

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Lässt sich der Erfolg eines Gedächtnistrainings bei Älteren durch hirnstrukturelle
Parameter (MRT) und die Performanz in den Domänen exekutive Funktionen und
Arbeitsgedächtnis voraussagen?

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Anna Sophie Täschner
aus Hannover

Mainz, 2019

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Kognitiver Abbau im Alter	3
2.2 Mit dem Gedächtnisabbau assoziierte Faktoren.....	4
2.2.1 Kognitive Funktionen.....	4
2.2.2 Normale hirnstrukturelle Veränderungen.....	6
2.3 Kognitives Training	9
2.4 Einflüsse auf den Erfolg eines Gedächtnistrainings.....	10
3 Material und Methoden	14
3.1 Studienbeschreibung	14
3.2 Stichprobe.....	14
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	15
3.3 Neuropsychologische Baseline Performance	15
3.3.1 Arbeitsgedächtnis	15
3.3.2 Exekutivfunktion.....	16
3.3.3 Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.....	18
3.3.4 Messung der Intelligenz	18
3.3.5 Gedächtnistraining Cogpack	19
3.4 Bildgebende Verfahren	20
3.4.1 Angewandte MRT- Sequenz	20
3.4.2 Prozessierung der T1- gewichteten Daten.....	20
3.5 Statistische Verfahren.....	21
4 Ergebnisse.....	22
4.1 Demographische Daten	22
4.2 Deskriptive Daten.....	22
4.2.1 Gedächtnistraining.....	22
4.2.2 Neuropsychologische Messung	23
4.2.3 cMRT Messung.....	23
4.3 Analysen	24
4.3.1 Prädiktion des Trainingseffektes durch neuropsychologische Parameter	24
4.3.2 Prädiktion des Trainingseffektes durch hirnstrukturelle Parameter.....	25
5 Diskussion	26
5.1 Trainingseffekt im Gedächtnistraining	26
5.2 Prädiktion des Trainingseffekts durch neuropsychologische Parameter.....	26
5.2.1 Prädiktion des Trainingseffekts durch die Arbeitsgedächtnisleistung	27
5.2.2 Prädiktion des Trainingseffekts durch die Leistung der Exekutivfunktionen	31

5.2.3	Prädiktion des Trainingseffekts durch die Informationsgeschwindigkeit	34
5.3	Prädiktion des Trainingseffekts durch hirstrukturelle Parameter	35
5.3.1	Prädiktion des Trainingseffekts durch das Gesamtgehirnvolumen	35
5.3.2	Prädiktion des Trainingseffekts durch das Hippocampusvolumen.....	38
5.4	Vergleich der neuropsychologischen und hirstrukturellen Parameter zur Prädiktion des Erfolgs eines Gedächtnistrainings	41
5.5	Limitationen der Studie	42
5.6	Konklusion.....	43
6	Zusammenfassung.....	45
7	Literaturverzeichnis	47
	Danksagung.....	61
	Lebenslauf	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Soziodemographische Daten der Stichprobe	22
Tabelle 2: Ergebnisse der neuropsychologischen Messung zur Baseline	23
Tabelle 3: Ergebnisse der cMRT Messung zur Baseline	23
Tabelle 4: Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Baseline-Parametern und der Leistungsverbesserung in der Trainingsaufgabe	24
Tabelle 5: Zusammenhang zwischen den hirnstrukturellen Baseline-Parametern und der Leistungsverbesserung in der Trainingsaufgabe	25

1 Einleitung

Als eine Folge der besseren gesundheitlichen Versorgung, des steten medizinischen Fortschritts und des dadurch bedingten Rückgangs der Sterblichkeit steigt die Lebenserwartung in den Industrienationen an. Zudem wächst der Anteil älterer Menschen innerhalb der Bevölkerung aufgrund der niedrigen Geburtenzahl. So betrug der Anteil der über 60-Jährigen zu Beginn des 20. Jahrhunderts noch acht Prozent der deutschen Gesamtbevölkerung, im Jahr 2050 wird es voraussichtlich etwa ein Drittel sein (Kühn, 2017). Allerdings steigt mit zunehmendem Alter auch die Wahrscheinlichkeit für eine Abnahme der körperlichen und kognitiven Leistungsfähigkeit. Die häufigsten neuropsychiatrischen Erkrankungen im höheren Lebensalter sind Demenzerkrankungen, die mit schweren Beeinträchtigungen des Gedächtnisses und anderen Funktionen des Gehirns einhergehen. Ab dem 65. Lebensjahr nehmen Demenzerkrankungen sogar exponentiell zu (Busch, 2011), sodass dieses Thema zunehmend Aufmerksamkeit in der Öffentlichkeit erhält.

Doch auch im Rahmen des normalen Alterungsprozesses treten kognitive Funktionseinbußen auf, darunter besonders Einbußen im episodischen Gedächtnis (Bäckman et al., 2000, Dennis und Cabeza, 2008). Die episodische Gedächtnisfunktion, als Fähigkeit vergangene Ereignisse zu enkodieren und abzurufen (Tulving, 2002), ist wichtig für die erfolgreiche Ausführung alltäglicher Aufgaben. Das reduzierte Vermögen, den Alltag selbständig zu bewältigen und am gesellschaftlichen Leben zu partizipieren, vermindert die Lebensqualität und vergrößert das Risiko für psychische Erkrankungen, insbesondere Depression (Couture et al., 2005). So zählt eine kognitive Beeinträchtigung zu einem der Hauptgründe für die Aufgabe der eigenen Häuslichkeit und den Umzug in ein Altenpflegeheim (Yaffe et al., 2002).

Kognitive Trainingsprogramme stellen vielversprechende Interventionen dar dem altersbedingten kognitiven Abbau entgegenzuwirken, ein selbstbestimmtes Leben im Alter zu fördern, die Lebensqualität zu steigern und einer demenziellen Entwicklung präventiv vorzubeugen.

Die Trainingseffekte unter älteren Erwachsenen sind jedoch unterschiedlich. Einerseits wird eine allgemeine Effektivität eines kognitiven Trainings bis ins hohe Alter durch Trainingsstudien unterstützt. Andererseits wurde neben einem großen

Leistungszugewinn bei älteren Erwachsenen auch ein nur geringer oder kein Trainingseffekt erzielt (Baltes und Kliegl, 1992, Langbaum et al., 2009, Mewborn et al., 2017). Um diese Interventionen wirksamer zu gestalten und der steigenden Nachfrage nachzukommen, ist das Verständnis von möglichen Einflüssen auf Trainingseffekte notwendig.

Es gibt Hinweise darauf, dass eine bessere Performanz in den Domänen Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen die Gedächtnisleistung positiv beeinflussen (Bouazzaoui et al., 2014, Dekhtyar et al., 2017, McCabe et al., 2010, Lojo-Seoane et al., 2018). Auf hirnstruktureller Ebene wurden volumetrische Veränderungen des Gesamtgehirns und des Hippocampus mit der episodischen Gedächtnisleistung in Zusammenhang gesetzt (Aljondi et al., 2018, Mungas et al., 2005, Gorbach et al., 2017). Der Zusammenhang dieser Parameter mit dem Effekt eines Gedächtnistrainings ist bisher nicht gut untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des prädiktiven Nutzens der Arbeitsgedächtnis- und Exekutivfunktionen sowie des Gesamtgehirn- und Hippocampusvolumens für den Erfolg eines Gedächtnistrainings. Die Stichprobe umfasste 43 kognitiv gesunde ältere Probanden im Alter von 60 bis 85 Jahren. Die Baseline-Untersuchung umfasste die Quantifizierung der Arbeitsgedächtnis- und Exekutivfunktionsleistung sowie eine strukturelle MR-Bildgebung. Im Anschluss folgte ein vier-wöchiges computerbasiertes kognitives Training bestehend aus 12 ca. ein-stündigen Trainingssitzungen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Kognitiver Abbau im Alter

Im Gehirn von gesunden Menschen treten altersbedingte Veränderungen auf, die zu einer Leistungsminderung in unterschiedlichen neurokognitiven Domänen führen. Kognitive Funktionen wie Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und das Langzeitgedächtnis weisen eine Verschlechterung mit zunehmendem Alter auf (Reuter-Lorenz und Park, 2010). Leistungsbereiche wie der Wortschatz und das semantische Gedächtnis bleiben jedoch erhalten (Dennis und Cabeza, 2008, Ghisletta et al., 2012, Reuter-Lorenz und Park, 2010, Salthouse, 2010). Weiterhin ist der kognitive Abbau individuell unterschiedlich ausgeprägt. Während einige Erwachsene einen deutlichen kognitiven Abbau erfahren, erhalten andere ihre kognitive Funktionsfähigkeit auch in hohem Alter aufrecht (Ghisletta et al., 2012, Habib et al., 2007).

Eine der häufigsten Beschwerden von älteren Menschen ist die abnehmende Fähigkeit neue Informationen zu lernen und zu erinnern (Craik und Rose, 2012). Dementsprechend ist das episodische Gedächtnis die Form des Langzeitgedächtnisses, die am meisten vom Alterungsprozess betroffen ist (Bäckman et al., 2000, Dennis und Cabeza, 2008). Dabei sind vor allem im episodischen Gedächtnis individuelle Unterschiede in altersbedingten Defiziten ausgeprägt (Salthouse, 2012, Schaie, 2005). Es wird dem deklarativen (expliziten) System des Langzeitgedächtnisses zugeordnet und bezieht sich auf das bewusste Erinnern von autobiografischen Ereignissen, wobei der zeitliche, räumliche und emotionale Kontext einbegriffen ist (Tulving, 2002).

Das episodische Gedächtnis zählt zu der kognitiven Domäne, der in Studien zu normalen Alterungsprozessen vermutlich die meiste Aufmerksamkeit zuteilwurde (Glisky, 2007). Gedächtnisdefizite gelten bereits als Frühsymptome der Demenzerkrankungen und tragen eine wichtige Rolle zur Früherkennung bei (Bondi et al., 2008). Somit gilt es, Gedächtnisdefizite, die normalen Alterungsprozessen zuzuschreiben sind, von pathologischen Prozessen wie der Alzheimer Erkrankung zu unterscheiden (Glisky, 2007).

Wie der durchschnittliche Verlauf des Gedächtnisabbaus im Rahmen des normalen Alterns am besten beschrieben wird, ist umstritten (Nyberg und Pudas, 2018). In Längsschnittstudien bleibt die Gedächtnisfunktion bis zum Alter von 60 Jahren aufrechterhalten und nimmt anschließend beschleunigt ab (Rönnlund et al., 2005, Schaie, 1994, Schaie, 2005). In Querschnittsstudien hingegen wird schon zu einem früheren Zeitpunkt eine Verschlechterung der Gedächtnisleistung und ein linearer Verlauf beschrieben (Nilsson, 2003, Singh-Manoux et al., 2012).

Normale altersbedingte Störungen des Gedächtnisses schränken die erfolgreiche Ausführung alltäglicher Aufgaben unmittelbar ein, wie die Erinnerung an den Parkplatz des Autos oder an die Medikamenteneinnahme (Piefke und Markowitsch, 2010). Dabei betreffen Beeinträchtigungen im episodischen Gedächtnis Enkodierungs-, Speicherungs-, oder Abrufprozesse (Glisky, 2007, Luo und Craik, 2008).

Aufgrund der entscheidenden Funktion des episodischen Gedächtnisses für die Bewältigung des Alltags älterer Menschen und die ausgeprägten altersbedingten Defizite, wurde diese Domäne für das Training im Rahmen dieser Arbeit ausgewählt.

2.2 Mit dem Gedächtnisabbau assoziierte Faktoren

2.2.1 Kognitive Funktionen

Die Gedächtniseinbußen im Alter wurden mit Defiziten in den Domänen der Exekutivfunktionen und des Arbeitsgedächtnisses assoziiert (Glisky, 2007).

Zu den Exekutivfunktionen werden eine Vielzahl an mentalen Prozessen gezählt, die an der Planung, Organisation, Koordination, zielgerichteten Umsetzung und Bewertung vieler unserer nicht routinemäßigen Handlungen beteiligt sind (Glisky, 2007). Die Beeinträchtigung exekutiver Funktionen im Alter wird somit als ein Hauptfaktor für den altersbedingten Funktionsverlust einer Reihe von kognitiven Aufgaben angesehen (Braver und West, 2008, Clark et al., 2012, Glisky, 2007, Moscovitch und Winocur, 1992).

Es wird angenommen, dass Exekutivfunktionen an bewussten und strategischen Aspekten in Enkodierungs- sowie Abrufphasen beteiligt sind und durch die Nutzung von effizienten Strategien zu einer besseren Gedächtnisleistung beitragen (Angel et al., 2010, Glisky, 2007, Moscovitch und Winocur, 1992). Eine schlechtere exekutive Funktionalität ist im Alter dementsprechend mit Gedächtnisdefiziten assoziiert (Fjell et al., 2014). Hingegen wiesen kognitiv gesunde ältere Erwachsene mit hoher

exekutiver Funktionsfähigkeit eine bessere Gedächtnisleistung auf (Angel et al., 2010, Bouazzaoui et al., 2014, Bouazzaoui et al., 2013, Dekhtyar et al., 2017, McCabe et al., 2010, Parks et al., 2011, Troyer et al., 1994). Die unterschiedliche Gedächtnisleistung älterer Erwachsener wurde demnach Unterschieden in der exekutiven Funktionsfähigkeit im Alter zugeschrieben (Angel et al., 2016, Angel et al., 2010, Bouazzaoui et al., 2014, McCabe et al., 2010).

Das Arbeitsgedächtnis gilt als ein System begrenzter Kapazität, das für die gleichzeitige Speicherung und Verarbeitung von Information über einen kurzen Zeitraum verantwortlich ist (Miyake und Shah, 1999, Salthouse, 1990). Dadurch spielt diese Domäne eine zentrale Rolle, um komplexe Funktionen auszuführen wie das Leseverständnis, Lernen und logisches Denken (Baddeley und Hitch, 1974, Borella et al., 2011, De Ribaupierre, 2001, Engle et al., 1999, Glisky, 2007, Salthouse, 1996, Süß et al., 2002).

Es bestehen verschiedene Definitionen und Konzepte des Arbeitsgedächtnisses (für ein Review siehe Cowan, 2017). In dem einflussreichen Multikomponenten Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley und Hitch (1974) interagiert der episodische Puffer als temporärer Speicher episodischer Information mit dem episodischen Gedächtnis (Baddeley, 2000). Die zentrale Exekutive wird unter anderem als verantwortlich für die Aufmerksamkeitskontrolle, die Aufrechterhaltung von Aufgabenzielen, die Entscheidungsfindung und den Gedächtnisabruf angesehen (Baddeley, 2010, Cowan, 2011). In anderen Modellen wird davon ausgegangen, dass die Arbeitsgedächtnisrepräsentationen unterschiedlicher Modalitäten in spezialisierten Langzeitgedächtnisspeichern gehalten werden und das Arbeitsgedächtnis den selektiven Zugriff auf die Repräsentationen im Langzeitgedächtnis organisiert (Cowan, 1988, Oberauer, 2009).

Zahlreiche querschnittlich angelegte Studien stellten einen Zusammenhang zwischen einer größeren Arbeitsgedächtniskapazität und einer besseren episodischen Gedächtnisleistung fest (Elward et al., 2013, Elward und Wilding, 2010, Head et al., 2008, Lojo-Seoane et al., 2018, McCabe et al., 2010, Park et al., 1996, Unsworth, 2007, Unsworth et al., 2013).

Daher wird davon ausgegangen, dass Defizite der Arbeitsgedächtnisleistung den Abbau in anderen kognitiven Domänen wie dem episodischen Gedächtnis vermitteln (Conway et al., 2005, Glisky, 2007, McCabe et al., 2010, Park et al., 1996).

Die Konzepte der Exekutivfunktionen und des Arbeitsgedächtnisses sind nicht trennscharf, sondern weisen mehrere Überschneidungen auf (Diamond, 2013, Friedman und Miyake, 2017, Jäncke, 2017, Süß et al., 2002). Zusammenfassend deuten Studien darauf hin, dass die Performanz in beiden Domänen ein wichtiger Faktor für eine erfolgreiche Gedächtnisleistung und den Gedächtnisabbau im Alter ist.

2.2.2 Normale hirnstrukturelle Veränderungen

Da vermutet wird, dass kognitive Prozesse von der Anatomie und Physiologie des Gehirns abhängig sind, werden Einbußen der Gedächtnisleistung im Alter auf strukturelle Veränderungen des Gehirns durch den Alterungsprozesses zurückgeführt (Dennis und Cabeza, 2008). Dementsprechend wiesen Längsschnittstudien einen ähnlichen Verlauf von altersbedingten Veränderungen im episodischen Gedächtnis (Rönnlund et al., 2005) und Volumenveränderungen (Hedman et al., 2012) auf. Es wurde geschätzt, dass altersbedingte strukturelle Gehirnveränderungen 25%-100% der Varianz kognitiver Funktionen ausmachen (Fjell und Walhovd, 2010).

Die Schrumpfung des Gesamtgehirnvolumens stellt ein morphologisches Korrelat des kognitiven Abbaus im Alter dar (Schuster et al., 2011). Die Abnahme des Gehirnvolumens beginnt einigen Querschnittsstudien zu Folge bereits ab dem frühen Erwachsenenalter und nimmt mit dem Alter einen annähernd linearen Verlauf (Salthouse, 2011). Andere querschnittlich angelegte Studien berichten über nicht lineare Verläufe im Erwachsenenalter (Ziegler et al., 2012). Im Vergleich dazu wird in longitudinal angelegte Studien ein später einsetzender Volumenverlust beobachtet und ein mit dem Alter beschleunigter Schrumpfungsprozess (Dennis und Cabeza, 2008). Hedman et al. (2012) beschrieben, dass das Gesamtgehirnvolumen in der Altersspanne von 35- 60 Jahren gering schrumpft (0,2%-0,5%) und anschließend markant abnimmt (> 0,5% jährlicher Verlust). Die Ursachen für den altersbedingten Volumenverlust sind nicht vollends verstanden (Salthouse, 2011).

Das Ausmaß an altersbedingten strukturellen Gehirnveränderungen variiert deutlich zwischen Individuen (Gorbach et al., 2017). Entsprechend unterscheiden sich die Ergebnisse von Studien, die den Zusammenhang der Gedächtnisleistung und dem Gehirnvolumen in kognitiv gesunden Älteren untersuchen. Raz und Kennedy (2009) merkten diesbezüglich an, dass die Beziehung von Volumen und kognitiver Leistung schwierig zu interpretieren sei. Wenn ein kleineres Volumen Atrophie und den

Verlust wertvoller neuronaler Elemente bedeute, präzisiere es eher eine schlechtere Leistung in kognitiven Tests. Demgemäß korrelierte in vielen Studien ein größeres Gesamtgehirnvolumen mit einer besseren Gedächtnisleistung von kognitiv gesunden Älteren (Aljondi et al., 2018, Parks et al., 2011). Ebenso korrelierte die Atrophierate des gesamten Hirns mit einer Abnahme der Gedächtnisleistung (Aljondi et al., 2018, Schmidt et al., 2005, Staff et al., 2006). Damit übereinstimmend beschreibt das Modell der passiven Reserve, dass ein größeres Gehirnvolumen ein größeres Ausmaß an pathologischen Veränderungen toleriere. Mithilfe eines größeren Hirnvolumens könne daher eine größere Anzahl an kompensatorischen Prozessen aktiviert werden, um die kognitive Leistung trotz pathologischen und altersbedingten Prozessen aufrecht zu erhalten (Stern, 2002, Stern, 2017). Funktionelle Beeinträchtigungen würden sich demzufolge erst ab einem bestimmten Verhältnis von Volumen zu Pathologie (Barulli et al., 2013, Stern, 2012) und zu einem späteren Zeitpunkt manifestieren (Nyberg et al., 2012). Nyberg et al. (2012) benennen den Anteil an intaktem Gehirn als den besten Prädiktor für Unterschiede in der kognitiven Funktionsfähigkeit. Spiegeln ein vergrößertes Volumen jedoch pathologische Prozesse wieder, ginge ein kleineres Volumen mit einem besseren kognitiven Status einher (Raz und Kennedy, 2009). Sonach wurden in Stichproben aus kognitiv gesunden Erwachsenen auch negative Korrelationen von kortikalen Volumina und der Gedächtnisleistung berichtet (Van Petten et al., 2004). Darüber hinaus stellten andere Studien keinen Zusammenhang des Gesamtgehirnvolumens mit der kognitiven Funktionsfähigkeit fest (Staff et al., 2004, Tisserand et al., 2000). Der Zusammenhang des Gehirnvolumens im Alter mit der Gedächtnisleistung ist folglich bislang noch ungeklärt.

Amnestische Patienten ermöglichten einen ersten Einblick in die Rolle des Hippocampus und des umgebenden Kortex des medialen Temporallappens für das episodische Gedächtnis und für die Kapazität Gedächtnisrepräsentationen durch bewusste Erinnerung abzurufen (Scoville und Milner, 1957). Dem Hippocampus wird folglich eine wesentliche Rolle in der Gedächtnisorganisation und an Lernprozessen zugeschrieben (Eichenbaum, 2017). Dazu zählen besonders die Aspekte der Speicherung und Konsolidierung von neuer Information. Dementsprechend vermittelt der Hippocampus die Ausbildung assoziativer Verbindungen zwischen verschiedenen Items oder Ereignissen mit dem Kontext zu einer kohärenten Repräsentation (Zimmer et al., 2006).

Die Atrophie des Hippocampus ist mit der Alzheimer-Demenz assoziiert (Petersen et al., 2000). Allerdings tritt sie auch bei Erwachsenen auf, deren Gedächtnis erhalten ist und die ein geringes Risiko für Demenz haben (Fjell et al., 2014, Fraser et al., 2015). Dabei wird das Volumen des Hippocampus in Querschnittsstudien bis zum Alter von 60 Jahren als relativ stabil angesehen (Fjell et al., 2013) und mit zunehmendem Alter ein beschleunigter Volumenverlust beobachtet (Du et al., 2006, Fjell et al., 2014, Fjell et al., 2009, Raz et al., 2005). Größere Volumina des Hippocampus zur Baseline standen in einigen Studien in Zusammenhang mit einer besseren Gedächtnisleistung kognitiv gesunder Erwachsener (Dekhtyar et al., 2017, Ezzati et al., 2016, Harrison et al., 2018, Head et al., 2008, Mungas et al., 2005, Persson et al., 2006, Pudas et al., 2018, Ystad et al., 2009, Zimmerman et al., 2008). Weiterhin korrelierte die Atrophierate des Hippocampus in longitudinalen Studien mit schlechteren Gedächtnisleistungen (Aljondi et al., 2018, Gorbach et al., 2017, Kramer et al., 2007, Mungas et al., 2005, Murphy et al., 2010). Die Autoren Mungas et al. (2005) führen diese Ergebnisse auf einen direkten Effekt des Gewebeverlusts des Hippocampus als wichtiges anatomisches Substrat des episodischen Gedächtnisses zurück. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass mit zunehmendem Alter gleichermaßen eine Volumenabnahme im Hippocampus als auch eine abnehmende Gedächtnisleistung beobachtet wird (Liu et al., 2017).

Trotz nachgewiesener Hippocampusatrophie erhielten ältere Erwachsene in der longitudinalen Studie von Pudas et al. (2018) ihre Gedächtnisleistung über 20-25 Jahre aufrecht. Diejenigen mit stabiler Gedächtnisleistung wiesen durchschnittlich ein größeres hippocampales Volumen auf, im Vergleich zu Älteren, deren Gedächtnisleistung sich verschlechterte. Daher vermuten die Autoren, dass durch ein größeres durchschnittliches Volumen, der altersbedingten Atrophie besser standgehalten werden könne, bevor Gedächtniseinbußen sichtbar würden. Treten Defizite im Gedächtnis auf, habe die hippocampale Atrophie ein kritisches Niveau erreicht. Diese Annahme entspricht dem Konzept der Hirnreserve (Stern, 2002, Stern, 2017).

Hingehen beobachteten andere Studien eine bessere Gedächtnisleistung bei einem kleineren Volumen (Foster et al., 1999, Pruessner et al., 2007) oder gar keinen Zusammenhang zwischen dem Hippocampusvolumen und der Gedächtnisleistung (Anblagan et al., 2018, MacLulich et al., 2002, Persson et al., 2016, Rodrigue und Raz, 2004). Aufgrund der heterogenen Ergebnisse, stellte Van Petten (2004) die Hypothese in Frage, dass allgemein ein größeres Hippocampusvolumen mit

besserer Gedächtnisleistung einhergehe. Folglich ist bislang noch unklar, inwiefern das Hippocampusvolumen mit der Gedächtnisleistung kognitiv gesunder Älterer zusammenhängt.

2.3 Kognitives Training

Ein kognitiv stimulierendes Umfeld wird als ein wichtiger Prädiktor für die Verbesserung und Aufrechterhaltung der kognitiven Funktionsfähigkeit gesehen (Ball et al., 2002). Die Idee, kognitive Fähigkeiten durch ein Training zu verbessern, steht schon seit langer Zeit im Interesse der Forschung (Baltes und Lindenberger, 1988). Die Plastizität des Gehirns ist für die Lernfähigkeit von neuen Inhalten und Strategien grundlegend (Jäncke, 2017). Im Laufe des Alterungsprozesses nimmt die Kapazität für Plastizität ab, bleibt jedoch über die gesamte Lebensspanne erhalten (Bürki et al., 2014). Dies stellt einen zentralen Motivationsgrund dar, kognitive Ressourcen zu trainieren (Baltes und Lindenberger, 1988, Bürki et al., 2014, Reuter-Lorenz und Park, 2010). Die Verbesserung in der Gedächtnisleistung durch ein Trainingsprogramm gilt somit als ein Ausdruck für Plastizität. Indem ältere Menschen einem neuen Lernumfeld ausgesetzt werden, ist es daher durch Trainingsinterventionen möglich, Neuroplastizität zu fördern (Mewborn et al., 2017) und folglich einen Einfluss auf die neuronalen Strukturen zu nehmen (Chapman et al., 2015).

Die Formen einer Intervention sind vielgestaltig. In einem strategiebasierten Training wird geübt auf mnemonische Strategien zurückzugreifen, um die Leistung in der bestimmten Aufgabe zu bessern. Multimodale Interventionen schließen beispielhaft eine soziale Komponente oder ein kardiovaskuläres Training ein. Spezifische kognitive Prozesse, von denen angenommen wird, die Grundlage der allgemeinen kognitiven Funktionsfähigkeit zu bilden, werden in einem prozessbasierten Training verbessert. Da letzteres im Vergleich zu einem strategieorientierten, in Bezug auf den Transfer des Trainingsgewinns über die trainierte Domäne hinaus vielversprechender ist, wird dieser Ansatz bevorzugt (Hering et al., 2014, Lustig et al., 2009, Park et al., 2014). Kognitive Trainingsmethoden finden in der Klinik bereits eine vielfältige Anwendung bei dementiellen Störungen. Auch nach einem Schlaganfall erleben ältere Erwachsene dank der verbleibenden Plastizität und Formbarkeit eine Verbesserung durch Training und Übung (Hallett, 2001). Daher werden Trainingsprogramme in der Rehabilitation zerebraler Schädigungen

verschiedenster Genese oder bei anderen Erkrankungen mit kognitiven Leistungseinbußen wie schizophrenen Psychosen eingesetzt (Frank und Konta, 2005).

Dass kognitiv gesunde ältere Menschen neue Fähigkeiten erlangen und ihre kognitiven Strategien zum Lösen einer Aufgabe verbessern können, ist unbestritten (Lövdén et al., 2016). Zahlreiche Studien zeigten, dass ein kognitives Training selbst in hohem Alter zu einer Leistungsverbesserung im episodischen Gedächtnis führt (Ball et al., 2002, Belleville et al., 2006, Brathen et al., 2018, Brehmer et al., 2016, Hertzog et al., 2009, Kueider et al., 2012, Lustig et al., 2009, Mahncke et al., 2006, Mewborn et al., 2017, Rosi et al., 2018, Sherry L. Willis et al., 2006). Allerdings sind die individuellen Unterschiede der Trainingseffekte groß (Bissig und Lustig, 2007, Lövdén et al., 2016). Demnach ist im Alter die Leistungsfähigkeit durch ein Training unterschiedlich veränderbar (Mewborn et al. 2017). Entsprechend wurde neben einem großen Leistungszugewinn bei älteren Erwachsenen auch ein nur geringer oder kein Trainingseffekt erzielt (Baltes und Kliegl, 1992, Butler et al., 2018, Langbaum et al., 2009, Martin et al., 2011, Mewborn et al., 2017, Schmiedek et al., 2010). In der Studie von Ball et al. (2002) durchliefen insgesamt 2832 Probanden im Alter von 65 bis 94 Jahren in verschiedenen Gruppen unter anderem ein Gedächtnistraining. Es wurde eine signifikante Verbesserung über zwei Jahre in den jeweils trainierten Fähigkeiten erzielt. Allerdings zeigten nur 26% der Probanden eine zuverlässige Verbesserung der Gedächtnisleistung in einer Messung, die sofort nach dem Training erfolgte (Langbaum et al., 2009). Die unterschiedliche Ansprechbarkeit älterer Erwachsener auf ein Training deutet darauf hin, dass verschiedene zugrunde liegende Mechanismen den Lernzuwachs beeinflussen.

2.4 Einflüsse auf den Erfolg eines Gedächtnistrainings

Trotz der Fortschritte in kognitiven Trainingsprogrammen, sind die Einflüsse auf die Ansprechbarkeit auf ein Training bisher wenig untersucht (Rebok et al., 2013, Rosi et al., 2018). Zunehmend gewinnt es jedoch an Beachtung, individuelle Einflussfaktoren auf den Trainingserfolg zu untersuchen (Borella et al., 2017). Allerdings sind die Ergebnisse bisher sehr unterschiedlich, sodass die Parameter zur Prädiktion von Trainingsgewinnen in älteren Erwachsenen noch ungeklärt sind (Kalbe et al., 2018).

Es wird kritisiert, dass sich die Trainingsprogramme sehr voneinander unterscheiden, sodass es schwierig sei, Eigenschaften und Variablen zu identifizieren, die die

Trainingseffekte bei älteren Erwachsenen beeinflussen und somit eine Aussage zur allgemeinen Wirksamkeit der Methoden zu treffen (Borella et al., 2013, Mewborn et al., 2017). So wurde ein höheres Alter in einigen Studien mit einer geringeren Effizienz der Interventionen in Zusammenhang gebracht (Brathen et al., 2018, Langbaum et al., 2009, Rebok et al., 2013, Schmiedek et al., 2010). In anderen Studien stand das Alter in keinem Zusammenhang mit dem Trainingserfolg (Brehmer et al., 2016, Mewborn et al., 2017). Ferner wurde eine höhere Bildung mit dem Trainingserfolg assoziiert (Langbaum et al., 2009, Rebok et al., 2013), was andere Studien nicht bestätigen konnten (Mewborn et al., 2017). Die Gedächtnisleistung zur Baseline wurde als möglicher Prädiktor für Trainingserfolg erkannt, jedoch wurde sowohl eine geringere (Bamidis et al., 2015, Kalbe et al., 2018, Rahe et al., 2015), als auch eine höhere Leistung mit einem Trainingszugewinn assoziiert (Fairchild et al., 2013, Langbaum et al., 2009, McKittrick et al., 1999, Rosi et al., 2018). Weiterhin wurde eine bessere Verarbeitungsgeschwindigkeit mit größerem Trainingserfolg in Zusammenhang gebracht (Langbaum et al., 2009, Rosi et al., 2018).

Um die Gedächtnisfunktion älterer Erwachsener durch ein Training zu verbessern, wurden notwendige minimale kognitive Kapazitäten wie Aufmerksamkeit und Gedächtnis vorausgesetzt. Dies veranlasste dazu, den Zusammenhang der initialen kognitiven Leistungsfähigkeit mit dem Trainingserfolg zu untersuchen (Hill et al., 1989). Einerseits gibt es Hinweise darauf, dass ältere Erwachsene mit einer höheren kognitiven Funktionsfähigkeit zur Baseline mehr von einem Training profitieren (Bissig und Lustig, 2007, Colquitt et al., 2000, Hill et al., 1989, Langbaum et al., 2009, McKittrick et al., 1999, Yesavage et al., 1990). Andererseits wurde in anderen Studien kein Einfluss des kognitiven Status zur Baseline auf den Trainingserfolg festgestellt (Rebok et al., 2013).

Es ist bekannt, dass altersbedingte Veränderungen in den Domänen Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen Folgen wie eine verlangsamte Informationsverarbeitung, sowie Probleme bei der Unterscheidung relevanter von irrelevanten Informationen und bei der gleichzeitigen Verarbeitung von Informationen mit sich bringen. Daher ist zu erwarten, dass die Leistung in diesen Domänen zur Baseline kognitive Trainingseffekte beeinflusst (Lopez-Higes et al., 2018). Diesbezüglich wurde argumentiert, dass Individuen mit einer hohen Funktionsfähigkeit aufgrund ihrem höheren Niveau an Plastizität möglicherweise größere Trainingsgewinne zeigen (Bissig und Lustig, 2007). Trotz der vielfach bestätigten Bedeutung des Arbeitsgedächtnisses und der Exekutivfunktionen für die

Gedächtnisleistung und allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit, ist der Zusammenhang der Performanz in diesen Domänen mit dem Erfolg eines Gedächtnistrainings bislang relativ wenig untersucht worden (Lugtmeijer et al., 2018). Die bisherigen Ergebnisse sind diesbezüglich sehr unterschiedlich. Zum einen korrelierte eine bessere Arbeitsgedächtnisleistung mit größeren Trainingserfolgen in älteren Erwachsenen (Fairchild et al., 2013), zum anderen bestand der Zusammenhang nur für jüngere (Verhaeghen und Marcoen, 1996) oder eine niedrigerer Arbeitsgedächtniskapazität ging mit größeren Erfolgen einher (Lopez-Higes et al., 2018). Wiederum beobachteten andere Studien gar keinen Zusammenhang (Rosi et al., 2018). In gleicher Weise wiesen einige der vorigen Studien einen Einfluss einer besseren exekutiven Funktionsfähigkeit mit größeren Trainingserfolgen auf (McKittrick et al., 1999) während in anderen Studien keine Korrelation gemessen wurde (Lopez-Higes et al., 2018). Folglich ist bislang noch ungeklärt, ob eine bessere Arbeitsgedächtnisleistung und eine bessere exekutive Funktionalität zur Baseline mit größeren Trainingserfolgen in älteren Erwachsenen korrelieren. Im Rahmen dieser Arbeit wird daher die Prädiktion des Trainingseffektes zum einen durch die Arbeitsgedächtnisspanne und zum anderen durch die kognitive Flexibilität sowie Planungsfähigkeit als Teilkomponenten der Exekutivfunktionen untersucht.

Auf hirnstruktureller Ebene ist bisher ungewiss, ob ein größeres Gesamtgehirnvolumen, sowie ein größeres Hippocampusvolumen mit einer besseren Gedächtnisleistung und einem höheren Trainingserfolg einhergehen. Die Studie von Brathen et al. (2018) untersuchte, inwiefern das Hippocampusvolumen den Trainingserfolg eines Gedächtnistrainings von zehn Wochen prädizierte. Ein größeres Baselinevolumen des Hippocampus korrelierte mit größeren Gedächtniseffekten für die älteren Erwachsenen der Studie. In dieser Arbeit wird zusätzlich zu der Prädiktion des Trainingserfolges durch das Hippocampusvolumen auch das Gesamtgehirnvolumen betrachtet.

Kognitive Trainingsprogramme stellen einen vielversprechenden Ansatz dar, die Gedächtnisleistung im Alter zu verbessern. Überdies ist angesichts des wachsenden Anteils der älteren Bevölkerung, davon auszugehen, dass die Nachfrage solcher Interventionen weiter ansteigt. Insgesamt sind die Faktoren, die dem Trainingserfolg älterer Erwachsener zugrunde liegen jedoch noch nicht eindeutig geklärt. Indem

Variablen ermittelt werden, die mit dem Trainingserfolg zusammenhängen, könnten neue Möglichkeiten geschaffen werden, um das Ausmaß des Trainingsnutzens zu präzisieren und den Nutzen eines Trainings zu erhöhen. Daher werden in dieser Arbeit verschiedene mögliche neuropsychologische und hirnstrukturelle Einflussfaktoren auf den Erfolg des Gedächtnistrainings älterer Erwachsener untersucht.

3 Material und Methoden

3.1 Studienbeschreibung

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden im Rahmen der Studie „Strukturelle und Funktionelle Korrelate veränderter neuronaler Plastizität im gesunden Alterungsprozess“ unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. A. Fellgiebel der Universitätsmedizin Mainz erhoben. Diese Studie wurde aus Mitteln der Universitätsmedizin Mainz im Bereich des interdisziplinären Forschungsschwerpunktes Neurowissenschaften (IFSN) finanziert.

Im Rahmen der o.g. longitudinalen Studie wurden mehrere Messungen der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit, wiederholte strukturelle cMRT Messungen, sowie ein kognitives Training durchgeführt. Sie beinhaltet als Follow-Up Untersuchung eine Wiederholung der neuropsychologischen Messung nach Abschluss der letzten Trainingssitzung (vier Wochen nach der Baseline Untersuchung) und eine weitere in einem Abstand von drei Monaten.

Für diese Studie relevant sind Daten der umfangreichen neuropsychologischen Baseline-Untersuchung von ungefähr zweieinhalb Stunden, in der unter anderem die Leistung in den Exekutivfunktionen und im Arbeitsgedächtnis erfasst wurde.

Grundlage dieser Studie sind zudem die strukturellen cMRT Bildgebungsdaten der Baseline, die im Institut für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Mainz gemessen wurden, sowie Daten des kognitiven Trainings. Maximal vier Wochen nach der neuropsychologischen Untersuchung erfolgte ein kognitives Training. Dieses umfasste drei ca. ein-stündige Trainingssitzungen pro Woche über einen Zeitraum von vier Wochen (insgesamt 12 Trainingssitzungen).

Der Trainingserfolg wurde als Differenz der Leistung zwischen Sitzung 12 und Sitzung 2 erfasst. Die erste Trainingssitzung gilt als Übungssitzung, sodass die Leistung nicht in die Auswertung mit eingeflossen ist.

3.2 Stichprobe

Die Teilnehmer wurden mithilfe von einer Zeitungsannonce in der allgemeinen Zeitung Mainz sowie durch Flyer und Ankündigungen in Arztpraxen rekrutiert. Studieninteressierte durchliefen ein halbstündiges Telefonscreening zur Erfassung der Ein- und Ausschlusskriterien. Die Stichprobe umfasste 43 Probanden im Alter von 60 bis 85 Jahren (MW= 70,02, SD=7,75).

Die Ärztekammer des Landes Rheinland- Pfalz genehmigte die Studie mittels eines Ethikantrages (Bearbeitungsnummer 837.118.09(6623)). Alle Probanden willigten schriftlich in die Teilnahme der Studie ein. Um den Befund zu besprechen, wurden den Probanden weitere Untersuchungen angeboten.

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In einem halbstündigen Telefonat mit Studieninteressierten erfolgte ein psychiatrisches Screening-Interview in Kombination mit Auszügen aus den Internationalen Diagnosechecklisten (IDCL) für ICD-10 (Janca und Hiller, 1996). Dieses Screeningverfahren ermöglicht ein halbstrukturiertes Interview mit dem psychische Störungen in standardisierter Form dargestellt werden.

Für Aufnahme in die Studie zählten Deutsch als Muttersprache und die psychische Gesundheit zu den Hauptkriterien.

Ausschlusskriterien umfassten psychische, neurologische und kognitive Erkrankungen in der Vergangenheit. Dazu zählten vor allem neurodegenerative Erkrankungen, affektive Erkrankungen, schwere Hirnerkrankungen in der Vorgeschichte wie Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Multiple Sklerose, sonstige entzündliche ZNS-Erkrankungen, Hirntumor, Z. n. Operationen am Gehirn, Substanzabhängigkeiten, eine aktuelle psychotherapeutische Behandlung oder eine aktuelle Medikation, die die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigen. Zusätzlich wurde die aktuelle Medikation inklusive ihrer Einnahme und Dosierung erfasst. Zudem führten Beeinträchtigungen im Bereich des Seh- und/oder Hörvermögens, multiple körperliche Vorerkrankungen wie Behinderungen oder Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems zum Ausschluss.

3.3 Neuropsychologische Baseline Performance

3.3.1 Arbeitsgedächtnis

Zur Erfassung der Arbeitsgedächtniskapazität wurde die Wechsler- Memory-Scale-revidierte (WMS-R) Version (Wechsler, 1987) verwendet. Spannenaufgaben haben sich als zuverlässige und valide Messungen der Arbeitsgedächtniskapazität erwiesen (Conway et al., 2005, Diamond, 2013, Oberauer et al., 2000).

Der Untertest Zahlenspanne (vorwärts und rückwärts) wurde zur Erfassung der verbalen Merkspanne eingesetzt. Zur Messung der visuell-räumlichen Merkspanne wurde der Untertest Blockspanne (vorwärts und rückwärts) angewendet.

Für den Untertest Zahlenspanne gilt es, eine Zahlenfolge in der richtigen Reihenfolge wiederzugeben, nachdem diese in der Geschwindigkeit von einer Sekunde pro Zahl vorgelesen wurde. Die Zahlenfolgen sind drei bis acht Ziffern lang. Ist dies fehlerfrei geschehen, wird diese Reihe länger. Es erfolgen zwei Durchgänge je Ziffernlänge, maximal sind es 12 Durchgänge. Sobald der Proband einen Fehler in beiden Durchgängen einer Schwierigkeitsstufe macht, wird der Test abgebrochen. In der Aufgabe der Zahlenspanne rückwärts, muss der Proband die Zahlenfolge in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Die Länge der Zahlenfolge beträgt zwei bis sieben Ziffern.

Für jede richtige Antwort gibt es einen Punkt. Es wird die Summe der Rohwerte für die Zahlenspanne vorwärts und rückwärts berechnet. Die Auswertung für die Zahlenspanne gesamt erfolgt anhand der Summe aus beiden Aufgaben. So können insgesamt maximal 24 Rohpunkte erreicht werden. Der Gesamtwert wird als Variable für die Auswertung verwendet.

Für den Untertest Blockspanne sind acht Holzblöcke fest auf einem rechteckigen Holzbrett angebracht (Blockspannbrett). Die Durchführung erfolgt entsprechend dem Test der Zahlenspanne. In einer festen Reihenfolge in einem Ein-Sekunden-Takt tippt der Untersucher auf die Holzblöcke. Ihre Anzahl variiert von zwei bis acht Blöcken. Für die visuelle Merkspanne vorwärts tippt der Proband in der zuvor gezeigten Reihenfolge auf die Holzblöcke. Es erfolgen zwei Durchgänge pro Blockanzahl. Ein Abbruch erfolgt, wenn beide Versuche einer Aufgabe falsch sind. Für die visuelle Merkspanne rückwärts tippt der Proband in umgekehrter Reihenfolge auf die Blöcke. Für beide Tests liegt die Bearbeitungszeit bei ungefähr zehn Minuten. Für jedes richtige Item gibt es einen Punkt. Es wird die Summe für die richtigen Items für die Aufgaben vorwärts und rückwärts berechnet. Für die Merkspanne gesamt werden die Summen addiert, sodass maximal 26 Rohpunkte erreicht werden können. Der Gesamtwert wird als Variable für die Auswertung verwendet.

3.3.2 Exekutivfunktion

Der Trail Making Test (TMT; Reitan, 1992) wird als ein international weit verbreitetes Screeningverfahren zur allgemeinen Überprüfung von Hirnfunktionsleistungen angesehen (Tischler und Petermann, 2010). Der Untertest Trail Making Test B (Reitan, 1992) gilt als eine sensitives und häufig eingesetztes Messverfahren der

kognitiven Flexibilität (Bowie und Harvey, 2006, Cremen und Carson, 2017, Kortte et al., 2002). Dabei wird die kognitive Flexibilität erfasst, das Stimulusmaterial zu organisieren, zwei Abfolgen im Gedächtnis zu behalten und gleichzeitig so schnell wie möglich die Aufgabe zu lösen.

Auf einem Papier sind 25 Kreise verteilt. Die Kreise enthalten Zahlen (1-13) und Buchstaben (A-L). Der Proband soll die Zahlen durch Linien in aufsteigender Reihenfolge verbinden, dabei jedoch zwischen Zahlen und Buchstaben abwechseln (z.B.: 1-A-2-B-3-C...). Dies soll er in so kurzer Zeit wie möglich durchführen, ohne den Stift vom Papier zu heben. Nach Aufforderung mit der Aufgabe zu beginnen wird die Zeit gemessen. Wenn der Proband einen Fehler macht, wird er ohne Unterbrechung der Zeitmessung sofort durch den Versuchsleiter verbal und mittels Fingerzeig darauf aufmerksam gemacht und angewiesen zum letzten richtigen Kreis zurück zu gehen. Die Anzahl der Fehler wird notiert. Die Bearbeitungszeit in Sekunden wurde zur Auswertung eingesetzt.

Der Turm von London (Tucha und Lange, 2004), als deutsche Version des Tower of London (Shallice, 1982), erfasst das konvergente problemlösende Denken. Das gut validierte und zuverlässige Messverfahren wird häufig im klinischen Umfeld und in der Forschung eingesetzt (Köstering et al., 2015, Unterrainer und Owen, 2006, Unterrainer et al., 2004).

Der Proband ist dazu aufgefordert, im Rahmen eines komplexen Planungsprozesses verschiedene Handlungsmöglichkeiten zu erkennen und bezüglich ihres Nutzens für das Erreichen des gewünschten Zielzustandes abzuwägen. Der Test besteht aus drei Kugeln in verschiedenen Farben (rot, blau, gelb), die auf drei vertikal nebeneinander liegenden Stäben aufgesteckt sind. Je nach Länge der Stäbe, können eine, zwei oder drei Kugeln übereinander angeordnet werden. Der Proband hat die Aufgabe in einer bestimmten Anzahl von Zügen, die Kugeln von einer vorgegebenen Ausgangsposition in eine vorgegebene Zielposition anzuordnen. Pro Zug darf nur eine Kugel um positioniert werden. Die Zielposition stellt die Ausgangsposition für die darauffolgende Aufgabe dar. Der Test umfasst insgesamt 20 Aufgaben. Durch die Veränderung der nötigen Zugzahl, kann der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe verändert werden. So sind für jeweils fünf Aufgaben bis zum Erreichen der Zielposition drei, vier, fünf oder sechs Züge erlaubt.

Die erforderlichen Zielpositionen sind in einer farbig gedruckten Vorlagenmappe zusammen mit der notwendigen Anzahl der Zugzahl angegeben. Der Testleiter kann

auf der Rückseite der Vorlagenmappe die korrekten Lösungsschritte einsehen. Die standardisierten Anweisungen werden vorgelesen. Sobald dem Probanden die erforderliche Zielposition gezeigt wird, erfolgt bis zu seinem ersten Zug eine Messung der Zeit (Planungszeit).

Hat der Proband mehr Züge benutzt als nötig, gilt die Aufgabe als nicht gelöst. Die Zahl der mit der minimalen Anzahl von Zügen gelösten Aufgaben pro Schwierigkeitsstufe als Rohwert und die Anzahl insgesamt gelöster Aufgaben wird notiert. Zur Auswertung wird der Mittelwert der Planungszeit in Sekunden aller Probleme einer Schwierigkeitsstufe einschließlich nicht gelöster Probleme verwendet.

3.3.3 Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Der Untertest Trail Making Test A (Reitan, 1992) ist ein bekanntes und häufig angewandtes neuropsychologisches Messverfahren, um die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit zu erfassen (Bowie und Harvey, 2006, Salthouse et al., 2003).

Ähnlich zu dem Untertest B besteht er aus 25 miteinander zu verbindenden Kreisen, die Zahlen von 1 bis 25 enthalten. Ziel ist es, die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge in möglichst kurzer Zeit und ohne den Stift vom Papier zu heben miteinander zu verbinden. Nach Aufforderung mit der Aufgabe zu beginnen, erfolgt die Zeitmessung. Wenn der Proband einen Fehler macht, wird er ohne Unterbrechung der Zeitmessung sofort durch den Versuchsleiter verbal und mittels Fingerzeig darauf aufmerksam gemacht und angewiesen zum letzten richtigen Kreis zurück zu gehen. Die Anzahl der Fehler wird notiert. Die Bearbeitungszeit in Sekunden wird für die Auswertung eingesetzt.

3.3.4 Messung der Intelligenz

Der Intelligenzquotient (IQ) beschreibt die Leistung relativ zur Altersgruppe mit einem arithmetischen Mittel 100 und der Standardabweichung 15. Zur Berechnung des IQ-Wertes wurde die revidierte Version des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests (HAWIE-R) verwendet (Tewes, 1991), der deutschen Version des Wechsler Adult Intelligence Scale revised (Wechsler, 1987).

In dieser Studie wurden vier verschiedene Untertests durchgeführt, die eine valide Schätzung des Gesamt-IQs liefern (Missar et al., 1994). Dazu zählen: „HAWIE: Bilder ergänzen“ zur Testung des Logischen Denkens, „HAWIE: Gemeinsamkeiten finden“ für die verbale Konzeptbildung und das verbale Schlussfolgern, „HAWIE: Zahlen-

Symbol-Test“ für die kognitive Flexibilität und Verarbeitungsgeschwindigkeit, „HAWIE: rechnerisches Denken“ für die mentale Manipulation, Konzentration und das numerische Schlussfolgern.

Zur Berechnung des HAWIE Gesamt-IQ werden aus einer Normtabelle altersspezifische Wertpunkttäquivalente für die Rohwerte des jeweiligen Untertests entnommen (Tabelle für 65-69-jährige und für 70-74-jährige). Die Wertpunkte aller vier HAWIE Untertests werden addiert. Für die Berechnung der Gesamt-IQ Schätzung wird die Summe entsprechend des Alters des Probanden in eine jeweilige Formel eingesetzt. Die Auswertung erfolgt anhand des berechneten Gesamt-HAWIE-IQ Wertes.

3.3.5 Gedächtnistraining Cogpack

Mit dem Computerprogramm Cogpack von Marker Software (Marker, 2008) wurde über einen Zeitraum von vier Wochen jeweils dreimal pro Woche ein Gedächtnistraining durchgeführt. Die Trainingsgruppen bestanden aus drei bis vier Personen mit jeweils eigenem Computerplatz. Ein Versuchsleiter begleitete die Trainingssitzungen und gab Instruktionen sowie standardisierte Hilfestellungen.

Das computergestützte Trainingsprogramm Cogpack besteht aus insgesamt 64 Tests und Übungen mit insgesamt 537 Varianten unterschiedlicher kognitiver Domänen aber auch zu sprachlichen, intellektuellen, berufsnahen Fähigkeiten und zu Sachwissen. Die Aufgaben lassen sich ändern und ergänzen.

Seit 1986 findet es nach Marker (2007) eine vielfältige Anwendung in der Forschung sowie in psychiatrischen, neurologischen, rehabilitativen und ergotherapeutischen Einrichtungen im deutschsprachigen Raum Europas. Im klinischen Bereich wird es bei Konzentrations-, Leistungs- und Motivationsstörungen eingesetzt wie zum Beispiel bei funktionellen Psychosen und hirnorganischen Syndromen (Marker, 2012). Zudem findet es Anwendung zur Leistungsverbesserung in gesunden Probanden (Lampit et al., 2015).

Im Rahmen der umfassenderen Studie unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. A. Fellgiebel wurden Übungen zum Training des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Verarbeitungsgeschwindigkeit und logisches Schlussfolgern und der Exekutivfunktionen durchgeführt. Die Bearbeitungszeit der vier Aufgaben beträgt ungefähr 20 Minuten. Zu Beginn jeder Aufgabe werden schriftliche Durchführungsanweisungen auf dem Bildschirm dargestellt.

In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse der Übung „Merken“ zum Training der freien Reproduktionsleistung des episodischen Gedächtnisses ausgewertet.

Es wurde der Aufgabentyp „Worte einzeln“ für diese Übung ausgewählt und zwölf Aufgabenvarianten mit insgesamt 240 Items erstellt, die in ihrem Schwierigkeitsgrad vergleichbar waren. Die ursprünglich 60 Wörter wurden um 180 Wörter aus dem alltäglichen Gebrauch ergänzt. Die Aufgabenvarianten wurden mit den Buchstaben A-L versehen. Pro Trainingssitzung erhielten die Probanden die Aufgabe, sich 20 Wörter zu merken, die in einem Intervall von fünf Sekunden präsentiert wurden. Notizen waren nicht erlaubt. Die Wörter sollten anschließend unabhängig von der Reihenfolge unter Beachtung der Rechtschreibung in das Textfeld eingetippt werden. Dafür stand beliebig viel Zeit zur Verfügung.

Die Anzahl der richtig erinnerten Wörter wurde in Prozent ausgegeben und zur Auswertung genutzt.

3.4. Bildgebende Verfahren

Zur Darstellung hirnstruktueller Parameter und zum Ausschluss von Hirnpathologien, wurde eine kraniale Magnetresonanztomographie des Schädels durchgeführt.

3.4.1 Angewandte MRT- Sequenz

Die Bildgebung umfasste die Anwendung einer hochaufgelösten, T1-gewichteten MRT Sequenz (Magnetization prepared rapid gradient echo sequence, MP-RAGE; Matrix-Dimensionen: 256 x 256; räumliche Auflösung: 0,8 x 0,8 x 0,8; Repetitionszeit: 1,770 ms; Echozeit: 2,38 ms; Inversionszeit: 900 ms; Flipwinkel: 15°; Anzahl an Schichten: 224). Neben der T1-gewichteten Sequenz wurde eine Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (FLAIR-Sequenz) zur Erfassung und Kontrolle von Läsionen der weißen Substanz angewendet.

3.4.2 Prozessierung der T1- gewichteten Daten

Die erhobenen MPRAGE-Scans wurden anhand der Software Statistical Parametric Mapping (SPM8, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, England) und der VBM8 Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm>) ausgewertet. Zunächst wurden die Bilder mithilfe der tissue prior-free Segmentierungsroutine der VBM8-Toolbox in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor Partitionen segmentiert. Die resultierenden graue und weiße Substanz Partitionen wurden im Folgenden mittels Diffeomorphic Anatomical Registration

Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) hochdimensional in den MNI Standardraum registriert. Die Voxelwerte wurden moduliert um die Volumina der grauen und weißen Substanz, die vor der Normalisierung vorhanden waren, zu erhalten.

Basierend auf den prozessierten Gewebsegmenten wurden das intrakranielle Volumen (graue Substanz + weiße Substanz + Liquor) und das Gehirnvolumen (graue Substanz + weiße Substanz) berechnet.

Darüber hinaus erfolgte eine Quantifizierung des Volumens des Hippocampus. Es umfasst die anatomischen Strukturen: Subiculum, Gyrus dentatus, Cornu ammonis, Alveus und die Fimbria. Hierzu wurden alle Voxelwerte des grauen Substanz Segments innerhalb einer kürzlich veröffentlichten Hippocampusmaske im MNI-Raum aufsummiert (Wolf et al., 2017). Neben dem absoluten Hippocampusvolumen wurde das am intrakraniellen Volumen adjustierte Hippocampusvolumen bestimmt (absolutes Hippocampusvolumen / intrakranielles Volumen).

3.5 Statistische Verfahren

Statistische Analysen erfolgten mithilfe des Statistikprogramms SPSS, Version 23 (SPSS Inc., Chicago IL, USA). Der Einfluss der neuropsychologischen und strukturellen Bildgebungsparameter der Baseline auf die Trainingsverbesserung des Gedächtnisses wurde mithilfe von linearen Regressionsmodellen untersucht. Abhängige Variable in allen Regressionsmodellen war die Differenz der Leistung in der Trainingsaufgabe zwischen der zwölften und zweiten Trainingssitzung.

Alter, Bildung, Geschlecht und Baseline Performance der Trainingsaufgabe wurden als Kontrollvariablen in die Regressionsmodelle aufgenommen.

Um den Einfluss möglicher pathologischer Veränderungen des Gehirns auf den Zusammenhang zwischen neuropsychologischen und strukturellen Bildgebungsparameter und dem Trainingserfolg zu kontrollieren, wurden in ergänzenden Analysen zusätzlich das Volumen von Läsionen der weißen Substanz als Kontrollvariable hinzugefügt. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt (bei zweiseitigem Testen).

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Soziodemographische Parameter der Stichprobe sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Soziodemographische Daten der Stichprobe

Parameter	Daten
Anzahl	43
Alter (Jahre), MW \pm SD	70 \pm 8
Altersspanne (Jahre)	60-85
Geschlecht (w/m)	25/18
Bildung (Jahre), MW \pm SD	12 \pm 3
Bildungsspanne (Jahre)	9-17
HAWIE-R, MW \pm SD	138 \pm 16

HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest.

4.2 Deskriptive Daten

4.2.1 Gedächtnistraining

Zu Beginn des Trainings (Trainingssitzung 2) betrug der Anteil korrekter Antworten in der Aufgabe Cogpack Merken 42,7% \pm 16,6%. Nach dem Training (Sitzung 12) verbesserte sich die Leistung in der Aufgabe signifikant ($T = -3.5$, $p < .01$) auf 49,9% \pm 15,7% korrekte Antworten.

4.2.2 Neuropsychologische Messung

Deskriptive Daten der neuropsychologischen Messung sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der neuropsychologischen Messung zur Baseline

Parameter	Neuropsychologische	Ergebnisse
Untersuchung		
Arbeitsgedächtnis		
Zahlenspanne (Gesamtpunktzahl), MW±SD		14,4 ± 3,1
Blockspanne(Gesamtpunktzahl), MW±SD		14,6 ± 2,8
Exekutivfunktionen		
Turm von London (Sek.), MW±SD		15,2 ± 2,5
Trail Making Test-B (Sek.), MW±SD		91,1 ± 32,7
Informationsgeschwindigkeit		
Trail Making Test-A (Sek.), MW±SD		36,6 ± 11,6

4.2.3 cMRT Messung

Deskriptive Daten der cMRT sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse der cMRT Messung zur Baseline

Hirnstrukturelle Parameter	Ergebnisse
Intrakranielles Volumen (TIV) (cm ³), MW±SD	1578 ±168
Gehirnvolumen (GM+WM) (cm ³), MW±SD	1213 ±125
Hippocampusvolumen	
Rechts (mm ³), MW±SD	3258 ±364
Links (mm ³), MW±SD	3180 ±361

TIV: Totales intrakranielles Volumen; GM: Gray matter, Graue Substanz; WM: White matter, Weiße Substanz

4.3 Analysen

4.3.1 Prädiktion des Trainingseffektes durch neuropsychologische Parameter

Lineare Regressionsanalysen zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Baseline Performance des Arbeitsgedächtnisses (WMS Zahlenspanne und Blockspanne) sowie der Exekutivfunktionen (TMT-B, TvL) und der Verbesserung in der Trainingsaufgabe Cogpack Merken (siehe Tabelle 4).

In ergänzenden Analysen wurde das Volumen von Läsionen der weißen Substanz als Kontrollvariable hinzugefügt. Läsionen der weißen Substanz sind sowohl stark mit dem Alter als auch mit der Kognition assoziiert. Die beobachteten Zusammenhänge blieben auch nach Hinzunahme des Volumens von Läsionen der weißen Substanz als Kontrollvariable in den Regressionsanalysen bestehen (Daten nicht gezeigt).

Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, gemessen mit dem Trail Making Test-A, wies keine signifikante Assoziation mit dem Trainingserfolg auf (siehe Tabelle 4).

Es zeigte sich kein Einfluss der Kontrollvariablen Alter, Bildung, Geschlecht und Baseline Performance der Trainingsaufgabe auf die Ergebnisse.

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Baseline-Parametern und der Leistungsverbesserung in der Trainingsaufgabe

Neuropsychologische Parameter	Trainingserfolg Cogpack „Merken“	
	beta	p
Arbeitsgedächtnis		
Zahlenspanne gesamt	0,325	0,032
Blockspanne gesamt	0,320	0,022
Exekutivfunktionen		
Trail Making Test-B	0,477	0,003
Turm von London	0,372	0,012
Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit		
Trail Making Test-A	-0,005	0,973

4.3.2 Prädiktion des Trainingseffektes durch hirnstrukturelle Parameter

Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen hirnstrukturellen Parametern zur Baseline und der Leistungsverbesserung in der Aufgabe Cogpack Merken sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Analysen zeigten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen TIV, Gehirnvolumen oder Hippocampusvolumen und dem Erfolg im Gedächtnistraining.

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen den hirnstrukturellen Baseline-Parametern und der Leistungsverbesserung in der Trainingsaufgabe

Hirnstrukturelle Parameter	Trainingserfolg Cogpack „Merken“	
	beta	p
Intrakranielles Volumen (TIV)	-0,262	0,254
Gehirnvolumen (GM+WM)	-0,139	0,571
Hippocampusvolumen		
Rechts	-0,319	0,163
Links	-0,0275	0,182
Adjustiert rechts	-0,036	0,801
Adjustiert links	-0,031	0,841

TIV: Totales intrakranielles Volumen; GM: Gray matter, Graue Substanz; WM: White matter, Weiße Substanz.

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Leistung in den Domänen Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen sowie hirnstrukturelle Parameter (MRT) zur Baseline den Erfolg eines Gedächtnistrainings einer kognitiv gesunden Kohorte älterer Erwachsener prädizieren. Die Leistung in beiden genannten kognitiven Domänen erwies sich als Prädiktor für den Trainingserfolg. Die Ergebnisse der Arbeit können somit dazu beitragen, die Mechanismen hinter dem Erfolg einer Trainingsintervention besser zu verstehen.

5.1 Trainingseffekt im Gedächtnistraining

Das in der Studie angewandte Gedächtnistraining anhand der Gedächtnisaufgabe Cogpack Marken führte zu einer deutlichen Leistungsverbesserung in der trainierten Aufgabe. Hiermit wird das Ergebnis zahlreicher Studien bestätigt, die für kognitiv gesunde Ältere eine Leistungsverbesserung im Rahmen eines Gedächtnistrainings beobachteten (Ball et al., 2002, Belleville et al., 2006, Brathen et al., 2018, Brehmer et al., 2016, Hertzog et al., 2009, Kueider et al., 2012, Lustig et al., 2009, Mahncke et al., 2006, Mewborn et al., 2017, Sherry L. Willis et al., 2006). Die Trainingserfolge wurden bisher entsprechend dieser Arbeit besonders in den direkt trainierten Aufgaben verzeichnet (Mewborn et al., 2017). Plastizität ist für die Veränderbarkeit in Reaktion auf ein Gedächtnistraining grundlegend. Dass diese im Alter erhalten bleibt, bekräftigt das Ergebnis der Arbeit. Das Gehirn ist bis ins hohe Alter fähig, sich durch Modifizierung, Reorganisation und Errichtung neuronaler Verbindungen an eine veränderte Umwelt anzupassen, neue Inhalte aufzunehmen. Es bleibt also lernfähig (Mewborn et al., 2017).

Das Erzielen eines Trainingserfolges unterstreicht die Bedeutung kognitiver Trainingsinterventionen für die Förderung und Aufrechterhaltung der Gedächtnisleistung von älteren Erwachsenen. Ein kognitives Training ist somit eine vielversprechende Intervention, um dem normalen altersbedingten kognitiven Abbau im Gedächtnis entgegenzuwirken.

5.2 Prädiktion des Trainingseffekts durch neuropsychologische Parameter

Frühere Studien zeigten, dass ältere Erwachsene auf Trainingsinterventionen uneinheitlich ansprechen (Bissig und Lustig, 2007, Lövdén et al., 2016, Mewborn et

al., 2017). Einerseits wurden große Trainingserfolge verzeichnet, andererseits wurde nur ein geringer oder gar kein Trainingseffekt beobachtet (Baltes und Kliegl, 1992, Butler et al., 2018, Langbaum et al., 2009, Martin et al., 2011, Mewborn et al., 2017, Schmiedek et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit prädiziert die Leistung in den Domänen Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen zur Baseline den Erfolg des Gedächtnistrainings.

Das Ergebnis dieser Arbeit bestätigt andere Studien, in denen eine höhere initiale kognitive Leistungsfähigkeit mit einer größeren Verbesserung durch ein Training einherging (Bissig und Lustig, 2007, Colquitt et al., 2000, Hill et al., 1989, Langbaum et al., 2009, McKittrick et al., 1999, Yesavage et al., 1990). Dies weist darauf hin, dass eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit mit einem höheren Niveau an Plastizität des Gedächtnisses assoziiert ist (Bissig und Lustig, 2007). Ferner wird die Hypothese unterstützt, dass ein höheres Niveau an kognitiven Ressourcen für einen größeren Trainingsgewinn erforderlich sei, um kognitive Strategien zu erwerben, einzusetzen und zu verbessern (Colquitt et al., 2000, Lövdén et al., 2012, Verhaeghen und Marcoen, 1996). Insbesondere in freien Reproduktionsaufgaben, wie in diesem Training, sind Einbußen der episodischen Gedächtnisleistung ausgeprägt (Angel et al., 2010). Individuelle Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit älterer Erwachsener nehmen Einfluss auf den Lernzuwachs durch ein Trainingsprogramm und könnten die heterogenen Studienergebnisse bezüglich des Trainingserfolgs im Alter erklären.

5.2.1 Prädiktion des Trainingseffekts durch die Arbeitsgedächtnisleistung

Die Arbeitsgedächtnisleistung ist für die kognitive Leistung einer Vielzahl von Domänen relevant (Baddeley, 2003, Conway et al., 2005, Conway et al., 2003, Kovacs und Conway, 2016, Süß et al., 2002, Unsworth und Engle, 2006). Studien wiesen einen positiven Zusammenhang zwischen der Arbeitsgedächtniskapazität und der episodischen Gedächtnisleistung auf (Carretti et al., 2012, Elward et al., 2013, Elward und Wilding, 2010, Head et al., 2008, Lojo-Seoane et al., 2018, McCabe et al., 2010, Park et al., 1996, Unsworth, 2007, Unsworth et al., 2013, Unsworth und Spillers, 2010). Obwohl bekannt ist, dass für erfolgreiche Enkodierungs- und Abrufprozesse die Domäne Arbeitsgedächtnis entscheidend ist (Craik und Rose, 2012, Park et al., 1996, Salthouse, 1990), wurde der Zusammenhang der Arbeitsgedächtnisleistung mit dem Erfolg eines Gedächtnistrainings bisher wenig in Studien im Longitudinaldesign untersucht. Es ist

unklar, inwiefern eine bessere Arbeitsgedächtnisleistung mit erfolgreichen Lernprozessen im episodischen Gedächtnis zusammenhängt (Lugtmeijer et al., 2018). Dem Ergebnis dieser Arbeit nach zu urteilen, liegen altersbedingte Unterschiede der Arbeitsgedächtnisleistung nicht nur der unterschiedlichen Gedächtnisleistung (Glisky, 2007, McCabe et al., 2010, Park et al., 1996, Verhaeghen, 2011), sondern vermutlich auch dem unterschiedlichen Trainingseffekt bei älteren Erwachsenen zugrunde.

Mit dem Ergebnis dieser Arbeit übereinstimmend, wurde in der Studie von Fairchild et al. (2013) die größte Erfolgsrate nach einem Gedächtnistraining bei Probanden festgestellt, die zur Baseline eine bessere Arbeitsgedächtnisleistung aufwiesen.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen, korrelierte in der Studie von Lopez-Higes et al. (2018) eine niedrigere Arbeitsgedächtnisspanne zur Baseline mit einem größeren Trainingseffekt. Anders als in dieser Arbeit, wurde eine kognitiv heterogene Stichprobe aus subjektiv beeinträchtigten und gesunden älteren Erwachsenen eingeschlossen. Weiterhin wurde der Trainingseffekt bei Lopez-Higes et al. (2018) anhand eines globalen kognitiven Wertes bestimmt. Dem gegenüber hat diese Arbeit den Vorteil, den Trainingserfolg anhand der direkten Verbesserung in der Trainingsaufgabe zu messen. Dadurch ist eher eine Aussage zum Einfluss der Baseline Parameter auf den Lernprozess in der spezifischen Domäne des episodischen Gedächtnisses zu treffen. Lopez-Higes et al. (2018) vermuten, dass in ihrer Studie Probanden mit großer Arbeitsgedächtniskapazität bereits vor dem Training ein optimales Niveau an Leistung erbrachten, sodass sie weniger von einem Training profitierten. Indem in der vorliegenden Arbeit zusätzlich die Leistung zur Baseline als Kontrollvariable eingesetzt wurde, konnte ausgeschlossen werden, dass das Ergebnis auf die Ausgangsleistung zurückzuführen ist.

Von den bisher genannten Ergebnissen unterscheidend stellten Rosi et al. (2018) keinen Zusammenhang der Arbeitsgedächtnisleistung zur Baseline mit der Leistungsverbesserung des Gedächtnistrainings von kognitiv gesunden älteren Erwachsenen fest. Im Unterschied zu dem vierwöchigen Trainingsprogramm mit insgesamt 12 Sitzungen in dieser Arbeit, bestand das Training bei Rosi et al. (2018) aus nur 6 Sitzungen. Mewborn et al. (2017) kritisierten bereits, dass sich Trainingsstudien in methodischen und demographischen Aspekten stark voneinander unterscheiden und damit schlecht vergleichbar seien. Daher ist zu vermuten, dass die unterschiedlichen Ergebnisse auf diesen Abweichungen beruhen.

Das Ergebnis dieser Arbeit unterstützt die Annahme, dass die Arbeitsgedächtnisleistung zu größeren Lernerfolgen im episodischen Gedächtnis beiträgt, siehe auch (Baddeley und Hitch, 1974, Diamond, 2013).

Es wurde gezeigt, dass eine bewusste Enkodierung Trainingsverbesserungen im Gedächtnis prädiziert (Bissig und Lustig, 2007). Die Aufgabe des Gedächtnistrainings dieser Arbeit erfordert einen kognitiv kontrollierten Ablauf der Gedächtnisprozesse, indem die Fähigkeit getestet wird, spezifische Elemente an Information wiederherzustellen (Bouazzaoui et al., 2014, Craik et al., 1987, Elward und Wilding, 2010). Die Arbeitsgedächtniskapazität wird in einigen Konzepten als ein Maß an kognitiven Ressourcen verstanden, die für die Kontrolle über den Gedächtnisabruf verfügbar sind (Elward und Wilding, 2010, Unsworth und Engle, 2007). Demnach stellt die höhere kognitive Kontrollfähigkeit der Gedächtnisprozesse bei besserer Arbeitsgedächtnisleistung einen Aspekt dar, der einen größeren Lernzuwachs im Verlauf des Trainings gefördert haben könnte.

Überdies wird die Fähigkeit zur kognitiven Inhibition von irrelevanten Informationen mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert (Diamond, 2013). Möglicherweise hat eine bessere Unterdrückung irrelevanter Information dazu beigetragen, die zu lernende Information erfolgreicher aufrecht zu erhalten (Conway et al., 2005, Diamond, 2013, Engle et al., 1999, Kane und Engle, 2002, Unsworth et al., 2014). Dadurch sind elaborierte Enkodierungsprozesse gewährleistet, die die Behaltensleistung von Wörtern wie in der Trainingsaufgabe dieser Arbeit fördern (Craik und Lockhart, 1972, Craik und Rose, 2012). Aus einer schlechteren Arbeitsgedächtnisleistung resultiert wiederum eine langsamere und fehlerhaftere Verarbeitung (Reuter-Lorenz und Lustig, 2016, Unsworth, 2007, Unsworth und Engle, 2007, Unsworth und Spillers, 2010). Der Prozess der Enkodierung wird beeinträchtigt (Craik und Rose, 2012, Hasher et al., 1999), sodass konsequenterweise ein geringerer Lernerfolg vermutet werden kann.

Eine Leistungsverbesserung im Trainingsverlauf ist womöglich darauf zurückzuführen, dass die Gedächtnisprozesse effizienter geworden sind (Malmberg et al., 2014). Da in den Trainingssitzungen keine methodischen Hilfestellungen gegeben wurden, haben die Probanden möglicherweise eigeninitiativ Enkodierungs- und Abrufstrategien eingesetzt, um die Lernleistung zu steigern. Neben der

Gedächtnisleistung (Lehman und Malmberg, 2013) ist vermutlich auch der unterschiedliche Trainingserfolg von der Effizienz der Lernstrategien abhängig. Eine geringere Arbeitsgedächtniskapazität beeinträchtigt eigeninitiierte mentale Operationen bei der Enkodierung und dem Abruf (Craik et al., 1983, Craik und Rose, 2012). Wiederum ermöglicht eine größere Arbeitsgedächtniskapazität erfolgreichere Enkodierungsprozesse (Luo und Craik, 2008, Oberauer und Lange, 2009) durch die Bildung von Assoziationen des Kontextes und Inhaltes. Weiterhin korrelierte eine größere Arbeitsgedächtniskapazität mit einer erfolgreicherer Gedächtnissuche anhand von eigenständig generierten Abrufhilfen, um die Suche auf relevante Items zu fokussieren (Lehman und Malmberg, 2013, Luo und Craik, 2008, Unsworth et al., 2011, Unsworth und Engle, 2007, Unsworth et al., 2014). Folglich hilft eine bessere Arbeitsgedächtnisleistung dabei, effiziente Merk- oder Organisationsstrategien zu entwickeln und gezielt einzusetzen (Unsworth et al., 2011, Unsworth et al., 2013, Unsworth und Spillers, 2010). Daher konnten Probanden mit besserer Arbeitsgedächtnisleistung vermutlich erfolgreichere Strategien für effizientere Gedächtnisprozesse während des Trainingsverlaufes etablieren und somit einen größeren Trainingseffekt erzielen.

Die große Bedeutung des Arbeitsgedächtnisses für Gedächtnisprozesse und den Trainingserfolg wird durch das Konzept der kognitiven Reserve unterstützt. Die kognitive Reserve wird als ein modulierender Faktor der Trainingseffizienz betrachtet (Mondini et al., 2016, Robertson, 2013). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass in subjektiv kognitiv beeinträchtigten Probanden der protektive Einfluss der kognitiven Reserve auf die episodische Gedächtnisleistung über die Arbeitsgedächtnisfunktion vermittelt wird (Lojo-Seoane et al., 2018). Die kognitive Reserve wird als Modell für Resilienz gegenüber dem kognitivem Abbau trotz des Einflusses von Hirnpathologien und altersabhängigen Veränderungen betrachtet (Fellgiebel, 2018, Stern, 2002). Ein hohes Niveau an kognitiver Reserve könne sich folglich durch ein breites Repertoire an kognitiven Strategien ausdrücken, die die Leistung unterstützen, wenn klassische Strategien nicht länger effizient sind (Christensen et al., 2008). Infolgedessen wird dieses Konzept als Erklärung für die individuell unterschiedliche kognitive Funktionsfähigkeit in älteren Erwachsenen herangeführt (Barulli und Stern, 2013, Christensen et al., 1999, Nilsson und Lövdén, 2018, Nyberg et al., 2012, Stern, 2002, Stern, 2017).

Möglicherweise verfügen in dieser Arbeit die Probanden mit besserer Arbeitsgedächtnisleistung über eine größere kognitive Reserve, um die Lernfähigkeit trotz Alterungsprozessen aufrecht zu erhalten. Angesichts des möglichen Zusammenhangs der Arbeitsgedächtnisleistung mit der kognitiven Reserve ist eine Prädiktion des Trainingserfolges nicht nur in kognitiv gesunden, sondern ebenfalls in beeinträchtigten Erwachsenen zu vermuten. Dies wäre in zukünftigen Studien zu überprüfen.

5.2.2 Prädiktion des Trainingseffekts durch die Leistung der Exekutivfunktionen

Exekutive Funktionen werden für die Leistung in vielen kognitiven Domänen als wesentlich erachtet (Fu et al., 2017, Karbach und Kray, 2009, Kovacs und Conway, 2016). Demgemäß wurde in zahlreichen Querschnittsstudien der Zusammenhang der exekutiven Funktionalität mit der episodischen Gedächtnisleistung bestätigt (Angel et al., 2016, Angel et al., 2010, Bouazzaoui et al., 2014, Bouazzaoui et al., 2013, Butler et al., 2004, Dekhtyar et al., 2017, Fjell et al., 2014, McCabe et al., 2010, Parks et al., 2011, Troyer et al., 1994). Eine schlechtere exekutive Funktionalität im Alter wurde daher als Hauptfaktor für Gedächtniseinbußen betrachtet (Braver und West, 2008, Glisky, 2007, Moscovitch und Winocur, 1992).

Der Einfluss dieses Parameters auf den Erfolg eines Gedächtnistrainings wurde allerdings bislang noch wenig untersucht. Das Ergebnis dieser Arbeit mit Longitudinaldesign ergänzt o.g. Studien dahingehend, als dass eine bessere Performanz in der Domäne Exekutivfunktionen zur Baseline einen größeren Trainingserfolg prädizierte.

Entsprechend dem Ergebnis prädizierte in der Studie von McKitrick et al. (1999) die kognitive Flexibilität den Erfolg des Gedächtnistrainings kognitiv gesunder älterer Erwachsener. In dieser Arbeit wurde zudem die Planungsfähigkeit, als Prädiktor des Trainingseffektes identifiziert. Diese Ergebnisse stimmen mit vorigen Studien überein, in denen ein Zusammenhang der Lernfähigkeit kognitiv gesunder älterer Erwachsener und der exekutiven Funktionsfähigkeit beobachtet wurde (Clark et al., 2012).

Im Gegensatz dazu stand in der Studie von Lopez-Higes et al. (2018) die kognitive Flexibilität in keinem Zusammenhang mit dem Trainingseffekt. Neben Unterschieden in der Stichprobenzusammensetzung und in der Messung des Trainingseffektes wurde auch die kognitive Flexibilität unterschiedlich erfasst. Wie im vorherigen

Kapitel bereits erwähnt, sind die divergierenden Ergebnisse möglicherweise auf diese Abweichungen zurückzuführen.

Die Teilnahme an einem Trainingsprogramm wie in dieser Arbeit stellt für die Probanden eine nicht routinemäßige Situation dar. Eine höhere kognitive Flexibilität ermöglicht es, sich besser an veränderte Anforderungen und Prioritäten anzupassen (Kovacs und Conway, 2016, Miller und Cohen, 2001). Der Lernzuwachs ist möglicherweise von der eigenen Fähigkeit bestimmt, erfolgreiche Strategien für die Verarbeitungsprozesse in der Trainingsaufgabe zu generieren (Kirchhoff, 2009). Die exekutiven Funktionen stellen eine wichtige kognitive Ressource dar, um effiziente Strategien für Enkodierungs- und Abrufprozesse einzusetzen (Angel et al., 2016, Bouazzaoui et al., 2014, Moscovitch und Winocur, 1992). Die Entwicklung besserer Lernstrategien im Laufe der Trainingsintervention trägt somit wahrscheinlich zu einer größeren Verbesserung im Gedächtnis bei.

Weiterhin ist anzunehmen, dass Probanden mit besserer Leistung der kognitiven Flexibilität einen schnelleren, flexibleren und zielgenaueren Wechsel der gerichteten Aufmerksamkeit aufweisen. Um ein bestmögliches Resultat des Trainings trotz möglicher Störungen zu erzielen, war vermutlich die konstante Aufmerksamkeit der Probanden während der Trainingssitzungen notwendig. Zudem ermöglicht eine bewusste Aufmerksamkeitskontrolle bessere Enkodierungs- sowie Abrufprozesse, was in einem größeren Lernzuwachs resultiert haben könnte (Bouazzaoui et al., 2014, Bouazzaoui et al., 2013, Craik und Lockhart, 1972, McCabe et al., 2010, Moscovitch und Winocur, 1992).

Die Fähigkeit zu Planen umfasst es, mental Abfolgen von zielgerichteten Aktionen zu generieren, sowie deren Konsequenzen zu antizipieren und zu evaluieren (Norman und Shallice, 1986). Folglich könnte eine bessere Planungsfähigkeit die Aufgabendurchführung optimiert haben, indem zielführende Lösungsstrategien entwickelt und eingesetzt wurden (Unterrainer und Owen, 2006). Dass dieser Aspekt den Trainingserfolg vorteilhaft beeinflusst, wird durch das Ergebnis dieser Arbeit hervorgehoben.

Diese Arbeit weist darauf hin, dass die Gedächtnisprozesse älterer Erwachsener durch Exekutivfunktionen unterstützt werden. Möglicherweise nehmen diese eine kompensatorische Rolle von Gedächtnisdefiziten durch normale Alterungsprozesse ein (Angel et al., 2016, Bouazzaoui et al., 2014, Park und Reuter-Lorenz, 2009, Reuter-Lorenz und Park, 2014, Tomaszewski Farias et al., 2018). Hierbei umfasst

Kompensation den Gebrauch alternativer Strategien und Prozesse, mithilfe derer die Leistungsfähigkeit trotz beeinträchtigender Alterungsprozesse aufrechterhalten wird (Barulli und Stern, 2013, Meunier et al., 2014, Nyberg und Pudas, 2018, Park und Reuter-Lorenz, 2009, Reuter-Lorenz und Park, 2014). Unterschiede in der Gedächtnisleistung älterer Erwachsener werden demnach einer unterschiedlichen Fähigkeit zur Kompensation altersbedingter Veränderungen zugeschrieben (Barulli und Stern, 2013, Cabeza et al., 2002, Reuter-Lorenz, 2002). Es wird angenommen, dass eine höhere exekutive Funktionalität mit einer besseren Kompensationsfähigkeit einhergeht (Bouazzaoui et al., 2014, Fu et al., 2017, Tomaszewski Farias et al., 2018). Ein geringerer Lernerfolg in dieser Arbeit bei schlechterer Leistung in den Exekutivfunktionen könnte darauf hindeuten, dass weniger kompensatorische Strategien angewandt werden konnten, um die Gedächtnisleistung zu unterstützen (Clark et al., 2012). Die Kompensation von normalen Alterungsprozessen durch eine größere Beanspruchung exekutiver Funktionen wird durch bildgebende Studien unterstützt. Eine zusätzliche Rekrutierung von Regionen des präfrontalen Kortexes könnte demnach eine kompensatorische Reaktion im Rahmen des normalen Alterns sein, um bessere Gedächtnisprozesse zu gewährleisten (Eyler et al., 2011, Kalpouzos et al., 2012, Pudas et al., 2013, Reuter-Lorenz et al., 2000, Shing et al., 2010). Die kompensatorische Rekrutierung deutet auf eine Verschiebung von einer automatischen zu einer kontrollierten Form der Verarbeitungsprozesse mit zunehmendem Alter hin (Craik und Rose, 2012). Da damit eine bessere Gedächtnisleistung einhergeht, scheint der Rückgriff auf exekutive Prozesse im Alter vorteilhaft zu sein (Bouazzaoui et al., 2014). Dies bekräftigt, dass bessere kompensatorische Mechanismen bei einer hohen exekutiven Leistungsfähigkeit für größere Trainingseffekte vorteilhaft sind.

Darüber hinaus wurde vermutet, dass die exekutive Funktionsfähigkeit einen Einfluss auf die kognitive Reserve nimmt (Angel et al., 2010, Puente et al., 2015, Tucker und Stern, 2011). So werden ältere Erwachsene unterstützt, effiziente Strategien durchzuführen und auf diese Weise ein hohes Niveau der Gedächtnisfunktion trotz Pathologien aufrecht zu erhalten (Angel et al., 2010). Dementsprechend wiesen auch leicht kognitiv beeinträchtigte Erwachsene mit einer höheren exekutiven Funktionalität ein besseres Ergebnis im Lernen einer Wörterliste auf (Chang et al., 2010). In weiteren Studien sollte daher untersucht werden, ob sich die Leistung in

der Domäne Exekutivfunktion auch in kognitiv beeinträchtigten Erwachsenen zur Prädiktion des Trainingserfolges eignet.

Die Konzepte des Arbeitsgedächtnisses und der Exekutivfunktionen weisen einige Überschneidungen auf (Jäncke, 2017). Aufgrund der geringen Trennschärfe ergänzen und bekräftigen sich die Ergebnisse, indem für die Arbeitsgedächtnisleistung sowie für die exekutive Funktionalität zur Baseline ein Zusammenhang mit dem Trainingserfolg beobachtet wurde. Dadurch, dass die Leistung in beiden Domänen den Trainingserfolg prädiziert, wird die Wichtigkeit der kognitiven Leistungsfähigkeit für einen erfolgreichen Lernprozess hervorgehoben.

5.2.3 Prädiktion des Trainingseffekts durch die Informationsgeschwindigkeit

Einen allgemeinen Einfluss auf die kognitive Leistung hat die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Studien zeigten eine reduzierte Geschwindigkeit im Alter. Folglich trägt eine reduzierte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zu altersbedingten Defiziten in übergeordneten kognitiven Funktionen bei (Salthouse, 1996). Sonach wiesen Studien auf einen Zusammenhang von Verarbeitungsgeschwindigkeit und Arbeitsgedächtniskapazität hin (De Ribaupierre, 2001, Diamond, 2013, Park et al., 1996). Zudem beeinträchtigt eine geringere Verarbeitungsgeschwindigkeit die episodische Gedächtnisleistung. Es werden weniger Assoziationen während des Lernprozesses geknüpft, auf die beim Abruf zugegriffen werden kann (Salthouse, 1996). Damit übereinstimmend prädizierte die Verarbeitungsgeschwindigkeit zur Baseline in einigen Studien die trainingsinduzierten Verbesserungen im Gedächtnis (Langbaum et al., 2009, Rosi et al., 2018).

Um den spezifischen Einfluss der Exekutivfunktionen und des Arbeitsgedächtnisses von anderen kognitiven Funktionen abzugrenzen, wurde in dieser Arbeit die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit als unabhängige Variable eingeschlossen. Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und der Trainingsverbesserung gefunden werden. Ebenso konnte die Leistung im Trail Making Test A nicht die Ansprechbarkeit auf das Training der Studie von McKitrick et al. (1999) prädizieren. Damit vereinbar trat bei Angel et al. (2010) keine Korrelation der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mit der Gedächtnisleistung auf. Auch in der Studie von McCabe et al. (2010) wurde festgestellt, dass der Zusammenhang der

Arbeitsgedächtnisleistung und der Exekutivfunktionen mit der episodischen Gedächtnisleistung unabhängig von dem Effekt der Verarbeitungsgeschwindigkeit besteht.

Es ist plausibel, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit einen Einfluss auf die allgemeine kognitive Funktionalität nimmt. Weitere Studien sind notwendig, um mögliche Interaktionen zwischen der Verarbeitungsgeschwindigkeit, dem Arbeitsgedächtnis und den Exekutivfunktionen zu untersuchen. Den Ergebnissen dieser Arbeit nach eignet sich die Verarbeitungsgeschwindigkeit jedoch nicht zur Prädiktion von Trainingserfolgen, im Gegensatz zu den Leistungen in den Domänen Exekutivfunktionen und Arbeitsgedächtnis.

5.3 Prädiktion des Trainingseffekts durch hirnstrukturelle Parameter

5.3.1 Prädiktion des Trainingseffekts durch das Gesamtgehirnvolumen

In dieser Arbeit wurden für das totale intrakranielle Volumen (TIV) sowie für das Gehirnvolumen keine Zusammenhänge mit dem Trainingserfolg beobachtet. Somit eignen sich diese Maße nicht, um den Trainingseffekt des durchgeführten Gedächtnistrainings mit kognitiv gesunden Erwachsenen zu präzisieren.

Es ist bekannt, dass im Rahmen des normalen Alterungsprozesses das Gehirn von Schrumpfungsprozessen betroffen ist (Dennis und Cabeza, 2008, Hedman et al., 2012, Raz et al., 2010). Jedoch ist der Einfluss eines unterschiedlichen Gehirnvolumens auf die Gedächtnisleistung kognitiv gesunder Erwachsener bislang nicht eindeutig untersucht worden (Staff et al., 2006).

Einerseits korrelierte ein größeres Gesamtgehirnvolumen mit einer besseren Gedächtnisleistung von kognitiv gesunden Älteren (Aljondi et al., 2018, Arvanitakis et al., 2016, Parks et al., 2011). Damit übereinstimmend geht dem Konzept der passiven Reserve zu Folge ein größeres Gehirnvolumen mit einer besseren kognitiven Funktionsfähigkeit im Alter einher (Barulli et al., 2013, Nyberg et al., 2012, Stern, 2002, Stern et al., 2012). Andererseits wurde in älteren Erwachsenen kein signifikanter Einfluss des Gehirnvolumens auf die kognitive Fähigkeit festgestellt (Staff et al., 2004, Tisserand et al., 2000). Somit wurde das oben genannte Konzept in Frage gestellt (Mori et al., 1997, Persson et al., 2016, Raz et al., 2010, Staff et al., 2004). Van Petten et al.(2004) nehmen an, dass bei einem neurologisch intakten Erwachsenen kein Zusammenhang von Volumen und Kognition bestehe.

Bisher ist der Zusammenhang des Gehirnvolumens mit dem Trainingseffekt eines Gedächtnistrainings ungeklärt. Die Stichprobe in dieser Arbeit setzt sich aus kognitiv

gesunden Erwachsenen mit einem hohen durchschnittlichen IQ (138) zusammen. Auf den Lernerfolg in dieser homogenen Kohorte im Rahmen des Trainingsprogrammes nimmt das Gehirnvolumen zur Baseline keinen Einfluss. Somit werden die Studien ergänzt, in denen keine Korrelation des Gesamtgehirnvolumens mit der kognitiven Funktionsfähigkeit kognitiv gesunder Erwachsener festgestellt wurde. Die divergierenden Ergebnisse der vorigen Studien werden teilweise den Unterschieden innerhalb und zwischen den Stichproben der Studien zugeschrieben. Diese beziehen sich auf das Alter, das Geschlecht, der bestehenden kognitiven Funktionalität und das Vorliegen von neurodegenerativen Erkrankungen (Staff, 2006). In dieser Arbeit konnten die Einflüsse dieser Variablen auf das Ergebnis ausgeschlossen werden.

Das Gesamtgehirnvolumen wurde als eines der größten neurobiologischen Messgrößen kritisiert, da es wenig über die Faktoren für neuronale Effizienz aussage (Van Petten, 2004). Obwohl das Schrumpfen des Gehirnvolumens mit zunehmendem Alter gut dokumentiert ist, sind die Gründe und die Beschaffenheit der Volumenreduktion nicht vollkommen verstanden (Salthouse, 2011). Es wurde vermutet, dass sobald Neuropathologien die gegenwärtigen Gedächtnistests dominieren, positive Korrelationen des Volumens mit der Gedächtnisleistung festzustellen seien (Van Petten et al., 2004). Folglich bestehe erst bei ausgeprägter Gehirnatrophie oder kognitivem Abbau ein starker Zusammenhang zwischen der Größe des Gehirnvolumens und der kognitiven Leistung (Tisserand et al., 2000). Entsprechend wurden bei Erwachsenen mit Neuropathologien oder leichter kognitiver Beeinträchtigung kleinere Gehirnvolumina eindeutig mit kognitiven Defiziten assoziiert (Carmichael et al., 2012, Kaup et al., 2011, Mungas et al., 2005, Van Petten et al., 2004).

Möglicherweise ist erst bei einem gewissen Ausmaß an Atrophie, die zu einer kognitiven Beeinträchtigung führt, ein Zusammenhang der Volumenmaße mit dem Trainingseffekt zu messen. Die Atrophie nimmt zum einen mit dem Alter zu (Dennis und Cabeza, 2008, Hedman et al., 2012). Zum anderen wurde für ältere Erwachsene eine geringere Plastizität und Trainingseffizienz im Vergleich zu jüngeren beobachtet (Brehmer et al., 2007, Schmiedek et al., 2010). Die flexible Veränderbarkeit des Gehirns ist grundlegend für den Lernerfolg im Rahmen eines Trainings (Lövdén et al., 2010, Schmiedek et al., 2010). Somit schränkt eine höhere Atrophierate im Alter womöglich die Kapazität für Plastizität ein und beeinflusst den Trainingserfolg.

Individuelle Unterschiede in der Resilienz gegenüber Neurodegeneration und kognitivem Abbau wurden auf größere Hirnvolumina zurückgeführt (Satz, 1993). Das Gesamtgehirnvolumen wird folglich als Resilienzfaktor betrachtet (Stern, 2002, Stern, 2017, Wolf et al., 2018). Dies lässt vermuten, dass angesichts von pathologischen Einflüssen ein größeres Volumen mit einer besseren Aufrechterhaltung der Lernleistung einhergeht.

Daher könnte sich bei kognitiv beeinträchtigten Erwachsenen das Gehirnvolumen zur Baseline als Prädiktor des Trainingseffektes eignen. Bei kognitiv gesunden Erwachsenen wie in dieser Arbeit spielt das Gehirnvolumen möglicherweise noch keine Rolle, um die Leistungsfähigkeit aufrecht zu erhalten. Aus diesen Gründen sollte in folgenden Studien das Ergebnis dieser Arbeit mit kognitiv heterogeneren Stichproben überprüft werden.

Der fehlende Einfluss auf den Trainingserfolg in dieser Arbeit deutet an, dass das Gesamtgehirnvolumen als Maß zu unspezifisch ist, um den Lernerfolg in der Domäne des episodischen Gedächtnisses zu prädizieren. Damit übereinstimmend wurde in Frage gestellt, dass Unterschiede im Gesamtgehirnvolumen mit spezifischen kognitiven Domänen zusammenhängen (Staff et al., 2006).

Hingegen wurden alterssensible Hirnregionen mit bestimmten kognitiven Fähigkeiten assoziiert. Das Verteilungsmuster des altersbedingten Volumenverlusts ist diskontinuierlich, sodass verschiedene Gehirnregionen auf unterschiedliche Weise schrumpfen und das Volumen zwischen verschiedenen Regionen variiert (Raz et al., 2010). Der Frontallappen weist eine stärkere Atrophie auf als andere Bereiche (Dennis und Cabeza, 2008, Fjell et al., 2014, Raz et al., 2005, Resnick et al., 2003). Der präfrontale Kortex zählt folglich mit am anfälligsten für die Volumenreduktion in Abhängigkeit vom Alter (Resnick et al., 2003). Weiterhin korrespondierte ein geringeres präfrontales Volumen mit Defiziten in kognitiven Domänen wie den Exekutivfunktionen und dem Arbeitsgedächtnis, die über diese Region vermittelt werden (Cardenas et al., 2011, Gunning-Dixon und Raz, 2003, Kaup et al., 2011, Ramanoel et al., 2018, Reuter-Lorenz und Lustig, 2016). Die erhebliche Veränderung im präfrontalen Kortex im Rahmen des Alterungsprozesses unterstützt die Hypothese des exekutiven Funktionsverlustes im Alter. Dieser Verlust gilt als einer der wesentlichen Faktoren für die altersabhängigen Gedächtniseinbußen (Braver und West, 2008, Moscovitch und Winocur, 1992, West, 1996). Dementsprechend prädizierte in der Studie von Aljondi et al. (2018) ein geringeres regionales Volumen

des Frontal- und Temporallappens in der Baseline kognitiv gesunder Älterer größere Gedächtniseinbußen 10 Jahre später.

In dieser Arbeit prädizierte die Leistung der Exekutivfunktionen und des Arbeitsgedächtnisses den Lernzuwachs. Indessen eignete sich das Gesamtgehirnvolumen dafür nicht. Daher gilt es zukünftig zu untersuchen, ob das Volumen spezifischer Regionen, über die die exekutive Funktionalität und Arbeitsgedächtnisleistung vermittelt werden, in Zusammenhang mit dem Trainingserfolg kognitiv gesunder Älterer steht.

5.3.2 Prädiktion des Trainingseffekts durch das Hippocampusvolumen

Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass in gesunden älteren Erwachsenen, temporale Regionen Schrumpfungsprozessen unterliegen, die mit dem Ausmaß der frontalen Veränderungen vergleichbar sind. Darunter gilt der Hippocampus bekanntermaßen als besonders alterssensibel (Du et al., 2006, Fjell et al., 2014, Fjell et al., 2009, Fjell et al., 2013, Raz et al., 2005, Resnick et al., 2003).

Ein Einfluss des Volumens dieser spezifischen Region auf den Trainingserfolg eines Gedächtnistrainings konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden. Hingegen prädizierte in der Studie von Brathen et al. (2018) das Hippocampusvolumen zur Baseline die Verbesserung im Gedächtnistraining von älteren Erwachsenen. Das Gedächtnistraining bestand aus über 10 Wochen angeleiteten wöchentlichen Sitzungen sowie Aufgaben zur selbstständigen Übung. Dabei wurde der Einsatz einer mnemotechnischen Methode trainiert, um eine Wortliste zu lernen. Im Gegensatz dazu begleitete in dieser Arbeit ein Versuchsleiter alle Trainingssitzungen, sodass die Trainingsdauer der Probanden einheitlicher und besser vergleichbar ist als in der Studie von Brathen et al. (2018). Weiterhin waren die Probanden dieser Arbeit dazu aufgefordert, eigenständig Strategien zur Verbesserung ihrer Leistung zu entwickeln. Der Trainingseffekt bei Brathen et al (2018) wurde aus der Differenz der Anzahl der gemerkten Wörter eines zusätzlichen Tests berechnet, der zur Baseline und nach durchlaufenem Training durchgeführt wurde. Dahingegen entspricht der gemessene Trainingserfolg dieser Arbeit der Verbesserung in der trainierten Aufgabe und verdeutlicht daher spezifischer den Lernzuwachs im episodischen Gedächtnis.

Das individuelle Ausmaß der Veränderungen im Hippocampusvolumen im Alter variiert (Gorbach et al., 2017) und weist ein komplexes Muster aus kognitiver Stabilität, Wachstum und Abbau auf. Entsprechend ist der Einfluss auf die Kognition

uneinheitlich. Dies zeigt sich anhand der heterogenen Resultate der Studien, die den Zusammenhang des Hippocampusvolumens mit der Gedächtnisleistung gesunder Älterer untersuchten. Für kognitiv gesunde Erwachsene wurde einerseits eine bessere Gedächtnisleistung bei größerem Volumen berichtet (Dekhtyar et al., 2017, Harrison et al., 2018, Head et al., 2008, Zimmerman et al., 2008). Andererseits wurde ein negativer (Foster et al., 1999, Pruessner et al., 2007) oder kein Zusammenhang beobachtet (Anblagan et al., 2018, MacLulich et al., 2002, Persson et al., 2016, Rodrigue und Raz, 2004). Daher kann nicht allgemein angenommen werden, dass in kognitiv Gesunden ein größeres Hippocampusvolumen mit einer besseren Gedächtnisleistung korreliert (Van Petten, 2004). Angesichts dieser Diskrepanz ist es nicht überraschend, dass sich die Ergebnisse der Studie von Brathen et al. (2018) und dieser Arbeit bezüglich des Einflusses auf den Trainingserfolg unterscheiden.

Defizite im deklarativen Gedächtnis bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz wurden eindeutig mit hippocampaler Atrophie assoziiert (Petersen et al., 2000). Zudem prädizierte das Hippocampusvolumen die Gedächtnisleistung in kognitiv heterogenen Stichproben aus älteren Erwachsenen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung und Alzheimer-Demenz (Carmichael et al., 2012, Mungas et al., 2005, Walhovd et al., 2010) oder in Stichproben für die eine präklinische Frühphase einer dementiellen Erkrankung nicht ausgeschlossen werden konnte (Persson et al., 2006). In der longitudinalen Studie von Mungas et al. (2005) ging ein kleineres Volumen mit einem früheren Auftreten von Gedächtniseinbußen einher. Diese Studienergebnisse geben Anlass zu der Vermutung, dass das Hippocampusvolumen erst bei dem Auftritt von Pathologien eine maßgebliche Variable wird (MacLulich et al., 2002). Dies ist ein Hinweis darauf, dass in Anwesenheit von Pathologien ein größeres Hippocampusvolumen Resilienz vor kognitivem Abbau ermöglicht. Demzufolge wurde das Hippocampusvolumen als dynamischer Resilienzfaktor charakterisiert (Stern, 2017, Wolf et al., 2018). Es beschreibt den variablen Einfluss des Hippocampusvolumen als Resilienzfaktor je nach dem Ausmaß an Pathologie. Überdies weist das Hippocampusvolumen ebenso wie das Gesamtgehirnvolumen passive Eigenschaften auf, indem ein größeres Volumen zu einer größeren Toleranz für Pathologien führt.

Vor dem Hintergrund, dass bereits mit dem normalen Alterungsprozess Veränderungen der hippocampalen Eigenschaften einhergehen, vermuten die

Autoren Brathen et al. (2018), dass der beobachtete Zusammenhang für die älteren Erwachsenen auf bereits bestehende neurodegenerative Prozesse hinweise, die die Gedächtnisfunktion beeinträchtigen. Im Allgemeinen ist anerkannt, dass neurodegenerative Prozesse vor dem Auftritt klinischer Symptome fortschreiten und Stichproben aus augenscheinlich gesunden Individuen möglicherweise unerkannte präklinische Fälle von Demenz einschließen (Raz et al., 2010). Den bisherigen Studien zu Folge könnte ein kleineres Hippocampusvolumen in Probanden mit kognitiven Beeinträchtigungen auf frühe Effekte fortschreitender Neuropathologie hinweisen, sodass ein prädiktiver Wert zu erwarten ist. Womöglich ist in kognitiv gesunden Älteren hingegen ein kleineres Volumen eher durch eine Reihe anderer Einflüsse wie durch die Genetik, die Umwelt oder den Lebensstil bedingt, was die Prädiktion der künftigen kognitiven Leistung einschränkt (Carmichael et al., 2012). Dementsprechend bestand in der Studie von Brathen et al. (2018) für die Gruppe aus jüngeren Erwachsenen durchschnittlichen Alters von 26 Jahren ohne mutmaßliche Pathologien kein Zusammenhang des Hippocampusvolumens und des Trainingserfolgs. In einer zusätzlichen Analyse wurde der Einfluss von White matter Lesions auf das Ergebnis dieser Arbeit ausgeschlossen. In diesem Rahmen ist anzunehmen, dass es sich um eine kognitiv gesunde Stichprobe handelt und pathologische Prozesse unberücksichtigt gelassen werden können. Das Konzept des Hippocampus als dynamischer Resilienzfaktor deutet darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen Hippocampusvolumen und einem Trainingserfolg erst ab einem gewissen Grad an altersabhängigen Veränderungen zu beobachten ist. Dies könnte zu dem Fehlen eines Zusammenhangs zwischen Hippocampusvolumen und Trainingserfolg in dieser Arbeit beitragen.

Es wurde im Hippocampus ab dem Alter von 60 Jahren eine beschleunigte Schrumpfung nachgewiesen und ab diesem Alter beschleunigte Defizite im episodischen Gedächtnis beobachtet (Fjell et al., 2013, Rönnlund et al., 2005, Schaie, 1994, Schaie, 2005). Dies korrespondiert mit der Annahme, dass Zusammenhänge von Hirnstruktur und Kognition im höheren Alter stärker sind (Kaup et al., 2011). Gorbach et al. (2017) beobachteten die am stärksten ausgeprägten Veränderungen im Hippocampusvolumen und der Kognition nach dem Alter von 65 Jahren. Damit erklären sich die Autoren, dass in ihrer Studie ein signifikanter Zusammenhang des episodischen Gedächtnisabbaus mit der Atrophie im Hippocampus nur bei älteren Erwachsenen im Alter von 65-80 Jahren, jedoch nicht bei den jüngeren im Alter von 55-60 Jahren, zu beobachten war. Da in dieser Arbeit

ein größerer Anteil an jüngeren Erwachsenen eingeschlossen wurde, liegt der Altersdurchschnitt bei 70 Jahren. Aufgrund der Vermutung, dass in höherem Alter stärkere Korrelationen zwischen strukturellen und funktionellen Parametern auftreten, sollte das Ergebnis dieser Arbeit in weiteren Studien mit älteren Erwachsenen überprüft werden.

Parks et al. (2011) stellten in ihrer Studie fest, dass das Ausmaß des Einflusses des Hippocampusvolumens auf das episodische Gedächtnis von der exekutiven Leistung abhängig ist. Es wurde ein stärkerer Zusammenhang zwischen der episodischen Gedächtnisleistung und dem hippocampalen Volumen bei höherer exekutiver Funktionalität festgestellt. Bei geringer exekutiver Funktionalität war der Effekt durch das hippocampale Volumen jedoch gering. Ein geringeres Hippocampusvolumen wurde auch bei Aljondi et al. (2018) mit einer schlechteren exekutiven Leistung assoziiert. In dieser Arbeit ist ein Zusammenhang des Hippocampusvolumens mit der Leistung in den Exekutivfunktionen nicht auszuschließen. Diese prädizierte den Lernzuwachs. Folglich sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, inwiefern der Einfluss kognitiver Faktoren auf den Trainingserfolg mit dem Hippocampusvolumen zusammenhängt.

Der Hippocampus besteht bekanntlich aus verschiedenen Unterregionen, denen eine unterschiedliche Rolle für die hippocampale Funktion zugeschrieben wird (Stark und Stark, 2016). Ferner korrelierte in Studien das Volumen von verschiedenen Unterfeldern des Hippocampus positiv mit der episodischen Gedächtnisleistung. Darunter wurde für Volumina des Ammonshorns und des Gyrus dentatus ein Zusammenhang mit der Leistung in episodischen Gedächtnistests gefunden (Aslaksen et al., 2018, Engvig et al., 2012, Travis et al., 2014). Möglicherweise ist das Hippocampusvolumen als Parameter für die Prädiktion des Trainingserfolgs daher nicht spezifisch genug. Es ist also in weiteren Studien zu überprüfen, ob das Volumen bestimmter Unterregionen des Hippocampus mit dem Trainingserfolg kognitiv gesunder älterer Erwachsener korreliert.

5.4 Vergleich der neuropsychologischen und hirnstrukturellen Parameter zur Prädiktion des Erfolgs eines Gedächtnistrainings

In dieser Arbeit wurden neuropsychologische und hirnstrukturelle Parameter hinsichtlich ihrer Prädiktion des Trainingserfolgs eines Gedächtnistrainings untersucht. Die Leistung in den Arbeitsgedächtnistests sowie in den Messungen der exekutiven Funktionalität zur Baseline prädizierten signifikant den Trainingserfolg.

Hingegen wurde kein Zusammenhang der hirnstrukturellen Parameter zur Baseline mit Trainingseffekten festgestellt.

Es wurde kritisiert, dass die erfassten Parameter, Gesamtgehirnvolumen und Hippocampusvolumen zu unpräzise sind, um einen Einfluss auf die spezifische kognitive Domäne episodisches Gedächtnis zu messen (Van Petten, 2004, Van Petten et al., 2004). Weiterhin wurde vermutet, dass erst bei Auftreten von pathologischen Veränderungen, die hirnstrukturellen Maße eine wesentliche Rolle für die kognitive Leistung einnehmen (MacLulich et al., 2002). Diese Argumente werden durch diese Arbeit bekräftigt und erhärten die Bedenken bezüglich eines zuverlässigen Zusammenhangs von Struktur und Funktion bei kognitiv gesunden Älteren (Raz und Kennedy, 2009).

Hingegen wurde in der Literatur ein starker Zusammenhang zwischen den kognitiven Domänen untereinander festgestellt (wie zum Beispiel Bouazzaoui et al., 2014, Dekhtyar et al., 2017, Lojo-Seoane et al., 2018, McCabe et al., 2010, Park et al., 1996). Aus dem Ergebnis dieser Arbeit ist abzuleiten, dass Unterschiede im Trainingserfolg stärker von dem Niveau an kognitiven Ressourcen beeinflusst sind, um kognitive Strategien zu erwerben, einzusetzen und zu verbessern (Colquitt et al., 2000, Lövdén et al., 2012, Verhaeghen und Marcoen, 1996). Probanden mit höheren aufgabenrelevanten kognitiven Ressourcen, sind folglich eher in der Lage dazu, sich im Verlauf des Trainings zu verbessern (Lövdén et al., 2012). Aufgrund des Ergebnisses dieser Arbeit ist zu vermuten, dass die Arbeitsgedächtnisleistung und exekutive Funktionalität im Alter ausschlaggebender für die Lernfähigkeit sind als die gemessenen hirnstrukturellen Parameter. Zusammenfassend sind die neuropsychologischen Parameter in dieser Arbeit besser als die hirnstrukturellen Parameter dazu geeignet, den Trainingserfolg im episodischen Gedächtnis zu präzisieren.

5.5 Limitationen der Studie

Die Stichprobengröße der Studie ist mit einer Probandenzahl von N=43 klein. Dies geht mit einer geringen statistischen Power einher. Die vorliegenden Ergebnisse sollten folglich anhand einer größeren Stichprobe bestätigt werden.

Zudem umfasst die Kohorte wenig Hochaltrige (MW=70), sodass die Altersabhängigkeit des potentiellen Resilienz-Surrogats Hippocampusvolumen und Gesamtgehirnvolumen nicht untersucht werden konnte.

Einen weiteren limitierenden Faktor der Arbeit stellt die Homogenität der Stichprobe hinsichtlich der allgemeinen Intelligenz dar. Die Probanden zeigten einen hohen durchschnittlichen IQ (138) mit einer geringen Varianz. Damit ist keine Schlussfolgerung auf die allgemeine Bevölkerung möglich. Bildung wurde als Kontrollvariable eingesetzt und veränderte das Ergebnis der Arbeit nicht. Ebenso blieb bei Bouazzaoui et al. (2014) die Korrelation der Exekutivfunktionen und der episodischen Gedächtnisleistung von Alter und dem Bildungsniveau unbeeinflusst. In zukünftigen Studien sollten die Ergebnisse mit einer in Bezug auf die Intelligenz heterogeneren Stichprobe nachvollzogen werden.

Die Zahl der männlichen (n=18) und weiblichen (n=25) Teilnehmer unterschieden sich in dieser Arbeit voneinander. Obwohl dieser Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte und alle statistischen Analysen für das Geschlecht kontrolliert wurden, sollten die Ergebnisse mit einer Stichprobe ohne Unterschied in der Geschlechterverteilung überprüft werden.

Zu den Limitationen dieser Studie zählt weiterhin das Fehlen einer Kontrollgruppe.

Die exekutiven Komponenten kognitive Flexibilität und Planungsfähigkeit prädizierten in dieser Arbeit signifikant den Trainingserfolg. Der Domäne Exekutivfunktionen wird jedoch eine Vielzahl an Funktionen zugeschrieben, die durch unterschiedliche neuropsychologische Messverfahren erfasst werden. Ergänzend zu dieser Arbeit könnte in folgenden Studien der prädiktive Wert weiterer Aspekte der exekutiven Funktionalität untersucht werden.

Es wurde in dieser Arbeit die Prädiktion des Trainingserfolgs in der direkt trainierten Domäne betrachtet. Zukünftige Studien sollten auch den Transfer von Trainingseffekten untersuchen.

5.6 Konklusion

In dieser Arbeit prädizierte die Leistung in den Domänen Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen zur Baseline den Trainingserfolg im episodischen Gedächtnis von kognitiv gesunden älteren Erwachsenen. Somit hängen die Lernleistungen im Bereich des Gedächtnisses mit den Leistungen der exekutiven Funktionen und des Arbeitsgedächtnisses zusammen. Die bessere Performanz in den Bereichen exekutive Funktionen könnte auf eine bessere neuronale Plastizität hinweisen und einen Resilienzfaktor für kognitives Altern darstellen. Dies sollte in nachfolgenden Untersuchungen gezeigt werden.

Die hirnstrukturellen Maße zur Baseline, das Gesamtgehirnvolumen und Hippocampusvolumen, wiesen hingegen keinen Zusammenhang mit dem Trainingseffekt auf. Allerdings weist die Studie mehrere Limitationen auf, sodass keine Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die allgemeine Bevölkerung möglich ist. Die Stichprobengröße ist gering, was die statistische Power einschränkt. Zudem umfasst die Kohorte wenig Hochaltrige und die Intelligenz der Kohorte liegt über dem Durchschnitt. Somit ist die Stichprobe nicht repräsentativ, um sichere Aussagen über den Zusammenhang von Hirnvolumina Plastizität und Resilienz bei Älteren zu tätigen.

Insgesamt hebt das Ergebnis die wesentliche Rolle der kognitiven Leistungsfähigkeit für den Erfolg eines Gedächtnistrainings von kognitiv gesunden Älteren hervor.

Die Arbeit stellt einen wichtigen Beitrag dar, um die Grundlagen einer erfolgreichen Trainingsintervention zu verstehen. Darauf aufbauend können Trainingsprogramme wirksamer eingesetzt werden, um die Gedächtnisleistung selbst im hohen Alter zu verbessern.

6 Zusammenfassung

Der kognitive Abbau im Rahmen des normalen Alterungsprozesses, besonders im episodischen Gedächtnis, kann zu reduzierter Selbstständigkeit, Teilhabe und Partizipation führen. Er schränkt die Lebensqualität ein und geht mit einem höheren Risiko für psychische Erkrankungen (insbesondere Depression und Demenzentwicklung) einher. Durch kognitives Training könnte die kognitive Leistungsfähigkeit besser aufrechterhalten werden. Ferner könnte eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit die Lebensqualität älterer Menschen verbessern sowie die Resilienz gegenüber psychischen Erkrankungen stärken. Das Ausmaß des Trainingserfolges zwischen kognitiv gesunden älteren Erwachsenen variierte in bisherigen Studien.

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, wie sich der Lernerfolg im Gedächtnistraining bei Älteren voraussagen lässt und untersucht neuropsychologische Maße und hirnstrukturelle Surrogate als mögliche Prädiktoren.

Es handelt sich um eine explorative, nicht kontrollierte Studie im Longitudinaldesign. Vor einem einmonatigen, intensiven, multimodalen kognitiven Training wurden bei älteren, kognitiv gesunden Probanden die exekutiven Funktionen und Leistungen des Arbeitsgedächtnisses bestimmt sowie Gesamtgehirnvolumen und Hippocampusvolumina über eine kraniale MRT-Untersuchung gemessen.

Statistisch erfolgte eine Analyse mithilfe von linearen Regressionsmodellen. Die abhängige Variable war in allen Modellen die Differenz zwischen der Leistung in der Trainingsaufgabe in der Sitzung vor und nach dem Training.

Es wurden 43 Probanden im Alter von 60 bis 85 Jahren ($MW=70,02$; $SD=7,75$) untersucht. Diese wiesen einen hohen durchschnittlichen IQ von 138 mit einer geringen Varianz auf. Nach dem Training verbesserte sich die Leistung in der Trainingsaufgabe signifikant ($T = -3.5$, $p < .01$).

Zwischen der Baseline Performance des Arbeitsgedächtnisses sowie der Exekutivfunktionen und der Leistungsverbesserung in der Trainingsaufgabe konnte ein signifikanter Zusammenhang bestätigt werden. Es zeigte sich kein Einfluss der Kontrollvariablen Alter, Bildung, Geschlecht und Baseline Performance der Trainingsaufgabe auf die Ergebnisse. Diese blieben auch nach Hinzunahme des Volumens von Läsionen der weißen Substanz als Variable, um den Einfluss möglicher pathologischer Veränderungen des Gehirns zu kontrollieren, unverändert.

Zwischen den hirnstrukturellen Parametern und dem Erfolg im Gedächtnistraining wurde kein Zusammenhang beobachtet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass die Gedächtnisleistung durch ein kognitives Training bis ins hohe Alter verbessert werden kann.

Es wurde gezeigt, dass die Lernleistungen im Bereich des Gedächtnisses mit den Leistungen der exekutiven Funktionen und des Arbeitsgedächtnisses zusammenhängen. Dies ergänzt bisherige Ergebnisse zahlreicher Querschnittsstudien, die bei einer höheren Leistung in diesen Domänen eine bessere Gedächtnisleistung aufwiesen. Die bessere Performanz in den Bereichen exekutiver Funktionen und Arbeitsgedächtnis könnte auf eine bessere neuronale Plastizität hinweisen und einen Resilienzfaktor für kognitives Altern darstellen. Dies wäre in Nachfolgeuntersuchungen zu zeigen.

Entsprechend dieser Arbeit blieb in vorigen Studien der Einfluss des Volumens des Gesamtgehirns und des Hippocampus auf die Gedächtnisleistung kognitiv gesunder Erwachsener ungeklärt. Die kleine Stichprobengröße und geringe Anzahl an hochaltrigen Erwachsenen stellen limitierende Faktoren in dieser Arbeit dar. Somit konnte die Altersabhängigkeit des potentiellen Resilienz-Surrogats Hippocampusvolumen und Gesamtgehirnvolumen in dieser Arbeit nicht untersucht werden. Da die Probanden eine überdurchschnittliche Intelligenz aufwiesen, ist keine Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die Bevölkerung möglich. Eine weitere Limitation der Studie ist das Fehlen einer Kontrollgruppe. Die Kohorte ist folglich zu klein und nicht repräsentativ, um sichere Aussagen über den Zusammenhang von Hirnvolumina, Plastizität und Resilienz bei Älteren zu tätigen.

Diese Arbeit erweitert das Wissen zu individuellen Einflüssen auf die Trainingseffekte kognitiv gesunder älterer Erwachsener. Ein besseres Verständnis von zugrundeliegenden Faktoren ist eine Voraussetzung für den gezielten Einsatz von Trainingsinterventionen bei Älteren. Weiterhin trägt diese Arbeit dazu bei, den Einsatz von kognitiven Trainingsinterventionen effektiver gestalten zu können und dadurch den Lernzuwachs durch effizientere Trainingsprogramme zu vergrößern.

7 Literaturverzeichnis

- Aljondi, R., Szoeki, C., Steward, C., Yates, P. & Desmond, P. (2018): A decade of changes in brain volume and cognition. *Brain Imaging Behav.* doi: 10.1007/s11682-018-9887-z
- Anblagan, D., Valdes Hernandez, M. C., Ritchie, S. J., Aribisala, B. S., Royle, N. A., Hamilton, I. F., Cox, S. R., Gow, A. J., Pattie, A., Corley, J., Starr, J. M., Munoz Maniega, S., Bastin, M. E., Deary, I. J. & Wardlaw, J. M. (2018): Coupled changes in hippocampal structure and cognitive ability in later life. *Brain Behav* 8:1-13.
- Angel, L., Bastin, C., Genon, S., Salmon, E., Fay, S., Balteau, E., Maquet, P., Luxen, A., Isingrini, M. & Collette, F. (2016): Neural correlates of successful memory retrieval in aging: Do executive functioning and task difficulty matter? *Brain Res* 1631:53-71.
- Angel, L., Fay, S., Bouazzaoui, B. & Isingrini, M. (2010): Individual differences in executive functioning modulate age effects on the ERP correlates of retrieval success. *Neuropsychologia* 48:3540-53.
- Arvanitakis, Z., Fleischman, D. A., Arfanakis, K., Leurgans, S. E., Barnes, L. L. & Bennett, D. A. (2016): Association of white matter hyperintensities and gray matter volume with cognition in older individuals without cognitive impairment. *Brain Struct Funct* 221:2135-46.
- Aslaksen, P. M., Bystad, M. K., Orbo, M. C. & Vangberg, T. R. (2018): The relation of hippocampal subfield volumes to verbal episodic memory measured by the California Verbal Learning Test II in healthy adults. *Behav Brain Res* 351:131-137.
- Bäckman, L., Small, B. J., Wahlin, Å. & Larsson, M. (2000). Cognitive functioning in very old age. In: Craik, F. I. & Salthouse, T. A. (Hrsg.) *The handbook of aging and cognition*. 2. Aufl. Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 499-558.
- Baddeley, A. (2000): The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* 4:417-423.
- Baddeley, A. (2003): Working memory and language: an overview. *Journal of Communication Disorders* 36:189-208.
- Baddeley, A. (2010): Working memory. *Curr Biol* 20:136-40.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. (1974): Working memory. *Psychology of learning and motivation* 8:47-89.
- Ball, K., Berch, D. B., Helmers, K. F., Jobe, J. B., Leveck, M. D., Marsiske, M., Morris, J. N., Rebok, G. W., Smith, D. M., Tennstedt, S. L., Unverzagt, F. W. & Willis, S. L. (2002): Effects of Cognitive Training Interventions With Older Adults. *Journal of American Medical Association* 288:2271-2281.
- Baltes, P. B. & Kliegl, R. (1992): Further testing of limits of cognitive plasticity: Negative age differences in a mnemonic skill are robust. *Developmental Psychology* 28:121-125.
- Baltes, P. B. & Lindenberger, U. (1988): On the range of cognitive plasticity in old age as a function of experience: 15 years of intervention research. *Behavior therapy* 19:283-300.
- Bamidis, P. D., Fissler, P., Papageorgiou, S. G., Zilidou, V., Konstantinidis, E. I., Billis, A. S., Romanopoulou, E., Karagianni, M., Beratis, I., Tsapanou, A., Tsilikopoulou, G., Grigoriadou, E., Ladas, A., Kyrillidou, A., Tsolaki, A.,

- Frantzidis, C., Sidiropoulos, E., Siountas, A., Matsi, S., Papatriantafyllou, J., Margioti, E., Nika, A., Schlee, W., Elbert, T., Tsolaki, M., Vivas, A. B. & Kolassa, I. T. (2015): Gains in cognition through combined cognitive and physical training: the role of training dosage and severity of neurocognitive disorder. *Front Aging Neurosci* 7:152.
- Barulli, D. & Stern, Y. (2013): Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn Sci* 17:502-9.
- Barulli, D. J., Rakitin, B. C., Lemaire, P. & Stern, Y. (2013): The influence of cognitive reserve on strategy selection in normal aging. *J Int Neuropsychol Soc* 19:841-4.
- Belleville, S., Gilbert, B., Fontaine, F., Gagnon, L., Menard, E. & Gauthier, S. (2006): Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22:486-99.
- Bissig, D. & Lustig, C. (2007): Who benefits from memory training? *Psychol Sci* 18:720-6.
- Bondi, M. W., Jak, A. J., Delano-Wood, L., Jacobson, M. W., Delis, D. C. & Salmon, D. P. (2008): Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev* 18:73-90.
- Borella, E., Carbone, E., Pastore, M., De Beni, R. & Carretti, B. (2017): Working Memory Training for Healthy Older Adults: The Role of Individual Characteristics in Explaining Short- and Long-Term Gains. *Front Hum Neurosci* 11:99.
- Borella, E., Carretti, B., Zanoni, G., Zavagnin, M. & De Beni, R. (2013): Working memory training in old age: an examination of transfer and maintenance effects. *Arch Clin Neuropsychol* 28:331-47.
- Borella, E., Ghisletta, P. & de Ribaupierre, A. (2011): Age differences in text processing: the role of working memory, inhibition, and processing speed. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 66:311-20.
- Bouazzaoui, B., Angel, L., Fay, S., Taconnat, L., Charlotte, F. & Isingrini, M. (2014): Does the greater involvement of executive control in memory with age act as a compensatory mechanism? *Can J Exp Psychol* 68:59-66.
- Bouazzaoui, B., Fay, S., Taconnat, L., Angel, L., Vanneste, S. & Isingrini, M. (2013): Differential involvement of knowledge representation and executive control in episodic memory performance in young and older adults. *Can J Exp Psychol* 67:100-7.
- Bowie, C. R. & Harvey, P. D. (2006): Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc* 1:2277-81.
- Brathen, A. C. S., de Lange, A. G., Rohani, D. A., Sneve, M. H., Fjell, A. M. & Walhovd, K. B. (2018): Multimodal cortical and hippocampal prediction of episodic-memory plasticity in young and older adults. *Hum Brain Mapp* 39:4480-4492.
- Braver, T. S. & West, R. (2008): Working memory, executive control, and aging. *The handbook of aging and cognition* 3:311-372.
- Brehmer, Y., Shing, Y. L., Heekeren, H. R., Lindenberger, U. & Backman, L. (2016): Training-induced changes in subsequent-memory effects: No major differences among children, younger adults, and older adults. *Neuroimage* 131:214-25.
- Bürki, C. N., Ludwig, C., Chicherio, C. & de Ribaupierre, A. (2014): Individual differences in cognitive plasticity: an investigation of training curves in younger and older adults. *Psychol Res* 78:821-35.

- Busch, M. (2011): Epidemiologie und Bedeutung vaskulärer Risikofaktoren. *CardioVasc* 11:32-38.
- Butler, K. M., McDaniel, M. A., Dornburg, C. C., Price, A. L. & Roediger, H. L., 3rd (2004): Age differences in veridical and false recall are not inevitable: the role of frontal lobe function. *Psychon Bull Rev* 11:921-5.
- Butler, M., McCreedy, E., Nelson, V. A., Desai, P., Ratner, E., Fink, H. A., Hemmy, L. S., McCarten, J. R., Barclay, T. R., Brasure, M., Davila, H. & Kane, R. L. (2018): Does Cognitive Training Prevent Cognitive Decline?: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 168:63-68.
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K. & McIntosh, A. R. (2002): Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage* 17:1394-402.
- Cardenas, V. A., Chao, L. L., Studholme, C., Yaffe, K., Miller, B. L., Madison, C., Buckley, S. T., Mungas, D., Schuff, N. & Weiner, M. W. (2011): Brain atrophy associated with baseline and longitudinal measures of cognition. *Neurobiology of Aging* 32:572-580.
- Carmichael, O., Mungas, D., Beckett, L., Harvey, D., Tomaszewski Farias, S., Reed, B., Olichney, J., Miller, J. & Decarli, C. (2012): MRI predictors of cognitive change in a diverse and carefully characterized elderly population. *Neurobiol Aging* 33:83-95.
- Carretti, B., Borella, E., Fostinelli, S. & Zavagnin, M. (2012): Benefits of training working memory in amnesic mild cognitive impairment: specific and transfer effects. *International Psychogeriatrics* 25:617-626.
- Chang, Y. L., Jacobson, M. W., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Jr., Jennings, R. G., Dale, A. M. & McEvoy, L. K. (2010): Level of executive function influences verbal memory in amnesic mild cognitive impairment and predicts prefrontal and posterior cingulate thickness. *Cereb Cortex* 20:1305-13.
- Chapman, S. B., Aslan, S., Spence, J. S., Hart, J. J., Jr., Bartz, E. K., Didehbani, N., Keebler, M. W., Gardner, C. M., Strain, J. F., DeFina, L. F. & Lu, H. (2015): Neural mechanisms of brain plasticity with complex cognitive training in healthy seniors. *Cereb Cortex* 25:396-405.
- Christensen, H., Anstey, K. J., Leach, L. S. & Mackinnon, A. J. (2008). Intelligence, education, and the brain reserve hypothesis. In: Craik, F. I. & Salthouse, T. A. (Hrsg.) *The handbook of aging and cognition*. New York, Hove: Psychology Press, 133-188.
- Christensen, H., Mackinnon, A. J., Korten, A. E., Jorm, A. F., Henderson, A. S., Jacomb, P. & Rodgers, B. (1999): An analysis of diversity in the cognitive performance of elderly community dwellers: individual differences in change scores as a function of age. *Psychol Aging* 14:365-79.
- Clark, L. R., Schiehser, D. M., Weissberger, G. H., Salmon, D. P., Delis, D. C. & Bondi, M. W. (2012): Specific measures of executive function predict cognitive decline in older adults. *J Int Neuropsychol Soc* 18:118-27.
- Colquitt, J. A., LePine, J. A. & Noe, R. A. (2000): Toward an integrative theory of training motivation: a meta-analytic path analysis of 20 years of research. *Journal of Applied Psychology* 85:678-707.
- Conway, A. R. A., Kane, M. J., Bunting, M. F., Hambrick, D. Z., Wilhelm, O. & Engle, R. W. (2005): Working memory span tasks: A methodological review and user's guide. *Psychonomic Bulletin & Review* 12:769-786.
- Conway, A. R. A., Kane, M. J. & Engle, R. W. (2003): Working memory capacity and its relation to general intelligence. *Trends in Cognitive Sciences* 7:547-552.

- Couture, M., Lariviere, N. & Lefrancois, R. (2005): Psychological distress in older adults with low functional independence: a multidimensional perspective. *Arch Gerontol Geriatr* 41:101-11.
- Cowan, N. (1988): Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychological bulletin* 104:163.
- Cowan, N. (2011): The focus of attention as observed in visual working memory tasks: making sense of competing claims. *Neuropsychologia* 49:1401-6.
- Cowan, N. (2017): The many faces of working memory and short-term storage. *Psychon Bull Rev* 24:1158-1170.
- Craik, F. I., Byrd, M. & Swanson, J. M. (1987): Patterns of memory loss in three elderly samples. *Psychology and aging* 2:79.
- Craik, F. I., Routh, d. A. & Broadbent, D. (1983): On the transfer of information from temporary to permanent memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*:341-359.
- Craik, F. I. M. & Lockhart, R. S. (1972): Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 11:671-684.
- Craik, F. I. M. & Rose, N. S. (2012): Memory encoding and aging: A neurocognitive perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36:1729-1739.
- Cremen, I. A. & Carson, R. G. (2017): Have Standard Tests of Cognitive Function Been Misappropriated in the Study of Cognitive Enhancement? *Front Hum Neurosci* 11:276.
- De Ribaupierre, A. (2001): Working memory and attentional processes across the lifespan. *Lifespan development of human memory*:59-80.
- Dekhtyar, M., Papp, K. V., Buckley, R., Jacobs, H. I. L., Schultz, A. P., Johnson, K. A., Sperling, R. A. & Rentz, D. M. (2017): Neuroimaging markers associated with maintenance of optimal memory performance in late-life. *Neuropsychologia* 100:164-170.
- Dennis, N. A. & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of healthy cognitive aging. In: Craik, F. I. & Salthouse, T. A.(Hrsg.) *The handbook of aging and cognition*. 3.Aufl. New York, Hove: Psychology Press, 1-54.
- Diamond, A. (2013): Executive functions. *Annu Rev Psychol* 64:135-68.
- Du, A. T., Schuff, N., Chao, L. L., Kornak, J., Jagust, W. J., Kramer, J. H., Reed, B. R., Miller, B. L., Norman, D., Chui, H. C. & Weiner, M. W. (2006): Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus. *Neurobiol Aging* 27:733-40.
- Eichenbaum, H. (2017): Memory: Organization and Control. *Annu Rev Psychol* 68:19-45.
- Elward, R. L., Evans, L. H. & Wilding, E. L. (2013): The role of working memory capacity in the control of recollection. *Cortex* 49:1452-62.
- Elward, R. L. & Wilding, E. L. (2010): Working memory capacity is related to variations in the magnitude of an electrophysiological marker of recollection. *Brain Res* 1342:55-62.
- Engle, R. W., Tuholski, S. W., Laughlin, J. E. & Conway, A. R. (1999): Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach. *Journal of experimental psychology: General* 128:309.
- Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Skaane, N. V., Sundseth, O. & Walhovd, K. B. (2012): Hippocampal subfield volumes correlate with memory training benefit in subjective memory impairment. *Neuroimage* 61:188-94.

- Eyler, L. T., Sherzai, A., Kaup, A. R. & Jeste, D. V. (2011): A review of functional brain imaging correlates of successful cognitive aging. *Biol Psychiatry* 70:115-22.
- Ezzati, A., Katz, M. J., Zammit, A. R., Lipton, M. L., Zimmerman, M. E., Sliwinski, M. J. & Lipton, R. B. (2016): Differential association of left and right hippocampal volumes with verbal episodic and spatial memory in older adults. *Neuropsychologia* 93:380-385.
- Fairchild, J. K., Friedman, L., Rosen, A. C. & Yesavage, J. A. (2013): Which older adults maintain benefit from cognitive training? Use of signal detection methods to identify long-term treatment gains. *Int Psychogeriatr* 25:607-16.
- Fellgiebel, A. (2018): Resilienz gegenüber psychischen Störungen im Alter. *Der Nervenarzt*. doi: 10.1007/s00115-018-0544-y.
- Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M. & Walhovd, K. B. (2014): What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol* 117:20-40.
- Fjell, A. M. & Walhovd, K. B. (2010): Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci* 21:187-221.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., Brewer, J. B. & Dale, A. M. (2009): One-year brain atrophy evident in healthy aging. *J Neurosci* 29:15223-31.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Grydeland, H., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., Holland, D., Dale, A. M., Walhovd, K. B. & Alzheimer Disease Neuroimaging, I. (2013): Critical ages in the life course of the adult brain: nonlinear subcortical aging. *Neurobiol Aging* 34:2239-47.
- Foster, J. K., Meikle, A., Goodson, G., Mayes, A. R., Howard, M., Sunram, S. I., Cezayirli, E. & Roberts, N. (1999): The hippocampus and delayed recall: bigger is not necessarily better? *Memory* 7:715-32.
- Frank, W. & Konta, B. (2005): Kognitives Training bei Demenzen und andere Störungen mit kognitiven Defiziten. DIMDI, Rütger, A, Warda F (Hrsg.): Schriftenreihe Health Technology Assessment 26.
- Fraser, M. A., Shaw, M. E. & Cherbuin, N. (2015): A systematic review and meta-analysis of longitudinal hippocampal atrophy in healthy human ageing. *Neuroimage* 112:364-74.
- Friedman, N. P. & Miyake, A. (2017): Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex* 86:186-204.
- Fu, L., Maes, J. H., Kessels, R. P. & Daselaar, S. M. (2017): To boost or to CRUNCH? Effect of effortful encoding on episodic memory in older adults is dependent on executive functioning. *PLoS One* 12:e0174217.
- Ghisletta, P., Rabbitt, P., Lunn, M. & Lindenberger, U. (2012): Two thirds of the age-based changes in fluid and crystallized intelligence, perceptual speed, and memory in adulthood are shared. *Intelligence* 40:260-268.
- Glisky, E. L. (2007): Changes in cognitive function in human aging. *Brain aging: Models, methods, and mechanisms*:3-20.
- Gorbach, T., Pudas, S., Lundquist, A., Oradd, G., Josefsson, M., Salami, A., de Luna, X. & Nyberg, L. (2017): Longitudinal association between hippocampus atrophy and episodic-memory decline. *Neurobiol Aging* 51:167-176.
- Gunning-Dixon, F. M. & Raz, N. (2003): Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: a prospective MRI study. *Neuropsychologia* 41:1929-1941.
- Habib, R., Nyberg, L. & Nilsson, L. G. (2007): Cognitive and non-cognitive factors contributing to the longitudinal identification of successful older adults in the betula study. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 14:257-73.

- Hallett, M. (2001): Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Research Reviews* 36:169-174.
- Harrison, T. M., Maass, A., Baker, S. L. & Jagust, W. J. (2018): Brain morphology, cognition, and beta-amyloid in older adults with superior memory performance. *Neurobiol Aging* 67:162-170.
- Hasher, L., Zacks, R. T. & Rahhal, T. A. (1999): Timing, instructions, and inhibitory control: some missing factors in the age and memory debate. *Gerontology* 45:355-357.
- Head, D., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M. & Raz, N. (2008): Neuroanatomical and cognitive mediators of age-related differences in episodic memory. *Neuropsychology* 22:491-507.
- Hedman, A. M., van Haren, N. E., Schnack, H. G., Kahn, R. S. & Hulshoff Pol, H. E. (2012): Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 33:1987-2002.
- Hering, A., Rendell, P. G., Rose, N. S., Schnitzspahn, K. M. & Kliegel, M. (2014): Prospective memory training in older adults and its relevance for successful aging. *Psychol Res* 78:892-904.
- Hertzog, C., Kramer, A. F., Wilson, R. S. & Lindenberger, U. (2009): Enrichment effects on adult cognitive development: Can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced? *Psychological Science in the Public Interest* 9:1-65.
- Hill, R. D., Yesavage, J. A., Sheikh, J. & Friedman, L. (1989): Mental status as a predictor of response to memory training in older adults. *Educational Gerontology* 15:633-639.
- Janca, A. & Hiller, W. (1996): ICD-10 checklists—a tool for clinicians' use of the ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. *Comprehensive Psychiatry* 37:180-187.
- Jäncke, L. (2017). *Lehrbuch Kognitive Neurowissenschaften*, Bern, Hogrefe Verlag.
- Kalbe, E., Bintener, C., Ophey, A., Reuter, C., Göbel, S., Klötters, S., Baller, G. & Kessler, J. (2018): Computerized Cognitive Training in Healthy Older Adults: Baseline Cognitive Level and Subjective Cognitive Concerns Predict Training Outcome. *Health* 10:20-55.
- Kalpouzos, G., Persson, J. & Nyberg, L. (2012): Local brain atrophy accounts for functional activity differences in normal aging. *Neurobiol Aging* 33:623 e1-623 e13.
- Kane, M. J. & Engle, R. W. (2002): The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An individual-differences perspective. *Psychonomic Bulletin & Review* 9:637-671.
- Karbach, J. & Kray, J. (2009): How useful is executive control training? Age differences in near and far transfer of task-switching training. *Dev Sci* 12:978-990.
- Kaup, A. R., Mirzakhani, H., Jeste, D. V. & Eyler, L. T. (2011): A review of the brain structure correlates of successful cognitive aging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 23:6-15.
- Kirchhoff, B. A. (2009): Individual differences in episodic memory: the role of self-initiated encoding strategies. *Neuroscientist* 15:166-79.
- Kortte, K. B., Horner, M. D. & Windham, W. K. (2002): The Trail Making Test, Part B: Cognitive Flexibility or Ability to Maintain Set? *Applied Neuropsychology* 9:106-109.
- Köstering, L., Schmidt, C. S. M., Egger, K., Amtage, F., Peter, J., Klöppel, S., Beume, L.-A., Hoeren, M., Weiller, C. & Kaller, C. P. (2015): Assessment of planning

- performance in clinical samples: Reliability and validity of the Tower of London task (TOL-F). *Neuropsychologia* 75:646-655.
- Kovacs, K. & Conway, A. R. A. (2016): Process Overlap Theory: A Unified Account of the General Factor of Intelligence. *Psychological Inquiry* 27:151-177.
- Kramer, J. H., Mungas, D., Reed, B. R., Wetzel, M. E., Burnett, M. M., Miller, B. L., Weiner, M. W. & Chui, H. C. (2007): Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. *Neuropsychology* 21:412-8.
- Kueider, A. M., Parisi, J. M., Gross, A. L. & Rebok, G. W. (2012): Computerized cognitive training with older adults: a systematic review. *PLoS One* 7:e40588.
- Kühn, F. (2017). Die Demografische Entwicklung in Deutschland [Internet]. URL:<http://www.bpb.de/politik/innenpolitik/demografischer-wandel/196911/fertilitaet-mortalitaet-migration> [zitiert am 01.11.2017].
- Lampit, A., Hallock, H., Suo, C., Naismith, S. L. & Valenzuela, M. (2015): Cognitive training-induced short-term functional and long-term structural plastic change is related to gains in global cognition in healthy older adults: a pilot study. *Front Aging Neurosci* 7:14.
- Langbaum, J. B., Rebok, G. W., Bandeen-Roche, K. & Carlson, M. C. (2009): Predicting memory training response patterns: results from ACTIVE. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 64:14-23.
- Lehman, M. & Malmberg, K. J. (2013): A buffer model of memory encoding and temporal correlations in retrieval. *Psychol Rev* 120:155-89.
- Liu, K., Yao, S., Chen, K., Zhang, J., Yao, L., Li, K., Jin, Z. & Guo, X. (2017): Structural Brain Network Changes across the Adult Lifespan. *Front Aging Neurosci* 9:275.
- Lojo-Seoane, C., Facal, D., Guardia-Olmos, J., Pereiro, A. X. & Juncos-Rabadan, O. (2018): Effects of Cognitive Reserve on Cognitive Performance in a Follow-Up Study in Older Adults With Subjective Cognitive Complaints. The Role of Working Memory. *Front Aging Neurosci* 10:189.
- Lopez-Higes, R., Martin-Aragoneses, M. T., Rubio-Valdehita, S., Delgado-Losada, M. L., Montejo, P., Montenegro, M., Prados, J. M., de Frutos-Lucas, J. & Lopez-Sanz, D. (2018): Efficacy of Cognitive Training in Older Adults with and without Subjective Cognitive Decline Is Associated with Inhibition Efficiency and Working Memory Span, Not with Cognitive Reserve. *Front Aging Neurosci* 10:23.
- Lövdén, M., Bäckman, L. & Lindenberger, U. (2016). The Link of Intellectual Engagement to Cognitive and Brain Aging. In: Cabeza, R., Nyberg, L. & Park, D. C.(Hrsg.) *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging*. Oxford University Press .
- Lövdén, M., Backman, L., Lindenberger, U., Schaefer, S. & Schmiedek, F. (2010): A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity. *Psychol Bull* 136:659-76.
- Lövdén, M., Brehmer, Y., Li, S. C. & Lindenberger, U. (2012): Training-induced compensation versus magnification of individual differences in memory performance. *Front Hum Neurosci* 6:141.
- Lugtmeijer, S., de Haan, E. H. F. & Kessels, R. P. C. (2018): A comparison of visual working memory and episodic memory performance in younger and older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*:1-20.
- Luo, L. & Craik, F. I. (2008): Aging and memory: a cognitive approach. *Can J Psychiatry* 53:346-53.
- Lustig, C., Shah, P., Seidler, R. & Reuter-Lorenz, P. A. (2009): Aging, training, and the brain: a review and future directions. *Neuropsychol Rev* 19:504-22.

- MacLulich, A. M., Ferguson, K. J., Deary, I. J., Seckl, J. R., Starr, J. M. & Wardlaw, J. M. (2002): Intracranial capacity and brain volumes are associated with cognition in healthy elderly men. *Neurology* 59:169-74.
- Mahncke, H. W., Connor, B. B., Appelman, J., Ahsanuddin, O. N., Hardy, J. L., Wood, R. A., Joyce, N. M., Boniske, T., Atkins, S. M. & Merzenich, M. M. (2006): Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: a randomized, controlled study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:12523-8.
- Malmberg, K. J., Lehman, M., Annis, J., Criss, A. H. & Shiffrin, R. M. (2014). Consequences of Testing Memory. In., 285-313.
- Marker, K. (2007). Handbuch zum Programmpaket COGPACK Version 7.9, Heidelberg, Ladenburg, Marker Software.
- Marker, K. (2012). Info zum Programmpaket COGPACK, Ladenburg, Marker Software.
- Marker, K. R. (2008). Cogpack 8.19., Ladenburg, Marker Software.
- Martin, M., Clare, L., Altgassen, A. M., Cameron, M. H. & Zehnder, F. (2011): Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*:CD006220.
- McCabe, D. P., Roediger, H. L., McDaniel, M. A., Balota, D. A. & Hambrick, D. Z. (2010): The relationship between working memory capacity and executive functioning: evidence for a common executive attention construct. *Neuropsychology* 24:222-43.
- McKittrick, L. A., Friedman, L. F., Brooks, J. O., Pearman, A., Kraemer, H. C. & Yesavage, J. A. (1999): Predicting Response of Older Adults to Mnemonic Training: Who Will Benefit? *International Psychogeriatrics* 11:289-300.
- Meunier, D., Stamatakis, E. A. & Tyler, L. K. (2014): Age-related functional reorganization, structural changes, and preserved cognition. *Neurobiol Aging* 35:42-54.
- Mewborn, C. M., Lindbergh, C. A. & Stephen Miller, L. (2017): Cognitive Interventions for Cognitively Healthy, Mildly Impaired, and Mixed Samples of Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Neuropsychol Rev* 27:403-439.
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001): An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24:167-202.
- Missar, C. D., Gold, J. M. & Goldberg, T. E. (1994): WAIS-R short forms in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 12:247-250.
- Miyake, A. & Shah, P. (1999). Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control, Cambridge University Press.
- Mondini, S., Madella, I., Zangrossi, A., Bigolin, A., Tomasi, C., Michieletto, M., Villani, D., Di Giovanni, G. & Mapelli, D. (2016): Cognitive Reserve in Dementia: Implications for Cognitive Training. *Front Aging Neurosci* 8:84.
- Mori, E., Hirono, N., Yamashita, H., Imamura, T., Ikejiri, Y., Ikeda, M., Kitagaki, H., Shimomura, T. & Yoneda, Y. (1997): Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* 154:18-24.
- Moscovitch, M. & Winocur, G. (1992): The neuropsychology of memory and aging. *The handbook of aging and cognition*:315-372.
- Mungas, D., Harvey, D., Reed, B. R., Jagust, W. J., DeCarli, C., Beckett, L., Mack, W. J., Kramer, J. H., Weiner, M. W., Schuff, N. & Chui, H. C. (2005): Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology* 65:565-71.

- Murphy, E. A., Holland, D., Donohue, M., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Jr., Dale, A. M. & Brewer, J. B. (2010): Six-month atrophy in MTL structures is associated with subsequent memory decline in elderly controls. *Neuroimage* 53:1310-7.
- Nilsson, J. & Lövdén, M. (2018): Naming is not explaining: future directions for the "cognitive reserve" and "brain maintenance" theories. *Alzheimers Res Ther* 10:34.
- Nilsson, L. G. (2003): Memory function in normal aging. *Acta Neurol Scand Suppl* 179:7-13.
- Norman, D. A. & Shallice, T. (1986). Attention to action. In: *Consciousness and self-regulation*. Springer, 1-18.
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U. & Backman, L. (2012): Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci* 16:292-305.
- Nyberg, L. & Pudas, S. (2018): Successful Memory Aging. *Annu Rev Psychol*. doi: 10.1146/annurev-psych-010418-103052
- Oberauer, K. (2009). Design for a Working Memory. In: Ross, B. H.(Hrsg.) *Psychology of Learning and Motivation*. Academic Press, 45-100.
- Oberauer, K. & Lange, E. B. (2009): Activation and binding in verbal working memory: A dual-process model for the recognition of nonwords. *Cognitive Psychology* 58:102-136.
- Oberauer, K., Süß, H. M., Schulze, R., Wilhelm, O. & Wittmann, W. W. (2000): Working memory capacity — facets of a cognitive ability construct. *Personality and Individual Differences* 29:1017-1045.
- Park, D. C., Lodi-Smith, J., Drew, L., Haber, S., Hebrank, A., Bischof, G. N. & Aamodt, W. (2014): The impact of sustained engagement on cognitive function in older adults: the Synapse Project. *Psychol Sci* 25:103-12.
- Park, D. C. & Reuter-Lorenz, P. (2009): The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol* 60:173-96.
- Park, D. C., Smith, A. D., Lautenschlager, G., Earles, J. L., Frieske, D., Zwahr, M. & Gaines, C. L. (1996): Mediators of long-term memory performance across the life span. *Psychol Aging* 11:621-37.
- Parks, C. M., Iosif, A. M., Farias, S., Reed, B., Mungas, D. & DeCarli, C. (2011): Executive function mediates effects of white matter hyperintensities on episodic memory. *Neuropsychologia* 49:2817-24.
- Persson, J., Nyberg, L., Lind, J., Larsson, A., Nilsson, L. G., Ingvar, M. & Buckner, R. L. (2006): Structure-function correlates of cognitive decline in aging. *Cereb Cortex* 16:907-15.
- Persson, N., Ghisletta, P., Dahle, C. L., Bender, A. R., Yang, Y., Yuan, P., Daugherty, A. M. & Raz, N. (2016): Regional brain shrinkage and change in cognitive performance over two years: The bidirectional influences of the brain and cognitive reserve factors. *Neuroimage* 126:15-26.
- Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Boeve, B. F. & Kokmen, E. (2000): Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology* 54:581-7.
- Piefke, M. & Markowitsch, H. J. (2010). Neuroanatomische und neurofunktionelle Grundlagen von Gedächtnis. In: Gudehus, C., Elchenberg, A. & Welzer, H.(Hrsg.) *Gedächtnis und Erinnerung. Ein interdisziplinäres Handbuch*. Stuttgart: Verlag J.B. Metzler 11-21.
- Pruessner, M., Pruessner, J. C., Hellhammer, D. H., Bruce Pike, G. & Lupien, S. J. (2007): The associations among hippocampal volume, cortisol reactivity, and memory performance in healthy young men. *Psychiatry Res* 155:1-10.

- Pudas, S., Josefsson, M., Rieckmann, A. & Nyberg, L. (2018): Longitudinal Evidence for Increased Functional Response in Frontal Cortex for Older Adults with Hippocampal Atrophy and Memory Decline. *Cereb Cortex* 28:936-948.
- Pudas, S., Persson, J., Josefsson, M., de Luna, X., Nilsson, L. G. & Nyberg, L. (2013): Brain characteristics of individuals resisting age-related cognitive decline over two decades. *J Neurosci* 33:8668-77.
- Rahe, J., Becker, J., Fink, G. R., Kessler, J., Kukolja, J., Rahn, A., Rosen, J. B., Szabados, F., Wirth, B. & Kalbe, E. (2015): Cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: cognitive effects, neurobiological mechanisms, and prediction of training success. *Front Aging Neurosci* 7:187.
- Ramanoel, S., Hoyau, E., Kauffmann, L., Renard, F., Pichat, C., Boudiaf, N., Krainik, A., Jaillard, A. & Baci, M. (2018): Gray Matter Volume and Cognitive Performance During Normal Aging. A Voxel-Based Morphometry Study. *Front Aging Neurosci* 10:235.
- Raz, N., Ghisletta, P., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M. & Lindenberger, U. (2010): Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: Regional and individual differences. *NeuroImage* 51:501-511.
- Raz, N. & Kennedy, K. M. (2009). A systems approach to the aging brain: Neuroanatomic changes, their modifiers, and cognitive correlates. In: *Imaging the aging brain*. Oxford University Press, 43-70.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D. & Acker, J. D. (2005): Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex* 15:1676-89.
- Rebok, G. W., Langbaum, J. B., Jones, R. N., Gross, A. L., Parisi, J. M., Spira, A. P., Kueider, A. M., Petras, H. & Brandt, J. (2013): Memory training in the ACTIVE study: how much is needed and who benefits? *J Aging Health* 25:21S-42S.
- Reitan, R. M. (1992). Trail Making Test. Manual for administration and scoring, Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Resnick, S. M., Pham, D. L., Kraut, M. A., Zonderman, A. B. & Davatzikos, C. (2003): Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies of Older Adults: A Shrinking Brain. *The Journal of Neuroscience* 23:3295–3301.
- Reuter-Lorenz, P. A. (2002): New visions of the aging mind and brain. *Trends in Cognitive Science* 6:394-400.
- Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C. & Koeppel, R. A. (2000): Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *J Cogn Neurosci* 12:174-87.
- Reuter-Lorenz, P. A. & Lustig, C. (2016). Working Memory and Executive Functions in the Aging Brain. In: Cabeza, R., Nyberg, L. & Park, D. C. (Hrsg.) *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging*. Oxford University Press.
- Reuter-Lorenz, P. A. & Park, D. C. (2010): Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 65:405-15.
- Reuter-Lorenz, P. A. & Park, D. C. (2014): How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychol Rev* 24:355-70.
- Robertson, I. H. (2013): A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 34:298-308.
- Rodrigue, K. M. & Raz, N. (2004): Shrinkage of the entorhinal cortex over five years predicts memory performance in healthy adults. *J Neurosci* 24:956-63.

- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L. & Nilsson, L. G. (2005): Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychol Aging* 20:3-18.
- Rosi, A., Del Signore, F., Canelli, E., Allegri, N., Bottiroli, S., Vecchi, T. & Cavallini, E. (2018): The effect of strategic memory training in older adults: who benefits most? *Int Psychogeriatr* 30:1235-1242.
- Salthouse, T. A. (1990): Working memory as a processing resource in cognitive aging. *Developmental Review* 10:101-124.
- Salthouse, T. A. (1996): The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev* 103:403-28.
- Salthouse, T. A. (2010): Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc* 16:754-60.
- Salthouse, T. A. (2011): Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. *Psychol Bull* 137:753-84.
- Salthouse, T. A. (2012): Are individual differences in rates of aging greater at older ages? *Neurobiology of Aging* 33:2373-2381.
- Salthouse, T. A., Atkinson, T. M. & Berish, D. E. (2003): Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *J Exp Psychol Gen* 132:566-94.
- Satz, P. (1993): Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 7:273.
- Schaie, K. W. (1994): The course of adult intellectual development. *Am Psychol* 49:304-13.
- Schaie, K. W. (2005). *Developmental influences on adult intelligence: The Seattle longitudinal study*, Oxford University Press.
- Schmidt, R., Ropele, S., Enzinger, C., Petrovic, K., Smith, S., Schmidt, H., Matthews, P. M. & Fazekas, F. (2005): White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Ann Neurol* 58:610-6.
- Schmiedek, F., Lövdén, M. & Lindenberger, U. (2010): Hundred Days of Cognitive Training Enhance Broad Cognitive Abilities in Adulthood: Findings from the COGITO Study. *Front Aging Neurosci* 2.
- Schuster, L., Essig, M. & Schroder, J. (2011): Normales Altern und seine Bildgebungskorrelate. *Radiologe* 51:266-72.
- Scoville, W. B. & Milner, B. (1957): Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:11-21.
- Shallice, T. (1982): Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 298:199-209.
- Sherry L. Willis, Sharon L. Tennstedt, Michael Marsiske, Karlene Ball, Jeffrey Elias, Kathy Mann Koepke, John N. Morris, George W. Rebok, Unverzagt, F. W., Anne M. Stoddard & Elizabeth Wright (2006): Long-term Effects of Cognitive Training on Everyday Functional Outcomes in Older Adults. *Journal of American Medical Association* 296:2805-2814.
- Shing, Y. L., Werkle-Bergner, M., Brehmer, Y., Müller, V., Li, S.-C. & Lindenberger, U. (2010): Episodic memory across the lifespan: The contributions of associative and strategic components. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 34:1080-1091.
- Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Glymour, M. M., Elbaz, A., Berr, C., Ebmeier, K. P., Ferrie, J. E. & Dugravot, A. (2012): Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *Bmj* 344:d7622.

- Staff, R. T., Murray, A. D., Deary, I. J. & Whalley, L. J. (2004): What provides cerebral reserve? *Brain* 127:1191-9.
- Staff, R. T., Murray, A. D., Deary, I. J. & Whalley, L. J. (2006): Generality and specificity in cognitive aging: a volumetric brain analysis. *Neuroimage* 30:1433-40.
- Stark, S., M. & Stark, C. E. L. (2016). The Aging Hippocampus. In: Cabeza, R., Nyberg, L. & Park, D. C.(Hrsg.) *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging*. Oxford University Press,.
- Stern, Y. (2002): What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society* 8:448-460.
- Stern, Y. (2017): An approach to studying the neural correlates of reserve. *Brain Imaging Behav* 11:410-416.
- Stern, Y., Rakitin, B. C., Habeck, C., Gazes, Y., Steffener, J., Kumar, A. & Reuben, A. (2012): Task difficulty modulates young-old differences in network expression. *Brain Res* 1435:130-45.
- Süß, H.-M., Oberauer, K., Wittmann, W. W., Wilhelm, O. & Schulze, R. (2002): Working-memory capacity explains reasoning ability—and a little bit more. *Intelligence* 30:261-288.
- Tewes, U. (1991). Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene: HAWIE-R, Huber.
- Tischler, L. & Petermann, F. (2010): Trail Making Test (TMT). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 58:79-81.
- Tisserand, D. J., Visser, P. J., van Boxtel, M. P. J. & Jolles, J. (2000): The relation between global and limbic brain volumes on MRI and cognitive performance in healthy individuals across the age range. *Neurobiology of Aging* 21:569-576.
- Tomaszewski Farias, S., Schmitter-Edgecombe, M., Weakley, A., Harvey, D., Denny, K. G., Barba, C., Gravano, J. T., Giovannetti, T. & Willis, S. (2018): Compensation Strategies in Older Adults: Association With Cognition and Everyday Function. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 33:184-191.
- Travis, S. G., Huang, Y., Fujiwara, E., Radomski, A., Olsen, F., Carter, R., Seres, P. & Malykhin, N. V. (2014): High field structural MRI reveals specific episodic memory correlates in the subfields of the hippocampus. *Neuropsychologia* 53:233-45.
- Troyer, A. K., Graves, R. E. & Cullum, C. M. (1994): Executive functioning as a mediator of the relationship between age and episodic memory in healthy aging. *Aging and Cognition* 1:45-53.
- Tucha, O. & Lange, K. W. (2004). *Turm von London: Deutsche Version*, TL-D, Hogrefe.
- Tulving, E. (2002): Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 53:1-25.
- Unsworth, N. (2007): Individual differences in working memory capacity and episodic retrieval: examining the dynamics of delayed and continuous distractor free recall. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 33:1020-34.
- Unsworth, N., Brewer, G. A. & Spillers, G. J. (2011): Inter- and intra-individual variation in immediate free recall: an examination of serial position functions and recall initiation strategies. *Memory* 19:67-82.
- Unsworth, N., Brewer, G. A. & Spillers, G. J. (2013): Working memory capacity and retrieval from long-term memory: the role of controlled search. *Mem Cognit* 41:242-54.
- Unsworth, N. & Engle, R. W. (2006): Simple and complex memory spans and their relation to fluid abilities: Evidence from list-length effects. *Journal of Memory and Language* 54:68-80.

- Unsworth, N. & Engle, R. W. (2007): The nature of individual differences in working memory capacity: active maintenance in primary memory and controlled search from secondary memory. *Psychol Rev* 114:104-32.
- Unsworth, N., Fukuda, K., Awh, E. & Vogel, E. K. (2014): Working memory and fluid intelligence: Capacity, attention control, and secondary memory retrieval. *Cognitive Psychology* 71:1-26.
- Unsworth, N. & Spillers, G. J. (2010): Variation in working memory capacity and episodic recall: the contributions of strategic encoding and contextual retrieval. *Psychon Bull Rev* 17:200-5.
- Unterrainer, J. M. & Owen, A. M. (2006): Planning and problem solving: from neuropsychology to functional neuroimaging. *J Physiol Paris* 99:308-17.
- Unterrainer, J. M., Rahm, B., Kaller, C. P., Leonhart, R., Quiske, K., Hoppe-Seyler, K., Meier, C., Muller, C. & Halsband, U. (2004): Planning abilities and the Tower of London: is this task measuring a discrete cognitive function? *J Clin Exp Neuropsychol* 26:846-56.
- Van Petten, C. (2004): Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia* 42:1394-413.
- Van Petten, C., Plante, E., Davidson, P. S., Kuo, T. Y., Bajuscak, L. & Glisky, E. L. (2004): Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia* 42:1313-35.
- Verhaeghen, P. (2011): Aging and Executive Control: Reports of a Demise Greatly Exaggerated. *Curr Dir Psychol Sci* 20:174-180.
- Verhaeghen, P. & Marcoen, A. (1996): On the mechanisms of plasticity in young and older adults after instruction in the method of loci: evidence for an amplification model. *Psychol Aging* 11:164-78.
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Dale, A. M., McEvoy, L. K., Brewer, J., Karow, D. S., Salmon, D. P. & Fennema-Notestine, C. (2010): Multi-modal imaging predicts memory performance in normal aging and cognitive decline. *Neurobiol Aging* 31:1107-21.
- Wechsler, D. (1987). *WMS-R: Wechsler memory scale-revised*, Psychological Corporation.
- West, R. L. (1996): An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull* 120:272-92.
- Wolf, D., Bocchetta, M., Preboske, G. M., Boccardi, M. & Grothe, M. J. (2017): Reference standard space hippocampus labels according to the European Alzheimer's Disease Consortium-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative harmonized protocol: Utility in automated volumetry. *Alzheimers Dement* 13:893-902.
- Wolf, D., Fischer, F. U., Fellgiebel, A. & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2018): A methodological approach to studying resilience mechanisms: demonstration of utility in age and Alzheimer's disease-related brain pathology. *Brain Imaging Behav.* doi: 10.1007/s11682-018-9870-8
- Yaffe, K., Fox, P., Newcomer, R., Sands, L., Lindquist, K., Dane, K. & Covinsky, K. E. (2002): Patient and Caregiver Characteristics and Nursing Home Placement in Patients With Dementia. *Journal of American Medical Association* Vol 287, No. 16:2090-2097.
- Yesavage, J. A., Sheikh, J. I., Friedman, L. & Tanke, E. (1990): Learning mnemonics: roles of aging and subtle cognitive impairment. *Psychol Aging* 5:133-7.
- Ystad, M. A., Lundervold, A. J., Wehling, E., Espeseth, T., Rootwelt, H., Westlye, L. T., Andersson, M., Adolfsdottir, S., Geitung, J. T., Fjell, A. M., Reinvang, I. &

- Lundervold, A. (2009): Hippocampal volumes are important predictors for memory function in elderly women. *BMC Med Imaging* 9:17.
- Ziegler, G., Dahnke, R., Gaser, C. & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012): Models of the aging brain structure and individual decline. *Front Neuroinform* 6:3.
- Zimmer, H. D., Mecklinger, A. & Lindenberger, U. (2006). Levels of binding: types, mechanisms, and functions of binding in remembering. In: *Handbook of binding and memory: Perspectives from cognitive neuroscience*. Oxford University Press, 3-22.
- Zimmerman, M. E., Pan, J. W., Hetherington, H. P., Katz, M. J., Verghese, J., Buschke, H., Derby, C. A. & Lipton, R. B. (2008): Hippocampal neurochemistry, neuromorphometry, and verbal memory in nondemented older adults. *Neurology* 70:1594-600.

Danksagung

Lebenslauf