Ebenso wurden prozess-spezifische Aktivierungen für verschiedene präfrontale Regionen diskutiert. Areale im ventrolateralen, dorsolateralen und anterioren präfrontalen Kortex sind in unterschiedlichem Ausmaß bei der Auffrischung oder Bearbeitung von Informationen und bei der generellen Prozessteuerung involviert [45]. Für den parietalen Kortex wird eine Rolle als „Speichersystem“ für das episodische Gedächtnis diskutiert [3].

1.4.5. Arbeitsgedächtnis

Arbeitsgedächtnisprozesse werden typischerweise begleitet von einer Aktivitätszunahme im präfrontalen Kortex, im cingulären Kortex, im medialen und inferioren parietalen Kortex [6, 138].

Die drei Hauptkomponenten des verbalen Arbeitsgedächtnisses, die im theoretischen Modell von Baddeley [9] beschrieben werden, konnten einzelnen Hirnregionen zugeordnet werden. Dem zentralen Steuerungssystem entspricht ein Netzwerk von Regionen, die den dorsolateralen präfrontalen Kortex und posteriore Areale einschließen [33, 41]. Der aktive Wiederholungsprozess der phonologischen Schleife scheint im linken präfrontalen Kortex, inklusiv prämotorischem, supplementärem motorischem und Broca Areal, lokalisiert zu sein [6, 138]. Der passive Speicherungsprozess der phonologischen Schleife wurde im inferioren parietalen Kortex identifiziert [6, 111, 138]. Zusätzlich werden während Arbeitsgedächtnisaufgaben unspezifische Aufmerksamkeitszentren aktiviert. Diese Zentren werden unter anderem im medialen parietalen Kortex und im cingulären Kortex repräsentiert.

1.4.6. Einfluss des Alters auf die Repräsentation von Gedächtnisprozessen

In den bisherigen Studien, die die altersabhängigen Änderungen im funktionellen Netzwerk bei Gedächtnisprozessen untersuchten, konnte gezeigt werden, dass ältere Probanden für die Durchführung der gleichen Gedächtnisaufgaben zum Teil andere funktionelle Netzwerke als junge Probanden benutzen, indem sie zusätzliche Hirnareale rekrutieren [19, 20, 61]. Aktuelle neurowissenschaftliche Untersuchungen

legen nah, dass das Gehirn auf altersbedingte physiologische und anatomische Veränderungen mit einer Reorganisation seiner Funktionen antwortet [19]. Die Kompensationstheorie interpretiert diese Reorganisation als einen Versuch, altersbedingte Beeinträchtigungen zu kompensieren. Für die Dedifferenziationstheorie hingegen sind die beobachteten Unterschiede ein Zeichen für die Schwierigkeiten von älteren Probanden, spezialisierte Hirnareale zu rekrutieren.

1.5. Ziel der Studie und Fragestellung

Ziel der Studie war es, den möglichen Einfluss von langjährigem körperlichem Training auf die zerebrale Repräsentation von Gedächtnisprozessen unter Berücksichtigung von altersbedingten Veränderungen zu untersuchen.

Dazu werden zunächst bei einer Gruppe älterer Probanden die Gehirnregionen identifiziert, die an episodischen Gedächtnis- und Arbeitsgedächtnisaufgaben beteiligt sind und mit den aus der Literatur bekannten Aktivierungen bei jüngeren Probanden verglichen, um die altersbedingten Änderungen für diese Aufgaben herauszuarbeiten. Dann werden die Aktivierungen der älteren Probanden mit den Aktivierungen einer zweiten Gruppe gleich alter Probanden, die langjährig sportlich aktiv sind, verglichen. Es lassen sich zwei Hypothesen für eine bessere Gedächtnisleistung aufgrund von sportlicher Aktivität im Alter denken, die mit dieser Studie getestet werden:

1. Das Netzwerk, welches bei jüngeren Probanden während der Gedächtnisaufgabe aktiv ist, bleibt bei den sportlich aktiven Probanden erhalten.
2. Es finden sich auch bei den sportlich aktiven Probanden altersbedingte Änderungen, die aber ein effektiveres Netzwerk bilden, als das bei den untrainierten Probanden der Fall ist.

2 Methodik und Datenanalyse

2.1. Probanden

In dieser Studie wurden 25 männliche alte rechtshändige Probanden ohne neurologische oder psychiatrische Erkrankung untersucht. Für die Studie lag ein positives Votum der Ethik-Kommission vor und eine Genehmigung nach § 41 der Strahlenschutzverordnung. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zu der Studie.

Die Probanden wurden aufgrund ihrer sportlichen Aktivitäten über die letzten Jahre in zwei Gruppen, aufgeteilt. Das mittlere Alter in Gruppe 1 betrug 70 +/- 2 Jahre und in Gruppe 2 70 +/- 4 Jahre. Zwölf der Männer absolvierten Ausdauertraining über die letzten 20 Jahren (Gruppe 1) mit einem mittleren Lauftraining von 50 +/- 15 km pro Woche. Dreizehn Männer übten keinen Sport aus (Gruppe 2).

Bei jedem Probanden wurde eine ausführliche Anamnese zum Ausschluss psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen erhoben. Zusätzlich erfolgten eine orientierende körperliche und neurologische Untersuchung sowie Labortests, um sicherzustellen, dass bei keinem der Probanden pulmonale, kardiovaskuläre, hepatische, hämatologische, renale oder schilddrüsenpezifische Erkrankungen vorlagen. Ein Ausschlusskriterium war die Einnahme von zerebrovaskulär wirksamen Medikamenten. Pathologische zerebrale Veränderungen wurden in den anatomischen T1-gewichteten Kernspintomographien ausgeschlossen. Ein Proband mit einer unter einem niedrigdosierten Calciumantagonisten gut eingestellten arteriellen Hypertonus wurde in Gruppe 1 belassen, zwei Probanden mit grenzwertig erhöhten Blutdruckwerten ohne antihypertensive Medikation in Gruppe 2. Für alle Probanden war Deutsch die Muttersprache, und sie besaßen eine höhere Schulbildung.

Bei jedem Probanden wurde ein anatomisches MRT erstellt und im Anschluss eine PET mit mehreren Scans innerhalb einer Session durchgeführt.

2.2. Gedächtnis-Paradigmen

Die kognitiven Funktionen wurden mit einer deklarativen Gedächtnisaufgabe und einer Arbeitsgedächtnisaufgabe untersucht.

2.2.1. Episodisches Gedächtnis

Zur Untersuchung des episodischen Gedächtnisses wurde eine Wortpaarassoziations-Aufgabe verwendet. Die Aufgabe der Probanden war es, Wortpaare zu lernen und wiederzuerinnern. Die Worte wurden aus einer Liste mit 800 Substantiven ausgewählt [11], in der diese bezüglich ihrer Bildhaftigkeit, Konkretheit und Bedeutungshaltigkeit eingestuft wurden. Der Bildhaftigkeitsgehalt wurde dabei auf einer Skala zwischen 1 (abstrakt) und 7 (hoch bildhaft) bewertet. Für die Wortpaare wurden Worte mit Skalenwerten zwischen 5 und 7 benutzt. Alle Worte waren zweisilbig und vier bis sieben Buchstaben lang. Im Sprachgebrauch weisen sie eine mittlere Frequenz auf. Es wurden Paare aus Worten gebildet, die semantisch nicht verknüpft waren, sogenannte „harte“ Assoziationen (z.B. Gitter-Wolke).

Als Referenzbedingung für das Lernen der Wortpaare wurden Wortpaare aus zweisilbigen Einzelwörtern ohne Sinn gezeigt, die die Probanden leise lesen sollten, ohne sie zu lernen. Als Referenzbedingung für die Wortpaarabfrage, während der nur Einzelwörter präsentiert wurden, wurden entsprechend Einzelwörter ohne Sinn gezeigt, die die Probanden lesen sollten. Die Wörter der Referenzbedingungen waren zweisilbig, der deutschen Orthographie und Aussprache ähnlich, existierten aber nicht in der deutschen Sprache (sogenannte Logatome).

2.2.2. Arbeitsgedächtnis

Für die Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses wurden den Probanden kontinuierlich nacheinander Buchstaben präsentiert. Die Aufgabe der Probanden war, zu entscheiden, ob der gerade gezeigte Buchstabe mit einem bestimmten vorher in der Sequenz gezeigten Buchstaben identisch war oder nicht. Die Antwort erfolgte durch das Pressen zweier Druckknöpfe, die „ja“ und „nein“ repräsentierten.

Diese Aufgabe wurde 3 Mal wiederholt: beim ersten Durchgang („1-zurück“) sollte der Proband den gezeigten Buchstaben mit dem vorhergehenden vergleichen, beim zweiten Durchgang („2-zurück“) mit dem vor-vorhergehenden, beim dritten („3-zurück“) mit dem vor-vor-vorhergehenden. Als Referenzbedingung wurde den Probanden eine Aufeinanderfolge von 2 Buchstaben (x und y) gezeigt, während sie die Druckknöpfe abwechselnd drücken mussten.

2.2.3. Stimuluspräsentation

Das Stimulusmaterial wurde den Probanden visuell präsentiert, während sie in der PET-Kamera lagen. Buchstaben und Wörter wurden auf einem 17“ Computermonitor gezeigt, der in ca. 70 cm Abstand zu den Augen der Probanden an einem Gestell über der PET Kamera befestigt war. Die gewählte Schriftart war „Times New Roman“, mit einer Schriftgröße von 72 Punkten. Die Buchstaben waren weiß auf schwarzem Grund und zentriert. Bei den Wortpaaren wurden die Wörter untereinander angeordnet präsentiert, um Lateralisierungseffekte zu vermeiden.

Die Worte/Wortpaare wurden nacheinander präsentiert. Die Präsentationsdauer betrug 2 Sekunden pro Wort/Wortpaar mit einem Zwischenintervall von 0.5 Sekunden für die Untersuchung des episodischen Gedächtnisses. Während jeder Messung wurden 12 Wortpaare präsentiert, die Gesamtdauer der Präsentation betrug also 30 Sekunden.

Für die Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses wurde jeder Buchstabe 1.5 s mit einem Zwischenintervall von 0,5 s gezeigt. Während jeder Messung wurden 15 Buchstaben präsentiert, die Gesamtdauer der Präsentation betrug also ebenfalls 30 Sekunden.

2.3. **Messverfahren**

2.3.1. Magnetresonanztomographie (MRT)

Mit einem Siemens Vision 1.5T Ganzkörper-Kernspintomographen mit einer Standardkopfspule wurden von jedem Probanden hochauflösende morphologische

Aufnahmen des Gehirns akquiriert. Folgende Sequenzparameter wurden verwendet: TE=4.4ms, TR=11.4ms, $\theta=15^\circ$, Inversionszeit=300ms, Matrix=200x256, Schichtdicke=1.41/1.33mm und Gesichtsfeld=200mm.

2.3.2. Positronen-Emissions-Tomographie

Die Messungen des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) wurden mit einem CTI/Siemens ECAT EXACT HR+ Scanner durchgeführt. Zur Messung der Schwächungskorrektur wurden Transmissions-Scans mit 3 rotierenden $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ Linienquellen verwendet. Die dynamischen Emissionsscans wurden nach intravenöser Applikation eines Bolus von 555 MBq ^{15}O -Butanol mit Ankunft des Tracers im Gehirn gestartet. Die Datenrekonstruktion erfolgte unter Verwendung der gefilterten Rückprojektion. Die Auflösung der rekonstruierten Bilder betrug 9 mm Full width half maximum (FWHM). Die Aktivitätsbilder dienten zur Beurteilung des rCBF.

2.4. Messprotokoll

Vor der Positionierung der Probanden im PET-Scanner wurde zunächst zur Vorbereitung der episodischen Gedächtnisaufgabe eine Vortestung mit einem ersten Set von 12 Wortpaaren durchgeführt. Die Wortpaare wurden mehrfach präsentiert und abgefragt, um zu ermitteln, wie viele Darbietungen der Wortpaare in der Lernphase individuell benötigt wurden, um eine Leistung von mindestens 80% richtig erinnelter Wörterpaare bei der Abfrage zu erzielen.

Dann wurden die Probanden in den PET-Scanner gelegt und mittels eines Lasersystems im Messfeld positioniert. Die folgenden PET-Messungen wurden in Abständen von 10-15 Minuten durchgeführt. Bei jeder Messung wurde mit Bolusinjektion von ^{15}O -Butanol i.v. mit der kognitiven Aufgabe begonnen. Im 1. Teil der Messserie wurde das episodische Gedächtnis getestet, im 2. Teil das Arbeitsgedächtnis. Vor Teil 2 wurde dem Probanden eine Tastatur in die rechte Hand gegeben, mit der die Antworten für die n-zurück-Aufgaben registriert wurden.

Scan 1 (Referenz): Die Messungen wurden mit einer der beiden Referenzaufgaben für das episodische Gedächtnis begonnen. Die Probanden sollten die gezeigten Logatome bzw. Logatompaaare lautlos lesen und nicht lernen.

Scan 2 (Lernen): Die Probanden bekamen 12 neue Wortpaare präsentiert, die sie lautlos lesen und lernen mussten. Anschließend wurden dieselbe Wortpaare in randomisierter Reihenfolge in Abhängigkeit der individuell benötigten Zahl der Lernwiederholungen, die mit der Vortestung ermittelt wurde, 6- bis 13-mal präsentiert.

Scan 3 (Erinnerung): Während dieser Messung wurden jeweils die ersten Worte der Wortpaare nacheinander präsentiert und die Probanden mussten das präsentierte Wort lautlos lesen und das dazu korrespondierende Wort ebenfalls lautlos ergänzen. Eine Lernkontrolle erfolgte, indem nach der Messung die Worte nochmals präsentiert wurden und nun die Probanden aufgefordert wurden, die gelernten Worte laut zu ergänzen.

Scan 4 (Referenz): Die zweite Referenzaufgabe wurde präsentiert. Die Probanden sollten die gezeigten Logatome bzw. Logatompaaare lautlos lesen und nicht lernen.

Scan 5 („1-zurück“): Der Proband musste bei jedem präsentierten Buchstaben durch Druck auf die Tastatur entscheiden, ob dieser identisch war mit dem davor gezeigten oder nicht.

Scan 6 („2-zurück“): Der Proband musste bei jedem präsentierten Buchstaben durch Druck auf die Tastatur entscheiden, ob dieser identisch war mit dem vorletzten gezeigten oder nicht.

Scan 7 („3-zurück“): Der Proband musste bei jedem präsentierten Buchstaben durch Druck auf die Tastatur entscheiden, ob dieser identisch war mit dem vor-vorletzten gezeigten oder nicht.

Scan 8 (Referenzbedingung): Dem Probanden wurden abwechselnd die Buchstaben x und y gezeigt und erhielten die Anweisung gleichzeitig die Druckknöpfe abwechselnd zu drücken.

2.5. Datenauswertung

Alle Bildverarbeitungen und Datenanalysen wurden auf einem UNIX-Betriebssystem unter MATLAB (MATLAB der Firma Mathworks Inc., Natick, Massachusetts, USA) mit

der Statistischen Parametrischen Mapping Software (SPM2; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; <http://www.fil.ion.ncl.ac.uk/>) durchgeführt.

2.5.1 Bildbearbeitung

Die rekonstruierten ^{15}O -Butanol-Scans liefern Bilder von Radioaktivitätsverteilungen, welche die neuronale Aktivität von Gehirnregionen widerspiegeln. Vor einer statistischen Gruppenanalyse der Datensätze müssen diese nach einer Bewegungskorrektur in einen standardisierten stereotaktischen Raum transformiert werden.

2.5.1.1. Korrektur der Bewegungsartefakte

Für die statistische Auswertung müssen die verschiedenen PET-Scans eines Probanden unter den gleichen geometrischen Bedingungen (Kopfposition im Gerät) aufgenommen werden. Da dies in der Praxis aufgrund von minimalen Bewegungen des Probanden im Gerät nicht gewährleistet ist, wird eine dreidimensionale Korrektur der Bewegungsartefakte notwendig. Hierfür werden in SPM alle PET-Aufnahmen eines Probanden mit der ersten PET-Aufnahme der Reihe verglichen, im dreidimensionalen Raum aufeinander abgestimmt und anschließend neu berechnet. Moderate Lageveränderungen können so erkannt und ausgeglichen werden.

2.5.1.2. Koregistrierung MRT-PET

Jedes einzelne Schnittbild einer tomographischen Aufnahme besteht aus Bildpunkten gleicher Größe und Form, die in einer Ebene als orthogonale Punktmatrix dargestellt werden. Einen solchen Bildpunkt bezeichnet man auch als Pixel („picture element“). Gewöhnlich sind die Ebenen der Schnittbilder parallel und in konstanten Abständen angeordnet, so dass eine tomographische Bildserie als Serie von Pixel-Matrizen in einem orthogonalen, dreidimensionalen Koordinatensystem aufgefasst werden kann. In diesem Fall spricht man von einem Bildpunkt als Voxel („volume element“). Tomographische Aufnahmen des gleichen Gehirns mit verschiedenen bildgebenden Verfahren können so durch geeignete Drehung, Stauchung und Streckung der jeweiligen Koordinatensysteme aufeinander

abgebildet werden. Die anatomischen MRT-Bilder wurden so mittels SPM mit den bewegungskorrigierten PET Bildern koregistriert.

2.5.1.3. Stereotaktische Transformation

Die individuellen Gehirne müssen in einen standardisierten anatomischen Raum transferiert werden. Die Bilder werden durch Dehnung und Stauchung auf die Struktur eines Standard-Gehirns abgebildet.

Dazu wurde mittels SPM zunächst jeweils das anatomische koregistrierte MRT-Bild eines Probanden unter Verwendung eines MRT-Templates entlang der bicommissuralen Linie im stereotaktischen Standardraum nach Talairach und Tournoux [144] ausgerichtet. Die Voxel dieses stereotaktischen Standardraums hatten eine Ausdehnung von $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ in der x, y, z-Richtung. Bezugspunkt in diesem dreidimensionalen Koordinatensystem ist die vordere Kommissur mit den Koordinaten ($x = 0$; $y = 0$; $z = 0$). Die gleichen Rechenoperationen wurden bei den koregistrierten PET-Bildern durchgeführt. So erhält jeder Aktivitätsherd Koordinaten in diesem standardisierten dreidimensionalen Raum und kann mit Hilfe von Hirnatlanten anatomisch lokalisiert werden. Durch das Überführen in ein Standardhirn werden außerdem interindividuelle Unterschiede (Größe und Form des Gehirns, Ausdehnung von Gehirnregionen) ausgeglichen, so dass Vergleiche zwischen verschiedenen Probanden und Gruppenanalysen durchgeführt werden können. Damit wird gewährleistet, dass in den Probandengruppen Aktivierungen im Hirnareal auch topographisch als gleich erkannt werden.

2.5.1.4. Glättung

Zur Glättung jedes Bildes wurde ein Gauß-Filter (Halbwertsbreite 15 mm) verwendet, um noch bestehende individuelle Differenzen in der gyralen Anatomie zu minimieren. Damit konnten auch kleinere Aktivierungsherde, die in unterschiedlichen Probanden nicht exakt an derselben Stelle lagen, in der statistische Analyse als einander entsprechende Gebiete erkannt werden. Außerdem erhöht die Glättung die relevanten Blutflusssignale im Gegensatz zu nicht verwertbaren Zufallsaktivitäten (Rauschen), führt also zu einem besseren „Signal/Rausch-Verhältnis“.

2.5.2. Statistische Auswertung

Ziel der statistischen Auswertung war, die Hirnregionen zu identifizieren, in denen es zu signifikanten Blutflussänderungen während der Durchführung der Gedächtnisaufgaben kommt.

Der globale Blutfluss ist bei verschiedenen Probanden und beim gleichen Probanden unter verschiedenen Bedingungen unterschiedlich und kann die Bestimmung der Blutflussänderung infolge der kognitiven Stimulation verfälschen. Um in einer Gruppenanalyse die Hirnregionen identifizieren zu können, in denen bei allen Probanden signifikante Blutflussänderungen während der Durchführung der Gedächtnisaufgaben auftreten, müssen zunächst die Unterschiede im globalen Blutfluss korrigiert werden. Dies geschieht mit Hilfe einer Kovarianzanalyse, wobei die globale Zählrate als Kovariate der regionalen Blutflusswerte aller Probanden für jeden Datensatz eingesetzt wurde. Die ANCOVA berechnet für jede Aktivierungsbedingung und für jedes Voxel einen adjustierten mittleren regionalen Blutflusswert und eine adjustierte Varianz. Die adjustierten Blutflusswerte werden anschließend normalisiert auf einen mittleren globalen zerebralen Blutfluss von 50ml/100g/min. Mit ANCOVA ist es deshalb möglich, die Änderungen des regionalen Blutflusses, die auf die Durchführung der kognitiven Aufgabe zurückzuführen sind, getrennt von den Änderungen, die als Folge von Variationen des globalen Blutfluss anzusehen sind, zu betrachten.

Im nächsten Schritt werden die Bilder für jede experimentelle Bedingung einzeln (Referenzbedingung, spezifische Aktivitätsbedingung) für alle Probanden innerhalb einer Gruppe (trainiert und untrainiert getrennt) und Voxel für Voxel gemittelt. Die nachfolgenden Analysen werden aus diesen gemittelten Bildern durchgeführt.

Die Bildanalyse erfolgte in drei Stufen. Zunächst wurden anhand von *Subtraktionsanalysen* die aufgabenspezifischen Änderungen des rCBF (Aufgabe – Referenz) für beide Probandengruppen getrennt erfasst. Dann wurde durch *Konjunktionsanalysen* Gemeinsamkeiten der Hirnaktivierung zwischen den Gruppen für die einzelnen Gedächtnisprozesse identifiziert und in einem letzten Schritt durch

kognitive Subtraktion signifikante Unterschiede zwischen beiden Probandengruppen herausgearbeitet.

2.5.2.1. Darstellung von aufgabenspezifischen Gehirnaktivitäten (Subtraktionsanalyse)

Die Darstellung der Gehirnregionen, die spezifisch während des untersuchten kognitiven Vorgangs aktiviert werden, wird durch eine Subtraktionsanalyse ermöglicht. Für alle durchgeführten Gedächtnisaufgaben wird die Subtraktion „spezifischer Aktivitätszustand minus Referenzbedingung“ für jedes Bildvoxel der gemittelten Bilder durchgeführt. Die Signifikanz der Differenz der regionalen Blutflussänderungen wird dann Voxel für Voxel mit Hilfe eines t-Testes ermittelt. Die aus dieser Analyse erhaltenen statistischen Parameter für jedes Voxel werden graphisch als „statistisch parametrische Bilder“ (statistic parametric maps) dargestellt. Die sich als Voxelhäufungen („cluster“) darstellenden regionalen Aktivierungen werden charakterisiert durch ihren maximalen Wert und ihre räumliche Ausdehnung. So können ein statistischer Schwellenwert für die Intensität der Voxel (p-Wert) und für die Mindestausdehnung der Cluster festgelegt werden. Damit werden selektiv diejenige Voxel in einer dreidimensionalen Karte dargestellt, welche die vorgegebenen Schwellenwerte überschritten haben und als statistisch signifikant aktiviert angesehen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Signifikanzschwelle für die Subtraktionsanalysen auf einen p-Wert von 0.001 (unkorrigiert) festgesetzt ($Z = 3.14$), die Mindestausdehnung der Cluster auf 35 Voxel ($p < 0.1$ unkorrigiert). Eine Analyse (Episodisches Gedächtnis/ Abfrage/ Trainierte Probanden) wurde zusätzlich mit einem niedrigeren Schwellenwert für ein p-Wert von 0.01 ($Z = 2.35$) und 35 Voxel ausgewertet.

Mit Hilfe eines Hirnatlas und den dazugehörigen dreidimensionalen Koordinaten werden die Areale mit signifikanten Aktivierungseffekten lokalisiert.

Folgende Subtraktionsanalysen wurden durchgeführt:

a) Episodisches Gedächtnis

Zwei kognitive Vorgänge wurden untersucht:

L = Lesen + Lernen von 12 Wortpaaren

A = Abfragen/Erinnern des fehlenden korrespondierenden Wortes

Korrespondierende Kontrollbedingungen (mit Wörtern ohne Bedeutung):

N₁ = Lesen von Einzelwörtern

N₂ = Lesen von Wortpaaren ohne zu lernen

Durchgeführte Subtraktionsanalysen:

Analyse 1: L – N₂

Analyse 2: A – N₁

b) Arbeitsgedächtnis

Drei kognitive Vorgänge wurden untersucht:

W₁ = „1-zurück“ = Lesen der einzelnen Buchstaben und Vergleich mit dem vorhergehenden Buchstaben, Pressen des Druckknopfs

W₂ = „2-zurück“ = Lesen der einzelnen Buchstaben und Vergleich mit dem vorvorhergehenden Buchstaben, Pressen des Druckknopfs

W₃ = „3-zurück“ = Lesen der einzelnen Buchstaben und Vergleich mit dem vor-vorvorhergehenden Buchstaben, Pressen des Druckknopfs

Kontrollbedingung:

W_K = Lesen von einzelnen Buchstaben, kein Vergleich mit einem anderen Buchstaben, Pressen der Druckknöpfe „ja“ und „nein“ abwechselnd

Durchgeführte Subtraktionsanalysen:

Analyse 3: W₁ – W_K

Analyse 4: W₂ – W_K

Analyse 5: W₃ – W_K

Mit den beschriebenen Auswertungen erhält man also für die untrainierten Probanden und für die sportlich trainierten Probanden jeweils fünf Analysen:

Analyse 1: Episodisches Gedächtnis Lernen

Analyse 2: Episodisches Gedächtnis Abfragen

Analyse 3: Arbeitsgedächtnis „1-zurück“

Analyse 4: Arbeitsgedächtnis „2-zurück“

Analyse 5: Arbeitsgedächtnis „3-zurück“

2.5.2.2. Darstellung von gemeinsam aktivierten Hirnarealen in den Probandengruppen (Konjunktionsanalyse)

Um in beiden Gruppen ähnlich stark aktivierte Areale für die einzelnen Gedächtnisprozesse zu identifizieren, wird nun für jeden Gedächtnisprozess eine Konjunktionsanalyse durchgeführt:

$(\text{Analyse}_{\text{untrainiert } X} + \text{Analyse}_{\text{trainiert } X})$ maskiert mit $\text{Analyse}_{\text{untrainiert } X}$ und $\text{Analyse}_{\text{trainiert } X}$

Für die Konjunktionsanalysen wurde ein $p < 0.05$ – korrigiert für multiple Vergleiche – gewählt ($Z=4,36$), Cluster-Level 35 Voxel ($p < 0.01$ unkorrigiert).

2.5.2.3. Darstellung von signifikanten Aktivitätsunterschieden zwischen den Probandengruppen (kognitive Subtraktion)

Um signifikante Unterschiede in den Aktivitätsmustern zwischen sportlich trainierten und untrainierten Probanden nachzuweisen, wurden anschließend die folgenden kognitiven Subtraktionen durchgeführt:

$(\text{Analyse}_{\text{untrainiert } 1} - \text{Analyse}_{\text{trainiert } 1})$ maskiert mit $\text{Analyse}_{\text{untrainiert } 1}$

$(\text{Analyse}_{\text{untrainiert } 2} - \text{Analyse}_{\text{trainiert } 2})$ maskiert mit $\text{Analyse}_{\text{untrainiert } 2}$

$(\text{Analyse}_{\text{untrainiert } 3} - \text{Analyse}_{\text{trainiert } 3})$ maskiert mit $\text{Analyse}_{\text{untrainiert } 3}$

$(\text{Analyse}_{\text{untrainiert } 4} - \text{Analyse}_{\text{trainiert } 4})$ maskiert mit $\text{Analyse}_{\text{untrainiert } 4}$

$(\text{Analyse}_{\text{untrainiert } 5} - \text{Analyse}_{\text{trainiert } 5})$ maskiert mit $\text{Analyse}_{\text{untrainiert } 5}$

$(\text{Analyse}_{\text{trainiert } 1} - \text{Analyse}_{\text{untrainiert } 1})$ maskiert mit $\text{Analyse}_{\text{trainiert } 1}$

$(\text{Analyse}_{\text{trainiert } 2} - \text{Analyse}_{\text{untrainiert } 2})$ maskiert mit $\text{Analyse}_{\text{trainiert } 2}$

$(\text{Analyse}_{\text{trainiert } 3} - \text{Analyse}_{\text{untrainiert } 3})$ maskiert mit $\text{Analyse}_{\text{trainiert } 3}$

(Analyse_{trainiert} 4 – Analyse_{untrainiert} 4) maskiert mit Analyse_{trainiert} 4

(Analyse_{trainiert} 5 – Analyse_{untrainiert} 5) maskiert mit Analyse_{trainiert} 5

Um auch geringere Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen nicht zu übersehen, wurde bei diesen Analysen eine niedrigere Signifikanzschwelle $p < 0.01$ (unkorrigiert) gewählt bei einem unveränderten Cluster-Level von 35 Voxel.

3 Ergebnisse

3.1. Gedächtnisleistung

3.1.1. Episodisches Gedächtnis

Die Gedächtnisleistung der sportlich trainierten Probanden bei der episodischen Gedächtnisaufgabe betrug 87% (+/-18%) korrekt erinnerte Wortpaare nach 8-13 Präsentationen, die der untrainierten Probanden 80% (+/-18%) nach 6-13 Präsentationen. Der p-Wert betrug 0.38 (Student t-Test für unverbundene Stichproben), d.h. es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen

3.1.2. Arbeitsgedächtnis

Auch bei den Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gedächtnisleistung zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 1 gibt die Gedächtnisleistung für die 3 Aufgaben wieder (Angabe der Mittelwerte). Richtig erkannte identische Buchstabenpaare werden als „Targets“ und richtig erkannte nicht-identische Buchstabenpaare als „Non-Targets“ bezeichnet.

	1-zurück		2-zurück		3-zurück	
	Targets	Non-targets	Targets	Non-targets	Targets	Non-targets
Untrainierte	98%	94%	71%	79%	48%	79%
Trainierte	75%	93%	64%	75%	50%	72%

Tabelle 1: Gedächtnisleistung der untrainierten und trainierten Probanden für die Arbeitsgedächtnisaufgaben.

3.2. Episodisches Gedächtnis

3.2.1. Lernen der Wortpaare

3.2.1.1. Subtraktionsanalyse

Durch die Subtraktionsanalyse „Lernen der Wortpaare“ – „Lesen der Wortpaare ohne Sinn“ wurden die Hirnregionen identifiziert, in denen es während des episodischen Lernens zu einem Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) kam (Abbildung 1/ Tabelle 2).

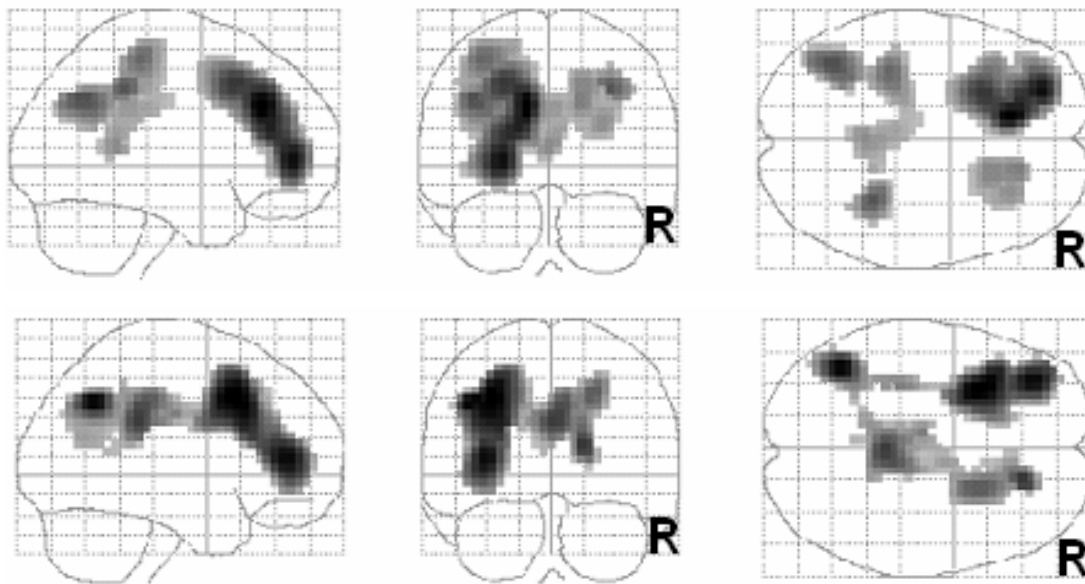


Abb. 1: Ergebnisse der SPM-Analyse für episodisches Lernen als Glashirndarstellung für die untrainierten (obere Reihe) und trainierten (untere Reihe) Probanden. Räumliche Verteilung der signifikant aktivierten Voxel als integrierte Projektionen in sagittalen, koronalen und transversalen Sichten. R = Rechts. Voxel wurden als statistisch signifikant angenommen, wenn sie einen Schwellenwert von $Z = 3.14$ überschritten und zu einem Cluster von 35 aktivierten Voxel gehörten.

Während des Lernens der Wortpaare kam es sowohl bei den sportlich untrainierten Probanden als auch bei den sportlich trainierten Probanden zu einem erhöhten Blutfluß im präfrontalen Kortex, frontopolar (Brodmann Areale BA 10/47), dorsolateral (BA 9/46) und präzentral (BA 6), sowie im anterioren Cingulum (BA32). Weiterhin finden sich Aktivierungen des inferioren parietalen Kortex (BA 39/40) und des posterioren cingulären Kortex (BA 23/31). Während bei den sportlich trainierten

Probanden die Aktivierungen überwiegend links frontal und parietal zu finden sind, sind bei den untrainierten Probanden die Aktivierungen bilateral.

Subtraktionsanalyse: Episodisches Gedächtnis, Lernen						
<i>Cluster- größe</i>	<i>Z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>BA</i>	<i>Region</i>
Untrainierte Probanden						
730	5.58	-24	48	4	10/47	Präfrontal frontopolar, links
730	5.89	-12	32	32	32	Anteriores Cingulum
730	5.03	-24	16	44	6/8	Präzentral, links
184	4.01	16	36	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
	3.81	28	32	24	9/46	<i>Präfrontal dorsolateral, rechts</i>
184	3.91	20	20	44	6/8	Präzentral, rechts
118	3.84	0	-44	12	23/ 31	Posteriores Cingulum
	3.65	0	-40	32	23/31	<i>Posteriores Cingulum</i>
	3.40	16	-40	36	23/31	<i>Posteriores Cingulum</i>
131	4.70	-40	-60	36	39/40	Parietal inferior, links
58	4.60	32	-40	40	39/40	Parietal inferior, rechts
171	4.36	-36	-32	56	2,3,4	Postcentralis, links
Trainierte Probanden						
1167	4.88	-36	40	8	10/47	Präfrontal frontopolar, links
1167	5.04	-32	16	40	9/46	Präfrontal dorsolateral, links
1167	4.08	20	12	40	6/8	Präzentral, rechts
1167	4.43	16	36	16	32	Anteriores Cingulum
1167	4.38	0	-36	28	23/ 30	Posteriores Cingulum
	3.72	-8	-16	32	23/31	<i>Posteriores Cingulum</i>
	3.45	8	-4	32	23/31	<i>Posteriores Cingulum</i>
	3.19	-4	-52	12	23/31	<i>Posteriores Cingulum</i>
1167	4.92	-44	-60	36	39/40	Parietal inferior, links
	3.41	-44	-68	20	39/40	<i>Parietal inferior, links</i>
	3.74	-32	-28	28	39/40	<i>Parietal inferior, links</i>
	3.51	-32	-36	20	39/40	<i>Parietal inferior, links</i>
1167	3.46	16	-44	44	7	Präcuneus

Tabelle 2: Stereotaktische Koordinaten (x,y,z) der maximalen rCBF-Erhöhungen sowie Angabe der Submaxima (*Kursiv*), die den gewählten Schwellenwert Z=3.14 überschreiten, mit Angabe des Z-Wertes (Z) während des Lernvorganges für untrainierte und trainierte Probanden: Koordinaten nach dem System von Talairach und Tournoux. Die Angabe der Brodmann Areale (BA) erfolgt basierend auf dem Talairach-Atlas.

3.2.1.2. Konjunktionsanalyse

Durch die Konjunktionsanalyse werden die Areale identifiziert, die in beiden Probandengruppen eine ähnliche Aktivierung zeigen (Abbildung 2/ Tabelle 3). Für das Enkodieren der Wortpaare finden sich dabei Aktivierungen präfrontal beidseits (links mehr als rechts), im anterioren und posterioren Cingulum sowie links inferior parietal.

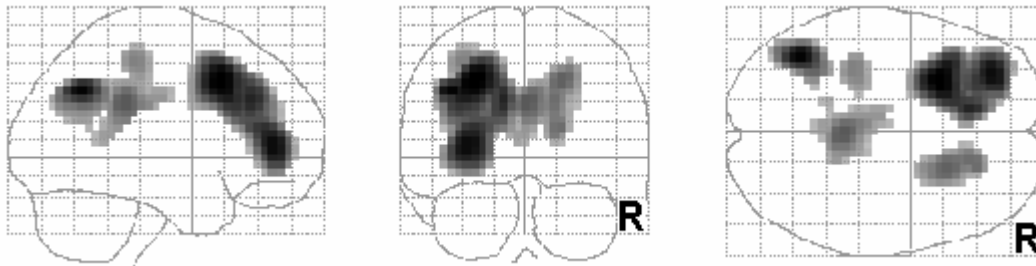


Abb. 2: Ergebnisse der Konjunktionsanalyse in SPM für episodisches Lernen als Glashirndarstellung. Räumliche Verteilung der signifikant aktivierten Voxel als integrierte Projektionen in sagittalen, koronalen und transversalen Sichten. R = Rechts. Voxel wurden als statistisch signifikant angenommen bei einem $p < 0.05$ ($Z=4,36$ korrigiert für multiple Vergleiche) in einem Cluster von mindestens 35 aktivierten Voxel.

Konjunktionsanalyse: Episodisches Gedächtnis, Lernen						
<i>Cluster- größe</i>	<i>Z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>BA</i>	<i>Region</i>
708	6.46	-32	44	4	10/47	Präfrontal frontopolar, links
708	6.66	-28	16	40	6/8	Präzentral, links
179	5.25	20	36	16	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
708	6.17	-12	32	32	32	Anteriores Cingulum
179	5.28	16	32	32	32	Anteriores Cingulum
179	5.42	20	20	40	6/8	Präzentral, rechts
162	5.53	0	-36	28	23/31	Posteriores Cingulum
	4.76	-8	-16	32	23/31	<i>Posteriores Cingulum</i>
	4.64	-4	-48	12	23/31	<i>Posteriores Cingulum</i>
	4.41	-16	-44	32	23/31	<i>Posteriores Cingulum</i>
141	6.52	-40	-60	36	39/40	Parietal inferior, links

Tabelle 3: Stereotaktische Koordinaten (x,y,z) sowie Angabe der Submaxima (*Kursiv*) der durch die Konjunktionsanalyse identifizierten Hirnregionen während des Lernvorganges mit Angabe des Z-Wertes (Z): Koordinaten nach dem System von Talairach und Tournoux. Die Angabe der Brodmann Areale (BA) erfolgt basierend auf dem Talairach-Atlas.

3.2.2. Abfragen der Wortpaare

3.2.2.1. Subtraktionsanalyse

Durch die Subtraktionsanalyse „Erinnern der Wortpaare“ – „Lesen der Einzelwörter ohne Sinn“ wurden die Hirnregionen zur Darstellung gebracht, in denen es während des Erinnerns zu einem Anstieg des rCBF kam (Abbildung 3/Tabelle 4a).

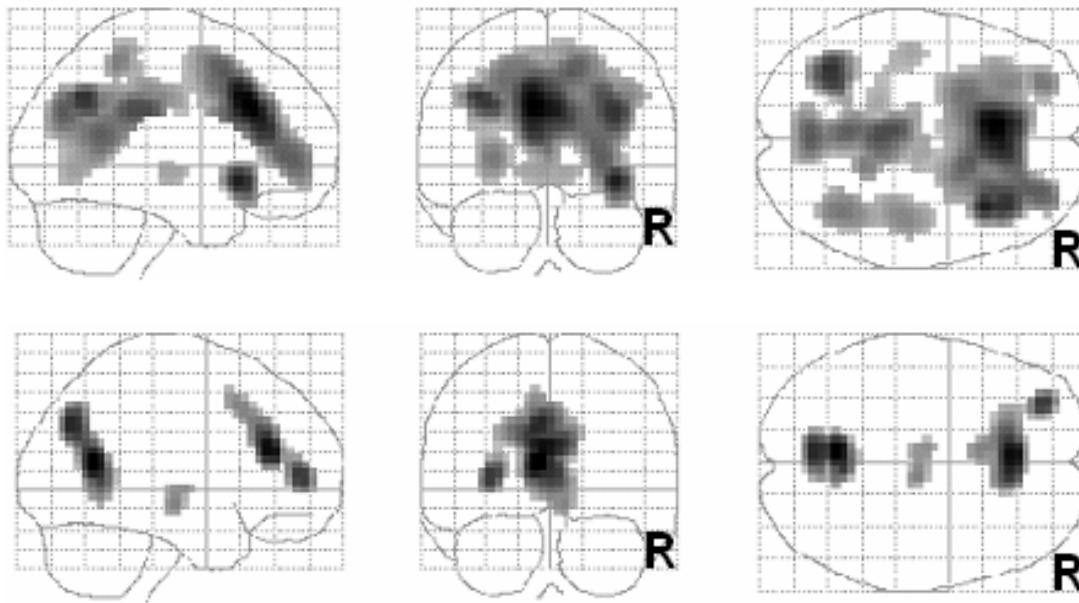


Abb. 3: Ergebnisse der SPM-Analyse für episodisches Abfragen als Glashirndarstellung für die untrainierten (obere Reihe) und trainierten (untere Reihe) Probanden. Räumliche Verteilung der signifikant aktivierten Voxel als integrierte Projektionen in sagittalen, koronalen und transversalen Sichten. R = Rechts. Voxel wurden als statistisch signifikant angenommen, wenn sie einen Schwellenwert von $Z = 3.14$ überschritten und zu einem Cluster von 35 aktivierten Voxel gehörten.

Während der Abfrage der Wortpaare kam es sowohl bei den sportlich untrainierten Probanden als auch bei den sportlich trainierten Probanden zu einem erhöhten Blutfluß im linken präfrontalen Kortex (frontopolar BA 10/47), im anterioren (BA 32) und posterioren cingulären Kortex (BA 23/31) und im Präcuneus (BA 7). Bei den sportlich untrainierten Probanden finden sich weitere Aktivierungen präfrontal beidseits (frontopolar BA 10/47, dorsolateral BA 9/46 und präzentral BA 6), im inferioren parietalen Kortex beidseits (BA 39/40) und im postzentralen Kortex (BA 2,3,4).

Subtraktionsanalyse: Episodisches Gedächtnis, Abfragen						
<i>Cluster- größe</i>	<i>Z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>BA</i>	<i>Region</i>
Untrainierte Probanden						
1493	4.47	-28	52	4	10/47	Präfrontal frontopolar, links
1493	5.01	28	48	4	10/47	Präfrontal frontopolar, rechts
	4.95	24	40	12	10/47	<i>Präfrontal frontopolar, rechts</i>
82	6.17	36	20	-8	47	Insula, rechts
1493	4.25	-28	28	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, links
1493	5.77	36	32	28	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
1493	6.84	-8	24	32	32	Anteriores Cingulum
1493	5.05	12	12	48	6/8	Präzentral, rechts
823	3.67	-44	-20	36	2,3,4	Postzentralis, links
	3.53	-20	-36	52	2,3,4	<i>Postzentralis, links</i>
204	4.20	40	-24	36	2,3,4	Postzentralis, rechts
823	5.34	-4	-32	28	23/31	Posteriores Cingulum
	5.01	-4	-52	16	23/31	Posteriores Cingulum
823	5.76	-36	-60	36	39/40	Parietal inferior, links
204	4.49	40	-56	32	39/40	Parietal inferior, rechts
823	5.10	0	-72	28	7	Präcuneus
	4.37	16	-44	52	7	<i>Präcuneus</i>
	3.54	-4	-40	60	7	<i>Präcuneus</i>
823	3.71	-4	-68	-4	19	Lingula
40	3.67	-12	-16	-4		Basalganglien
40	3.62	8	-16	-4		Basalganglien
Trainierte Probanden (Z=3.19)						
270	4.18	-32	48	8	10/47	Präfrontal frontopolar, links
270	4.59	-4	32	20	32	Anteriores Cingulum
	3.67	-8	16	44	32	<i>Anteriores Cingulum</i>
259	4.76	-8	-60	12	23/ 31	Posteriores Cingulum
259	4.36	-4	-72	36	7	Präcuneus
36	3.69	8	-16	-8		Basalganglien
36	3.49	-8	-12	0		Basalganglien

Tabelle 4a: Stereotaktische Koordinaten (x,y,z) der maximalen rCBF-Erhöhungen sowie Angabe der Submaxima (*Kursiv*), die den gewählten Schwellenwert Z=3.14 überschreiten, mit Angabe des Z-Wertes (Z) während der Abfrage für untrainierte und trainierte Probanden: Koordinaten nach dem System von Talairach und Tournoux. Die Angabe der Brodmann Areale (BA) erfolgt basierend auf dem Talairach-Atlas.

Wählt man für die Identifizierung der aktivierten Hirnregionen bei den trainierten Probanden eine niedrigere Signifikanzschwelle, so ähnelt das Aktivierungsmuster dem der untrainierten Probanden bei höherer Signifikanzschwelle mit Aktivierungen bilateral präfrontal (frontopolar BA 10/47, dorsolateral BA 9/46 und präzentral BA 6), im anterioren (BA 32) und posterioren (BA 23/31) Cingulum, im inferioren parietalen Kortex beidseits (BA 39/40), im Präcuneus (BA 7) und im postzentralen Kortex (BA 2,3,4).

Subtraktionsanalyse: Episodisches Gedächtnis, Abfragen						
<i>Cluster- größe</i>	<i>Z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>BA</i>	<i>Region</i>
Trainierte Probanden (Z=2.35)						
731	4.18	-32	48	8	10/47	Präfrontal frontopolar, links
56	3.41	32	48	4	10/47	Präfrontal frontopolar, rechts
731	3.20	-44	20	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, links
56	2.58	36	36	28	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
731	4.59	-4	32	20	32	Anteriores Cingulum
	3.67	-8	16	44	32	<i>Anteriores Cingulum</i>
731	2.41	-36	8	40	6/8	Präzentral, links
731	2.61	28	8	52	6/8	Präzentral, rechts
118	2.97	-36	-24	48	2,3,4	Postzentral, links
259	4.76	-8	-60	12	23/ 31	Posteriores Cingulum
	2.64	-8	-52	16	23/31	<i>Posteriores Cingulum</i>
	3.50	0	-32	36	23/31	<i>Posteriores Cingulum</i>
77	4.21	-36	-68	40	39/40	Parietal inferior, links
259	4.36	-4	-72	36	7	Präcuneus
36	3.69	8	-16	-8		Basalganglien
36	3.49	-8	-12	0		Basalganglien

Tabelle 4b: Stereotaktische Koordinaten (x,y,z) der maximalen rCBF-Erhöhungen sowie Angabe der Submaxima (*Kursiv*), die den niedrigeren Schwellenwert Z=2.35 überschreiten, mit Angabe des Z-Wertes (Z) während der Abfrage für trainierte Probanden: Koordinaten nach dem System von Talairach und Tournoux. Die Angabe der Brodmann Areale (BA) erfolgt basierend auf dem Talairach-Atlas.

3.2.2.2. Konjunktionsanalyse

Die Konjunktionsanalyse für die Abfrage der Wortpaare zeigt, dass während dieses Gedächtnisprozesses bei beiden Probandengruppen Hirnareale präfrontal beidseits, im anterioren und posterioren Cingulum sowie links inferior parietal beteiligt sind (Abbildung 4/Tabelle 5).

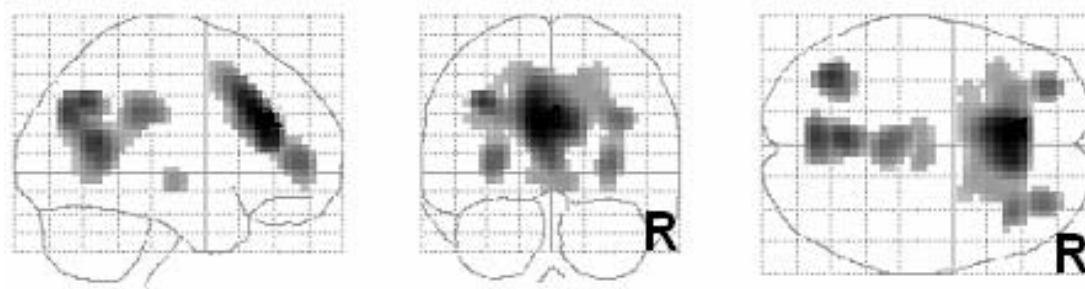


Abb. 4: Ergebnisse der Konjunktionsanalyse in SPM für episodisches Erinnern als Glashirndarstellung. Räumliche Verteilung der signifikant aktivierten Voxel als integrierte Projektionen in sagittalen, koronalen und transversalen Sichten. R = Rechts. Voxel wurden als statistisch signifikant angenommen bei einem $p < 0.05$ ($Z=4,36$) – korrigiert für multiple Vergleiche - in einem Cluster von mindestens 35 aktivierten Voxel.

Konjunktionsanalyse: Episodisches Gedächtnis, Abfragen						
<i>Cluster- größe</i>	<i>Z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>BA</i>	<i>Region</i>
783	5.81	-32	52	4	10/47	Präfrontal frontopolar, links
783	5.67	32	48	4	10/47	Präfrontal frontopolar, rechts
783	5.70	36	32	28	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
783	4.44	-28	8	44	6/8	Präzentral, links
783	4.90	24	20	40	6/8	Präzentral, rechts
783	7.33	-8	28	28	32	Anteriores Cingulum
383	6.35	-4	-56	16	23/31	Posteriores Cingulum
	5.84	0	-32	32	23/31	Posteriores Cingulum
67	6.46	-36	-64	36	39/40	Parietal lateral, links
383	6.32	-4	-72	32	7	Präcuneus

Tabelle 5: Stereotaktische Koordinaten (x,y,z) der durch die Konjunktionsanalyse identifizierten Hirnregionen während des Erinnerns der Wortpaare mit Angabe des Z-Wertes (Z): Koordinaten nach dem System von Talairach und Tournoux. Die Angabe der Brodmann Areale (BA) erfolgt basierend auf dem Talairach-Atlas.

3.3. Arbeitsgedächtnis

Durch die Subtraktionsanalyse „N-zurück-Aufgabe“ – „Lesen von einzelnen Buchstaben“ wurden die Hirnregionen zur Darstellung gebracht, in denen es während der Arbeitsgedächtnisaufgaben (1-zurück-, 2-zurück-, 3-zurück-Aufgabe) zu einem Anstieg des rCBF kam.

3.3.1. Sportlich untrainierte Probanden

Die Auswertungen für die sportlich untrainierten Probanden sind in Abbildung 5 und Tabelle 6 zusammengefasst.

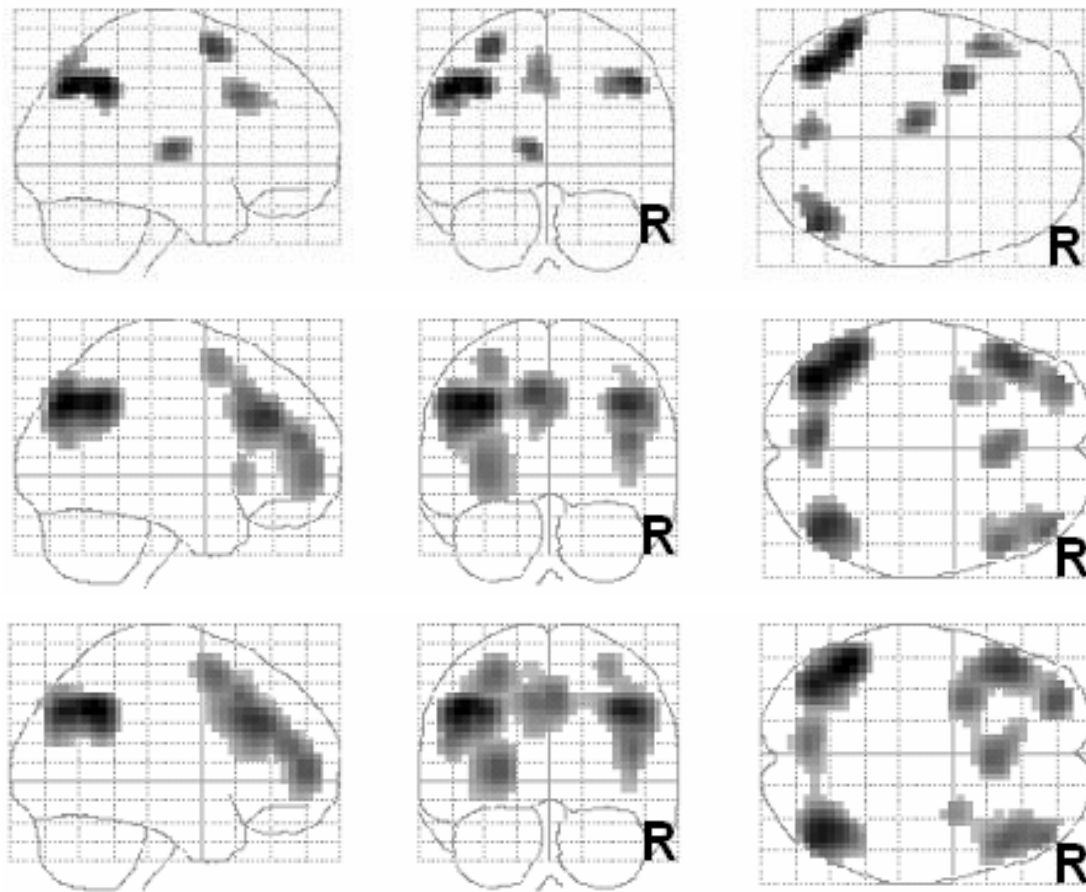


Abb. 5: Ergebnisse der SPM-Analyse für das Arbeitsgedächtnis als Glashirndarstellung für die untrainierten Probanden: 1-zurück-Aufgabe (obere Reihe), 2-zurück-Aufgabe (mittlere Reihe) und 3-zurück-Aufgabe (untere Reihe). Räumliche Verteilung der signifikant aktivierten Voxel als integrierte Projektionen in sagittalen, koronalen und transversalen Sichten. R = Rechts. Voxel wurden als statistisch signifikant angenommen, wenn sie einen Schwellenwert von $Z = 3.14$ überschritten und zu einem Cluster von 35 aktivierten Voxel gehörten.

Subtraktionsanalyse: Arbeitsgedächtnis, untrainierte Probanden						
<i>Cluster- größe</i>	<i>Z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>BA</i>	<i>Region</i>
1-zurück-Aufgabe						
44	3.92	-48	20	36	9/46	Präfrontal dorsolateral, links
41	4.15	-32	4	60	6/8	Präzentral, links
128	4.82	-48	-56	40	39/40	Parietal inferior, links
	4.68	-36	-72	40	39/40	<i>Parietal inferior, links</i>
55	4.28	48	-68	44	39/40	Parietal inferior, rechts
48	3.81	-4	-72	48	7	Präcuneus
39	4.01	-8	-16	8		Basalganglien
2-zurück-Aufgabe						
347	4.69	-32	56	0	10/47	Präfrontal frontopolar, links
183	4.88	44	48	20	10/47	Präfrontal frontopolar, rechts
347	5.68	-44	32	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, links
183	4.73	52	24	36	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
56	4.32	-32	4	60	6/8	Präzentral, links
31	3.95	-32	20	0	45	Präfrontal inferior, links
92	4.74	0	24	40	32	Anteriores Cingulum
477	6.65	-36	-72	36	39/40	Parietal inferior, links
	6.43	-48	-56	36	39/40	<i>Parietal inferior, links</i>
210	5.74	40	-68	36	39/40	Parietal inferior, rechts
477	5.45	-8	-72	44	7	Präcuneus
3-zurück-Aufgabe						
723	5.29	-28	56	4	10/47	Präfrontal frontopolar, links
266	5.01	44	48	16	10/47	Präfrontal frontopolar, rechts
723	5.96	-44	28	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, links
266	5.16	48	28	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
723	5.00	-28	8	56	6/8	Präzentral, links
266	4.21	32	0	60	6/8	Präzentral, rechts
723	5.08	4	20	44	32	Anteriores Cingulum
708	7.05	-48	-56	36	39/40	Parietal inferior, links
	6.46	-36	-72	36	39/40	<i>Parietal inferior, links</i>
708	6.50	40	-68	36	39/40	Parietal inferior, rechts
708	4.84	-8	-76	40	7	Präcuneus

Tabelle 6: Stereotaktische Koordinaten (x,y,z) der maximalen rCBF-Erhöhungen sowie Angabe der Submaxima (*Kursiv*), die den gewählten Schwellenwert Z=3.14 überschreiten, mit Angabe des Z-Wertes (Z) während des Arbeitsgedächtnisses für untrainierte Probanden: Koordinaten nach dem System von Talairach und Tournoux. Die Angabe der Brodmann Areale (BA) erfolgt basierend auf dem Talairach-Atlas.

3.3.1.1. „1-zurück“- Aufgabe

Während dieser Aufgabe zeigen sich im präfrontalen Kortex links (BA 9/46) und bilateral parietal, sowohl inferior parietal (BA 39/40) als auch im Präcuneus (BA 7), signifikante Aktivitätszunahmen im Vergleich zur Referenzaufgabe.

3.3.1.2. „2-zurück“- Aufgabe

Während der 2-zurück-Aufgabe kam es bei den untrainierten Probanden zu einem erhöhten rCBF im linken präfrontalen Kortex (BA 10/47, BA 9/46, BA 6), im rechten präfrontalen Kortex (BA 10/47, BA 9/46), in den rechten und linken parietalen Kortex (BA 39/40), im anterior cingulären Kortex (BA 32) und im Präcuneus (BA 7).

3.3.1.3. „3-zurück“- Aufgabe

Während dieser Aufgabe werden die gleiche Areale aktiviert wie bei der 2-zurück-Aufgabe; zusätzlich findet sich eine signifikante Aktivitätserhöhung im Bereich des rechten präzentralen Kortex (Area 6).

3.3.2. Sportlich trainierte Probanden

Die Auswertungen für die sportlich untrainierten Probanden sind in Abbildung 6 und Tabelle 7 zusammengefasst.

3.3.2.1. „1-zurück“- Aufgabe

Während dieser Aufgabe zeigen sich im präfrontalen Kortex links (frontopolar BA 10/47, dorsolateral BA 9/46, präzentral BA 6/8) und parietal, sowohl links inferior parietal (BA 39/40) als auch im Präcuneus (BA 7), signifikante Aktivitätszunahmen im Vergleich zur Referenzaufgabe.

3.3.2.2. „2-zurück“- Aufgabe

Während dieser Aufgabe werden die gleiche Areale aktiviert wie bei der 1-zurück-Aufgabe; zusätzlich findet sich eine signifikante Aktivitätserhöhung im Bereich des linken inferioren präfrontalen Kortex (Area 45).

3.3.2.3. „3-zurück“- Aufgabe

Während der 3-zurück-Aufgabe kommt es zu einer zusätzlichen Aktivierung des anterioren Cingulums und des inferioren parietalen Kortex rechts.

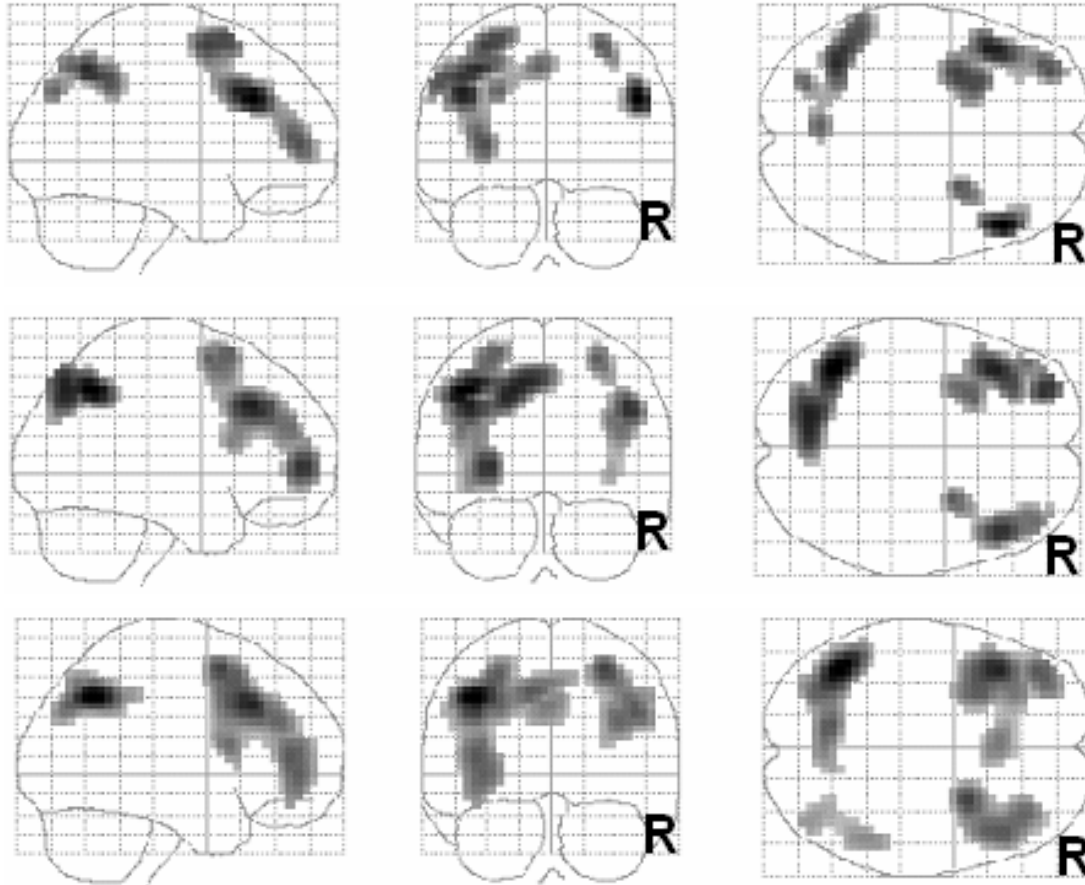


Abb. 6: Ergebnisse der SPM-Analyse für das Arbeitsgedächtnis als Glashirndarstellung für die trainierten Probanden: 1-zurück-Aufgabe (obere Reihe), 2-zurück-Aufgabe (mittlere Reihe) und 3-zurück-Aufgabe (untere Reihe). Räumliche Verteilung der signifikant aktivierten Voxel als integrierte Projektionen in sagittalen, koronalen und transversalen Sichten. R = Rechts. Voxel wurden als statistisch signifikant angenommen, wenn sie einen Schwellenwert von $Z = 3.14$ überschritten und zu einem Cluster von 35 aktivierten Voxel gehörten.

Subtraktionsanalyse: Arbeitsgedächtnis, trainierte Probanden

<i>Cluster- größe</i>	<i>Z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>BA</i>	<i>Region</i>
1-zurück-Aufgabe						
311	4.04	-32	52	8	10/47	Präfrontal frontopolar, links
	3.96	-36	48	12	10/47	Präfrontal frontopolar, links
311	4.46	-44	24	36	9/46	Präfrontal dorsolateral, links

71	4.78	48	28	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
311	4.18	-32	4	60	6/8	Präzentral, links
35	3.97	28	4	60	6/8	Präzentral, rechts
188	4.36	-36	-60	48	39/40	Parietal inferior, links
	4.25	-44	-56	44	39/40	<i>Parietal inferior, links</i>
188	3.88	-4	-68	48	7	Präcuneus
188	3.87	-24	-76	36	19	Occipital, links
2-zurück-Aufgabe						
429	4.41	-28	52	4	10/47	Präfrontal frontopolar, links
188	3.86	40	48	24	10/47	Präfrontal frontopolar, rechts
	3.40	36	56	0	10/47	Präfrontal frontopolar, rechts
429	4.62	-40	28	36	9/46	Präfrontal dorsolateral, links
	3.86	-44	44	24	9/46	Präfrontal dorsolateral, links
188	4.43	44	32	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
429	3.67	-36	16	16	45	Präfrontal inferior, links
429	3.98	-24	16	64	6/8	Präzentral, links
429	3.98	-28	12	60	6/8	Präzentral, links
	3.90	-32	8	56	6/8	Präzentral, links
188	4.03	28	4	60	6/8	Präzentral, rechts
	3.84	32	8	56	6/8	Präzentral, rechts
313	4.98	-44	-56	44	39/40	Parietal inferior, links
313	4.61	-16	-72	44	7	Präcuneus
3-zurück-Aufgabe						
651	4.54	-40	44	8	10/47	Präfrontal frontopolar, links
	4.47	-36	48	0	10/47	Präfrontal frontopolar, links
651	5.28	-40	24	36	9/46	Präfrontal dorsolateral, links
325	4.53	44	28	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
	4.39	36	36	28	9/46	<i>Präfrontal dorsolateral, rechts</i>
651	4.23	-36	12	16	9/46	Präfrontal inferior, links
651	4.06	0	24	36	32	Anteriores Cingulum
325	4.82	28	8	56	6/8	Präzentral, rechts
327	5.88	-40	-60	40	39/40	Parietal inferior, links
79	3.83	48	-44	40	39/40	Parietal inferior, rechts
	3.68	40	-76	36	39/40	Parietal inferior, rechts
327	4.53	-12	-64	44	7	Präcuneus

Tabelle 7: Stereotaktische Koordinaten (x,y,z) der maximalen rCBF-Erhöhungen sowie Angabe der Submaxima (*Kursiv*), die den gewählten Schwellenwert $Z=3.14$ überschreiten, mit Angabe des Z-Wertes (Z) während des Arbeitsgedächtnisses für trainierte Probanden: Koordinaten nach dem System von Talairach und Tournoux. Die Angabe der Brodmann Areale (BA) erfolgt basierend auf dem Talairach-Atlas.

3.3.3. Konjunktionsanalyse

Die Konjunktionsanalyse für die Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigt, dass während der 1-zurück-Aufgabe bei beiden Probandengruppen ein frontoparietales überwiegend linkshemisphärisches Netzwerk beteiligt ist. Während der 2-zurück-Aufgabe kommt es auch zur zunehmender Beteiligung der entsprechenden Regionen rechtshemisphärisch sowie des anterioren Cingulums. Während der 3-zurück-Aufgabe werden dann keine weiteren Hirnregionen aktiviert. Das Netzwerk entspricht dem Netzwerk bei der 2-zurück-Aufgabe (Abbildung 7/Tabelle 8).

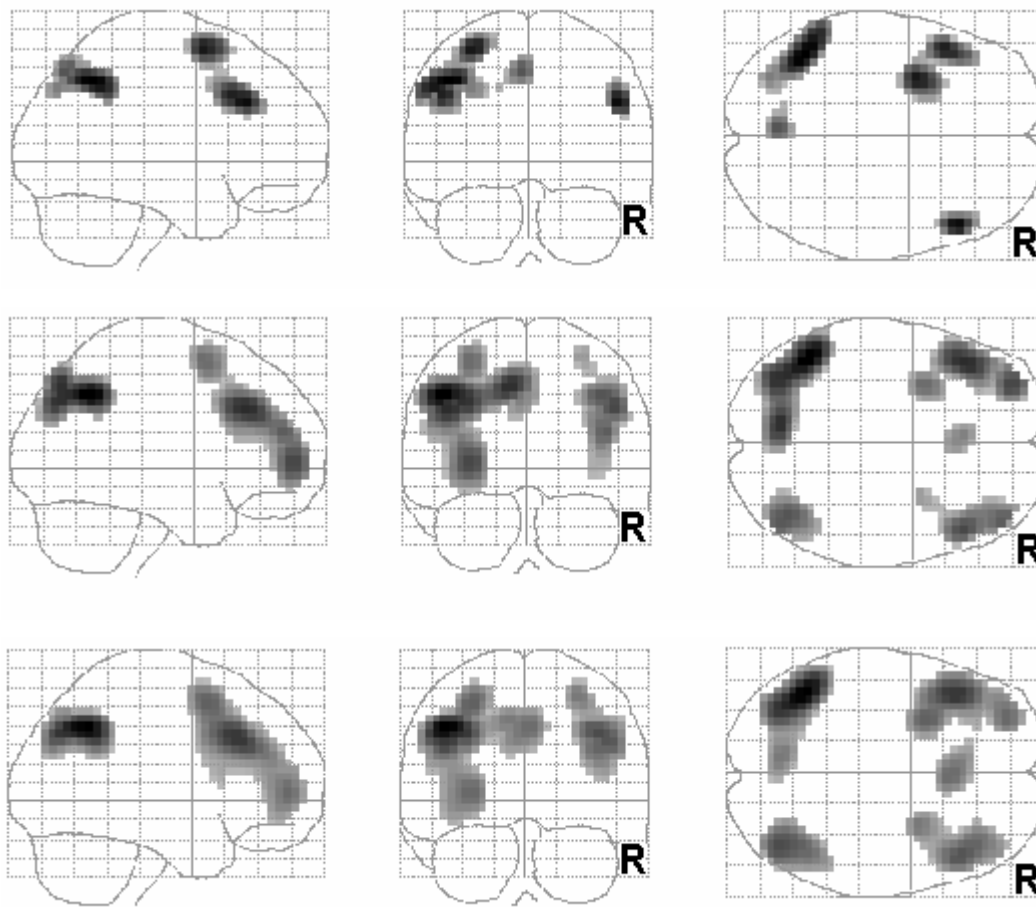


Abb. 7: Ergebnisse der Konjunktionsanalyse in SPM für die Arbeitsgedächtnisaufgabe. Räumliche Verteilung der signifikant aktivierten Voxel als integrierte Projektionen in sagittalen, koronalen und transversalen Sichten. R = Rechts. Voxel wurden als statistisch signifikant angenommen bei einem $p < 0.05$ ($Z=4,36$) – korrigiert für multiple Vergleiche - in einem Cluster von mindestens 35 aktivierten Voxel.

<i>Konjunktionsanalyse: Arbeitsgedächtnis</i>						
<i>Cluster- größe</i>	<i>Z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>BA</i>	<i>Region</i>
1-zurück-Aufgabe						
73	5.67	-48	20	36	9/46	Präfrontal dorsolateral, links
42	5.85	48	28	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
74	5.76	-32	4	60	6/8	Präzentral, links
116	6.01	-44	-56	44	39/40	Parietal inferior, links
38	5.21	-4	-72	48	7	Präcuneus
116	4.82	-32	-76	40	7/19	Occipital, links
2-zurück-Aufgabe						
336	6.22	-32	52	4	10/47	Präfrontal frontopolar, links
190	5.94	44	48	20	10/47	Präfrontal frontopolar, rechts
	4.47	36	56	0	10/47	Präfrontal frontopolar, rechts
336	6.73	-44	28	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, links
190	6.26	48	28	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
38	5.25	-4	28	36	32	Anteriores Cingulum
68	5.6	-32	8	56	6/8	Präzentral, links
190	4.80	32	4	60	6/8	Präzentral, rechts
	4.38	36	12	52	6/8	Präzentral, rechts
370	7.49	-48	-56	40	39/40	Parietal inferior, links
102	6.02	40	-68	40	39/40	Parietal inferior, rechts
370	6.65	-8	-72	44	7	Präcuneus
3-zurück-Aufgabe						
574	6.23	-28	52	4	10/47	Präfrontal frontopolar, links
574	7.25	-44	24	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, links
270	6.62	44	28	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
106	6.08	0	24	40	32	Anteriores Cingulum
574	6.33	-28	8	52	6/8	Präzentral, links
270	5.80	28	4	56	6/8	Präzentral, rechts
370	Inf	-44	-56	40	39/40	Parietal inferior, links
177	6.77	40	-72	36	39/40	Parietal inferior, rechts
370	5.82	-8	-72	44	7	Präcuneus

Tabelle 8: Stereotaktische Koordinaten (x,y,z) der durch die Konjunktionsanalyse identifizierten Hirnregionen während des Erinnerns der Wortpaare mit Angabe des Z-Wertes (Z): Koordinaten nach dem System von Talairach und Tournoux. Die Angabe der Brodmann Areale (BA) erfolgt basierend auf dem Talairach-Atlas.

3.4. Subtraktionsanalyse zwischen sportlich trainierten und untrainierten Probanden

Durch die kognitive Subtraktion „Aufgabe_{Untrainiert}“ – „Aufgabe_{Trainiert}“ bzw. „Aufgabe_{Trainiert}“ – „Aufgabe_{Untrainiert}“ wurden die Hirnregionen zur Darstellung gebracht, in denen es während der untersuchten Aufgabe zu einem signifikanten Aktivitätsunterschied zwischen den beiden Probandengruppen kam.

Trotz der Wahl einer niedrigeren Schwellendosis wurden nur bei zwei der 10 durchgeführten kognitiven Subtraktionen signifikante Unterschiede des Aktivitätsmusters zwischen trainierten und untrainierten Probanden gefunden, zum einen präfrontal rechts während der Abfrage (episodisches Gedächtnis) und zum anderen inferior parietal beidseits während der 2-zurück Aufgabe (Arbeitsgedächtnis) (Tabelle 9)

Kognitive Subtraktion: Untrainierte Probanden- Trainierte Probanden						
Cluster- größe	Z	x	y	z	BA	Region
Episodisches Gedächtnis, Abfrage						
48	4.03	36	24	-16		Insula, rechts
89	3.28	32	20	32	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
89	3.07	28	32	12	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
89	2.99	32	28	20	9/46	Präfrontal dorsolateral, rechts
Arbeitsgedächtnis, 2-zurück						
92	3.09	-52	-72	20	39/40	Inferior parietal, links
92	3.07	-40	-76	36	39/40	Inferior parietal, links
92	2.76	-44	-64	32	39/40	Inferior parietal, links
46	2.86	44	-64	32	39/40	Inferior parietal, rechts

Tabelle 9: Stereotaktische Koordinaten (x,y,z) der maximalen rCBF-Erhöhungen mit Angabe des Z-Wertes (Z) während der Abfrage (episodisches Gedächtnis) und während der 2-zurück-Aufgabe (Arbeitsgedächtnis) nach der Subtraktion untrainierte Probanden- trainierten Probanden: Koordinaten nach dem System von Talairach und Tournoux. Die Angabe der Brodmann Areale (BA) erfolgt basierend auf dem Talairach-Atlas. Voxel wurden als statistisch signifikant angenommen, wenn sie einen Schwellenwert von $Z = 2,35$ ($p < 0,01$) überschritten und zu einem Cluster von 35 aktivierten Voxel gehörten.

4 Diskussion

4.1. Episodisches Gedächtnis

Wie aus früheren Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung bei älteren Probanden bekannt, zeigt auch die aktuelle Studie, dass bei der Durchführung von episodischen Gedächtnisaufgaben ein Netzwerk von Hirnregionen aktiviert wird, welches zum Teil mit dem Netzwerk, wie es bei jungen Probanden identifiziert wurde, übereinstimmt, zum Teil auch abweicht [19, 56]. Involviert sind sowohl bei jungen als auch bei älteren Probanden frontale Areale, das anteriore Cingulum und parietale Areale - sowohl mesial als auch inferior parietal. Bei der älteren Probandengruppe kommt es zusätzlich zu einer Aktivierung des posterioren Cingulums. Unterschiede zeigen sich auch im präfrontalen Aktivierungsmuster. Im Detail werden die altersabhängigen Veränderungen für die Regionen getrennt diskutiert.

Darüber hinaus konnten in dieser Studie durch den Vergleich zweier Probandengruppen höheren Alters, die sich durch unterschiedliche sportliche Aktivität auszeichneten, weitere Aspekte der altersbedingten Änderungen der Gedächtnisleistung herausgearbeitet werden. Sowohl bei den sportlich trainierten als auch bei den sportlich untrainierten Probanden werden Aktivierungen im präfrontalen Kortex, parietalen Kortex, Präcuneus, anterioren und posterioren Cingulum gefunden. Während beim Lernprozess das Aktivierungsmuster bei beiden Gruppen (sportlich untrainierten und trainierten Probanden) noch dem bei jüngeren Probanden bekannten Aktivierungsmuster ähnelt, zeigen bei der Wiedererinnerung beide Probandengruppen (trainiert und untrainiert) ähnliche altersbedingte Änderungen, wobei es Hinweise gibt, dass das veränderte Netzwerk bei den sportlich aktiven Probanden effektiver ist.

Im Folgenden werden die Aktivierungen zunächst im Kontext der ihnen zukommenden Aufgabe während des Gedächtnisprozesses erörtert. Der zweite Abschnitt behandelt die altersbedingten Änderungen der Aktivierungsmuster und zuletzt wird der Einfluss der sportlichen Aktivität auf diese altersbedingten Änderungen diskutiert.

4.1.1. Präfrontaler Kortex (Brodmann Areale 9/46 und 10/47)

Der präfrontale Kortex ist bei den beiden Probandengruppen während des Lernens und der Abfrage in unterschiedlichem Maße involviert. Während des Lernens zeigt sich bei beiden Probandengruppen eine bilaterale Aktivierung des präfrontalen Kortex mit Bevorzugung der linken Hemisphäre. Auch bei der Abfrage werden bei den sportlich untrainierten Probanden beide Hemisphären jetzt ähnlich stark aktiviert. Dagegen überschreitet bei den sportlich trainierten Probanden nur ein Areal des präfrontalen Kortex das für die Auswertung ausgewählte Signifikanzniveau (BA 10/47 links). Durch Absenken des Signifikanzniveaus lässt sich bei den sportlich trainierten Probanden dann aber ein ähnliches Netzwerk präfrontal identifizieren wie bei den untrainierten Probanden.

Frühere neurowissenschaftliche Untersuchungen haben gezeigt, dass der präfrontale Kortex bei der Durchführung verschiedener höherer kognitiver Prozesse, wie sie im Rahmen von Arbeitsgedächtnisaufgaben, semantischer und episodischer Gedächtnisaufgaben oder Aufmerksamkeitsübungen ablaufen, beteiligt ist [25, 45, 83, 105, 150]. Koechlin [88, 89] demonstrierte, dass komplexere Aufgaben, die den parallelen Ablauf verschiedener Prozesse notwendig machen, zur Aktivierung des präfrontalen Kortex führen. Außerdem wurde für den präfrontalen Kortex die Übernahme von strategischen Aufgaben [10] oder organisierenden Funktionen [46] diskutiert. Verschiedene Autoren haben versucht, die Bedeutung des präfrontalen Kortex für diese Prozesse zu präzisieren und haben innerhalb des präfrontalen Kortex eine weitere funktionelle Unterteilung vorgenommen [16, 17, 46, 48, 83, 85, 92, 93, 113, 150]. Dabei werden für einzelne Areale entweder materialspezifische [17, 65, 85, 92, 156] oder prozessspezifische Aufgaben postuliert [46, 48, 93, 150, 151]. Einige Untersucher demonstrierten eine Lateralisierung des präfrontalen Kortex in Abhängigkeit von dem verbalen oder nicht-verbalen Charakter des zu lernenden oder zu erinnernden Materials [17, 65, 74, 79, 85, 92]. Andere Studien sehen eine Abhängigkeit der Lateralisierung von der Art des Gedächtnisprozesses, d.h. Lernen oder Erinnern [46, 48, 150].

Die mögliche Rolle der einzelnen Regionen wird im Folgenden ausführlich diskutiert.

4.1.1.1. Präfrontaler Kortex und Lernen

Sowohl bei den untrainierten als auch trainierten Probanden findet sich während des Lernens der Wortpaare eine bilaterale Aktivierung des präfrontalen Kortex. Dies wird auch durch das Ergebnis der Konjunktionsanalyse bestätigt. Die Beteiligung des präfrontalen Kortex während des episodischen Lernens wurde sowohl bei jüngeren als bei älteren Probanden mehrfach nachgewiesen [22, 68, 84, 150]. Dabei wurde in zahlreichen Untersuchungen deutlich gemacht, dass die Lateralisierung des Aktivierungsmusters von verschiedenen Faktoren wie der Art des zu lernenden Materials und der Lernstrategie der Probanden abhängig ist [84, 87].

Verbale Gedächtnisaufgaben führen vor allem zu Aktivierungen des linken präfrontalen Kortex während des Lernens, das Lernen von nicht-verbalem Material, z.B. Bilder oder auditorische Stimuli, aktiviert eher den rechten präfrontalen Kortex [85, 87]. Da in der vorliegenden Studie als Stimulusmaterial hochbildhafte Wörter verwendet wurden, steht die links betonte präfrontale Aktivierung während des Lernens bei beiden Gruppen nicht im Widerspruch zu diesen Erkenntnissen. Eine Befragung der Probanden nach der Studie hat ergeben, dass sie außerdem die bildliche Vorstellung der zu lernenden Wortpaare in unterschiedlichem Maße als Lernhilfe verwendet haben. Dies könnte die Aktivierung des rechten präfrontalen Kortex während des Lernens erklären. Eine Aktivierung rechts präfrontal beim Lernen hochbildhafter Worte (sowohl auditorisch als auch visuell präsentiert) im Unterschied zum Lernen abstrakter Worte wurde bereits bei jungen Probanden demonstriert [129].

Neben der Art der Stimuli hat auch die Wahl der Lern- bzw. Erinnerungsstrategie, die von dem Probanden angewendet wird, einen Einfluss auf das Aktivierungsmuster des präfrontalen Kortex. Von Kapur und Kollegen wurde gezeigt, dass der linke dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC; BA 9/46) typischerweise während semantischen Wiedererinnerungsprozessen aktiviert wird [84]. Solche Prozesse werden häufig als Lernstrategie benutzt, um neues Lernmaterial im Gedächtnis zu speichern. Tatsächlich berichteten die Probanden teilweise nach den Messungen, dass sie auch diese Lernstrategie, neben der Verwendung von Bildern, benutzt haben. D. h. bei dem Versuch sich die Wortpaare zu merken, tendierten Probanden

aus beiden Gruppen dazu, Assoziationen auf der Basis ihres persönlichen Wissens zu bilden. Entsprechend fand sich bei der Gruppe der trainierten Probanden eine Aktivierung im Bereich des DLPFC links.

Weiterhin wurde bei beiden Probandengruppen während des Lernens eine Aktivierung frontopolar (BA10/47) in der linken Hemisphäre registriert. Nur einige Arbeitsgruppen fanden eine Aktivierung dieser Region während des Lernens von episodischen Inhalten [46, 84, 129]. Fletcher konnte aber zeigen, dass die Aktivierung dieser frontopolaren Region während des Lernens positiv mit einem in der Folge erfolgreichen Erinnern korrelierte [45]. Dabei scheinen verschiedene Prozesse involviert:

Bereits Buckner [16] interpretierte die Rekrutierung dieser Region während des Lernens als ein Versuch der Verknüpfung von Wortbedeutungen mit semantischen Informationen. Zur besseren Einprägung des zu lernenden Materials werden kurzfristige Wiederholungsprozesse im Sinne eines semantischen Arbeitsgedächtnisses aktiviert [55]. Außerdem ist die Region bei der Selektion von aufgabenspezifischen Attributen des zu lernenden Materials [145] und bei der Organisation des zu lernenden Materials [46] involviert.

Der Anzahl richtig erinnerter Wortpaare war in dieser Studie bei beiden Probandengruppen sehr hoch (über 80%), d.h. die Wortpaare wurden erfolgreich kodiert. Eine Differenzierung der Prozesse, die zur Aktivierung der frontopolaren Region und zum erfolgreichen Kodieren führen, lässt aber das Konzept der Studie nicht zu. Die beobachtete frontopolare Aktivierung links unterstützt somit die Hypothese von Fletcher.

4.1.1.2. Präfrontaler Kortex und Abfrage

Die Aktivierung des präfrontalen Kortex während der Abfrage zeigt deutliche Unterschiede zwischen den beiden Probandengruppen. Für die Gruppe der sportlich untrainierten Probanden findet sich eine bilaterale Aktivierung des präfrontalen Kortex. Die Gruppe der sportlich trainierten Probanden zeigt präfrontal nur eine signifikante Aktivierung links frontopolar. Erst nach einer Herabsetzung des

Signifikanzniveaus ($Z=2,33$) lassen sich auch in dieser Gruppe bilaterale Aktivierungen identifizieren. Auch das durch die Konjunktionsanalyse identifizierte gemeinsame Netzwerk zeigt eine Involvierung von Hirnregionen bilateral präfrontal.

Die Involvierung des präfrontalen Kortex während der Abfrage von Wortpaaren wurde von vielen Arbeitsgruppen bei jungen [26, 45, 150] und bei älteren Probanden bestätigt [19, 61]. Es wurde gezeigt, dass die Aktivierung des rechten frontopolaren Kortex während der Abfrage unabhängig von der Art des Stimulus und der Präsentationsmodalität ist [129]. Diese Region scheint eine Art Führungsrolle bei den Suchprozessen zur Wiedergewinnung der gespeicherten Informationen zu haben [83, 107].

Diese Theorie wird unterstützt durch die Beobachtung, dass diese Region – vergleicht man gezieltes und inzidentelles Erinnern – bei der gezielten Suche nach gelerntem Material involviert ist [125, 141]. Auch in dieser Studie wird von den Probanden eine gezielte Erinnerung (vorgegeben durch das präsentierte Wort des Wortpaares) gefordert. Die Aktivierung scheint mit zunehmender Schwierigkeit der Aufgabe stärker [47, 125] und da mit den in dieser Studie gewählten nicht semantisch verknüpften Wortpaaren die Wiedererinnerung erschwert ist, kann eine Aktivierung der Region erwartet werden.

Für den rechten DLPFC wird eine Rolle bei der semantischen Wiedererinnerung diskutiert, da diese Region mit abnehmender semantischer Korrelation von Wortpaaren weniger stark aktiviert wird [47]. Diese Theorie steht im Widerspruch zu unseren Ergebnissen. Allerdings wird diese Region bei einer „rein“ semantischen Wiedererinnerungsaufgabe weniger aktiviert als bei einer episodischen Wiedererinnerungsaufgabe [125], so dass eine über die semantische Wiedererinnerung hinausgehende Aufgabe postuliert werden muss. Denkbar wären zusätzlich notwendige Prüfprozesse beim Zusammentreffen mehrere Kriterien [48]. Zum anderen wird die Aktivierung der rechten dorsolateralen Areale mit einem erfolgreichen Erinnerungsprozess in Verbindung gebracht [83, 100].

Eine verstärkte Aktivierung des linken präfrontalen Kortex während der Abfrage wurde bei jungen Probanden in Abhängigkeit von der Komplexität und von den kognitiven Anforderungen der gestellten Gedächtnisaufgabe registriert [104].

Die mediale Aktivierung der BA 6 (SMA), die in beiden Gruppen beobachtet wird, wird allgemein registriert, wenn die Probanden aufgefordert werden, die Testwörter lautlos zu lesen [25].

4.1.1.3. Einfluss des Alters auf die Aktivierung im präfrontalen Kortex

Bei einer Metaanalyse von Studien mit funktioneller Bildgebung zum episodischen Gedächtnis wurde bei jungen Probanden eine bevorzugte Aktivierung des linken präfrontalen Kortex beim Lernen und eine stärkere Aktivierung des rechten präfrontalen Kortex bei den Erinnerungsprozessen gefunden. Diese asymmetrische Beteiligung der rechten und linken präfrontalen Areale während episodischer Gedächtnisaufgaben wurde erstmals von Tulving als HERA (Hemispheric Encoding Retrieval Asymmetry) Modell beschrieben [150].

Im Vergleich zu jungen Probanden fand Grady, dass die im HERA-Modell beschriebenen Lateralisierungseffekte bei älteren Probanden viel weniger ausgeprägt sind [64]. Auch Cabeza [22] beobachtete bei älteren Probanden eine Abweichung vom HERA Modell und konnte eine Altersabhängigkeit der Aktivierung des präfrontalen Kortex während Gedächtnisaufgaben nachweisen. Die bei den jungen Probanden (Durchschnittsalter 26 Jahren) nachgewiesene Lateralisation der Aktivierung während Lernen und Abfrage war bei älteren Probanden (Durchschnittsalter 70 Jahren) nicht mehr zu beobachten. Verschiedene Untersucher [61, 142] konnten zeigen, dass die alleinige Aktivierung des linken präfrontalen Kortex während des Lernens, die häufig bei jungen Probanden zu beobachten ist, bei älteren Probanden nicht mehr nachweisbar ist. Vielmehr beobachteten sie eine bilaterale Aktivierung. Zu dieser bilateralen Aktivierung kommt es bei älteren Probanden unabhängig von der Art des Stimulusmaterials [60]. Cabeza [19] konnte die Abnahme der präfrontalen Lateralisation mit dem Alter auch für weitere höhere kognitive Prozesse demonstrieren und führte analog zu HERA das HAROLD (Hemispheric Asymmetric Reduction in Older Adults) Modell ein.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich mit dem HAROLD-Modell soweit in Einklang bringen, dass sich bei den untrainierten älteren Probanden sowohl während des Lernens als auch während der Abfrage eine bilaterale Aktivierung des präfrontalen Kortex findet. Kritisch betrachtet werden müssen die Modelle (HERA und HAROLD) allerdings insofern, dass sie eine weitere funktionelle Unterteilungen des präfrontalen Kortex unter Berücksichtigung kognitiver Subprozesse vernachlässigen [16, 93]. Zudem gibt es eine Reihe von Studien, die die Lateralisierungsmuster, wie in den Modellen vorgegeben, nicht wiederfinden. Dabei wird vor allem die Rolle des linken präfrontalen Kortex während der Abfrage unterschätzt [16, 129], da eine Aktivierung häufig erst bei komplexeren, schwierigeren Wiedererinnerungsaufgaben nachzuweisen ist. So führt auch die von uns gewählte Gedächtnisaufgabe zu einer bilateralen präfrontalen Aktivierung bei Jüngeren [129, 130]. Im Vergleich dazu erscheint die Aktivierung bei den Älteren präfrontal allerdings noch ausgedehnter. Diese Beobachtungen passen eher zu der von Nolde entwickelten CARA-Hypothese (Cortical asymmetry of reflective activity), die besagt dass die verstärkte Aktivierung des linken präfrontalen Kortex während des Lernens eher auf eine höhere allgemeine kognitive Anforderung im Vergleich zu der Abfrage und nicht auf eine funktionelle Spezialisierung dieser Hemisphäre zurückzuführen ist [104].

In einigen aktuelleren Studien wurde während des Lernprozesses eine geringere links präfrontale Aktivierung bei älteren Probanden gefunden [39, 95, 142], was auf Unterschiede im Enkodierungsprozess zurückgeführt wurde. Daselaar [39] interpretierte das Fehlen der links präfrontalen Aktivierung als Folge einer geänderten Enkodierungsstrategie ohne Einbindung semantischer Kriterien beim Enkodierungsprozess und sieht darin einen Grund für die reduzierte Gedächtnisleistung.

Cabeza interpretiert die altersabhängigen Veränderungen präfrontal als Kompensationsmechanismen für kognitive Beeinträchtigungen im Alter [19, 22, 98]. Die allgemein verstärkte Involvierung des präfrontalen Kortex bei älteren Probanden könnte einen Grund in dem gesteigerten Bedarf an Kontrollprozesse und Aufmerksamkeit für die Lösung der Aufgaben in dieser Altersgruppe haben [57, 58].

Speziell während der Abfrage wäre die Rekrutierung der linken präfrontalen Arealen, die bei jungen Probanden vor allem bei komplexen Aufgaben aktiviert sind, als ein Zeichen der Schwierigkeiten, die diese Aufgaben bei älteren Probanden bereitet, zu verstehen (Effort-Konzept). Cabeza [20] fand sogar Hinweise dafür, dass dieses Aktivierungsmuster bei älteren Probanden mit einer gut erhaltenen Gedächtnisleistung häufiger anzutreffen war. Im Gegensatz dazu schneiden ältere Probanden, die ein ähnliches präfrontales Aktivierungsmuster wie bei den jungen Probanden haben, eher schlechter bei Gedächtnisaufgaben ab. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass erst eine Reorganisation der neuronalen Netzwerke auch eine gute Gedächtnisleistung im Alter ermöglichen kann.

4.1.1.4. Einfluss des sportlichen Ausdauertrainings auf die Aktivierung des präfrontalen Kortex

Während des Lernens ist das präfrontale Aktivierungsmuster bei sportlich trainierten und untrainierten Probanden sehr ähnlich und zeigt wie bei den jungen Probanden eine linksfrontale Dominanz.

Während der Abfrage weicht das Aktivierungsmuster bei den sportlich trainierten Probanden dann deutlich von dem der älteren untrainierten als auch von dem jüngerer Probanden ab. Insgesamt sind die präfrontalen Areale während der Abfrage weniger stark aktiviert, so dass nur ein Areal das für diese Studie gewählte Signifikanzniveau erreicht. Erst auf einem niedrigen Signifikanzniveau sind bei dieser Gruppe mehrere präfrontale Regionen nachzuweisen, die während der Gedächtnisaufgabe involviert sind. Beim direkten Vergleich von untrainierten und trainierten Probanden durch „kognitive Subtraktion“ findet sich lediglich eine Region im rechten DLPFC, die signifikant stärker bei den untrainierten Probanden aktiviert ist. Damit müssen die übrigen Unterschiede im Bereich des präfrontalen Kortex sehr vorsichtig interpretiert werden. Die Beobachtungen bei den trainierten Probanden lassen mehrere Erklärungen für den positiven Einfluss der sportlichen Aktivität auf die kognitive Leistung und Hirnfunktion zu.

Dass das Aktivierungsmuster präfrontal während des Lernens dem der jungen Probanden gleicht, könnte für den Erhalt des ursprünglichen neuronalen Netzwerks

sprechen. Diese These wird unterstützt durch die Beobachtung einer Querschnittstudie mit Probanden zwischen 55 und 79 Jahren, dass der erwartete Verlauf der altersabhängigen Abnahme der Dichte des kortikalen Gewebes in Abhängigkeit von der kardialen Fitness signifikant reduziert war. Dieser Effekt wurde v.a. frontal, präfrontal und parietal beobachtet [31]. In diesem Fall darf von einer effektiveren Enkodierung des Lernmaterials bei den Sportlern ausgegangen werden, was eine wichtige Voraussetzung für eine ebenso effektivere Wiedererinnerung ist. Allerdings zeigt sich in unserer Studie dieses Netzwerk auch bei den untrainierten Probanden. Auch ihnen scheint eine effektive Kodierung der Wortpaare (kein signifikanter Unterschied der Gedächtnisleistung zwischen den Gruppen) zu gelingen.

Die dann beobachteten Unterschiede im Aktivierungsniveau bei den Wiedererinnerungsprozessen bei untrainierten und sportlich trainierten Probanden lassen jedoch eine gleich effektive Kodierung bei beiden Gruppen fraglich erscheinen. Analog zu den Beobachtungen bei jungen Probanden [19, 58] könnte die geringere Aktivierung der beteiligten Hirnregionen auf eine bessere Bewältigung der Aufgabenstellung bzw. auf eine niedrigere kognitive Anforderung in der Gruppe der sportlich trainierten Probanden während des Erinnerns zurückzuführen sein. Diese Hypothese wird von Studien bei älteren Probanden unterstützt, die über einen positiven Einfluss der körperlichen Leistungsfähigkeiten auf Gedächtnisleistungen berichten [29, 30, 71, 133]. Hollmann sieht diese geringere regionale Gehirnaktivierung bei den sportlich trainierten Probanden als ein Art trainingsbedingten Ökonomisierungseffekt, wie er im Herz-Kreislauf-Bereich bekannt ist [77].

Die geringere Anstrengung der „Sportler“ bei der Lösung der Aufgabe im Vergleich zu den untrainierten Probanden ist möglicherweise durch das Vorliegen eines effizienteren neuronalen System als Folge von Veränderungen, die durch das regelmäßige körperliche Training hervorgerufen werden, zu erklären. Eine mögliche Rolle spielt in diesem Zusammenhang die Änderung der regionalen Hirndurchblutung. Bei gesunden Probanden nimmt die regionale Hirndurchblutung mit dem Alter kontinuierlich ab [132]. Entgegen der früheren Überzeugung, die Gehirndurchblutung wäre unbeeinflusst von einer körperlichen Tätigkeit, weiß man

heute, dass körperliches Training, für kurze Zeit oder über einen längeren Zeitraum, zu einer Steigerung der Gehirndurchblutung führt [76]. Dabei könnte die Steigerung der Gehirndurchblutung direkt durch Rückkopplung bei erhöhter Belastung [77, 124] durch Normalisierung des Blutdrucks [102], oder indirekt durch Abnahme von plasmatischen Lipoproteinen [70] und Aggregationshemmung der Blutplättchen erklärt werden [118] (Hypothese der zerebralen Zirkulation, Induktion des rCBF auch bekannt als Oxygen-Hypothese [77, 124]). Als weitere Ursache für den positiven Einfluss der körperlichen Aktivität auf das neuronale System wird eine neurotrophe Stimulation, welche einen positiven Einfluss auf die neuromuskuläre Aktivität höherer Gehirnzentren hat, diskutiert [139].

Es ist bekannt, dass der präfrontale Kortex sowohl in seiner Struktur [120] als auch in seiner Funktion [158] empfindlicher als der übrigen Kortex für altersbedingte Veränderungen ist. Es ist nachzuvollziehen, dass Mechanismen, die altersbedingten Veränderungen entgegenwirken, sich gerade in dieser Hirnareal besonders bemerkbar machen.

4.1.2. Parietaler Kortex

4.1.2.1. Inferiorer parietaler Kortex (Brodmann Areale 39 und 40)

Während des Lernens von Wortpaaren findet sich eine Aktivierung des linken inferioren parietalen Kortex bei beiden Probandengruppen. Während der Abfrage findet sich eine Aktivierung bilateral inferior parietal bei den sportlich Untrainierten. Bei den sportlich trainierten Probanden lässt sich eine Aktivierung links inferior parietal nach Absenkung des Signifikanzniveau nachweisen.

Bei jungen Probanden ist der parietale Kortex während episodischer Gedächtnisprozesse – sowohl während des Lernen als auch der Abfrage - regelmäßig involviert [23, 106]. Es fanden sich Aktivierungen bilateral [3] aber auch unilateral rechts [83] oder links [106]. Die genaue Aufgabe der Region lässt sich aufgrund der bisherigen Studien noch nicht definieren, wird aber im Zusammenhang mit der generellen Rolle des parietalen Kortex als einer Art „Speichersystem“ für das episodische Gedächtnis gesehen [3]. Der parietale Kortex ist an der Verarbeitung

von räumlichen [101] oder zeitlichen [24] Informationen beteiligt. Von Kapur [83] wurde vermutet, dass der parietale Kortex - wie der rechte präfrontale Kortex - im Rahmen von Suchstrategien aktiviert sein könnte. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung unterstützt, dass die Aktivität im inferioren parietalen Kortex vom Grad des erfolgreichen Erinnerns abhängt [75]. Eine wichtige Rolle kommt der Region auch im Rahmen des Arbeitsgedächtnisses zu (s. Kap. 4.2).

Bei älteren Probanden findet sich während episodischen Gedächtnisaufgaben zum Teil eine geringere Aktivierung des inferioren parietalen Kortex als bei den jungen Probanden [22, 63], es wird aber auch eine altersabhängige Zunahme in der parietalen Aktivität beobachtet [2, 59]. Eine *Abnahme* der Aktivierung muss grundsätzlich als altersbedingte Beeinträchtigung dieser Region diskutiert werden. Der parietale Kortex kann hiervon betroffen sein, unterliegt aber anscheinend nicht so stark altersbedingten Änderungen wie der präfrontale Kortex [57]. Die Tatsache, dass in unserer Studie beide Probandengruppen eine Aktivierung der Region zeigen, spricht eher für den Erhalt der Funktionalität des Areals. Eine *Zunahme* der Aktivierung im inferioren parietalen Kortex kann analog zu der Zunahme der präfrontalen Aktivität als Kompensationsmechanismus interpretiert werden. Möglicherweise versuchen ältere Probanden, verstärkt auf bereits gespeicherte Information zurückzugreifen oder versuchen, mehr als junge Probanden, neue Information mit älteren Informationen zu verknüpfen. Visuelle Information werden bei Jüngeren über zwei verschiedene Netzwerke im Gehirn verarbeitet, ein dorsaler Pfad ist für die Rauminformation zuständig, ein ventraler Pfad ist für Objektbezogene Prozesse zuständig [152]. Cabeza [27] diskutiert, dass die Trennung von ventralem und dorsalem Netzwerk bei Älteren weniger stark ausgeprägt ist, was durch Verhaltensstudien [28] und die funktionelle Bildgebung untermauert würde [62] und Übereinstimmung fände mit der Idee einer altersbedingten Entdifferenzierung [94].

Der Nachweis der Aktivität im inferioren parietalen Kortex bei den Probanden während des Lernens unterstützt die Hypothese eines für diesen Prozess erhaltenen Netzwerks bei beiden Gruppen. Die Tatsache, dass während der Abfrage beide Probandengruppen die Region einsetzen, spricht dann im Unterschied zu den präfrontalen Prozessen für ähnliche Kompensationsmechanismen bei der Abfrage, wobei die Tatsache, dass sich auch bei den untrainierten Probanden eine Aktivierung

dieser Region findet, ein Hinweis dafür sein könnte, dass der parietale Kortex wenig von altersbedingten Veränderungen betroffen ist, die durch das Training beeinflusst werden.

4.1.2.2. Mesialer parietaler Kortex, Präcuneus (Brodmann Areal 7)

Eine signifikante Aktivierung des Präcuneus wird sowohl bei den sportlich trainierten als auch bei den sportlich untrainierten Probanden während der Abfrage der gelernten Wortpaare gefunden.

Die Aktivierung des Präcuneus ist im Kontext der Abfrage von Gedächtnisinhalten bei jungen Probanden häufig beschrieben worden [63, 68, 83, 90, 150]. Aktivierungen in dieser Region wurden zunächst mit dem Erinnerungsprozess von bildhaften Informationen assoziiert [44, 66, 131]. Andere Arbeitsgruppen [91, 129] konnten jedoch zeigen, dass die Aktivierung des Präcuneus während des Abrufs von gespeichertem Material unabhängig vom bildlichen Gehalt des verwendeten Material und unabhängig von der Art der Stimuluspräsentation (visuell oder auditorisch) erfolgt. Kapur [83] und später Buckner [17] entwickelten die Hypothese, dass der Präcuneus an erfolgreicher Wiedererinnerung beteiligt ist. Die Beteiligung dieser Region könnte die Reaktivierung von gespeicherten Informationen darstellen. Diese Ergebnisse sind kompatibel mit einem Modell der Gedächtnisfunktionen, bei dem die präfrontalen Regionen den Erinnerungsprozess einleiten, der erst erfolgreich ist, wenn er in die Reaktivierung der gespeicherten Informationen in den hinteren Assoziationsarealen, insbesondere in dem Präcuneus, mündet [83, 103].

Cabeza [22] fand bei älteren Probanden eine Zunahme der Präcuneusaktivierung während Wiedererinnerungsprozessen im Vergleich zu jüngeren Probanden. Er interpretierte dieses Ergebnis als ein Zeichen bei älteren Probanden für die Rekrutierung von zusätzlichen Arealen zur Verbesserung der Gedächtnisleistung. Die vergleichbare Aktivierung des Präcuneus in beiden Probandengruppen ist ein Hinweis dafür, dass dieses Areal nur geringen altersbedingten Änderungen unterliegt und damit auch wenig von trainingsabhängigen Veränderungen betroffen ist.

4.1.3. Cingulärer Kortex

4.1.3.1. Anterior cingulärer Kortex (Brodmann Areal 32)

Eine Aktivierung des anterioren cingulären Kortex wird bei den sportlich trainierten und den sportlich untrainierten Probanden während Lernen und Abfrage registriert.

Die Beteiligung des anterioren cingulären Kortex an Wiedererinnerungsprozessen wurde von vielen Arbeitsgruppen beschrieben [129, 131]. Die Aktivierung ist aber nicht spezifisch für episodische Gedächtnisprozesse, sondern wird auch im Rahmen von Aufgaben, die das semantische Gedächtnis oder das Arbeitsgedächtnis betreffen, beschrieben [25]. Außerdem scheint der anteriore cinguläre Kortex eine wichtige Rolle bei der Durchführung zielgerichteter Handlungsweisen zu spielen [53, 117]. Seine Aufgabe wird in der Suppression inadäquater Abläufe gesehen, so dass er eine Art Kontrollposition einnimmt [52]. Diese Kontrollposition wird unterstrichen durch die Interpretation des anterioren cingulären Kortex als Schaltzentrale zwischen Arealen, die an höheren kognitiven Prozessen beteiligt sind, und den exekutiven Systemen [112]. Zusammenfassend ist die Beteiligung des anterioren Cingulum im Rahmen des Lernens und der Wiedererinnerung der Wortpaare am ehesten aufgrund allgemeiner Prozesse bezüglich der gerichteten Aufmerksamkeit und Antwortselektion zu interpretieren. Diese Prozesse scheinen bei beiden Probandengruppen stattzufinden. Das höhere Aktivierungsniveau bei den sportlich untrainierten Probanden – wenn auch nicht signifikant unterschiedlich zu den sportlich trainierten Probanden – unterstützt aber die Hypothese, dass sie ein höheres Aufmerksamkeitsniveau benötigen, um die Aufgabe zu lösen. Dies wird auch unterstützt durch die Beobachtung von Colcombe und Kollegen, dass die Förderung der kardiovaskulären Fitness zu einer geringeren Aktivierung des anterioren cingulären Kortex führt [32].

4.1.3.2. Posterior cingulärer Kortex (Brodmann Areal 23)

Eine signifikante Aktivitätserhöhung im Bereich des posterioren cingulären Kortex wurde sowohl bei untrainierten als auch trainierten Probanden während des Lernens und während der Abfrage gefunden.

Über eine Beteiligung dieser Struktur während Gedächtnisprozessen wurde schon in früheren Arbeiten berichtet [25]. Grasby diskutiert eine spezifische Aktivierung dieser Struktur während einer episodischen Gedächtnisaufgabe [66]. In weiteren PET-Studien wurde die Beteiligung des posterior cingulären Kortex sowohl während des Lernens als auch während der Abfrage nachgewiesen [107, 131]. Die Funktion des posterior cingulären Kortex wird oft assoziiert mit der Aktivierung von weiteren posterioren mittelständigen Strukturen wie dem Präcuneus [25]. In einem Review von verschiedenen MRT-Studien konnte Maddock belegen, dass der posteriore cinguläre Kortex bei der Verarbeitung von emotionsbezogenen Informationen konsistent aktiviert wurde [99]. Seine Hypothese ist, dass diese Struktur eine entscheidende Rolle in der Wechselwirkung zwischen episodischen Gedächtnisinhalten und Emotionen spielt. Für die älteren Probanden wäre dann eine stärkere emotionale Komponente, ob strategisch gewünscht zur Verbesserung der Gedächtnisleistung oder unbewusst aufgrund *ihrer autobiographischen Hintergründe* zu diskutieren. Die emotionale Bedeutung der Wortpaare wurde aber in dieser Studie nicht speziell geprüft.

4.2. Arbeitsgedächtnis

Trotz diskreter Unterschiede in den Aktivierungsmustern v.a. bei der 1-zurück Aufgabe lässt sich für beide Probandengruppen (trainiert und untrainiert) ein gemeinsames Netzwerk für Arbeitsgedächtnisaufgaben erkennen. Sowohl bei den untrainierten als auch bei den sportlich trainierten Probanden wird eine signifikante Zunahme des rCBF im präfrontalen, im parietalen, und im cingulären Kortex beobachtet. Dieses Netzwerk von Gehirnregionen wurde bereits bei früheren Untersuchungen des Arbeitsgedächtnis für junge und ältere Probanden beschrieben [6, 121, 138]. Dabei findet sich abhängig von dem Schwierigkeitsgrad der Aufgaben eine Zunahme sowohl in der Anzahl als auch in der Ausdehnung (Clustergröße) der involvierten Hirnareale, aufsteigend von der 1-zurück-Aufgabe bis zu der 3-zurück-Aufgabe. Diese Zunahme ist früher und tendenziell stärker bei den untrainierten als bei den trainierten Probanden zu finden. Im Unterschied zu den Veränderungen bei den episodischen Gedächtnisprozessen findet man jedoch bei keiner der beiden älteren Probandengruppen eine Rekrutierung zusätzlicher Areale.

4.2.1. Präfrontaler Kortex

Sowohl bei den untrainierten als auch bei den trainierten Probanden finden sich mehrere signifikant aktivierte Regionen präfrontal. Bei jungen Probanden wurde die Involvement des präfrontalen Kortex schon mehrfach während Arbeitsgedächtnisaufgaben nachgewiesen [6, 14, 114]. Dabei wurde zunächst wie beim episodischen Gedächtnis eine rechts-links Spezialisierung bei verbalem und nicht-verbalem Arbeitsgedächtnis diskutiert. So zeigte eine Studie zur Untersuchung des verbalen Arbeitsgedächtnisses eine starke Aktivierung links präfrontal [111]. Auch Smith fand [136, 137] eine linksbetonte präfrontale Aktivierung während einer verbalen „N-zurück“ Aufgabe sowie eine rechtsbetonte Aktivierung bei der Testung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Diese Lateralisierung mit stärkerer Aktivierung auf der linken Seite findet man bei beiden Gruppen noch während der 1-zurück-Aufgabe wieder; während der 2-zurück-Aufgabe und 3-zurück-Aufgabe ist der Unterschied auf beiden Seiten nur noch diskret, d. h. die präfrontalen Areale werden während der 2-zurück und der 3-zurück-Aufgabe ähnlich aktiviert. Diese bilateral ähnlich starken Aktivierungen stehen im Einklang mit Ergebnissen von Reuter-Lorenz [121], die bei älteren Probanden im Gegensatz zu jungen Probanden eine bilaterale Aktivierung im Bereich des präfrontalen Kortex sowohl für verbale als auch für räumliche Arbeitsgedächtnisaufgaben nachweisen konnte. Zwei weitere direkte Vergleichsstudien von verbalem und nicht-verbalem Arbeitsgedächtnis fanden auch bei jungen Probanden keine modalitätsspezifische Asymmetrie der Aktivierung [73, 108]. In der Zusammenschau aller Studien ist die beobachtete Lateralisation analog zum episodischen Gedächtnis nicht auf den Stimulustyp sondern auf die unterschiedliche Innanspruchnahme der Areale in Abhängigkeit von der Schwierigkeit der Aufgabe zurückzuführen.

4.2.1.1. Brodmann Areale 9/46

Eine Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC, BA 9/46) wird bei den untrainierten und trainierten Probanden sowohl während der 2-zurück- als auch der 3-zurück-Aufgabe bilateral gefunden.

Die Aktivierung des DLPFC wird bei zahlreichen Arbeitsgedächtnisaufgaben beobachtet [14, 40, 73, 136, 138]. Dabei wird der Region nach dem Modell von Baddeley [8] eine Rolle im Bereich der zentralen Exekutive zugeordnet. D'Ésposito und Kollegen [41] fanden eine Aktivierung des DLPFC nur während der gleichzeitigen Durchführung einer Kategorisierungs- und einer mentalen Rotationsaufgabe. Während der separaten Erledigung der Aufgaben wurde keine Aktivierung des DLPFC beobachtet. Sie diskutierten eine generelle Aktivierung des DLPFC bei der Notwendigkeit zwei gleichzeitig ablaufende Prozesse zu koordinieren. Parallele Prozesse, die koordiniert werden müssen, laufen auch ab, wenn nicht nur eine Kurzzeitspeicherung von Information, sondern darüber hinaus eine Weiterverarbeitung und ständige Aktualisierung der Information notwendig ist [42, 45]. Dafür ist die auch in dieser Studie verwendete N-zurück-Aufgabe ein typisches Beispiel, da bei dieser Aufgabe sowohl eine Speicherung/Registrierung des aktuell präsentierten Buchstabens und gleichzeitig ein Vergleich mit dem zuvor präsentierten „Referenz“buchstaben notwendig ist.

Eine bilaterale Aktivierung des DLPFC bei älteren Probanden wurde auch von Reuter-Lorenz et al. beschrieben [121]. Sie beobachteten dabei eine im Vergleich zu jüngeren Probanden frühzeitigere bilaterale Aktivierung der Region und diskutieren dies als die Notwendigkeit bereits bei geringen Gedächtnisanforderungen zentrale Steuerungsprozesse zu verwenden. Kompatibel mit ihren Beobachtungen ist die Tatsache, dass altersabhängige Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnis sich vor allem bei den Aufgaben bemerkbar machen, die eine Manipulation und Verarbeitung der Information erfordern [15], und weniger bei reinen Speicheraufgaben [67]. Auf der Basis dieser Ergebnisse wurde die Hypothese aufgestellt, dass Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses im Alter zum Teil auf Veränderungen im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex zurückzuführen sind [126]. Auch bei dieser Studie setzen die Probanden bereits zu einem frühen Zeitpunkt (bei der 2-zurück Aufgabe) beide DLPFC ein. Dies wird durch die wachsende Anforderung durch die Aufgabe erklärt. Es besteht natürlich während der 3-zurück Aufgabe im Vergleich zur 2-zurück Aufgabe ein erhöhter Bedarf der Manipulation der gespeicherten Informationen [109].

4.2.1.2. Brodmann Areale 10/47

Während der 1-zurück-, 2-zurück- und 3-zurück-Aufgabe wird bei beiden Probandengruppen das ventrolaterale Areal (BA 10/47) in der linken Hemisphäre aktiviert. Dieses Areal ist typischerweise bei Arbeitsgedächtnisaufgaben involviert, die eine Aufrechterhaltung von Informationen erfordern, und wurde daher in Zusammenhang mit der Speicherung von Informationen [135] gebracht. Weitere Studien konnten zeigen, dass dem ventrolateralen Kortex im Rahmen dieser Speicherprozesse wohl eine Rolle bei den „inneren“ Wiederholungsprozessen zukommt [5, 111].

Die Aktivierung dieses Areals scheint wenig von altersabhängigen Veränderungen betroffen zu sein [126]. Dieses Ergebnis wird von der Beobachtung unterstützt, dass ältere Probanden in der Regel bei Aufgaben, die eine kurzfristige Speicherung von Informationen erfordern, ähnlich gut wie junge Probanden abschneiden [36]. In einer fMRT-Untersuchung mit „N-zurück“-Aufgaben konnte Braver [14] bei jungen Probanden einen linearen Zusammenhang zwischen Anforderung der Aufgabe und Aktivierung in den beiden ventrolateralen Arealen beobachten. Eine Zunahme der Aktivierung finden sich auch bei beiden Probandengruppen mit zunehmender Schwierigkeit der Arbeitsgedächtnisaufgabe. Als Folge wird das rechte ventrolaterale Areal, das sonst für die Speicherung von räumlichen Information zuständig ist [137], zusätzlich rekrutiert und beide Areale stärker aktiviert.

4.2.1.3. Brodmann Areal 6 (präzentrale Areale)

Eine bilaterale Aktivierung der präzentralen Areale wird bei beiden Probandengruppen ab der 1-zurück-Aufgabe gefunden. Dieses Areal wird regelmäßig während Arbeitsgedächtnisaufgaben aktiviert, insbesondere bei Aufgaben mit verbalem Stimulusmaterial [136, 138], aber auch wenn andere Stimuli verwendet werden [21, 25]. Auch die Aktivierung dieses Areales scheint abhängig von der Anforderung der Aufgaben zu sein [14]. Außerdem wird das präzentrale Areal in Verbindung mit der Planung und der Produktion der Sprache [54] gebracht. Es gibt Hinweise darauf, dass es während verbalen Gedächtnisaufgaben bei der

Speicherung von Informationen und bei phonologischen Wiederholungsprozessen involviert ist [5, 136].

Im Bereich des präfrontalen Kortex zeigt sich kein signifikant unterschiedliches Aktivitätsniveau bei der sportlich untrainierten Probandengruppe im Vergleich zur sportlich trainierten Probandengruppe.

4.2.2. Parietaler Kortex

4.2.2.1. Inferiorer parietaler Kortex (Brodmann Areale 39 und 40)

Bei beiden Probandengruppen wird der inferiore parietale Kortex sowohl während der 1-zurück-, der 2-zurück- als auch während der 3-zurück-Aufgabe aktiviert. Bei den sportlich untrainierten Probanden ist die Aktivierung bilateral ähnlich stark ausgeprägt, bei den sportlich trainierten links betont.

Typisch ist eine Aktivierung dieser Region auf der linken Seite bei jungen Probanden während verbaler Arbeitsgedächtnisprozesse, bei denen nur eine Aufrechterhaltung der präsentierten Informationen notwendig ist [135]. Der parietale Kortex dient in diesem Zusammenhang am ehesten als passives Speichersystem [5, 81, 111]. Dies entspricht in dem von Baddeley entwickelten Modell der phonologischen Schleife [8]. Dass der Region eine wichtige Rolle im Rahmen von Arbeitsgedächtnisprozessen zukommt, wird durch die Tatsache unterstrichen, dass sämtliche Patienten, deren Kurzzeitgedächtnis beeinträchtigt ist, eine Läsion aufweisen, die den linken inferioren parietalen Kortex mit einschließt [153]. Dass die Aufgabe des inferioren parietalen Kortex über eine reine Speicherfunktion hinausgeht, lässt allerdings die Beobachtung einer Aktivierung bei der Lösung mathematischer Aufgaben [122] und bei der Beurteilung von Analogien [159] vermuten. Bei beiden Aufgaben ist keine reine Speicherung, sondern eine Bearbeitung von Information notwendig.

Für eine „N-zurück-Aufgabe“ fand Braver wie für präfrontale Areale eine lineare Beziehung zwischen der Anforderung der Aufgaben und der Aktivierung in beiden parietalen Arealen [14]. Die Tatsache, dass während der 2-zurück-Aufgabe die kognitive Subtraktion parietal eine signifikant höhere Aktivierung bei den untrainierten

Probanden zeigt als bei den trainierten Probanden könnte analog zum episodischen Gedächtnis Hinweis auf einen geringere Anstrengung für die trainierten Probanden auf diesem Level sein. Diese Kapazitätsreserve, die sich daraus ergibt, wäre dann aber bereits bei der 3-zurück-Aufgabe soweit aufgebraucht, dass es in den Aktivierungen zu keinem signifikanten Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen kommt. Entsprechend ist die Gedächtnisleistung bei beiden Gruppen auf dieser Schwierigkeitsstufe bereits deutlich rückläufig.

4.2.2.2. Mesialer parietaler Kortex, Präcuneus (Brodmann Areal 7)

Eine Aktivierung des Präcuneus findet sich durchgehend bei beiden Probandengruppen während der 1-zurück Aufgabe bis zur 3-zurück Aufgabe.

Zwei Metaanalysen über Studien mit funktioneller Bildgebung während Arbeitsgedächtnisaufgaben beschreiben eine regelmäßig Involvierung des Präcuneus [110, 155]. Während den präfrontalen Arealen eine Steuerfunktion zukommt und der inferiore parietale Kortex das zu bearbeitende Material präsent hält, könnte im Präcuneus die Gegenüberstellung des kurzzeitig gespeicherten und des aktuell präsentierten Materials erfolgen. Dazu passt, dass eine Aktivierung dieser Region in einer Studie von Pinel und Kollegen [115] beobachtet wurde, die ein Urteil erforderte, ob eine gezeigte Zahl größer oder kleiner als eine vorgegebene Referenz ist. Acuna [1] demonstriert ebenfalls eine Aktivierung des Präcuneus während der Einordnung von Objekten anhand einer vorgegebene Kategorisierung.

Zusammenfassend zeigen trainierte und sportlich untrainierte Probanden im Bereich des parietalen Kortex ein ähnliches Aktivitätsmuster. Frühere Studien haben gezeigt, dass der parietale Kortex im Rahmen von Arbeitsgedächtnisprozessen weniger als andere Strukturen von altersabhängigen Veränderungen betroffen ist [121]. In Übereinstimmung damit wird hier gezeigt, dass das Aktivierungsmuster des parietalen Kortex während der Arbeitsgedächtnisaufgabe wenig von sportlichem Training beeinflusst wird.

4.2.3. Anteriorer cingulärer Kortex (Brodmann Areal 32)

Eine Aktivierung des anterioren cingulären Kortex, die das Signifikanzniveau überschreitet, wird bei den sportlich trainierten Probanden während der 3-zurück-Aufgabe und bei den untrainierten Probanden während der 2- und 3-zurück-Aufgabe gefunden. Eine Aktivierung des anterioren cingulären Kortex wird öfter während kognitiven Aufgaben registriert (s. auch 4.1.3.1) und als allgemeines Zeichen für eine erhöhte Aufmerksamkeit interpretiert [97].

Die stärkere Aktivierung bei den sportlich untrainierten Probanden unterstützt die Hypothese, dass diese Aufgabe für sie eine höhere Anforderung darstellt als für die Vergleichsgruppe. Allerdings wurde auch für diese Region durch kognitive Subtraktion kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt.

5 Zusammenfassung

Die vorgelegte Arbeit untersucht, ob langjähriges sportliches Training Einfluss auf die zerebrale Repräsentation von Gedächtnisprozessen im Alter hat und damit die positiven Auswirkungen körperlicher Fitness auf die Gedächtnisleistung im Alter erklären kann. Dazu wurden bei sportlich trainierten und bei untrainierten Probanden mittels PET und ^{15}O -Butanol die aktivierten Gehirnregionen während episodischen Gedächtnis- und Arbeitsgedächtnisaufgaben identifiziert und die Netzwerke miteinander und mit den bei jungen Probanden bekannten Netzwerken verglichen.

Für das episodische Gedächtnis findet sich während des Lernens bei beiden Probandengruppen ein Aktivierungsmuster ähnlich dem, das bereits bei jungen Probanden identifiziert wurde. Während der Abfrage lässt sich bei den älteren untrainierten Probanden im Vergleich zu jungen Probanden eine Rekrutierung zusätzlicher Areale nachweisen, ohne dass die Gedächtnisleistung der jungen Probanden erreicht wird. Bei den sportlich trainierten Probanden gleicht das Aktivierungsmuster während der Abfrage dem der untrainierten Probanden, wobei aber die beteiligten Hirnregionen frontal und parietal weniger stark aktiviert sind als bei den untrainierten Probanden. Der positive Einfluss des Sports auf die Gedächtnisleistung scheint damit nicht durch den Erhalt des primären Netzwerks für die Gedächtnisprozesse bedingt zu sein, sondern ist am ehesten auf eine effektivere Ausnutzung des sich altersbedingt geänderten Netzwerks zurückzuführen.

Für das Arbeitsgedächtnis sind die Aktivierungsmuster junger Probanden, älterer untrainierter und älterer trainierter Probanden ähnlich. Sowohl bei jungen als auch bei älteren Probanden führt eine Zunahme der Schwierigkeit der Aufgabe zu einer Aktivierung zusätzlicher Regionen und zu einer zunehmenden Aktivierung in den beteiligten Regionen. Diese Zunahme ist früher und tendenziell stärker bei den untrainierten als bei den trainierten Probanden zu finden. Damit ist auch für das Arbeitsgedächtnis eine effektivere Ausnutzung des vorhandenen Netzwerks bei den sportlich aktiven Probanden zu diskutieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Acuna BD, Eliassen JC, Donoghue JP, Sanes JN (2002) Frontal and parietal lobe activation during transitive inference in humans. *Cereb Cortex* 12: 1312-21.
2. Anderson ND, Iidaka T, Cabeza R, Kapur S, McIntosh AR, Craik FI (2000) The effects of divided attention on encoding- and retrieval-related brain activity: A PET study of younger and older adults. *J Cogn Neurosci* 12: 775-92.
3. Andreasen NC, O'Leary DS, Arndt S, Cizadlo T, Hurtig R, Rezai K, et al. (1995) Short-term and long-term verbal memory: a positron emission tomography study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 5111-5.
4. Arenberg D, Robertson-Tchabo EA (1977) Learning and Aging. In: Birren JE, Schaie KW (Hrsg) *Handbook of the Psychology of Aging*. Van Nostrand Reinhold Company, New York.
5. Awh E, Jonides J, Smith EE, Schumacher EH, Koeppel RA, Katz S (1996) Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory. *Psychol Sci* 7: 25-31.
6. Awh E, Smith EE, Jonides J (1995) Human rehearsal processes and the frontal lobes: PET evidence. *Ann N Y Acad Sci* 769: 97-117.
7. Baddeley A (1992) Working memory. *Science* 255: 556-9.
8. Baddeley A (1998) Working memory. *C R Acad Sci III* 321: 167-73.
9. Baddeley AD, Hitch GJ (1974) Working memory. In: Bower G (Hrsg) *Recent advances in learning and motivation*. Academic Press, New York, S. 47-90.
10. Baker SC, Rogers RD, Owen AM, Frith CD, Dolan RJ, Frackowiak RSJ, et al. (1996) Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia* 34: 515-26.
11. Baschek IL, Bredenkamp J, Oehrle B (1977) Bestimmung der Bildhaftigkeit, Konkretheit und der Bedeutungshaltigkeit von 800 Substantiven. *Zeitschrift für experimentelle und angewandte Psychologie* XXIV.
12. Birren JE, Woods AM, Williams MV (1980) Behavioral slowing with age: Causes, organization, and consequences. In: Poon LW (Hrsg) *Aging in the 1980s: psychological issues*. American Psychological Association, Washington DC, S. 293-308.
13. Blumenthal JA, Madden DJ (1988) Effects of aerobic exercise training, age, and physical fitness on memory-search performance. *Psychol Aging* 3: 280-5.
14. Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC (1997) A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 5: 49-62.

15. Brebion G, Smith MJ, Ehrlich M-F (1997) Working memory and aging: Deficit or strategy differences. *Aging Neuropsychol Cognit* 4: 58-73.
16. Buckner RL (1996) Beyond HERA: contributions of specific prefrontal brain areas to long-term memory retrieval. *Psychonomic Bulletin and Review* 3: 149-58.
17. Buckner RL, Raichle ME, Miezin FM, Petersen SE (1996) Functional anatomic studies of memory retrieval for auditory words and visual pictures. *J Neurosci* 16: 6219-35.
18. Cabeza R (2001) Functional neuroimaging of cognitive aging. In: Cabeza R, Kingstone A (Hrsg) *Handbook of functional neuroimaging of cognition*. MIT Press, Cambridge, MA, S. 331-377.
19. Cabeza R (2002) Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging* 17: 85-100.
20. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR (2002) Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage* 17: 1394-402.
21. Cabeza R, Dolcos F, Graham R, Nyberg L (2002) Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *Neuroimage* 16: 317-30.
22. Cabeza R, Grady CL, Nyberg L, McIntosh AR, Tulving E, Kapur S, et al. (1997) Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 17: 391-400.
23. Cabeza R, Kapur S, Craik FIM, McIntosh AR (1997) Functional neuroanatomy of recall and recognition: a PET study of episodic memory. *J Cogn Neurosci* 9: 254-265.
24. Cabeza R, Mangels J, Nyberg L, Habib R, Houle S, McIntosh AR, et al. (1997) Brain regions differentially involved in remembering what and when: a PET study. *Neuron* 19: 863-70.
25. Cabeza R, Nyberg L (2000) Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 12: 1-47.
26. Cabeza R, Nyberg L (2000) Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Curr Opin Neurol* 13: 415-21.
27. Cabeza R, Nyberg L (2003) Functional neuroimaging of memory. *Neuropsychologia* 41: 241-4.
28. Chen J, Myerson J, Hale S (2002) Age-related dedifferentiation of visuospatial abilities. *Neuropsychologia* 40: 2050-2056.
29. Christensen H, Mackinnon A (1993) The association between mental, social and physical activity and cognitive performance in young and old subjects. *Age Ageing* 22: 175-82.

30. Clarkson-Smith L, Hartley AA (1989) Relationships between physical exercise and cognitive abilities in older adults. *Psychol Aging* 4: 183-9.
31. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, et al. (2003) Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58: 176-80.
32. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, et al. (2004) Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 3316-21.
33. Collette F, Van der Linden M (2002) Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 26: 105-25.
34. Craik F (1977) Age differences in human memory. In: Birren JE, Schaie KW (Hrsg) *Handbook of the Psychology of Aging*. Van Nostrand Reinhold Company, New York.
35. Craik F, Rabinowitz JC (1984) Age differences in the acquisition and use of verbal information. In: Long J, Baddeley A (Hrsg) *Attention and performance*. Erlbaum Hillsdale, New Jersey.
36. Craik FIM, Jennings JM. *The Handbook of Aging and Cognition*. New Jersey: Erlbaum Hillsdale; 1992.
37. Craik FIM, Jennings JM (1992) Human memory. In: Craik FIM, Salthouse TA (Hrsg) *The handbook of aging and cognition*. Erlbaum, Hillsdale, N. J., S. 51-110.
38. Cunningham DA, Rechnitzer PA, Howard JH, Donner AP (1987) Exercise training of men at retirement: a clinical trial. *J Gerontol* 42: 17-23.
39. Daselaar SM, Veltman DJ, Rombouts SA, Raaijmakers JG, Jonker C (2003) Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain* 126: 43-56.
40. D'Esposito M, Aguirre GK, Zarahn E, Ballard D, Shin RK, Lease J (1998) Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cogn Brain Res* 7: 1-13.
41. D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, Atlas S, Grossman M (1995) The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature* 378: 279-281.
42. D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, Lease J (1999) Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI-study. *Brain Cogn* 41: 66-86.
43. Fabre C, Chamari K, Mucci P, Masse-Biron J, Prefaut C (2002) Improvement of cognitive function by mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *Int J Sports Med* 23: 415-21.

44. Fletcher PC, Frith CD, Baker SC, Shallice T, Frackowiak RS, Dolan RJ (1995) The mind's eye--precuneus activation in memory-related imagery. *Neuroimage* 2: 195-200.
45. Fletcher PC, Henson RN (2001) Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 124: 849-81.
46. Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ (1998) The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain* 121: 1239-48.
47. Fletcher PC, Shallice T, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ (1996) Brain activity during memory retrieval. The influence of imagery and semantic cueing. *Brain* 119 (Pt 5): 1587-96.
48. Fletcher PC, Shallice T, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ (1998) The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain* 121: 1249-56.
49. Foos PW (1989) Adult age differences in working memory. *Psychol Aging* 4: 269-75.
50. Foos PW (1995) Working memory resource allocation by young, middle-aged, and old adults. *Exp Aging Res* 21: 239-50.
51. Foos PW, Wright L (1992) Adult age differences in the storage of information in working memory. *Exp Aging Res* 18: 51-7.
52. Frith CD, Friston KJ, Liddle PF, Frackowiak RSJ (1991) A PET study of word finding. *Neuropsychologica* 29: 1137-48.
53. Frith CD, Friston KJ, Liddle PF, Frackowiak RSJ (1991) Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proceedings of the Royal Society of London B* 244: 241-6.
54. Fuster JM. *Memory in the cerebral cortex*. Cambridge, MA: MIT Press; 1995.
55. Gabrieli JD, Poldrack RA, Desmond JE (1998) The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 906-13.
56. Grady CL (1998) Brain imaging and age-related changes in cognition. *Exp Gerontol* 33: 661-73.
57. Grady CL (2000) Functional brain imaging and age-related changes in cognition. *Biol Psychol* 54: 259-81.
58. Grady CL (2002) Age-related differences in face processing: a meta-analysis of three functional neuroimaging experiments. *Can J Exp Psychol* 56: 208-20.
59. Grady CL, Bernstein LJ, Beig S, Siegenthaler AL (2002) The effects of encoding strategy on age-related changes in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychol Aging* 17: 7-23.

60. Grady CL, Bernstein LJ, Beig S, Siegenthaler AL (2002) The effects of encoding task on age-related differences in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychol Aging* 17: 7-23.
61. Grady CL, Craik FI (2000) Changes in memory processing with age. *Curr Opin Neurobiol* 10: 224-31.
62. Grady CL, Maisog JM, Horwitz B, Ungerleider LG, Mentis MJ, Salerno JA, et al. (1994) Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *J Neurosci* 14: 1450-1462.
63. Grady CL, McIntosh AR, Horwitz B, Maisog JM, Ungerleider LG, Mentis MJ, et al. (1995) Age-related reductions in human recognition memory due to impaired encoding. *Science* 269: 218-21.
64. Grady CL, McIntosh AR, Rajah MN, Beig S, Craik FIM (1999) The effects of age on the neural correlates of episodic encoding. *Cereb Cortex* 9: 805-814.
65. Grady CL, McIntosh AR, Rajah MN, Craik FI (1998) Neural correlates of the episodic encoding of pictures and words. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 2703-8.
66. Grasby PM, Frith CD, J. FK, Bench C, Frackowiak RSJ, Dolan RJ (1993) Functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory function. *Brain* 116: 1-20.
67. Gregoire J, Van der Linden M (1997) Effects of age on forward and backward digit spans. *Aging Neuropsychol Cognit* 4: 140-149.
68. Halsband U, Krause BJ, Schmidt D, Herzog H, Tellmann L, Muller-Gartner HW (1998) Encoding and retrieval in declarative learning: a positron emission tomography study. *Behav Brain Res* 97: 69-78.
69. Hasher L, Zacks RT (1988) Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. In: Bower GH (Hrsg) *The psychology of learning and motivation*. Academic Press, New York, S. 193-225.
70. Haskell WL (1986) The influence of exercise training on plasma lipids and lipoproteins in health and disease. *Acta Med Scand (Suppl)* 711: 25-37.
71. Hassmen P, Ceci R, Backman L (1992) Exercise for older women: a training method and its influences on physical and cognitive performance. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 64: 460-6.
72. Haupts M, editor. *Neurologie und Gedächtnis*. Bern: Hans Huber; 1994.
73. Hautzel H, Mottaghy FM, Schmidt D, Zemb M, Shah NJ, Müller-Gärtner H-W, et al. (2002) Topographic segregation and convergence of verbal, object, shape and spatial working memory in humans. *Neurosci Lett* 323: 156-160.
74. Haxby JV, Ungerleider LG, Horwitz B, Maisog JM, Rapoport SI, Grady CL (1996) Face encoding and recognition in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 922-927.

75. Henson RN, Rugg MD, Shallice T, Josephs O, Dolan RJ (1999) Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 19: 3962-72.
76. Herholz K, Buskies B, Rist M, Pawlik G, Hollmann W, Heiss WK (1987) Regional cerebral blood flow in man at rest and during exercise. *J Neurol* 239: 9.
77. Hollmann W, Strüder HK (2000) Gehirn, Psyche und körperliche Aktivität. *Orthopäde* 29: 948-956.
78. Hultsch DF, Dixon R (1984) Memory for text materials in adulthood. In: Baltes PB, Brim OG (Hrsg) *Life span development and behaviour*. Academic Press, New York.
79. Iidaka T, Sadato N, Yamada H, Yonekura Y (2000) Functional asymmetry of human prefrontal cortex in verbal and non-verbal episodic memory as revealed by fMRI. *Cogn Brain Res* 9: 73-83.
80. James W. *The principles of Psychology*; 1890.
81. Jonides J, Schumacher EH, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Reuter-Lorenz PA, et al. (1998) The role of parietal cortex in verbal working memory. *J Neurosci* 18: 5026-34.
82. Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RD, Isral I (1986) Physical activity and physical demand on the job and risk of cardiovascular disease and death: The Framingham Study. *Am Heart Journal* 112: 820-825.
83. Kapur S, Craik FI, Jones C, Brown GM, Houle S, Tulving E (1995) Functional role of the prefrontal cortex in retrieval of memories: a PET study. *Neuroreport* 6: 1880-4.
84. Kapur S, Craik FIM, Tulving E, Wilson AA, Houle S, Brown GM (1994) Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory: Levels of processing effect. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 2008-2011.
85. Kelley WM, Miezin FM, MacDermott KB, Buckner RL, Raichle ME, Cohen NJ (1998) Hemispheric specialisation in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron* 20: 927-36.
86. Kintsch W. *Gedächtnis und Kognition*. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1982.
87. Klingberg T, Roland PE (1998) Right prefrontal activation during encoding, but not during retrieval, in a non-verbal paired-associates Task. *Cereb Cortex* 8: 73-79.
88. Koechlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J (1999) The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature* 399: 148-51.
89. Koechlin E, Corrado G, Pietrini P, Grafman J (2000) Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 7651-7656.

90. Krause BJ, Schmidt D, Mottaghy FM, Halsband U, Tellmann L, Herzog H, et al. (1998) [O-15-butanol Pet activation study on the cerebral representation of declarative memory]. *Nuklearmedizin* 37: 257-61.
91. Krause BJ, Schmidt D, Mottaghy FM, Taylor J, Halsband U, Herzog H, et al. (1999) Episodic retrieval activates the precuneus irrespective of the imagery content of word pair associates. A PET study. *Brain* 122 (Pt 2): 255-63.
92. Lee AC, Robbins TW, Pickard JD, Owen AM (2000) Asymmetric frontal activation during episodic memory: the effects of stimulus type on encoding and retrieval. *Neuropsychologia* 38: 677-92.
93. Lepage M, Ghaffar O, Nyberg L, Tulving E (2000) Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 506-11.
94. Li S-C, Lindenberger U (1999) Cross-level unification: a computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems and dedifferentiation of cognitive abilities in old age. In: Nilsson LG, Markowitsch HJ (Hrsg) *Cognitive neuroscience of memory*. Hogrefe Huber, Seattle, WA, S. 103-146.
95. Logan JM, Sanders AL, Snyder AZ, Morris JC, Buckner RL (2002) Under-recruitment and nonselective recruitment: dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron* 33: 827-40.
96. Löwe H (1983) Stand und Probleme der Psychologie des Erwachsenenalters. In: Löwe H, Birren JE, Lehr U (Hrsg) *Psychologische Probleme des Erwachsenenalters*. Huber, Bern.
97. MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS (2000) Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288: 1835-8.
98. Madden DJ, Gottlob LR, Denny LL, Turkington TG, Provenzale JM, Hawk TC, et al. (1999) Aging and recognition memory: changes in regional cerebral blood flow associated with components of reaction time distributions. *J Cogn Neurosci* 11: 511-20.
99. Maddock RJ (1999) The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends Neurosci.* 22: 310-316.
100. McIntosh AR, Nyberg L, Bookstein FL, Tulving E (1997) Differential functional connectivity of prefrontal and medial temporal cortices during episodic memory retrieval. *Hum Brain Mapp* 1997: 323-7.
101. Mellet E, Tzourio N, Crivello F, Joliot M, Denis M, Mazoyer B (1996) Functional anatomy of spatial mental imagery generated from verbal instructions. *J neurosci* 16: 6504-12.
102. Meyer JS, Rogers RL, Mortel KF (1985) Prospective analysis of long-term control of mild hypertension on cerebral blood flow. *Stroke* 16.

103. Moscovitch M (1992) A neuropsychological model of memory and consciousness. In: Squire LR, Butters N (Hrsg) The neuropsychology of memory. Guilford Press, New York.
104. Nolde SF, Johnson MK, Raye CL (1998) The role of the prefrontal cortex during tests of episodic memory. *Trends Cogn Sci* 2: 399-406.
105. Nyberg L, Marklund P, Persson J, Cabeza R, Forkstam C, Petersson KM, et al. (2003) Common prefrontal activations during working memory, episodic memory, and semantic memory. *Neuropsychologia* 41: 371-7.
106. Nyberg L, Persson J, Habib R, Tulving E, McIntosh AR, Cabeza R, et al. (2000) Large scale neurocognitive networks underlying episodic memory. *J Cogn Neurosci* 12: 163-73.
107. Nyberg L, Tulving E, Habib R, Nilsson LG, Kapur S, Houle S, et al. (1995) Functional brain maps of retrieval mode and recovery of episodic information. *Neuroreport* 7: 249-52.
108. Nystrom LE, Braver TS, Sabb FW, Delgado MR, Noll DC, Cohen JD (2000) Working memory for letters, shapes, and locations: fMRI evidence against stimulus-based regional organization in human prefrontal cortex. *Neuroimage* 11: 424-446.
109. Owen AM, Evans AC, Petrides M (1996) Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex* 6: 31-38.
110. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E (2005) N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 25: 46-59.
111. Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS (1993) The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 342-5.
112. Paus T, Petrides M, Evans AC, Meyer E (1993) Role of the human anterior cingulate cortex in control of oculomotor, manual, and speech responses: A positron emission tomography study. *J Neurophysiology* 70: 453-469.
113. Petrides M, Alivisatos B, Evans AC (1995) Functional activation of the human ventrolateral frontal cortex during mnemonic retrieval of verbal information. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 5803-5807.
114. Petrides M, Alivisatos B, Meyer E, Evans AC (1993) Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 878-882.
115. Pinel P, Dehaene S, Riviere D, LeBihan D (2001) Modulation of parietal activation by semantic distance in a number comparison task. *Neuroimage* 14: 1013-26.
116. Poon LW (1985) Differences in human memory with aging: Nature, causes and clinical implications. In: Birren JE, Schaie KW (Hrsg) *Handbook of the Psychology of Aging*. Van Nostrand Reinhold Company, New York.

117. Posner MI, Petersen SE, Fox PT, Raichle ME (1988) Localization of cognitive operations in the human brain. *Science* 240: 1627-1631.
118. Rauramaa R, Salonen JT, Seppanen K (1986) Inhibition of platelet aggregability by moderate-intensity physical exercise. *Circulation* 74: 939-944.
119. Raz N (2000) Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Intergration of structural and functional findings. In: Craik FIM, Salthouse TA (Hrsg) *Handbook of Aging and Cognition -II*. Erlbaum, Mahwah, NJ.
120. Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, MacQuain J, Briggs SD, et al. (1997) Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex* 7: 268-282.
121. Reuter-Lorenz PA, Jonides J, Smith EE, Hartley A, Miller A, Marshuetz C, et al. (2000) Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *J Cogn Neurosci* 12: 174-87.
122. Rickard TC, Romero SG, Basso G, Wharton C, Flitman S, Grafman J (2000) The calculating brain: an fMRI study. *Neuropsychologia* 38: 325-35.
123. Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF (1990) After reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. *J Am Geriatr Soc* 38: 123-128.
124. Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF (1990) After reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. *J Am Geriatr Soc* 38: 123-8.
125. Rugg MD, Fletcher PC, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ (1997) Brain regions supporting intentional and incidental memory: a PET study. *Neuroreport* 8: 1283-7.
126. Rypma B, D'Esposito M (2000) Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nat Neurosci* 3: 509-15.
127. Schaie KW (1980) Cognitive development in aging. In: Obler L, Alpert M (Hrsg) *Language and communication in the elderly*. Health, Lexington.
128. Schaie KW, Willis L. *Adult development and Aging* (2nd ed.). Boston, Toronto: Little, Brown and Comp.; 1986.
129. Schmidt D, Krause BJ, Mottaghy FM, Halsband U, Herzog H, Tellmann L, et al. (2002) Brain systems engaged in encoding and retrieval of word-pair associates independent of their imagery content or presentation modalities. *Neuropsychologia* 40: 457-70.
130. Schmidt D, Krause BJ, Mottaghy FM, Halsband U, Tellmann L, Herzog H, et al. (1998) Activation patterns during encoding and retrieval of visually or auditorily presented word-pair associates with high or low imagery content. *Neuroimage* 7: 843.
131. Shallice T, Fletcher P, Frith CD, Grasby P, Frackowiak RS, Dolan RJ (1994) Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature* 368: 633-5.

132. Shaw TG, Mortel KF, Meyer JS, Rogers RL (1984) Cerebral blood flow changes in benign aging and cerebrovascular disease. *Neurology* 34: 855-862.
133. Shay KA, Roth DL (1992) Association between aerobic fitness and visuospatial performance in healthy older adults. *Psychol Aging* 7: 15-24.
134. Smith AD (1996) Memory. In: Birren JE, Schaie KW (Hrsg) *Handbook of the psychology of aging*. Academic Press, San Diego.
135. Smith EE, Jonides J (1997) Working memory: a view from neuroimaging. *Cognit Psychol* 33: 5-42.
136. Smith EE, Jonides J (1998) Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 12061-8.
137. Smith EE, Jonides J, Koeppe RA, Awh E, Schumacher EH, Minoshima S (1995) Spatial versus object working memory: PET investigations. *J Cogn Neurosci* 7: 337-356.
138. Smith EE, Jonides J, Marshuetz C, Koeppe RA (1998) Components of verbal working memory: evidence from neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 876-82.
139. Spirduso WW (1980) Physical fitness, aging, and psychomotor speed: a review. *J Gerontol* 35: 850-65.
140. Squire LR (1986) Mechanisms of memory. *Science* 232: 1612-9.
141. Squire LR, Ojemann JG, Miezin FM, Petersen SE, Videen TO, Raichle ME (1992) Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 1837-41.
142. Stebbins GT, Carrillo MC, Dorfman J, Dirksen C, Desmond JE, Turner DA, et al. (2002) Aging effects on memory encoding in the frontal lobes. *Psychol Aging* 17: 44-55.
143. Struder HK, Hollmann W, Platen P, Rost R, Weicker H, Kirchhof O, et al. (1999) Neuroendocrine system and mental function in sedentary and endurance- trained elderly males. *Int J Sports Med* 20: 159-66.
144. Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotactic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. Stuttgart: Thieme; 1988.
145. Thompson-Schill SL (2003) Neuroimaging studies of semantic memory: inferring "how" from "where". *Neuropsychologia* 41: 280-92.
146. Tulving E. *Elements of episodic memory*. New York: Oxford University Press; 1983.
147. Tulving E (1985) How many memory systems are there? *Am Psychol* 40: 385-398.

148. Tulving E (1987) Multiple memory systems and consciousness. *Hum Neurobiol* 6: 67-80.
149. Tulving E (1991) Concepts of human memory. In: Squire L, Lynch G, Weinberger NM, McGaugh JL (Hrsg) *Memory: Organization and locus of change*. Oxford University Press, New York, S. 3-32.
150. Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S (1994) Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 2016-20.
151. Tulving E, Kapur S, Markowitsch HJ, Craik FI, Habib R, Houle S (1994b) Neuroanatomical correlates of retrieval in episodic memory: auditory sentence recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 2012-15.
152. Ungerleider LG, Courtney SM, Haxby JV (1998) A neural system for human visual working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 883-890.
153. Vallar G, Papagno C (1995) Neuropsychological impairments of short-term memory. In: Baddeley AD, Wilson BA, Watts FN (Hrsg) *Handbook of memory disorders*. John Wiley and Sons, London, S. 135-166.
154. Verhaeghen P, Marcoen A, Goossens L (1993) Facts and fiction about memory aging: A quantitative integration of research findings. *J Gerontol* 48.
155. Wager TD, Smith EE (2003) Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3: 255-74.
156. Wagner AD, Poldrack RA, Eldridge LL, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD (1998) Material specific Lateralization of prefrontal activation during episodic encoding and retrieval. *Neuroreport* 9: 3711-3717.
157. Weiskrantz L (1987) Neuroanatomy of memory and amnesia: a case for multiple memory systems. *Hum Neurobiol* 6: 93-105.
158. West RL (1996) An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull* 120: 272-292.
159. Wharton CM, Grafman J, Flitman SS, Hansen EK, Brauner J, Marks A, et al. (2000) Toward neuroanatomical models of analogy: a positron emission tomography study of analogical mapping. *Cognit Psychol* 40: 173-97.
160. Zacks RT, Hasher L (1988) Capacity theory and the processing of interferences. In: Light LL, Burke DM (Hrsg) *Language, Memory and Aging*. Cambridge Univ. Press, New York, S. 154-170.

7 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Laure Muller
	Dipl.-Phys. (F)
Anschrift	Hegelstr.4
	60316 Frankfurt am Main
Email	Muller@em.uni-frankfurt.de
Geburtsdatum/-ort	20.03.73 in Metz, Frankreich
Nationalität	französisch
Eltern	Vater: Univ.-Prof. Dr. phil. Robert Muller
	Mutter: Luisa Muller (geb. Golin), Lehrerin

Schul Ausbildung

1979-84	Grundschule in Nantes, Frankreich
1985-91	Gymnasium Guist´hau in Nantes, Frankreich
1991	Abschluss: Abitur (Mathematik und Physik)

Physikstudium

1991-96	Grund- und Hauptstudium der Physik an der Universität Nantes und an der Universität Düsseldorf
	Abschluss: Diplom
1996	Diplomarbeit; Thema: „Untersuchung von dünnen Schichten mit dem Rasterelektronenmikroskop“ Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Müller, Institut für angewandte Physik der Universität Düsseldorf

Medizinstudium

1996	Beginn des Medizinstudiums in Düsseldorf
1998	Physikum
1999	1.Staatsexamen
2001	2.Staatsexamen
2002	3.Staatsexamen

Famulaturen

1997	Abt. für Anästhesie und Innere Medizin Leitung: Prof. Dr. med. N. Heni Kreiskrankenhaus Biberach
1998	Neurologische Klinik Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Y. Agid Universitätsklinikum La Pitié-Salpêtrière, Paris
1999	Klinik für Nuklearmedizin Direktor: Univ.- Prof. Dr. H.-W. Müller Forschungszentrum Jülich/ Universität Düsseldorf

Praktisches Jahr

1.Tertial	Neurologische Klinik der Universität Düsseldorf Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. H.- J. Freund
2.Tertial	Klinik für Innere Medizin der Universität Düsseldorf Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. M. Berger
3.Tertial	Chirurgische Klinik der Universität Genf Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ph. Morel

Ärztin im Praktikum

1.08.2002 bis 31.01.2004	Augenklinik der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. C. Ohrloff
--------------------------	---

Assistenzärztin

seit 1.02.2004	Augenklinik der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. C. Ohrloff
----------------	---