

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

MRT-basierte Netzwerkanalyse der zerebralen weißen Substanz kognitiv gesunder  
Älterer: sind Netzwerkmaße prädiktive Surrogatmarker für den  
Trainingserfolg?

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin

der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Laura Annika Bischoff  
aus Singen

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

[REDACTED]

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion:

06.07.2021

„Jeder will es werden,  
keiner will es sein -

alt.“

Zitat von: Jonathan Swift (1667-1745)

Für meine geliebte Oma 

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungs- und Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung/ Ziel der Dissertation .....</b>	<b>3</b>
<b>2 Literaturdiskussion .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Das alternde Gehirn .....</b>	<b>5</b>
2.1.1 Neurobiologische Korrelate der Alterung .....	5
2.1.2 Weiße Substanz .....	6
2.1.3 Das Netzwerk der zerebralen weißen Substanz .....	8
<b>2.2 Demenz.....</b>	<b>9</b>
2.2.1 Definition .....	9
2.2.2 Epidemiologie und Einteilung.....	10
2.2.3 Risikofaktoren.....	11
2.2.4 Pathologische Prozesse .....	11
<b>2.3 Resilienz.....</b>	<b>12</b>
2.3.1 Intelligenz .....	13
<b>2.4 Neuropsychologisches Training und Transfer.....</b>	<b>14</b>
<b>2.5 Diffusions-Tensor-Bildgebung .....</b>	<b>15</b>
2.5.1 DTI-Maße.....	18
2.5.2 Visualisierung von DTI-Daten .....	18
2.5.3 Traktographie .....	20
2.5.3.1 Deterministische Traktographie .....	20
2.5.3.2 Vor- und Nachteile DTI-basierter Traktographie .....	22
2.5.4 Graphentheorie .....	24
2.5.5 Small-Worldness.....	25
2.5.6 Netzwerkmaße .....	27
2.5.6.1 Clustering Koeffizient.....	28
2.5.6.2 Mittlere kürzeste Wege .....	28
2.5.6.3 Globale Effizienz.....	29
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1 Probandenkollektiv .....</b>	<b>30</b>
<b>3.2 Studiendesign und Prozedere .....</b>	<b>31</b>
<b>3.3 Neuropsychologische Materialien .....</b>	<b>31</b>
3.3.1 Trainingsaufgabe .....	31
3.3.2 Transferaufgabe .....	32
3.3.3 Allgemeine Intelligenz .....	32
3.3.4 Datenanalyse: Kurz- und Langzeit-Transfer.....	32
<b>3.4 Magnetresonanztomographie .....</b>	<b>33</b>
3.4.1 Datenakquisition .....	33
3.4.2 Datenprozessierung.....	34
3.4.2.1 Präprozessierung .....	34
3.4.2.2 Definition der Netzwerkknoten .....	34
3.4.2.3 Rekonstruktion der Netzwerkkanten.....	35
3.4.2.4 Statistische Korrektur .....	36
3.4.3 Berechnung der Netzwerkmaße.....	37
3.4.3.1 Clustering Koeffizient.....	38
3.4.3.2 Mittlere kürzeste Wege .....	39
3.4.3.3 Globale Effizienz.....	39
<b>3.5 Statistische Auswertung.....</b>	<b>39</b>

<b>4</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b> .....	<b>41</b>
4.1	Stichprobencharakterisierung .....	41
4.2	Deskriptive Statistik .....	42
4.3	Regressionsanalyse: Prädizieren von Langzeittransfer mit Netzwerkmaßen .....	42
4.4	Kovariaten .....	46
4.5	Holm-Bonferroni-Korrektur für multiples Testen .....	47
<b>5</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>48</b>
5.1	Limitationen.....	55
5.2	Ausblick .....	57
5.2.1	Resilienz.....	57
<b>6</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b> .....	<b>60</b>
<b>7</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>62</b>
	<b><i>Danksagung</i></b> .....	<b>82</b>
	<b><i>Lebenslauf</i></b> .....	<b>83</b>

## Abkürzungs- und Abbildungsverzeichnis

FLAIR	englisch: Fluid Attenuated Inversion Recovery
TOF	englisch: Time of Flight
DWI	englisch: diffusion weighted imaging
DTI	englisch: diffusion tensor imaging
IDCL	englisch: International Diagnostic Checklist
SSQ	englisch: Stem Item Screening Questionnaire
WAIS-R	englisch: Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised
HAWIE-R	Hamburger Wechsler Intelligenz Tests – Revidiert
BET	englisch: brain extraction tool
ICD-10	englisch: international statistical classification of diseases and related Health Problems
GM	englisch: grey matter
WM	englisch: white matter
FA	Fraktionelle Anisotropie
MD	Mittlere Diffusivität
AD	Alzheimer Demenz
ROI	englisch: region of interest
LT	englisch: Longtermtransfer, Langzeittransfer
AIC	englisch: Akaike information criterion
FACT	englisch: fiber assignment by continuous tracking
PDF	englisch: probability density function
SNR	englisch: signal to noise ratio
QBI	englisch: Q-Ball imaging
QTI	englisch: Q-Space trajectory imaging
HARDI	englisch: High angle resolution diffusion imaging
CHARMED	englisch: Combined Hindered and Restricted Diffusion
DSI	englisch: diffusion spectrum imaging
CSF	englisch: cerebrospinal fluid
MCI	englisch: mild cognitive impairment
WML	englisch: white matter lesion
DLPFC	dorsolateraler prefrontaler Kortex
CC	Corpus Callosum
C	Clustering Koeffizient
L	mittlere Streckenlänge
Eglob	Globale Effizienz
(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
EEG	Elektroenzephalographie
STAC	englisch: scaffolding theory of aging and cognition
TDP-43	englisch: transactive response DNA-binding protein with 43 kD
FUS	englisch: fused in sarcoma
CSVD	englisch: cerebral small vessel disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

<b>Abbildung 1:</b>	A: Darstellung eines Diffusionsellipsoides B: Diffusion von Wassermolekülen.....	17
<b>Abbildung 2:</b>	Darstellungen eines DTI-Experimentes in einer anatomischen Ebene.....	19
<b>Abbildung 3:</b>	DTI-Visualisierung durch Farben und Glyphen.....	20
<b>Abbildung 4:</b>	Prinzip des Fasertrackings.....	22
<b>Abbildung 5:</b>	Netzwerkdarstellungen in der Graphentheorie.....	26
<b>Abbildung 6:</b>	Studiendesign.....	31
<b>Abbildung 7:</b>	Strukturelles Netzwerk eines 73-jährigen, männlichen Probanden.....	37
<b>Abbildung 8:</b>	Histogramm für die Verteilung des LT bei Probanden mit LT....	42
<b>Abbildung 9:</b>	Streudiagramm für den Zusammenhang von Clustering Koeffizient und LT.....	44
<b>Abbildung 10:</b>	Streudiagramm für den Zusammenhang zwischen Kürzeste Wege und LT.....	45
<b>Abbildung 11:</b>	Streudiagramm für den Zusammenhang Globale Effizienz und LT.....	46
<b>Tabelle 1:</b>	Charakteristika aller Studienteilnehmer.....	41
<b>Tabelle 2:</b>	Teilnehmeranzahlen mit jeweiliger Leistung.....	41
<b>Tabelle 3:</b>	Charakteristika der Studienteilnehmer mit LT.....	41
<b>Tabelle 4:</b>	Regressionsanalyse: Ergebnisse der drei Modelle.....	43
<b>Tabelle 5:</b>	Prüfung weiterer Kovariaten durch das AIC.....	46

## 1 Einleitung/ Ziel der Dissertation

Der demographische Wandel ist eine der wichtigsten Herausforderungen unserer Zeit. EU-weit wird der Anteil der über 60-Jährigen an der Gesamtbevölkerung bis 2050 voraussichtlich auf 34% steigen (1). Dies lässt sich zu einem großen Teil der gestiegenen Lebenserwartung in den Industrienationen zuschreiben. Ein langes Leben gilt seit jeher als eine der größten Bemühungen der Menschheit, jedoch erscheint dies nur unter dem Gesichtspunkt erhaltener kognitiver Fähigkeiten erstrebenswert.

Altern ist mit kognitivem Abbau assoziiert. Dieser kann physiologische sowie subklinische Ausprägungsgrade annehmen, in seiner gravierendsten Form jedoch in einer Demenz münden. Unter dem Begriff Resilienz wird in diesem Kontext die interindividuell unterschiedlich ausgeprägte Widerstandsfähigkeit gegenüber den Auswirkungen altersassoziierter Neurodegeneration auf die Kognition subsumiert. Welche Faktoren einen alternden Menschen kognitiv widerstandsfähig machen und ob sich diese Faktoren beeinflussen lassen, ist dabei Gegenstand aktueller Forschungsbemühungen. Der Erhalt und die Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit mittels kognitiven Trainings könnte ein möglicher Ansatzpunkt sein, um kognitivem Abbau entgegenzuwirken und alternde Menschen resilienter zu machen. Kognitives Training kann eine sichere Präventions- und auch Therapiemöglichkeit gegen geistigen Abbau bei alternden Menschen darstellen (2-4). Gerade das Fehlen von Nebenwirkungen stellt sich hierbei im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie positiv dar (5, 6).

Der Effekt eines solchen Trainings auf die generelle kognitive Leistungsfähigkeit hängt dabei auch davon ab, inwiefern Leistungszuwächse in der trainierten Aufgabe generalisiert und in andere Kognitionsbereiche transferiert werden können. Neben bisher bekannten Prädiktoren Intelligenz und Bildung konnte jüngst mit den mikrostrukturellen Eigenschaften des Corpus Callosums ein neurobiologischer Prädiktor von Transfer identifiziert werden (7). Zusätzlich ist bekannt, dass Intelligenz mit der Effizienz der Organisationsstruktur des Netzwerks der zerebralen weißen Substanz assoziiert ist (8). Das Netzwerk der zerebralen weißen Substanz scheint substantiell zur effizienten Kooperation neurologischer Funktionszentren beizutragen. Dies zeigt sich auch im Kontext des zerebralen Alterungsprozesses, bei dem eine „kortikale Diskonnektion“ zu einem Verlust der Integration neurokognitiver Netzwerke führe (9-13).

Aus diesen Gründen soll im Rahmen dieser Promotionsarbeit untersucht werden, inwiefern Charakteristika der Organisationsstruktur der zerebralen weißen Substanz den erfolgreichen und stabilen Transfer von kognitiven Trainingszuwächsen bei kognitiv gesunden Älteren prädizieren. Die untersuchten Daten wurden im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Kohortenstudie an 43 kognitiv gesunden Probanden im Alter von über 60 Jahren erhoben. Nach einem neuropsychologischen Assessment und einer MRT-Untersuchung nahm die Interventionsgruppe über vier Wochen an einer computerbasierten kognitiven Trainingsbatterie teil, nachfolgend wurden der Trainingszuwachs und dessen Transfer durch wiederholte neuropsychologische Testungen festgehalten.

Informationen über das Netzwerk der zerebralen weißen Substanz wurden durch DWI (englisch: diffusion weighted imaging) mittels Traktographie rekonstruiert und durch graphentheoretische Methoden charakterisiert. Speziell der Zusammenhang der drei intelligenzassoziierten Netzwerkeigenschaften Clustering-Koeffizient, kürzeste Wege und globale Effizienz mit erfolgreichem und stabilem Transfer werden im Rahmen dieser Arbeit analysiert. Auf diese Weise soll das Potential von Netzwerkeigenschaften ermittelt werden, einen stabilen Transfer von kognitiven Trainingszuwächsen vorauszusagen.

Neben Erkenntnissen über die neurobiologischen Grundlagen von Transfer ist eine weitere Zielsetzung, den Nutzen von kognitivem Training bei Älteren zu evaluieren und dessen Einsatz durch eine solche Art von Biomarker effizient gestalten zu können.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Das alternde Gehirn

Sowohl der physiologische Alterungsprozess als auch neurodegenerative Erkrankungen wie Demenzen sind mit einer Veränderung der kognitiven Fähigkeiten assoziiert. Damit einher gehen zahlreiche qualitative, aber auch quantitative Veränderungen der Gehirnfunktion und der neurobiologischen Komponenten. Diese altersbezogenen strukturellen sowie funktionellen Veränderungen lassen sich mittlerweile durch verschiedenste Bildgebungsmodalitäten visualisieren (14, 15) und mittels neuropsychologischer Testungen in Relation mit der Kognition setzen (16).

Die Details der vielschichtigen Prozesse, welche ein alterndes Gehirn durchläuft, sind seit jeher Gegenstand der neurowissenschaftlichen Forschung. Durch die sich rasch weiterentwickelnden bildgebenden Verfahren gelingt die Darstellung der mikro- und makrostrukturellen Prozesse immer detaillierter auch in vivo.

#### 2.1.1 Neurobiologische Korrelate der Alterung

Bereits 1955 postulierten Brody et al. in einer Autopsiestudie, dass eine altersbedingte Gewichtsabnahme des Gehirns zum Teil auf einen Rückgang der Neuronenanzahl in allen kortikalen Schichten zurückzuführen ist (17). 1977 konnten Davis und Wright die These der „Zerebralatrophie“ wissenschaftlich untermauern (18). Terry et al. konnten 1987 mit einer größer angelegten histologischen Studie an Hirnen von 51 gesunden Probanden zeigen, dass eher Neuronenschumpfung anstatt eines Neuronunterganges für die altersbedingte Atrophie verantwortlich ist. Diese Vorgänge konnten hauptsächlich in Frontal- und Parietallappen lokalisiert werden. Außerdem stellten Terry et al. die Hypothese auf, dass sich die offensichtlichen pathologischen Veränderungen, die mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz (AD) verbunden sind, erheblich von denen unterscheiden, die während der physiologischen Alterung des menschlichen Gehirnes auftreten (19).

In darauf folgenden Studien konnte gezeigt werden, dass es neben Neuronenschumpfung (20) Vorgänge wie Verlust von Dendriten (21) und Verringerung der Synapsendichte (22) sind, die als Ursache für den brutto Substanzverlust angenommen werden können (23, 24).

An dieser Stelle auch lohnenswert ist der Vergleich der Veränderungen der grauen (GM) gegenüber denen der weißen Substanz (WM).

Bereits 1990 konnten Jernigan et al. in einer MRT-Querschnittsstudie zusätzlich zu einer generalisierten Volumenabnahme speziell eine Reduktion der kortikalen GM mit zunehmendem Alter feststellen (25). In in vitro und postmortem-Studien konnte dies auf eine Verringerung der Synapsendichte zurückgeführt werden, wobei dieses Phänomen bei AD akzeleriert stattfindet (26). Doch nicht die gesamte kortikale GM zeigt sich gegenüber altersassoziierten Veränderungen gleich vulnerabel. In MRT-Studien konnten diese Prozesse vor allem im Frontal- (16, 27, 28) und im Temporallappen (29, 30) lokalisiert werden.

In immer mehr Studien konnten schließlich in vivo Befunde erhoben werden. Diese erweisen sich als sehr inkonsistent hinsichtlich ihrer Resultate, was wahrscheinlich auf methodische Unterschiede wie die Auswahl der Kollektive zurückzuführen ist. In einer der ersten MRT-Studien mit longitudinalem Studiendesign wurde ein umgekehrt U-förmiger Verlauf des Volumens der GM mit Maximum in der Adoleszenz festgestellt (31). Auch Courchesne et al. beschrieben in einer MRT-Studie 2000 den Verlauf des Volumens der GM in der Adoleszenz als steigend, während es ab der 4. Lebensdekade ein Plateau erreicht. Dies konnte auch in einem Vergleich mit Daten aus post-mortem-Studien untermauert werden (32).

Zusammenfassend unterliegt die GM nach der Ausreifung im gesunden Gehirn scheinbar kontinuierlichen mit Volumenverlust einhergehenden Prozessen (33-36). Die Alterungsprozesse der WM zeigen ein ähnliches Muster, auf diese soll im Folgenden besonders eingegangen werden.

### 2.1.2 Weiße Substanz

Da in dieser Studie Eigenschaften der WM auf ihre Bedeutung für positive Transferleistungen hin untersucht werden, soll hier speziell die Literatur über gesunde sowie pathologisch ablaufende Alterungsprozesse der WM behandelt werden.

Die Resultate über die altersassoziierten Veränderungen der WM sind in der Literatur sehr inhomogen.

1998 untersuchten Guttmann et al. in einer Querschnittsstudie MRT-Aufnahmen von gesunden Probanden im Alter von 18 bis 81 Jahren und konnten ein signifikant abnehmendes Volumen an WM mit zunehmendem Alter feststellen (37). Good et al. konnten keinerlei signifikanten Volumenverlust von WM feststellen (38), wohingegen

Gunning-Dixon et al. einen signifikanten Verlust an WM-Volumen nur bei sehr alten Menschen ab der 8. und 9. Lebensdekade feststellen konnten (39).

Des Weiteren variierten die Volumenverluste der WM in Abhängigkeit der verschiedenen Hirnregionen. Die präfrontalen WM-Areale konnten als die durch Alterung am stärksten betroffenen identifiziert werden (33, 39, 40). Braak et al. konnten darüber hinaus eine unterschiedliche Anfälligkeit verschiedener kortikaler Bereiche auch für die Entwicklung der zytoskelettalen Pathologien feststellen, welche die Entstehung von AD begünstigen (41). Die größten Volumeneinbußen an WM konnten in anterioren und superioren Hirnregionen lokalisiert werden, was die ontogenetisch spätere Entwicklung der Myelinscheiden in diesem Bereich widerspiegeln könnte. Denn in diesen Bereichen findet sich zusätzlich zu der relativ späten Myelinisierung ein anderes Myelinisierungsmuster (42, 43). Dieses scheint für Störungen bzw. Abbauvorgänge anfälliger zu sein. Reisberg et al. stellten 1999 die Hypothese der Retrogenese auf. Diese besagt, dass der altersassoziierte Myelinabbau einem genauen Muster folgt, welches reziprok chronologisch zur Bildung der Myelinscheiden verlaufe (44). Neben einem Volumenverlust führt der Myelinabbau folglich zu einer veränderten Mikrostruktur der WM. Dies konnte in den folgenden Jahren durch DWI-Studien visualisiert und untermauert werden (45).

Hier ergaben sich Trends einer abnehmenden Fraktionellen Anisotropie (FA) und einer zunehmenden mittleren Diffusivität (MD, siehe 2.5.1.) mit steigendem Alter, betont in anterioren Bereichen (10, 46, 47).

2009 konnte dieser Befund in einem gesteigerten Maße auch bei an AD Erkrankten reproduziert werden (48). 2011 zeigten auch Gao et al., dass die Verschlechterung der Mikrostruktur der WM während des normalen Alterungsprozesses einem anteroposterioren Gradienten folgt, welche jedoch in AD ausgeprägter stattfindet (49).

Diese Daten lassen sich neurobiologisch untermauern. In histologischen Studien konnte trotz Abwesenheit neurologischer Erkrankungen nahezu in allen Komponenten der WM eine altersabhängige Veränderung festgestellt werden: Axonfragmente degenerieren und schwellen an, die Myelinstruktur lockert sich auf, degeneriert oder formiert redundante Scheiden. Außerdem hat sich gezeigt, dass Gliazellen sich vermehren und ein verändertes Aktivitätsmuster an den Tag legen. Beispielsweise akkumulieren sie Zellreste und formen sogenannte Glianarben (42, 50-52).

Diese Prozesse scheinen die mikrostrukturelle Grundlage für einen Verlust an gerichteter Diffusion zu sein, der sich in DWI-Messungen in Form von verminderter FA sowie erhöhter MD zeigt (53).

Ein weiterer häufiger neuroradiologischer Befund sind Läsionen der weißen Substanz (WML). Hierfür ursächlich wird eine chronische Hypoperfusion angesehen, welche letztendlich in einem hypoxisch-ischämischen oder hämorrhagischen Zellschaden mündet und zu einer Flüssigkeitsakkumulation führt (54, 55). Mit zunehmendem Alter zeigt sich eine steigende Prävalenz dieser Veränderungen (56, 57). Einerseits wurden sie mit kognitivem Abbau und Demenz assoziiert (58, 59), sind jedoch andererseits häufig nicht mit klinischen Defiziten korreliert (60).

### 2.1.3 Das Netzwerk der zerebralen weißen Substanz

Die zerebrale WM entspricht insgesamt 40-50% des Gehirnvolumens und besteht hauptsächlich aus myelinisierten Axonen von Neuronen. Sie lässt sich makroskopisch in drei Hauptfasertypen einteilen (61, 62):

- Kommissuralfasern (Corpus callosum, die vordere und hintere Kommissur und Hippocampus-Kommissuren), welche hauptsächlich homologe Regionen in der rechten und linken Hemisphäre verbinden
- Assoziationsfasern, die hauptsächlich Regionen innerhalb derselben Hemisphäre sowohl lokal als auch weiter entfernt verbinden
- Projektionsfasern, die aus afferenten und efferenten Verbindungen zwischen Kortex und tieferliegenden Strukturen grauer Substanz bestehen.

Eine Motivation der vorliegenden Untersuchung stellen die Ergebnisse einer vorhergehenden Analyse von Wolf, Fischer et al. (7) zur identischen Kohorte dar. Hierbei zeigte sich die strukturelle Integrität des Korpus und Genu des Corpus Callosum (CC) als Prädiktor für Langzeittransfer, wobei hohe FA-Werte als gute strukturelle Integrität interpretiert wurden.

Das CC gilt als wichtige neurale Assoziationsbahn, welche homologe Bereiche beider Hirnhemisphären miteinander verbindet (63).

Der Korpus und das Genu des CC verbinden neben homologen prämotorischen und ventrofrontalen Arealen den bilateralen dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) (63, 64), der die neuronalen Netze umfasst, die den exekutiven Funktionen und anderen kognitiven Fähigkeiten wie dem Arbeitsgedächtnis zugrunde liegen. Folglich wird angenommen, dass für einen erfolgreichen, längerfristigen Transfer von Trainingszugewinnen ein effizienter interhemisphärischer Informationstransfer durch eine

hohe strukturelle Integrität von Teilen des CC hilfreich sein könnte. Da der DLPFC für viele kognitive Bereiche zuständig ist, kann der CC für einen Transfer von Trainingszugewinnen in eben diesen wichtig sein. Dieser Sachverhalt lässt hypothetisieren, dass das gesamte Netzwerk der zerebralen WM nicht weniger relevant für eine effiziente Interaktion kortikaler Zentren sein könnte. Die strukturellen Eigenschaften des Netzes der WM könnten dabei ein Indikator für die Gesamtfähigkeit an Integration von Information sein und somit, wie der CC ebenso einen Transfer präzisieren.

Eine strukturell intakte WM scheint auch zu vielen wichtigen Aspekten höherer kognitiver Funktionen wie Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, nonverbale / visuell-räumliche Verarbeitung und allgemeine Verarbeitungsgeschwindigkeit beizutragen (65-68). Da Myelin Axone isoliert und eine schnelle Ausbreitung der Aktionspotenziale gewährleistet, erscheint es naheliegend, dass Veränderungen in der Myelinstruktur die Leitungsgeschwindigkeit entlang der Axone verringern. Einer der Vorgänge im alternden Myelin ist die De- und folgende Remyelinisierung, die zur Bildung neuer und kürzerer Myelininternodien führt, einhergehend mit reduzierter Effizienz der Informationsübertragung (24).

Individuen unterscheiden sich hinsichtlich struktureller Unterschiede wie Myelinisierungsgrad, Anzahl und Dichte der Axone und anhand von Unterschieden in der Effizienz der Verschaltung (Topologie).

Lange Zeit konnten diese Eigenschaften nur post mortem untersucht werden. Durch histopathologische Studien an unterschiedlich stark gealtertem Hirngewebe ließ sich zwar ein gutes Bild über die Veränderungen der neuronalen Komponenten gewinnen, die Begutachtung mittels in vivo-Bildgebung ist jedoch mit drei entscheidenden Vorteilen verbunden. Es lassen sich größere Kollektive untersuchen und zweitens ist es möglich, simultan Informationen über die kognitiven Eigenschaften eines Subjekts zu gewinnen. Drittens ist es von großem Vorteil, dass sich damit auch longitudinale Studien durchführen lassen. Diese Vorteile lassen sich in der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung optimal vereinen und machen somit valide Aussagen über die Struktur und Topologie der WM erst möglich.

## 2.2 Demenz

### 2.2.1 Definition

Das Wort Demenz leitet sich vom lateinischen *dementia* für „ohne Verstand“ ab. Das internationale medizinische Klassifikationssystem für Krankheiten ICD-10 bezeichnet

Demenz als ein „Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirnes mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen [...]“ (69).

Als Prodrom der Demenz gilt die leichte kognitive Störung oder MCI (mild cognitive impairment), deren Ätiologie sowie Definition sehr heterogen ist (70). Pro Jahr entwickeln 10-20% der Betroffenen eine manifeste Demenz (71). Im Vordergrund stehen bei MCI Störungen des Gedächtnisses, Lernschwierigkeiten und die verminderte Fähigkeit, sich längere Zeit auf eine Aufgabe zu konzentrieren, wobei die Ausprägungen für die Diagnose einer Demenz nicht ausreichend sind.

Eine Sonderform der MCI stellt die „Prodromale AD“ oder „MCI due to AD“ dar, welche neben der Diagnosekriterien für eine MCI zusätzlicher AD-spezifischer Biomarker bedarf (72, 73).

### 2.2.2 Epidemiologie und Einteilung

2015 waren weltweit circa 47 Millionen Menschen von Demenz betroffen (74). Für das Jahr 2050 wird eine Verdreifachung der Krankenzahlen angenommen (75). Man unterteilt die Demenzen anhand ihrer Genese generell in zwei Formen: Die sekundäre, bei welcher Neurone durch äußere Einflüsse wie Hypoxie oder Toxizität geschädigt worden sind. Davon unterscheidet man die primäre, neurodegenerative Demenz, die sich durch einen Primärschaden an der Nervenzelle auszeichnet und die häufigere von beiden ist (76).

Demenzen werden im ICD-10 Katalog anhand klinischer Symptomatik ätiologisch zugeordnet (69). Zusätzlich zu den ICD-10-Definitionen existieren für alle genannten Erkrankungen Kriterien, die sich aus dem aktuellen wissenschaftlichen Stand ableiten und die einzelnen Syndrome detaillierter beschreiben. Hierzu werden die klinischen Diagnosekriterien bei der AD beispielsweise durch Bildgebungsmarker oder Biomarker erweitert. Folgend dargestellt ist die Klassifikation der Demenzen in der aktuellen S3-Leitlinie von 2016 (77):

- Demenz vom Alzheimer-Typ
- Gemischte Demenz (Alzheimer plus vaskuläre Pathologie)
- Vaskuläre Demenz
- Frontotemporale Demenz
- Demenz bei Morbus Parkinson

## - Lewy-Körperchen-Demenz

Nach dieser Klassifikation ist mit 50-80% die Alzheimerdemenz die häufigste Demenzzursache (78). Wobei es keine sichere, bevölkerungsbasierte Evidenz für diese Verteilung gibt. Autopsiestudien konnten jedoch zeigen, dass in höheren Altersklassen Mischformen die Regel sind, in denen für AD spezifische Pathologien von vaskulären und anderen neurodegenerativen Läsionen begleitet werden (79).

### 2.2.3 Risikofaktoren

Mit Demenz assoziierte Faktoren sind das Alter (80, 81) Demenzfälle in der Familie (82, 83) und prädisponierende Gene wie beispielsweise bestimmte Allele für das Apolipoprotein E4 (ApoE4) (84, 85). Daneben gibt es eine Reihe weiterer Risikofaktoren, die jedoch beeinflussbar sind und daher wichtige Ansatzpunkte in Prävention und Therapie von dementiellen Erkrankungen darstellen.

Baumgart et al. publizierten dazu 2015 eine Zusammenfassung über die Evidenzen modifizierbarer Risikofaktoren (86) und kamen zu einem ähnlichen Ergebnis wie schon Chen et al. in ihrem Literaturreview von 1966 bis 2009 (87). Demnach scheinen kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, das Rauchen von Zigaretten, Diabetes Mellitus, Übergewicht und Hyperlipidämie einen starken Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit zu haben, eine Demenz zu entwickeln. Bildung und physische Aktivität scheinen protektiv gegenüber dementiellen Entwicklungen zu wirken (88, 89).

### 2.2.4 Pathologische Prozesse

In früherer Literatur wurde angenommen, dass AD lediglich einen beschleunigten Alterungsprozess darstellt. Mittlerweile geht man davon aus, dass die zu AD führenden Pathologika eine eigene Entität bilden (90).

Aus neurobiologischer Sichtweise lässt sich zusammenfassen, dass eine sich selbst aggravierende Kumulation fehlgefalteter Proteine ursächlich für neurodegenerative Demenzen sein könnte, wobei histopathologisch in Unterformen differenziert werden kann. So sind für die AD beispielsweise Ablagerungen von  $\beta$ -Amyloid und Tau-Protein typisch (91-94), alpha-Synuklein bei den Lewy-Körper-assoziierten Demenzen (95) und ebenso Tau-Protein, TDP-43 (transactive response DNA-binding protein with 43 kD), FUS (Fused in Sarcoma) bei den frontotemporalen Demenzen (96). Eine

Akkumulation kann intranukleär, extrazellulär oder intrazytoplasmatisch stattfinden. Dazu kommt es wahrscheinlich durch beschleunigte Bildung oder den gestörten Abbau genannter Proteinstrukturen (76). Vorgänge wie Apoptose oder Inflammation scheinen ebenso an der Pathogenese beteiligt zu sein (97). 2015 beschrieben Jaunmuktane et al. eine Übertragung von  $\beta$ -Amyloid zwischen Menschen durch eine prionenartige Transmission (98). Dieses Phänomen konnte vorher bereits in vitro bei Primaten beobachtet werden (99). Für das Tau-Protein konnte eine solche Ausbreitungsweise in vitro ebenfalls nachvollzogen werden (100).

Es fällt insgesamt auf, dass das Ausmaß von Proteinaggregaten nicht immer mit dem klinischen Bild der Erkrankung übereinstimmt (101-104).

Vom Nachweis demenzspezifischer Biomarker bis zum Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen vergeht häufig eine sehr individuelle Zeitspanne, die wahrscheinlich auf der unterschiedlichen Ausprägung der Widerstandsfähigkeit des Gehirns (Resilienz) basieren.

### 2.3 Resilienz

Resilienzmechanismen können relative Konstanz und Robustheit der kognitiven Fähigkeiten über den Alterungsprozess hinweg ermöglichen. Resilienz geht aus der Literatur als theoretisches Konstrukt ohne einheitliche Definition hervor, welches verwandte Konzepte wie kognitive Reserve, neuronale Instandhaltung und Kompensation widerspiegelt.

Diese Begriffe werden in der Literatur bisher inkonsequent verwendet. Cabeza et al. definierten die Reserve als eine kumulative Verbesserung der neuronalen Ressourcen aufgrund genetischer und/oder umweltbedingter Faktoren, die die Auswirkungen des durch Alterung oder altersbedingte Krankheiten verursachten neuronalen Rückgangs abschwächen (105). Stern unterscheidet hierzu eine Reserve des Hirnes, welche sich auf Unterschiede in der Hirnstruktur bezieht, die die Toleranz gegenüber Pathologie erhöhen können von einer kognitiven Reserve, die sich auf Unterschiede zwischen Individuen bei der Ausführung von Aufgaben bezieht, die einigen Menschen eine Widerstandsfähigkeit gegenüber zerebralen Veränderungen ermöglicht (106). Zusätzlich lassen sich Resilienzmechanismen basierend auf ihrer Assoziation mit Pathologie unterscheiden. Wolf, Fischer et al. schlugen hierfür eine Differenzierung zwischen allgemeinen und dynamischen Resilienzfaktoren vor. Dynamische

Resilienzfaktoren zeichnen sich hierbei durch eine zunehmende Relevanz mit zunehmendem Grad der Pathologie aus, während die Relevanz der allgemeinen Resilienzfaktoren unabhängig vom Ausmaß der Pathologie ist (107).

Einen solchen Resilienzmechanismus könnte beispielsweise das Ergebnis einer Untersuchung darstellen, welche zeigte, dass bei neuronalem Verfall durch eine Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Systeme das kognitive Leistungsniveau weitestgehend erhalten bleiben kann (47, 108). Park und Reuter-Lorenz et al. führten hierfür die Theorie des STAC (scaffolding theory of aging and cognition) ein (109). Diese sei eine Fähigkeit des Hirnes, auf abnehmende neuronale Strukturen und Funktionen mit der Bildung eines kompensatorischen funktionalen Netzwerkes zu reagieren oder auf alternative Netzwerke zurückzugreifen. Diese Fähigkeit sei laut Autoren insbesondere in frontalen Hirnbereichen lokalisiert.

Da es methodisch nicht möglich ist, das Konstrukt der Resilienz und die zugrunde liegenden Mechanismen direkt zu messen, konzentrieren sich die meisten Studien auf einen bestimmten, quantifizierbaren Stellvertreter und dessen Bezug zur Funktion des Gehirnes.

Morphometrische Eigenschaften wie beispielsweise das Gehirnvolumen scheinen einen Einfluss auf die Resilienz zu haben (107, 110).

Auch geht aus epidemiologischen Daten hervor, dass ein aktiver, sozial sowie intellektuell engagierter Lebensstil einen kognitiven Abbau verlangsamt und das Risiko drohender demenzieller Entwicklung zu vermindern hilft (88, 106). Damit einher gehen häufig Bildungsniveau und Berufserfolg, welche ebenso zu kognitiv robusterem Altern beizutragen scheinen (111, 112). Im Sinne einer grundlegenden kognitiven Eigenschaft scheint auch die Intelligenz eines Individuums relevant für kognitive Resilienz zu sein (113-115).

### 2.3.1 Intelligenz

Es gibt weitreichende Evidenz, dass die WM zum Konstrukt der Intelligenz maßgeblich beiträgt (8, 116, 117). Als Grundlage für den Informationstransfer zwischen den einzelnen Zentren in der GM stellt sie eine Voraussetzung für die Bildung eines Netzwerkes dar, welches für kognitive Prozesse essentiell ist (67, 68, 118). Li und Kollegen konnten 2009 an 79 jungen, gesunden Probanden eine Assoziation von einer effizienten Organisationsstruktur des Hirnes mit IQ-Werten nachweisen und stellten die

Hypothese auf, dass eine solche Hirnarchitektur eine wichtige biologische Grundlage für Intelligenz darstellen könnte (8).

Wie bereits in 2.1.2 beschrieben, unterliegt die WM einer altersassoziierten Degeneration, begleitet von abnehmender Netzwerkkonnektivität (40, 119). Obwohl das allgemeine Intelligenzniveau eines Individuums bis ins hohe Alter stabil zu bleiben scheint (68), konnte bereits von einem abnehmenden IQ berichtet werden (120). Ein Grund dafür könnte die altersbedingte Netzwerkdegeneration darstellen.

In einer vorhergehende Analyse des Kollektivs dieser Studie konnten Fischer et al. eine signifikante Korrelation des Intelligenzniveaus mit strukturellen Netzwerkeigenschaften nur bei dem Teil der Kohorte über 75 Jahren zeigen (121). Erklärend hierfür könnten die gesteigerten altersassoziierten neurodegenerativen Prozesse bei den vornehmlich sehr alten Probanden sein, welche die Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Ressourcen notwendig machen, deren Effektivität wiederum von strukturellen Netzwerkeigenschaften abhängen.

## 2.4 Neuropsychologisches Training und Transfer

Kognitive Zugewinne erfordern neuronale Plastizität. Dies ist eine Fähigkeit von Neuronen, auf externe und interne Stimuli mit einer Reorganisation ihrer Struktur, Verbindungen und Funktionen reagieren zu können (122, 123). Die Qualität sowie Quantität der neuronalen Plastizität verändert sich innerhalb der Lebensspanne (124) und geht mit zunehmendem Alter verloren (125).

Das individuelle Potential eines alternden Gehirnes, Trainingsleistung aufzubauen und diese auch vielseitig und längerfristig anwenden zu können, hängt von verschiedenen Faktoren ab, unter welchen demnach Neuroplastizität einer der Maßgebenden zu sein scheint (126, 127).

Trotz diversen Limitationen existiert eine Vielzahl von Studien, welche einen Leistungszuwachs in bestimmten kognitiven Bereichen durch Training in denselben auch bei älteren gesunden Probanden belegen konnten (3, 4, 128-132).

Ein systematisches Review von Gates et al. zeigte zudem günstige Effekte von kognitivem Training bei Menschen mit MCI (133).

Ergänzend hierzu zeigte sich in weiteren Studien, dass teilweise eine messbare Leistungsverbesserung nicht ausschließlich in den trainierten kognitiven Teilbereichen, jedoch auch in anderen, nicht explizit trainierten Subdomänen zu verzeichnen war (2, 131, 134), also ein Transfer stattgefunden hatte. In welchem Umfang Transfer auch bei älteren Trainingsteilnehmern möglich ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (130).

Ein nachhaltiger Transfer von Trainingszuwächsen könnte jedoch die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass Trainierende auch im Alltag profitieren. So könnte im weitesten Sinne ein Beitrag zur Resilienz geleistet werden.

Des Weiteren zeigten Colquitt et al., dass allgemeine Intelligenz eines Individuums den kognitiven Trainingszuwachs und dessen Transfer günstig beeinflussen können (135). Außerdem scheint neben Intelligenz der Bildungsgrad beim Trainings- und Transfererfolg eine weitere Rolle zu spielen. Es wird von einem bidirektional-kausalen Zusammenhang zwischen Intelligenz und Bildungsgrad ausgegangen. Bildung etabliert einerseits für kognitives Training wichtige Mechanismen des komplexen Denkens, welche bis ins hohe Alter erhalten bleiben. Andererseits wählen intelligente Menschen tendenziell längere akademische Bildungswege (136).

Die Einbeziehung von Bildgebungsdaten zur Identifizierung von grundlegenden neurophysiologischen Prozessen oder Eigenschaften, welche mit Transfererfolg assoziiert sind, ist ein vielversprechender Ansatz für die Maximierung des Benefits aus einer solchen Intervention. Hierdurch lassen sich Prädiktoren für ein positiven, längerfristige Transfer erforschen, was auch die Motivation der hier vorliegenden Arbeit darstellt. Wie in 2.1.3 erwähnt wurde von Wolf, Fischer et al. das Kollektiv der vorliegenden Studie bereits auf hirnstrukturelle Korrelate von positivem LT untersucht. Es zeigte sich, dass die strukturelle Integrität des Corpus sowie des Genu des Corpus Callosum mit positivem Transfer korreliert und somit als Prädiktor von positivem LT angesehen werden kann (7).

## 2.5 Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die Entwicklung des diffusion weighted imaging (DWI) in den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts durch Bassler, Mattiello et al. (137) hat der Wissenschaft neue Wege eröffnet, in vivo Fasertrakte im zentralen Nervensystem zu visualisieren. Seit der Etablierung der Methode um 1994 wächst die Zahl DTI-basierter Studien kontinuierlich.

Grundlegendes Funktionsprinzip dabei ist, die Diffusionsrichtung von Wassermolekülen im Magnetresonanztomographen entlang von verschiedenen Gewebekomponenten nachzuvollziehen. In reinen Flüssigkeiten bewegen sich Wassermoleküle ungehindert in alle Dimensionen, da deren Diffusivität nicht durch feste Barrieren eingeschränkt wird (isotrope Diffusion). Entlang von festen Bestandteilen des Gewebes ist die Diffusionsbewegung der Moleküle dementsprechend beschränkt beziehungsweise in bestimmte Richtungen gerichtet, was als anisotrope Diffusion bezeichnet wird. Die gemessene Diffusionsanisotropie entspricht somit der mikroskopischen Gewebeheterogenität (137, 138). Im zentralen Nervensystem scheint dabei neben den Zellwänden vor allem das Zytoskelett der Axone sowie die Myelinscheiden für die Anisotropie verantwortlich zu sein, so dass in Faserbündeln der WM die Anisotropie besonders hoch ist (139).

Um Diffusion im MRT zu messen, wird durch magnetische Feldgradienten ein Bild generiert, welches die Diffusion in eine bestimmte Richtung angibt. Durch Wiederholung dieses Prozesses der Diffusionsrichtung in multiple Richtungen lässt sich ein dreidimensionales Diffusionsmodell schätzen (140).

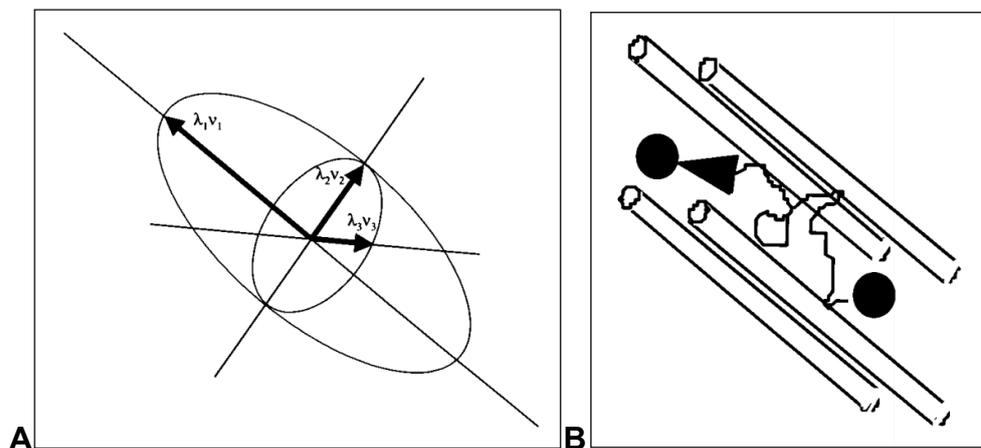
Der Grad der angewandten Diffusionsrichtung wird durch den Gradienten  $b$  ( $\text{sek}/\text{mm}^3$ ) beschrieben. Durch die sog. Stejskal-Tanner-Gleichung lässt sich jeder Volumeneinheit (Voxel) pro Richtung eine Signalstärke unter Wirkung eines Gradientenfeldes zuschreiben (141).

Mittels mathematischem Schätzverfahren kann aus den einzelnen Richtungsmessungen für jedes Voxel die jeweilige Diffusivität geschätzt werden. Diese Diffusivität wird üblicherweise durch das sogenannte Tensormodell charakterisiert. Der Tensor kodiert die Diffusivität in Form eines Ellipsoiden, welcher sich aus dem Eigenwertsystem rekonstruieren lässt. Das Eigenwertsystem des Tensors wird zur Beschreibung eines Ellipsoiden herangezogen, der zur Identifikation der Diffusionshauptachse und damit für die Traktographie (siehe 2.5.3.) genutzt werden kann. Nachfolgend dargestellt ist ein solcher Tensor.

$$\bar{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Die drei Elemente  $D_{xx}$ ,  $D_{yy}$  und  $D_{zz}$  des Tensors repräsentieren die gemessenen bidirektionalen Diffusionskoeffizienten entlang jeder der drei Hauptdiffusionsachsen x, y und z. Die sechs außerdiagonalen Terme definieren die Korrelation von zufälligen Bewegungen zwischen jedem Paar von Hauptrichtungen (142).

Es werden mindestens sechs diffusionsgewichtete Bilder und ein Baseline-Bild (nicht diffusionsgewichtet) benötigt, um die sechs unbekannt Parameter des Tensors zu schätzen. Durch die insgesamt sechs unabhängigen Elemente des Tensors lässt sich die Form sowie die Ausrichtung eines jeden Ellipsoiden etwa wie folgt darstellen:



**Abbildung 1:** **A:** Darstellung eines Diffusionsellipsoides im dreidimensionalen Raum mit den drei Hauptachsen x, y und z; den Eigenwerten  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$  und den Eigenvektoren  $v_1$ ,  $v_2$  und  $v_3$   
**B:** Diffusion von Wassermolekülen entlang von Fasertrakten weißer Substanz (hohe Anisotropie) nach Mehlhem, Mori et al. 2002 (143)

Die drei Eigenwerte  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$  definieren hierbei die Stärke der Diffusivität entlang der drei Hauptrichtungen und damit die Form oder Konfiguration des Ellipsoiden. Die Eigenvektoren  $v_1$ ,  $v_2$  und  $v_3$  repräsentieren die Ausrichtung der Diffusionshauptachsen relativ zum Bezugskordinatensystem (137). Bei isotropen Bedingungen ist  $v_1 = v_2 = v_3$ . Unter Anisotropie gilt  $v_1 > v_2 > v_3$  (137). Die Hauptachse des Ellipsoids ist parallel zur Hauptdiffusionsrichtung innerhalb des Voxels. Dabei entspricht sie oft anatomischen Eigenschaften wie beispielsweise Trakten weißer Substanz (142). Das Tensormodell ist ein uniaxiales Modell, welches nicht ausreichend kreuzende oder sich aufteilende Fasern abbilden kann (144). Um diese Problematik zu umgehen,

können pro Voxel alternativ zwei Tensoren angegeben werden, wie es von Inglis et al. vorgeschlagen wurde (145).

### 2.5.1 DTI-Maße

Um die so gewonnenen DTI-Daten zu quantifizieren, sie visualisieren und interpretieren zu können, wurden für eine vereinfachte Darstellungsweise die DTI-Maße entwickelt. Eines der am häufigsten verwendeten DTI-Maße ist die Fraktionelle Anisotropie (FA) (146, 147). Sie stellt die größte Diffusivität entlang der Hauptdiffusionsachse ins Verhältnis zu den beiden übrigen Diffusionsachsen:

$$FA = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Wobei  $\lambda$  die Mittlere Diffusivität darstellt (s.u.).

Der FA-Wert gibt das Verhältnis der Länge des längsten Eigenvektors des Diffusionstensors zu der Länge der beiden kürzeren Eigenvektoren an. Je größer die Differenz zwischen der Länge des längsten Vektors und der Länge der beiden kürzeren Vektoren, desto höher die Gerichtetheit der Diffusion und somit der FA-Wert.

Die FA wird allgemein als ein Maß für die Präsenz und Integrität weißer Substanz angesehen, wobei Änderungen derselben ihren Grund in vielerlei Ursachen haben können. Sie nimmt einen Wert zwischen 0 (= isotrop) und 1 (= linear) an.

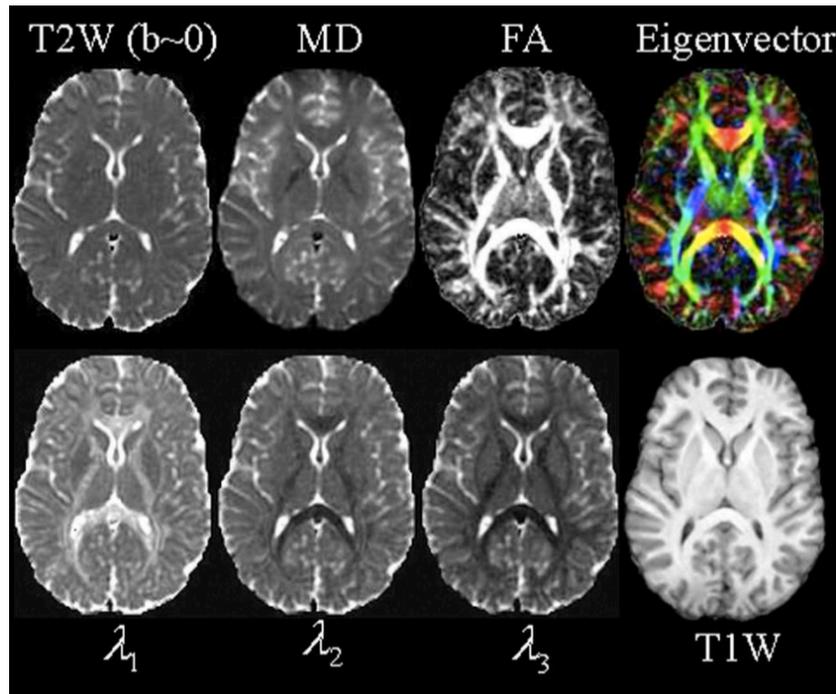
Ein weiteres nützliches und viel verwendetes Maß ist die Mittlere Diffusivität (MD), welche auch als apparenter Diffusionskoeffizient bezeichnet wird. Sie stellt den Mittelwert der Eigenwerte des Tensors dar und ist mit der Hauptdiffusionsrichtung des Tensors vergleichbar (148).

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Die MD bezieht sich somit auf den Totalbetrag von Diffusion in einem Voxel, welcher wiederum den Gehalt von Wasser darstellt. So steigt beispielsweise bei Wasserakkumulation durch zugrunde gehende Myelinscheiden die MD bei Erkrankungen der WM an, dementsprechend sinkt die FA (149).

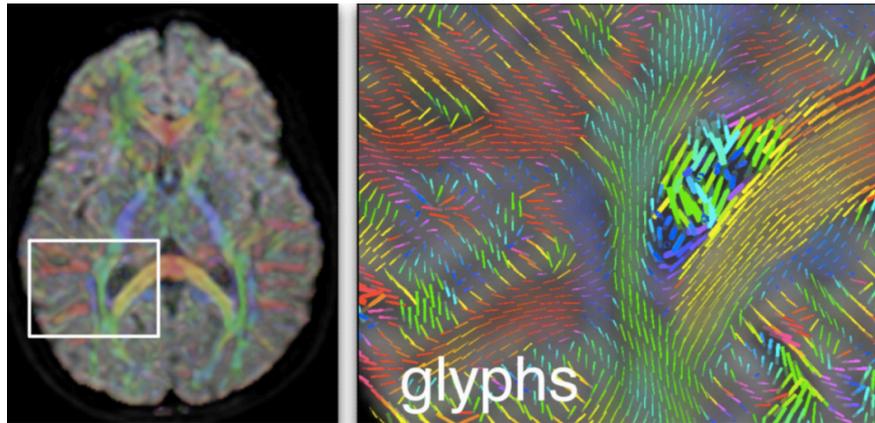
### 2.5.2 Visualisierung von DTI-Daten

Die in einem Diffusionstensor enthaltenen abstrakten Informationen werden häufig in Form einer Farbe (rot, grün oder blau) und eines Intensitätswertes der Farbe dargestellt und lassen sich so in Schnittbildern visualisieren. Dabei wird wie unten beschrieben jeder Hauptdiffusionsrichtung in Bezug auf ihre Lage im Bezugssystem eine Farbe zugeschrieben. Durch den Einsatz von Farbintensitätsabstufungen lassen sich Regionen optisch supprimieren, welche für die Darstellung der Fasertrakte irrelevant sind. Die Anisotropie bestimmt dabei die Farbintensität.



**Abbildung 2:** Darstellungen eines DTI-Experimentes in einer anatomischen Ebene.  
 Obere Reihe (von links): T2-gewichtete Referenzdarstellung; Darstellung nach MD; eine Darstellung aus in Graustufen umgerechnete FA; farbcodierte Darstellung nach Richtung der Haupt-eigenvektoren (rot = rechts-links, grün = anterior-posterior, blau = dorsal-ventral)  
 Untere Reihe (von links): Darstellung nach den drei Eigenwerten  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$ ; Konventionelles, T1-gewichtetes Bild  
 Nach Alexander, Lee et al. 2007 (148)

In einer alternativen Darstellungsweise werden Diffusionsellipsoide in Form von richtungsabhängig gefärbten Glyphen verwendet, welche ebenso kleine dreidimensionale Darstellungen der Hauptdiffusionsrichtung eines Voxels repräsentieren:



**Abbildung 3: DTI-Visualisierung durch Farben und Glyphen**  
 Links: Übersichtsaufnahme mit Farbkodierung durch Glyphen  
 Rechts: Ausschnitt im Bereich des Corpus callosums und des rechten Seitenventrikels; dargestellt durch Glyphen.  
 Nach O'Donnell, Westin et al. 2011 (140)

### 2.5.3 Traktographie

Durch die Traktographie lässt sich der Verlauf von Bündeln weißer Substanz durch das Gewebe aus dem Diffusionstensormodell rekonstruieren (140, 150). Axone, welche gebündelt laufen, formen sogenannte Trakte weißer Substanz. Viele prominente Fasertrakte sind dabei groß genug, um makroskopisch sichtbar zu sein. Diese Haupttrakte können mittels DTI mit einer Bildauflösung von 2-3 mm bereits klar skizziert werden. Man macht sich dabei Traktographie oder Fasertracking-Algorithmen zunutze. Diese operieren basierend auf den Informationspaketen, welche im Diffusionstensor eines Voxels enthalten sind. Entlang der Hauptdiffusionsrichtung der Voxel wird dabei der Faserverlauf von Trakten weißer Substanz geschätzt. Dabei wird ein dreidimensionales Bild der WM-Architektur konstruiert (151). Dafür haben sich insbesondere zwei Formen etabliert, die deterministische sowie die probabilistische Traktographie. Erstere findet in dieser Studie Anwendung und soll im Folgenden vorgestellt werden.

#### 2.5.3.1 Deterministische Traktographie

Die zugrundeliegende Annahme bei dieser Methodik ist, dass der Haupteigenvektor parallel zu der realen dominanten Faserorientierung in jedem Voxel ist (138)(137). Die deterministische oder auch Stromlinienfasertraktographie beginnt mit der Identifikation eines geeigneten Startpunktes in einer Region of interest (ROI), von welchem ausgehend der Algorithmus starten soll (Seed-point oder Seed-ROI). Von dort aus

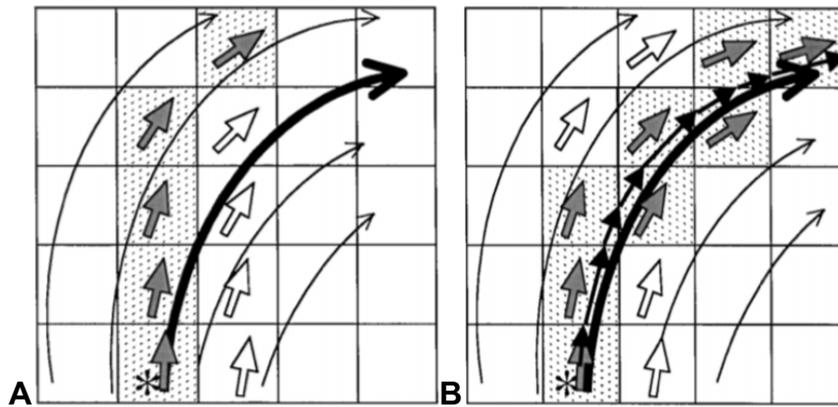
wird die Ausbreitung des Traktes entlang der geschätzten Faserorientierung von Voxel zu Voxel bis zu einem Punkt geschätzt, an dem gewisse Kriterien für einen Abbruch des Fasertrackings zutreffen. Diese können unverhältnismäßig starke Krümmungen der Fasertrakte oder eine unterschwellige FA sein (151, 152). Die Motivation für eine Grenzsetzung für die FA ist, den Traktographiealgorithmus vor einem Eintreten in Regionen grauer Substanz und solche mit schlecht definierter Faserorientierung zu hindern. Ziel bei der Beschränkung des Winkels ist letztlich, "unmögliche" Wendungen in der Faserorientierung auszuschließen und zu verhindern, dass die Traktrekonstruktion auf sich selbst zurückkehrt (153).

Die verschiedenen Ansätze der tensorbasierten deterministischen Traktographie unterscheiden sich weiterhin hinsichtlich der Art und Weise, in der der Algorithmus die Ausbreitung der Stromlinie berechnet.

Am intuitivsten lässt sich das Fasertracking durchführen, indem jedes Voxel mit dem benachbarten Voxel verbunden wird, auf welches die Hauptdiffusion zeigt. Bei diesem Ansatz weichen die Tracks jedoch oft von der tatsächlichen Faserorientierung ab, da die Wahl der Richtung auf nur acht Möglichkeiten beschränkt ist.

Durch Verwendung eines kontinuierlichen Tensorfeldes beim sogenannten FACT-Algorithmus (fiber assignment by continuous tracking) nach Mori, Crain et al. (154) kann diese Problematik umgangen werden. Der FACT-Algorithmus gilt als der bedeutendste deterministische Ansatz und findet im klinischen sowie im wissenschaftlich Bereich Anwendung (155).

Hierbei wird das Tracking vom Zentrum eines Voxels aus initiiert und verläuft zunächst entsprechend der Vektorrichtung. An dem Punkt, an dem die Spur das Voxel verlässt und in das nächste eintritt, wird die Richtung in die des Nachbarn abgeändert. Aufgrund des Vorhandenseins kontinuierlicher Trackingpunkte verbindet dieser Algorithmus nun die richtigen Voxel miteinander und der eigentliche Faserverlauf kann besser zugeordnet werden (Abbildung 3). Ein Nachteil des FACT-Algorithmus jedoch ist, dass er in stark gekrümmten Bereichen im Faserverlauf aufgrund der relativ langen Schrittweite zu Ungenauigkeiten führt (156, 157).



**Abbildung 4:** **Prinzip des Fasertrackings nach Mori, Crain et al. 1999 (154)**  
 Der eigentliche Faserverlauf ist durch gebogene Pfeile gekennzeichnet, die Hauptdiffusionsrichtung in jedem Voxel durch kurze Pfeile. Die aus dem Tracking resultierenden Trakte sind gepunktet hinterlegt. Im Vergleich zur diskreten Trackingmethode (A) rekonstruiert die kontinuierliche Methode des FACTs die wahre Faserverlaufsrichtung deutlich genauer.

Dieser einfache Ansatz kann modifiziert werden, um bei stärker gekrümmten Faserverläufen einen glatteren Pfad zu erzeugen. Die Hauptdiffusionsrichtung eines jeden Vektors kann so auch durch die Interpolation aus DTI-Daten errechnet werden, um die Richtung des nächsten Schrittes in der Traktographie festzulegen.

In diesem sogenannten Interpolationsansatz nach Conturo et al. (158) wird der Pfad mit einer kleineren, vordefinierten Schrittlänge propagiert und dessen Richtung aus dem entfernungsgemittelten Richtungsdurchschnitt der umliegenden Vektoren errechnet.

Die Wahl zwischen dem einfachen, kontinuierlichen Ansatz oder einer Interpolationstechnik hängt vom Grad der Krümmung des interessierenden Trakts in Bezug auf die Bildauflösung ab. Wenn die Auflösung gering ist und starke Krümmungen in der rekonstruierten Bahn offensichtlich sind, können Interpolationstechniken einen Genauigkeitsvorteil bieten (150). Allgemein wird durch Interpolationstechniken und kleine Schrittgrößen ein relativ akkurates Tracking möglich (156).

#### 2.5.3.2 Vor- und Nachteile DTI-basierter Traktographie

Wenngleich DTI bislang die einzige Möglichkeit bleibt, in vivo Informationen über die Verläufe von Fasertrakten der WM zu generieren, unterliegt die Methode wichtigen Einschränkungen.

Aktuell fehlt es an Validierungsmöglichkeiten, speziell in vivo (159), denn lediglich in vitro kann bisher die Anatomie der WM etwa mittels mikroskopischer Untersuchungen histologischer Schnitte nachvollzogen werden. Mittels geeigneter Präparationen kann der Traktverlauf erkannt und mitunter durch viele Schichten hindurch visuell verfolgt werden. Die bislang elaboriertesten Ergebnisse konnten mit dem Verfahren des Trakt-Tracings gewonnen werden, wobei chemische Stoffe wie radioaktiv veränderte Aminosäuren injiziert werden, axonal diffundieren und somit deren Destinationen histologisch bestätigen. Da diese invasiven Techniken in vivo nicht möglich sind, wurden sie hauptsächlich an post-mortem Präparaten von Apoplex-Patienten angewandt. Dieses Verfahren stellt den Goldstandard bei Konnektivitätsstudien dar (150). Lin, Tseng et al. (160) verglichen 2001 in einer Bildgebungsstudie manganbasiertes Track-Tracing mit durch DTI generierten Bildern und konnten dabei eine Abweichung von lediglich 10% erzielen. Dieses Ergebnis sei jedoch nur bei einer Signal-to-noise-ratio (SNR) ab 40 verlässlich, ist also von der Güte der Aufnahme abhängig. Unter Rauschen versteht man in der Physik allgemein eine Störgröße mit breitem, unspezifischem Frequenzspektrum (161), welche sich anhand der sogenannten Signal-to-noise-ratio (SNR) quantifizieren lässt und das Verhältnis von Signal zu Rauschartefakten angibt. Durch Bildrauschen können Unsicherheiten bei der Bestimmung der Hauptdiffusionsrichtung entstehen (162, 163).

Eine weitere Limitation der Traktographie stellt die beschränkte räumliche Auflösung dar und ist gleichzeitig einer der Gründe, warum nicht einzelne Verläufe von Axonen auf zellulärer Ebene verfolgt werden können und die Topologie der WM sich durch Traktographie lediglich auf einem makroskopischen Niveau darstellen lässt. Die WM bildenden Axone nehmen einen Durchmesser in der Größenordnung von unter 10  $\mu\text{m}$  ein, wohingegen die Größe eines Voxels bei minimal 1-5 mm liegt. Dadurch kann ein Voxel durchaus zehntausende Axone mit verschiedenen Verlaufsrichtungen beinhalten, was für die Genauigkeit der Traktographie problematisch ist. Glücklicherweise sind reale Verbindungen jedoch häufig in großen Verbänden von Hunderttausenden Axonen gemeinsam organisiert.

Weiterhin stellen bestimmte Situationen eine Problematik für die Traktographie dar. Dies sind beispielsweise Orte in der WM, an welchen Fasertrakte sich kreuzen, berühren, sich teilen oder auffächern, bevor sie zu ihren Zielstrukturen in der GM ziehen (164). Teilvolumeneffekte, bei denen zwei Arten von Gewebe in einem Voxel vorhanden sind, können einen Tensor erzeugen, der keines der beiden Gewebe gut repräsentiert (165). Prinzipiell nimmt die Reliabilität der Trajektorie durch Bereiche

mit geringer FA ab, was in Fasertraktkreuzungen, in CSF-gefüllten Bereichen und grauer Substanz der Fall ist (153). Bislang wurden einige neue Diffusionsbildgebungsverfahren wie QBI (q Ball Imaging) (166, 167); HARDI (High Angular Diffusion Imaging) (168, 169); CHARMED (Combined Hindered and Restricted Diffusion) (170) und DSI (Diffusion Spectrum Imaging) (171) entwickelt. Diese vielversprechenden Methoden können möglicherweise auch die sich überschneidenden Bereiche der weißen Substanz genauer auflösen (148, 172). Auch schlugen Westin, Knutsson et al. 2016 das sogenannte Q-Space trajectory Imaging (QTI) vor, mit dem sich Faserverläufe sogar auf mikroskopischer Ebene im Submillimeterbereich darstellen lassen. Dies kann nicht nur wie bislang in WM, sondern auch in GM Aufschlüsse über Konnektivität geben (167).

Weiterhin sind die Schätzungen der Eigenvektorausrichtungen und somit die Richtungen der lokalen Fasertrake sehr sensitiv gegenüber Rauschen, physiologischen Fluktuationen und Bildartefakten. Rauschen lässt sich bei der Bildacquisition durch kürzere Aufnahmezeiten, durch Scanner mit höherer Auflösung oder Mittelung mehrerer Scans reduzieren (173).

Eine andere Limitation stellt ein deutlicher Effekt in der Distanz zwischen dem Seed-ROI und einem Voxel auf die Ergebnisse dar. Dies liegt begründet in der Tatsache, dass Voxel, die sich in der Nähe des Seed-ROI befinden, vom Algorithmus aufgrund von Fehlerakkumulation bei jedem Schritt eher erreicht werden als solche, die sich weiter entfernt befinden. Daher ist es wahrscheinlicher, kurze, anatomisch unplausible Tracks zu finden als längere, aber anatomisch relevante Verbindungen.

#### 2.5.4 Graphentheorie

Die Graphentheorie fand ihren Ursprung in der Physik des achtzehnten Jahrhunderts, und trägt bis heute zunehmend zum Verständnis der Hirnfunktionen bei (174). Sie findet als Teilgebiet der Mathematik in diversen Forschungsbereichen Anwendung (175). Im Bereich des Neuroimaging kann sie als Erweiterung der Traktographie zur Charakterisierung des strukturellen sowie funktionellen Netzwerkes des Hirnes angewandt werden (176, 177). Hierbei bezeichnet ein Graph vereinfachend ausgedrückt eine Menge von Knoten zusammen mit einer Menge von Verbindungen dazwischen, den Kanten.

Als Knoten können beliebige Stellen im Gehirn gesetzt werden, die Kanten eines Graphen können dabei ungerichtet oder gerichtet, gewichtet oder ungewichtet sein.

In gerichteten Graphen sind Verbindungen von einem Knoten zu einem anderen nur in eine Richtung gegeben, in ungerichteten Graphen kann eine bidirektionale Verbindung zwischen Knoten angezeigt werden. In einem ungewichteten Graphen sind Kanten zwischen zwei Knoten entweder vorhanden oder nicht, dementsprechend können in einem gewichteten Diagramm den Kanten numerische Werte zugewiesen werden, um die Stärke der Verbindung zwischen Knotenpaaren (Kantengewicht) anzuzeigen (178). Um das Kantengewicht zu errechnen, können die Anzahl der rekonstruierten Fasertrakte aus der deterministischen Traktographie oder den aus DTI-Daten generierten mikrostrukturellen Eigenschaften der WM, ausgedrückt in FA- oder MD-Werten, verwendet werden (179).

Alternativ lassen sich auch Daten aus fMRI-Bildgebung anwenden, es lässt sich also neben der strukturellen auch die funktionelle Konnektivität abbilden (180, 181).

In dieser Studie wurden Knoten als spezielle, vordefinierte ROIs innerhalb der GM festgelegt und die Kanten durch deterministische Traktographie errechnet.

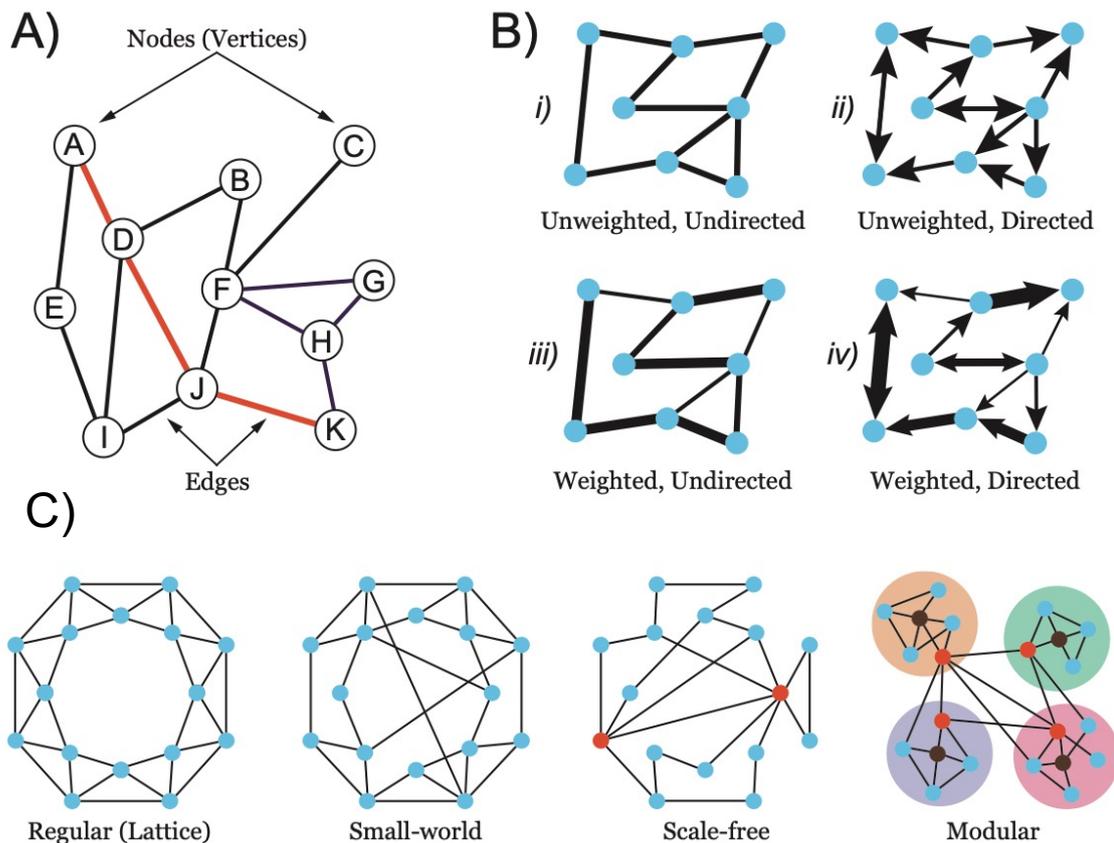
Nach Erstellung des Graphen können mit einer Vielzahl von Maßen unter anderem die Eigenschaften des Netzwerkes als Ganzes (globale Metriken) oder einzelner Knoten innerhalb des Netzwerks (lokale oder nodale Metriken) quantifiziert werden.

#### 2.5.5 Small-Worldness

Es hat sich gezeigt, dass das Netzwerk des menschlichen Hirnes eine sogenannte „kleine Welt“ (Small-world) Organisationsstruktur aufweist (176, 181-183), welche eine in den Natur- sowie Sozialwissenschaften weit verbreitetes Phänomen von Netzwerken ist (184, 185). Die Verbindungstopologie solcher Netzwerke ist dabei weder völlig regelmäßig noch völlig zufällig (186). Netzwerke, die eine Small-Worldness aufweisen, sind wie folgt definiert: Ihre mittlere Streckenlänge ist kleiner als die solche eines regulären Gitters und das lokale Clustering ist größer als in einem Zufallsgraphen (186).

So bilden sich in bestimmten Hirnbereichen sogenannte Cluster, kleine Gebiete mit dichter internodulärer Konnektivität. Diese Cluster sind wiederum durch sogenannte Netzwerk-Hubs miteinander verbunden, durch welche kürzere Wege für einen effizienten Informationstransfer zwischen allen Regionen des Netzwerks entstehen. Eine solche Netzwerkorganisation scheint relativ robust gegenüber der zufälligen Elimination von Knoten zu sein (187), was einen Resilienzmechanismus gegenüber durch pathologische Neurodegeneration oder Altern verursachte Störungen im Netzwerk der WM darstellen könnte. Das Vorhandensein dieser Organisationsstruktur in

Gehirnnetzwerken scheint die Anforderung widerzuspiegeln, Informationen verschiedener Funktionsmodalitäten schnell zu integrieren und gleichzeitig das axonale Volumen und den damit einhergehenden Energieaufwand im Zusammenhang mit weiträumigen axonalen Verbindungen zu minimieren (176).



**Abbildung 5: Netzwerkdarstellungen in der Graphentheorie nach Mears et al. (178)**

A: Beispielnetzwerk mit Knoten (Nodes) als Kreise mit Ziffern und Kanten (Edges) als schwarze, blaue oder rote Striche

B: Beispiele aus verschiedenen gewichteten (weighted), ungewichteten (unweighted) und gerichteten (directed) und ungerichteten (undirected) Netzwerken. Zu i) und iii): Die Breite der Linien repräsentiert das Kantengewicht. Zu ii) und iv): Die Pfeilspitze repräsentiert die Richtung des kausalen Einflusses vom einen auf einen anderen Knoten

C: Allgemeine Netzwerkarchitekturen: in einem regulären Netzwerk (oder Gitter, englisch: Lattice) ist jeder Knoten nur mit seinen 4 nächsten Nachbarn verbunden, das small-world Netzwerk

wurde durch Neuverbindung von 3 Punkten des regulären Netzwerkes erzeugt. Im Scale-free Netzwerk haben die Knoten generell eher einen niedrigen Konnektivitätsgrad, allerdings stellen die roten Knoten 2 hochvernetzte „Hubs“ dar. Das modulare Netzwerk besteht aus vier hochgradig verbundenen Modulen oder „Gemeinschaften“ (innerhalb der farbigen Kreise) mit wenigen Verbindungen zwischen den Modulen. Provinzielle Knotenpunkte (Knoten mit hoher intramodularer Konnektivität) sind in Braun dargestellt. Konnektor-Hubs (Knoten mit hoher intermodularer Konnektivität) sind rot markiert.

### 2.5.6 Netzwerkmaße

In dieser Studie sollen die Eigenschaften des Netzwerkes der zerebralen WM in ihrer Vorhersagekraft auf ein positives Trainingsoutcome und dessen Transfer untersucht werden. Dafür wurden globale Eigenschaften des Netzwerkes der WM in Form von Netzwerkmaßen durch DTI, Traktographie und Graphentheorie ausgewertet. In der Graphentheorie lassen sich Merkmale in einer Vielzahl von Netzwerkparametern ausdrücken und noch ist offen, welche Parameter am aussagekräftigsten sind. Die Parameter werden als lokale Metriken für jeden Knoten beziehungsweise für jedes Knotenpaar berechnet und können dann als globale Metriken über den gesamten Graphen gemittelt werden (178). Im Rahmen dieser Arbeit wurden der Clustering Koeffizient ( $C$ ), die mittlere Streckenlänge ( $L$ ) und die Globale Effizienz ( $E_{global}$ ) analysiert. Ein anderes Netzwerkmaß, die Modularität (siehe auch 2.5.5), wurde in einer Analyse bereits erfolgreich zur Vorhersage eines positiven Trainingsoutcomes verwendet (188), allerdings wurden hier funktionelle Netze analysiert. Weiterhin existieren Netzwerkmaße wie die Small-Worldness (176, 189) oder wie die beispielsweise erst kürzlich eingeführte Small-World-Propensity (SWP) (190).

Die Beurteilung der gesamten WM mithilfe der Graphentheorie hat gegenüber ROI-basierten, voxelweisen und morphometrischen Vorgehensweisen einige Vorteile. Es lassen sich durch die Errechnung der Netzwerkmaße aus der DTI-Bildgebung und anschließender Traktographie Zusatzinformationen über das Netzwerk und seine Eigenschaften generieren. Insbesondere aus den Daten über die mikrostrukturelle Gewebezusammensetzung (durch FA oder MD), die Faserdicke, Volumen sowie die Topologie (Faserorientierung, Diffusivität, Verbindungen mit GM) lassen sich durch die Errechnung von Netzwerkmaßen zusätzliche relationale Informationen gewinnen. Dabei quantifizieren sie im Netzwerk enthaltene Aspekte über Konnektivität und Segregation, welche sich nun einfacher vergleichen und interpretieren lassen.

Die drei hier verwendeten Netzwerkmarker modellieren die Effizienz der lokalen und globalen Informationsprozessierung und -distribution und wurden bereits mit Eigenschaften wie Intelligenz, Alter, und Geschlecht in Verbindung gebracht (8, 121, 191, 192). In einer DTI-Studie von He, Chen et al. zeigte sich bei an AD Erkrankten gegenüber gesunden Kontrollen eine abnorme Small-World-Architektur im strukturellen kortikalen Netzwerk im Sinne erhöhter mittlerer Streckenlängen und erhöhtem Clustering Koeffizient (187). Lo, Wang et al. konnten in einer ähnlichen Untersuchung von an AD Erkrankten neben erhöhten mittleren Streckenlängen eine erniedrigte globale Effizienz nachweisen (193). Außerdem konnten Fischer, Wolf et al. Beeinträchtigungen der Netzwerkmaße bereits in einem Stadium präklinischer AD nachweisen (192), dies war nicht durch globale Maße für die Integrität der WM wie FA oder MD erklärbar. Es lässt sich also annehmen, dass dem Eintreten klinischer Symptome einer AD Veränderungen der Netzwerkmaße zeitlich vorausgehen.

Zur Berechnung der Netzwerkparameter siehe 3.4.6.

#### *2.5.6.1 Clustering Koeffizient*

Der Clustering Koeffizient quantifiziert die Anzahl der Verbindungen, die zwischen den direkten Nachbarn eines Knotens bestehen, im Verhältnis zu der maximalen Anzahl der möglichen Verbindungen. Der Clustering Koeffizient ist demnach niedrig, wenn die Knoten untereinander isoliert sind oder durch wenige Verbindungen verbunden sind. Der Clustering-Koeffizient eines Netzwerks ist der Mittelwert des Clustering Koeffizienten aller Knoten, der das Ausmaß der lokalen Vernetzung oder "Gruppenbildung" über das gesamte Netzwerk hinweg angibt (186). Reguläre Netzwerke oder „Gitter“ (siehe Abbildung 5) haben eine niedrige durchschnittliche Clusterbildung, während Small-World Netzwerke eine hohe Clusterbildung aufweisen. Ein hohes Maß an Clustering in einem Netzwerk bietet Widerstandsfähigkeit gegen zufällige Elimination, da ein Cluster auch nach dem Verlust einiger weniger Knoten oder Verbindungen hochgradig verbunden bleiben kann (178).

#### *2.5.6.2 Mittlere kürzeste Wege*

Die mittleren kürzesten Wege sind definiert als die durchschnittliche Länge der kürzesten Wegen für alle möglichen Paare von Netzwerkknoten. Sie ist ein Maß für die Effizienz von Informationsverkehr in einem Netzwerk. Diese ist hoch bei kurzen mitt-

leren Wegen und damit verbundenem relativ geringen Aufwand durch wenig langstreckige Verbindungen (194). Bei gewichteten Netzwerken kann die Länge jeder gewichteten Kante durch Berechnung des Kehrwerts der Kantengewichtung angegeben werden. Die gewichteten mittleren kürzesten Wege sind hier definiert als die Länge des Pfades zwischen zwei Knoten mit der kürzesten Länge (193, 195). Kurze mittlere Wege im Netzwerk des Gehirnes gewährleisten eine effektive Integrität und einen schnellen Transfer von Informationen zwischen distribuierten Zentren, was eine Grundlage für kognitive Prozesse bilden könnte (196). Vergleichbar ist diese Hypothese mit dem Ergebnis von Yeo, Ryman et al., dass vergleichsweise lange mittlere kürzeste Wege mit niedrigerem kognitivem Vermögen korreliert werden konnten (197).

#### 2.5.6.3 Globale Effizienz

Die globale Effizienz, in der Literatur auch „*average efficiency*“ (durchschnittliche Effizienz) genannt, eines Netzwerks wird durch den Kehrwert der kürzesten Wege zwischen allen möglichen Knotenpaaren innerhalb des Netzwerks definiert. Dieses Maß spiegelt wider, wie effizient Informationen über das Netzwerk ausgetauscht werden können, wenn man ein paralleles System in Betracht zieht, bei dem jeder Knoten Informationen gleichzeitig über das Netzwerk sendet. Small-World-Netzwerke zeigen eine hohe globale Effizienz (194), in gewichteten sowie in ungewichteten Netzwerken. Über die Dynamik der globalen Effizienz über den Alterungsprozess des Menschen hinweg sind sich Autoren uneinig. Nach Achard, Bullmore et al. (198) sinkt die globale Effizienz mit zunehmendem Alter, während Cao et al. (199) und Geerlings et al. (200) von keiner signifikanten Änderung der globalen Effizienz über die Zeit berichten. Über eine Assoziation von globaler Effizienz des strukturellen Netzwerkes der WM mit Intelligenz wurde bereits berichtet (8, 121). Dies legt die Hypothese nahe, dass über diesen Zusammenhang Netzwerkmaße wie die globale Effizienz einen neuropsychologischen Prädiktor für positiven Transfer darstellen können.

### 3 Material und Methoden

Die Daten, welche die Grundlage für diese Arbeit bilden, wurden der Normal Aging Studie entnommen, welche in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurde.

#### 3.1 Probandenkollektiv

43 kognitiv gesunde, ältere Personen zwischen 60 und 85 Jahren konnten für die Teilnahme an der Normal Aging Studie durch Zeitungsanzeigen und Aushänge in öffentlichen Gebäuden rekrutiert werden. Die Studie wurde vor Beginn vom Ethikkomitee der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt, alle Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung. Alle Teilnehmer lebten bis dato selbstständig und durchliefen ein vorhergehendes psychiatrisches Screeninginterview (DIA-SSQ) (201) in Kombination mit einer International Diagnosis Checklist (IDCL) (202) Demnach wurden Probanden exkludiert, die vor Beginn der Studie an einer psychiatrischen, neurologischen oder kognitiv beeinträchtigenden Erkrankungen wie dementiellen Syndromen litten oder gelitten hatten oder Medikationen einnahmen, welche die kognitive Leistung beeinflussen können. Probanden konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen ihre Einverständniserklärung zurückziehen und die Teilnahme an der Studie beenden.

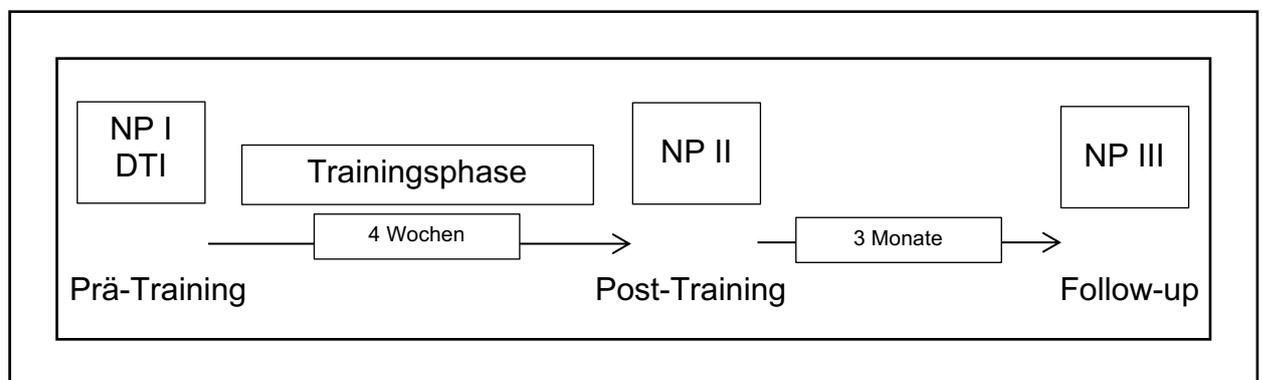
Weitere Ausschlusskriterien waren:

- Fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Kontraindikationen für MRT-Aufnahmen wie Herzschrittmacher, Tättoowierungen, Metall-Implantate
- Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte (Alkohol, illegale Drogen etc.)

Darüber hinaus wurden 25 gesunde Probanden im Alter von 60 bis 76 Jahren (10 davon männlich) für die Kontrollgruppe rekrutiert, welche ausschließlich die wiederholten neuropsychologischen Testungen durchliefen, ohne an Trainings teilzunehmen oder weitergehend untersucht zu werden. Hierdurch sollte der Retest-Effekt der neuropsychologischen Untersuchungen kontrolliert werden. Zu der Trainings- und der Kontrollgruppe wurden die Probanden zufällig randomisiert.

### 3.2 Studiendesign und Prozedere

Bei der Normal Aging Studie handelt es sich um eine longitudinale, multimodale Bildungsstudie, welche in parallelen Gruppen durchgeführt wurde. Die experimentelle Phase kann in vier Phasen untergliedert werden (siehe Abbildung unten): In Phase 1 (Prä-Trainingsphase) durchliefen die Probanden eine Testung, welche den Ausgangswert ihrer neuropsychologischen Fähigkeiten festhalten sollte. Unmittelbar vor Anfang der Trainingsphase wurden im Magnetresonanztomographen DTI-Aufnahmen jedes Probanden angefertigt. Folgend, in Phase 2 (Kognitive Trainingsphase) absolvierten die Probanden in einem speziellen Labor der Universitätsmedizin Mainz ein computerbasiertes kognitives Training. Die Teilnehmer erhielten in Kleingruppen von bis zu vier Personen 11 Trainingseinheiten im Zeitraum von 4 Wochen. Eine Trainingssession dauerte etwa eine Stunde und wurde von einem wissenschaftlichen Mitarbeiter betreut und angeleitet. In Phase 3 (Post-Trainingsphase) unmittelbar anschließend wurde eine weitere neuropsychologische Untersuchung durchgeführt, um die unmittelbaren Transfereffekte festzuhalten. Um dann die dauerhaften Transfereffekte zu registrieren, wurde nach 3 Monaten in Phase 4 (Follow-up) eine letzte neuropsychologische Testung absolviert.



**Abbildung 6: Studiendesign.** NP: neuropsychologische Testung

### 3.3 Neuropsychologische Materialien

#### 3.3.1 Trainingsaufgabe

Im Training wurde mit Hilfe des standardisierten Computerprogramms Cogpack (203) das Logische Denken trainiert. In deutschsprachigen Ländern ist dies ein breit angewandtes und etabliertes Messinstrument (204). Den Probanden wurden in wiederholten Durchgängen jeweils 24 Verkehrsschilder präsentiert, zu denen diese dann ver-

schiedene Aufgabenstellungen bearbeiten mussten (z.B. „markieren Sie alle Verkehrsschilder, die rund UND rot ODER eckig UND gelb sind“). In jeder Trainingssession wurden 20 Durchgänge durchlaufen. Die Leistung wurde durch korrekte Antworten und die Antwortzeit ermittelt.

### 3.3.2 Transferaufgabe

In den neuropsychologischen Assessments wurde ein Untertest eines deutschen Intelligenztests (LPS 4) (205) verwendet, welcher die Fähigkeit des nonverbalen Schlussfolgerns misst. Dies stellt einen Teilbereich der fluiden Intelligenz dar. Der Test bestand aus einer Liste aus sich abwechselnder Reihen von Buchstaben und Zahlen, die nach einer logischen Regel angeordnet waren. In jeder dieser Reihen gab es eine Ziffer oder einen Buchstaben, der dieser logischen Regel widersprach. Die Probanden wurden dazu angehalten, diesen zu identifizieren. In Phase 1 und 3 wurden jeweils zwei unterschiedliche Ausführungen des Tests verwendet. Da nur zwei Versionen des LPS 4 zu Verfügung standen, wurde in Phase 4 die erste Version wiederverwendet. Jede Untersuchung dauerte 8 Minuten und die Leistung wurde anhand der Anzahl richtiger Antworten ermittelt.

### 3.3.3 Allgemeine Intelligenz

Um die allgemeine Intelligenz der Probanden festzustellen, wurden vier Untertests aus dem Hamburger Wechsler Intelligenz Tests - Revidiert (HAWIE-R) (206) angewendet: Gemeinsamkeiten, Rechnerisches Denken, Bilder vervollständigen und Zahlen-Symbol-Test. Es handelt sich hierbei um die deutsche Version des Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R) (207) und gilt als ausreichend umfangreich, um ein verlässliches Bild vom Ausmaß des Intelligenzquotienten zu skizzieren (208).

### 3.3.4 Datenanalyse: Kurz- und Langzeit-Transfer

Es hat sich bereits gezeigt, dass sich die alleinige Analyse von Kurzzeit-Transfer als unpräzise erweist, da Artefakte wie erhöhte Motivation oder Gewöhnung an die Testsituation eine Rolle spielen könnten und es sich somit nicht um eine echte Transferleistung handeln würde. Um solche Störfaktoren zu reduzieren, wurde im Rahmen

dieser Arbeit speziell die Prädizierbarkeit von Langzeittransfer (LT) untersucht. LT wurde wie folgt operationalisiert beziehungsweise quantifiziert:

Da der Transfer von stattgefundenen Trainingszuwächsen in andere Domänen der Kognition interessierte, wurden in der Datenanalyse zuerst Probanden ausgeschlossen, die keinen Zuwachs in den neuropsychologischen Trainings aufwiesen (Wert Training<sub>11</sub> – Wert Training<sub>1</sub> < 0). Dies traf bei zwei Probanden zu. Anschließend wurde der Shortterm-Transfer geprüft, welcher als Differenz der Ergebnisse der ersten und der zweiten Durchführung der Transferaufgabe berechnet wurde. Allerdings wurde hier zusätzlich ein Re-Testeffekt von -0,4 mit einkalkuliert (Wert NP<sub>II</sub> – Wert NP<sub>I</sub> - 0,4 > 0). Dieser wurde über die Performancezuwächse der Kontrollgruppe generiert. Die Anzahl der Probanden, welche Trainingszuwächse sowie Shortterm-Transfer zeigten, betrug 29. Positiver LT wurde als ein erfolgter Zuwachs im Training und positiven Transfer dessen (Wert NP<sub>II</sub> – Wert NP<sub>I</sub> > 0) definiert, welcher über den gesamten Zeitraum der Follow-Up-Periode bis zur dritten neuropsychologischen Testung stabil blieb (Wert NP<sub>III</sub> – Wert NP<sub>II</sub> >= 0). Aus diesen Berechnungen resultierte ein kontinuierliches Maß des stabilen Transfers. Diese Kriterien trafen bei 22 der ursprünglich 43 Probanden zu. Die folgenden Analysen bezogen sich auf diese Gruppe.

### 3.4 Magnetresonanztomographie

#### 3.4.1 Datenakquisition

Alle in dieser Studie verwendeten bildgebenden Daten wurden auf einem Siemens 3T Tim Trio MR-Tomographen erhoben. Neben der Erstellung von T1 und T2 gewichteten Routineaufnahmen wurden fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) und Time-of-Flight (TOF) Sequenzen gefahren. Die diffusionsgewichteten Aufnahmen wurden single-shot, spin-echo, echoplanar basiert und entlang von 30 nicht co-linearen Gradienten mit den folgenden Parametern aufgenommen: Matrix: 128 x 128, Schichtdicke 3 mm, Voxelgröße 1,5 x 1,5 x 3 mm, TR/TE 7100/102 ms.

Für die FLAIR-Aufnahmen galt: Matrix 256 x 256, Schichtdicke 3 mm, TR/TE 9000/79 ms. Die Ausrichtung erfolgte auf den transversalen Schichten anhand der AC/PC-Achse.

### 3.4.2 Datenprozessierung

Zur Auswertung der diffusionsgewichteten Aufnahmen und Weiterverarbeitung im Rahmen der Traktographie wurde ein standardisiertes Prozedere unter Zuhilfenahme einzelner Tools durchgeführt. Mittels einer von Herrn Dr. Florian Fischer, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Universitätsmedizin Mainz, dafür erstellten Programmoberfläche ließ sich die Bearbeitung in einzelne Schritte aufgliedern:

#### 3.4.2.1 Präprozessierung

Die Aufnahmen wurden mittels FSL 5.0 für Probandenbewegungen und Wirbelströme korrigiert (209). Nicht zum Gehirn gehörige Voxel wurden mittels eines FSL-BET (Brain Extraction Tool) entfernt (210). Mit Hilfe von CAMINO v2 wurde für jeden Voxel anhand der Messdaten ein einzelner Diffusionstensor geschätzt (211). CAMINO ist ein Softwarepaket zur Analyse von zerebralen Nervenfaserverbindungen, welches zur Konnektivitäts- und Integritätsanalyse verwendet werden kann. Nachfolgend wurden Karten der Fraktionellen Anisotropie (FA) anhand der Eigenwerte der Diffusionstensoren für die nachfolgende Traktographie berechnet (137, 163, 168, 212). Weiterhin wurden für die Traktographie in Voxeln, welche nach sphärisch-harmonischer Faserkreuzungsdetektion wahrscheinlich kreuzende Fasern enthalten, zwei diese repräsentierende Diffusionstensoren anhand der Messdaten geschätzt (168).

#### 3.4.2.2 Definition der Netzwerkknoten

Die Knotenpunkte des strukturellen Hirnnetzwerkes wurden als die 111 kortikalen und subkortikalen anatomischen Hirnregionen in Form von ROIs auf Basis des Harvard-Oxford probabilistischen Hirnatlas aus FSL 5.0 definiert (213, 214). Um ein Überlappen zwischen Hirnarealen zu verhindern, wurde für jedes Areal die Mindestwahrscheinlichkeit der Regionszugehörigkeit auf 35% gesetzt. Die verbliebenen Voxel wurden darauffolgend eindeutig der Region zugeordnet, für die sie die größte Zugehörigkeitswahrscheinlichkeit hatten (215). Um die Aufnahmen als DTI Modalität zu segmentieren, wurden die DTI-Bilder zuerst mittels FSL-FLIRT mit den jeweiligen T1-MRT-Bildern koregistriert (216, 217). Die T1-Bilder wurden dann mittels der DARTEL Pipeline (218) in SPM8 (219) räumlich normalisiert durch Transformation in den MNI-Raum (Montreal National Institute) (220). Die beschnittenen und binärisierten ROIs aus dem Atlas wurden so unter Nutzung inverser Transformation und Koregistrierung

durch DARTEL in den nativen Raum der DTI-Aufnahme eines jeden Probanden überführt, wo sie nun als Netzwerkknoten der Rekonstruktion des strukturellen Netzwerkes dienen.

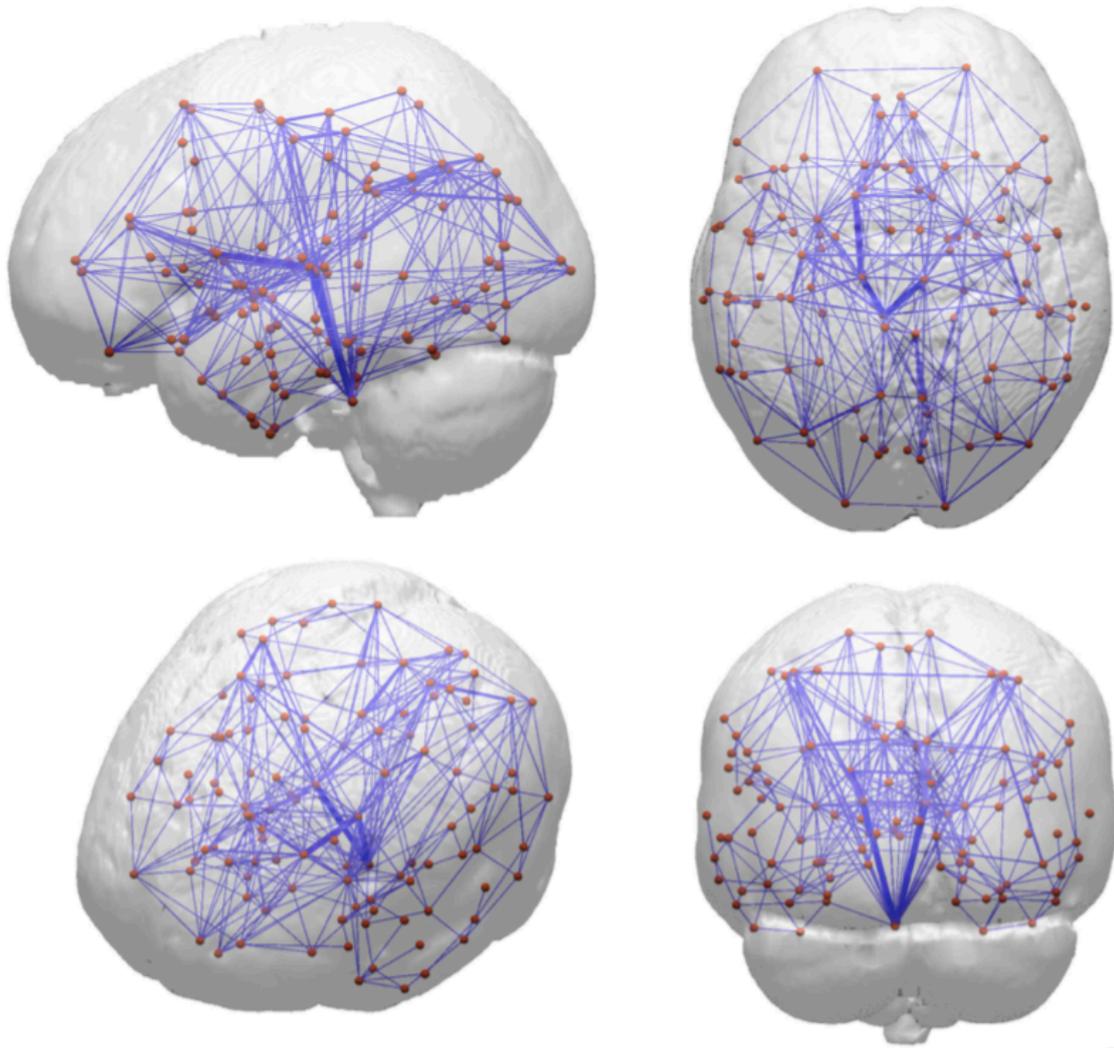
### 3.4.2.3 Rekonstruktion der Netzwerkkanten

Um diesen Schritt durchzuführen, wurde bei jedem Probanden eine Traktographie des gesamten Hirnes durchgeführt. Dabei wurde ein deterministischer Traktographiealgorithmus mit einer festgelegten Schrittgröße, wie in CAMINO implementiert, angewendet. Dieser Algorithmus wurde bereits erfolgreich für die Rekonstruktion bilateraler Cingulumbündeln bei Morbus Alzheimer etabliert (221). Alle Voxel mit einer FA  $\geq 0,2$  wurden als Startpunkte für die Faserrekonstruktion genutzt. Die Grenze für FA wurde auf 0,2 festgelegt, diejenige für Krümmung auf  $60^\circ$ . Kreuzende Fasern wurden in diesem Traktographiealgorithmus berücksichtigt, indem Voxel mit wahrscheinlichen Faserkreuzungen durch zwei Diffusionstensoren einkalkuliert wurden. Nachträglich wurde für jedes Knotenpaar, beziehungsweise segmentierte Regionen aus dem Atlas die zugehörige Verbindung aus dem Gesamt-Traktogramm extrahiert. Die Anzahl der Faserverbindungen, welche zwei Knoten verbinden, wurde als jeweiliges Kantengewicht genommen (8, 180). Die resultierenden, ungerichteten, gewichteten Graphen von jedem der 22 Probanden mit LT wurden als  $111 \times 111$  Adjazenzmatrix  $W^{(i)}$  repräsentiert. Ihre Einträge  $W_{pq}^{(i)}$  beinhalten das Kantengewicht zwischen zwei Knoten  $p$  und  $q$  im Hirngraphen von Probanden  $i$ , wo jeweils  $i = 1 \dots n, n = 43$  und  $pq = 1 \dots 111$  ist. Da die Hirngraphen ungerichtet sind, sind die 22 Adjazenzmatrizen  $W^{(i)}$  symmetrisch, das heißt  $W_{pq}^{(i)} = W_{qp}^{(i)}$ . Verbindungen von einem Knoten mit sich selbst wurden mit  $W_{pq}^{(i)} = 0$  genullt, wo  $p = q$ . Zusätzlich wurden nachfolgende Analysen für binärisierte Netzwerke wiederholt, die durch Setzen aller Verbindungsgewichte  $\neq 0$  auf 1 berechnet wurden. In Abbildung 7 wird ein Netzwerk exemplarisch graphisch dargestellt. Obwohl die Traktographie bereits vielfach für die Rekonstruktion von Fasertrakten weißer Substanz mit akzeptabler Präzision angewandt werden konnte (222, 223), ist eine gewisse Fehlerrate für die Rekonstruktion von Faserverbindung zwischen zwei Gehirnregionen gegeben. Deshalb wurde ein Schwellenwert von drei Fasern je  $W_{pq}^{(i)}$  in der Adjazenzmatrix eines jeden Subjektes festgelegt, wie es auch in anderen Studien mit durch deterministische Traktographie rekonstruierten Hirngraphen üblich ist (8, 193, 224).

#### 3.4.2.4 Statistische Korrektur

Darüber hinaus wurde auf die Graphen ein auf der Holm-Bonferroni-Methode basierender statistischer Korrekturalgorithmus nach Ivkovic et al. (225) angewendet. Für jede Verbindung führt der Algorithmus einen statistischen Test durch und prüft somit, ob der Erwartungswert der Verteilung von Verbindungsgewichten in der Stichprobe von null abweicht.

Für jede Verbindung versucht der Ausdünnungsalgorithmus, die Annahme, dass die Verteilung der Verbindungsgewichte über die Stichprobe einen erwarteten Wert von Null hat, zu widerlegen. Dies geschah durch einen z-Test der Varianz der Verbindungsgewichte der gesamten Stichprobe gegen eine Normalverteilung um null, deren Varianz aus allen verbleibenden  $n$  Matrixeinträgen  $\neq 0$  abgeleitet wurde. Wenn die Annahme, dass beide Verteilungen ähnlich sind, nicht verworfen werden konnte, wurde die Verbindung in der Matrix jedes Probanden korrigiert, indem die entsprechenden  $n$  Einträge  $W_{pq}^{(i)}$  auf null gesetzt werden. Nachdem alle Verbindungen getestet wurden, begann der Algorithmus von vorne. Er stoppte, wenn während eines Durchganges kein Eintrag einer Matrix mehr geändert wurde. Für jeden z-Test wurde der p-Wert auf 0,001 (225) festgesetzt. Es muss jedoch beachtet werden, dass in den resultierenden gewichteten und ungerichteten Hirngraphen Verbindungen unter verschiedenen Probanden abweichen können. Somit können einige Probanden an Stellen rekonstruierte Faserverbindungen haben, an denen andere wiederum keine haben.



**Abbildung 7: Strukturelles Netzwerk eines 73-jährigen, männlichen Probanden.**  
Netzwerkknoten sind als Kugeln gezeigt, korrespondierend zu Hirnregionen, welche nach Harvard-Oxford Hirnatlas definiert sind. Verbindungen, respektive Kanten, sind als blaue Linien abgebildet, wobei dickere Linien ein höheres Kantengewicht repräsentieren. Aus Fischer, Wolf et al. 2014 (121)

### 3.4.3 Berechnung der Netzwerkmaße

Die topologischen Eigenschaften des Hirnnetzwerkes können anhand von Maßen aus der Graphentheorie beschrieben und quantifiziert werden. In dieser Studie wurden der Clustering Koeffizient, die mittlere Streckenlänge und die Globale Effizienz dafür ausgewählt.

### 3.4.3.1 Clustering Koeffizient

Der Clustering Koeffizient misst die Tendenz eines Netzwerkes, lokale Cluster zu bilden und ist in Netzwerken höher, die viele solcher Cluster besitzen. Es gibt verschiedene Ansätze, um den Clustering Koeffizient in gewichteten Graphen zu berechnen (226). In dieser Studie wurde der Berechnungsansatz verfolgt, den Onnela et al. (227) vorschlugen. Er berücksichtigt den Grad des zentralen Knotens sowie alle Kantengewichtungen. Somit wurde der Clustering Koeffizient eines Knotens  $r$  berechnet mit:

$$C_{(r)} = \frac{1}{k_r(k_t-1)} \sum_{\substack{p,q \in N_{(r)} \\ p \neq q}} \sqrt[3]{\bar{w}_{pq} \bar{w}_{pr} \bar{w}_{rq}}$$

wo  $k_r$  der Grad des Knoten  $r$  ist,  $N_{(r)}$  die Teilmenge aller Knoten, die direkt mit  $r$  verbunden sind und  $\bar{w}_{pq}$  ist das Kantengewicht zwischen den Knoten  $p$  und  $q$  normalisiert durch Teilung durch das maximale Kantengewicht in der Konnektivitätsmatrix des jeweiligen Probanden (225). Für binärisierte Netzwerke wurde der Clustering Koeffizient folgendermaßen berechnet:

$$C_{(r)} = \frac{E_{(r)}}{\frac{1}{2} k_{(r)} (k_t - 1)}$$

wobei  $E_{(r)}$  der Satz aller Kanten mit einer Verbindung zu den Knoten in  $N_{(r)}$  ist. Der Clustering Koeffizient für das Hirn eines jeden Probanden wurde dann kalkuliert als:

$$C^{(i)} = \frac{1}{|N^{(i)}|} \sum_{r \in |N^{(i)}|} C_{(r)}^{(i)}$$

Wobei  $N^{(i)}$  der Satz aller Knoten des Netzwerkes von Subjekt  $i$  ist.

### 3.4.3.2 Mittlere kürzeste Wege

Dieses Maß quantifiziert die kürzeste Wegstrecke zwischen allen Knotenpaaren im Netzwerk. Höhere Kantengewichte und mehr Verbindungen verkürzen typischerweise die mittleren kürzesten Wege. Für die Kalkulation des kürzesten Weges zwischen jedem Knotenpaar wurde die mit jedem Knotenpaar assoziierte Distanz auf  $d_{pq} = 1/w_{pq}$  festgelegt (228). Die mittleren kürzesten Wege für jeden Probanden wurden somit berechnet durch:

$$L^{(i)} = \frac{1}{|N^{(i)}| \cdot (|N^{(i)}| - 1)} \sum_{\substack{p,q \in N^{(i)} \\ p \neq q}} d_{pq}^{(i)}$$

### 3.4.3.3 Globale Effizienz

Die globale Effizienz wird allgemein als das Maß für die Kapazität verstanden, Informationen effizient transferieren zu können (194). Dieser Marker erhöht sich bei einem Netzwerk mit höheren Kantengewichtungen und kürzeren Wegen. Daher wird die Globale Effizienz errechnet aus dem kürzesten Weg  $d_{pq}^{(i)}$  mit:

$$E_{global}^{(i)} = \frac{1}{|N^{(i)}| \cdot (|N^{(i)}| - 1)} \sum_{\substack{p,q \in N^{(i)} \\ p \neq q}} \frac{1}{d_{pq}^{(i)}}$$

## 3.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Daten in dieser Arbeit wurde „IBM SPSS Statistics 23“ (229) und „R“ A Version 3.4. mit der Erweiterung „Robustbase“ (230) verwendet. Als signifikant wurde ein  $\alpha$ -Fehlerniveau von  $< 0,05$  betrachtet.

Um den Zusammenhang zwischen Langzeittransfer (LT) und den drei Netzwerkmaßen Clustering Koeffizient  $C$ , Mittlere Streckenlänge  $L$  und der globalen Effizienz  $E_{global}$  zu untersuchen, wurde jeweils eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei wurde LT als die abhängige Variable gesetzt und das jeweilige Netzwerkmaß als unabhängige Variable. Weiterhin wurde das Alter der Probanden als Kovariate in die Regressionsmodelle mit aufgenommen. Um den Einfluss möglicher weiterer Kovariaten zu untersuchen, wurden alle drei Modelle jeweils mit Ausbildungsjahren und Geschlecht als weiterer Kovariate erneut geschätzt. Um zu überprüfen, ob sich durch Hinzunahme der Kovariate eine Verbesserung der Modelle ergab, wurde das AIC (Akaike Informationskriterium) verwendet (231). Dieses gibt eine Auskunft über die relative Anpassungsgüte verschiedener Regressionsmodelle, wobei kleinere Werte einen besseren Fit anzeigen. Bei jedem Prüfschritt, ob eine erklärende Variable in das Modell aufgenommen oder wieder entfernt werden soll, wurde geprüft, ob das AIC kleiner wird.

Um sicherzustellen, dass die Ergebnisse nicht anhand von Ausreißern zustande gekommen sind, wurden die Modelle erneut mittels robuster Regression geschätzt und mit den parametrischen Schätzungen verglichen. Die robuste Regression hat eine Normalverteilung der Residuen nicht zur Voraussetzung und kommt deshalb hier zur Anwendung. Um der geringen Stichprobengröße Rechnung zu tragen, wurde dabei ein „Design adaptive scale estimator“ für kleine Stichprobengrößen verwendet (232). Der Einfluss von multiplem Testen wurde anhand einer Bonferroni-Korrektur des p-Wertes kontrolliert. Hierbei wurde der angenommene p-Wert von  $< 0,05$  adjustiert durch eine Division durch die Anzahl an durchgeführten Tests, also 3.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Stichprobencharakterisierung

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	43	60	85	70,02	7,75
Intelligenzquotient nach HAWIE-R	43	100	187	138,27	15,62
Ausbildungsjahre	43	9	18	12,28	3,59
Clustering Koeffizient*	43	0,55	0,79	0,69	0,04
Globale Effizienz*	43	0,70	1,01	0,93	0,06
Kürzeste Wege	43	1854,82	3674,33	2444,53	336,26
Trainingszuwachs	43	-1,12	4,57	1,19	1,02
Shorttermtransfer	43	-4,40	7,60	2,20	3,02
Langzeittransfer	43	-6,00	7,00	1,81	2,93

**Tabelle 1:** Charakteristika aller Studienteilnehmer

\*: Werte x 1000

<b>Gesamt</b>	N = 43
<b>Trainingszuwachs</b>	N = 41
<b>Shorttermtransfer</b>	N = 29
<b>Langzeittransfer</b>	N = 22

**Tabelle 2:** Teilnehmeranzahlen mit jeweiliger Leistung

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	22	60	83	69,95	7,69
Intelligenzquotient nach HAWIE-R	22	100	150	137,48	14,61
Ausbildungsjahre	22	9	18	12,45	3,66
Clustering Koeffizient*	22	0,63	0,79	0,69	0,04
Globale Effizienz*	22	0,79	1,01	0,92	0,05
Kürzeste Wege	22	1854,82	3035,32	2453,47	322,32
Trainingszuwachs	22	0,23	4,57	1,46	1,00
Shorttermtransfer	22	0,60	7,60	4,19	1,71
Langzeittransfer	22	1,00	7,00	3,91	1,87

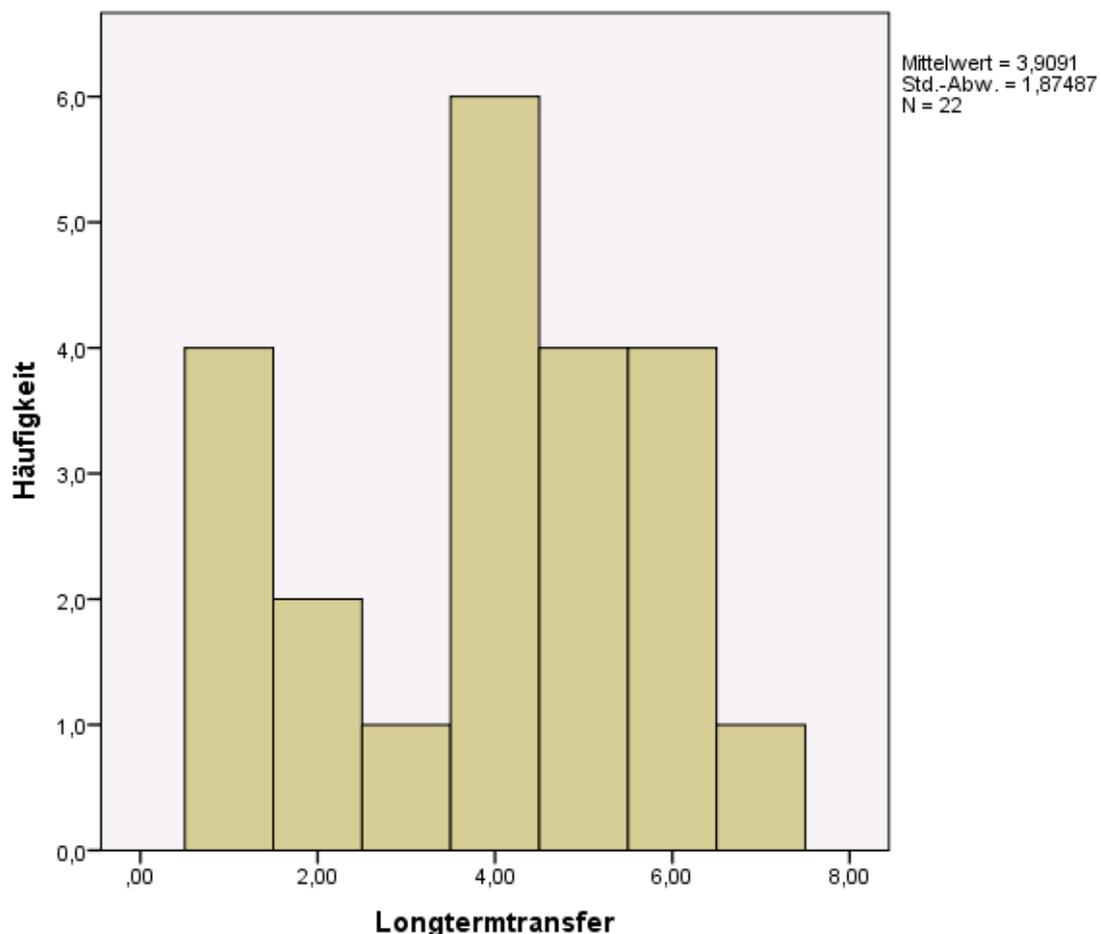
**Tabelle 3:** Charakteristika der Studienteilnehmer mit LT (Definition siehe 3.3.4.);

\*: Werte x 1000

## 4.2 Deskriptive Statistik

Das mittlere Alter der Stichprobe betrug 70 Jahre mit einer Standardabweichung von  $\pm 7,75$  Jahren in einem Bereich von 60 bis 85 Lebensjahren. Die Studienteilnehmer waren zu 40,9% Männer und zu 59,1% Frauen. Die Studienteilnehmer mit LT waren zu 41,9% Männer und zu 58,1% Frauen. Tabelle 1 zeigt, dass alle Teilnehmer überdurchschnittlich intelligent waren und tendenziell lange Bildungswege eingeschlagen haben.

Abbildung 3 verdeutlicht, wie LT absolut verteilt war.



**Abbildung 8:** Histogramm für die Verteilung des LT bei Probanden mit LT.

## 4.3 Regressionsanalyse: Prädizieren von Langzeittransfer mit Netzwerkmaßen

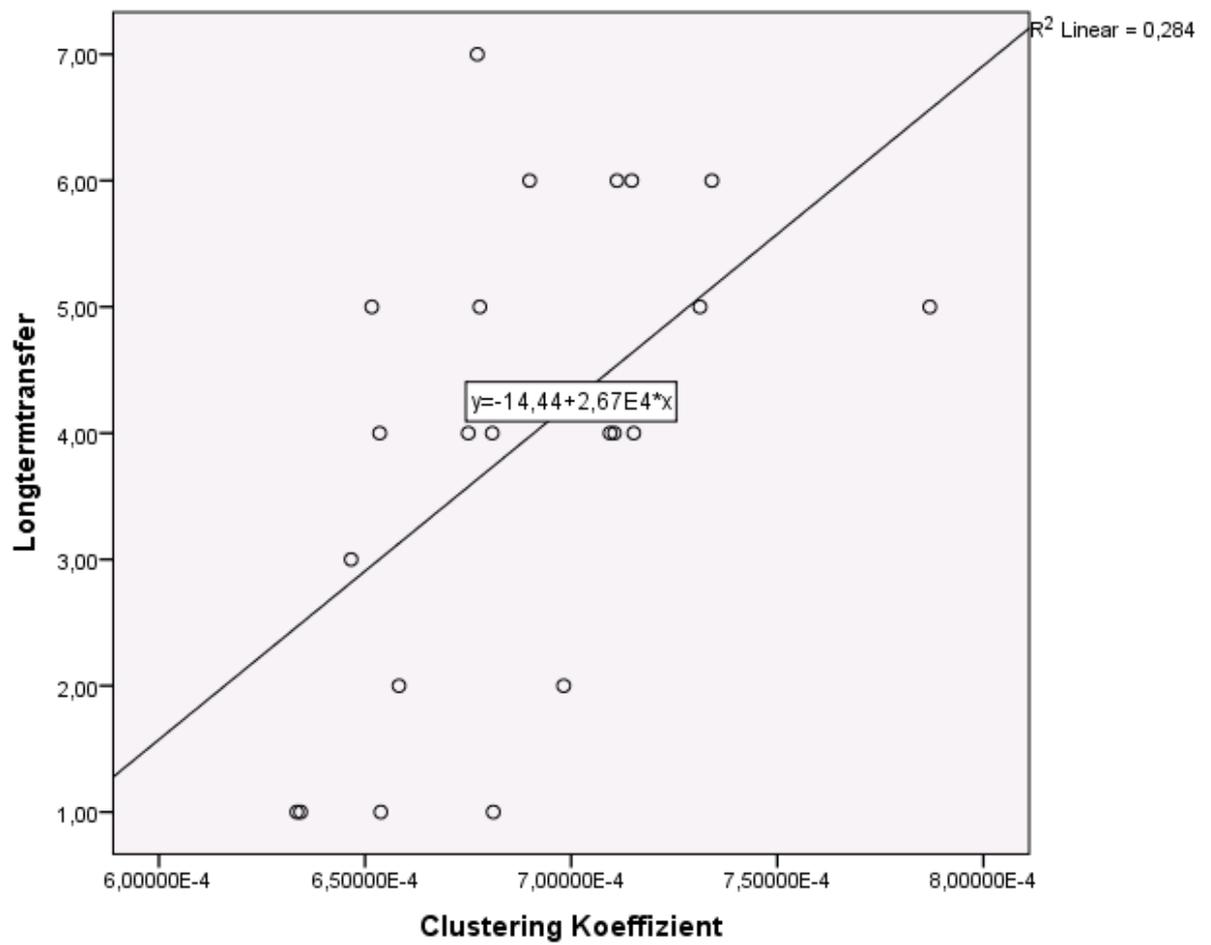
In die multiple lineare Regressionsanalyse mit LT als abhängige Variable wurde als Kovariate zunächst nur das Alter eingeschlossen. Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Regressionen mit den drei Netzwerkmaßen als unabhängige Variablen:

Netzwerkmarker	Standardisiertes Beta	p-Wert	Adjustiertes R
<b>C</b>	0,650	0,003*	0,342
<b>L</b>	0,040	0,864	-0,076
<b>Eglob</b>	0,112	0,628	-0,064

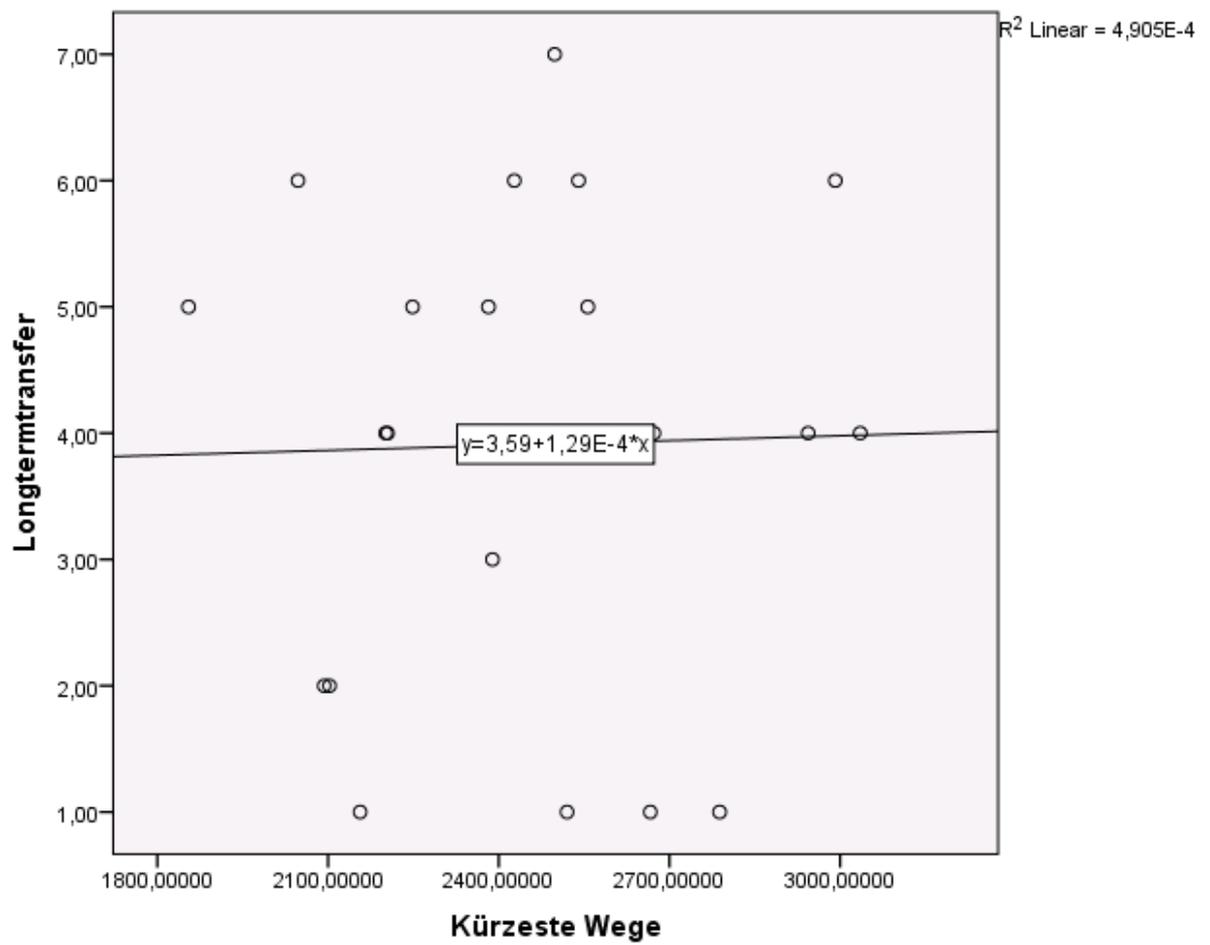
**Tabelle 4: Regressionsanalyse: Ergebnisse der drei Modelle**

**C:** Clustering Koeffizient, **L:** Kürzeste Wege, **Eglob:** Globale Effizienz  
Signifikante Werte sind mit \* markiert

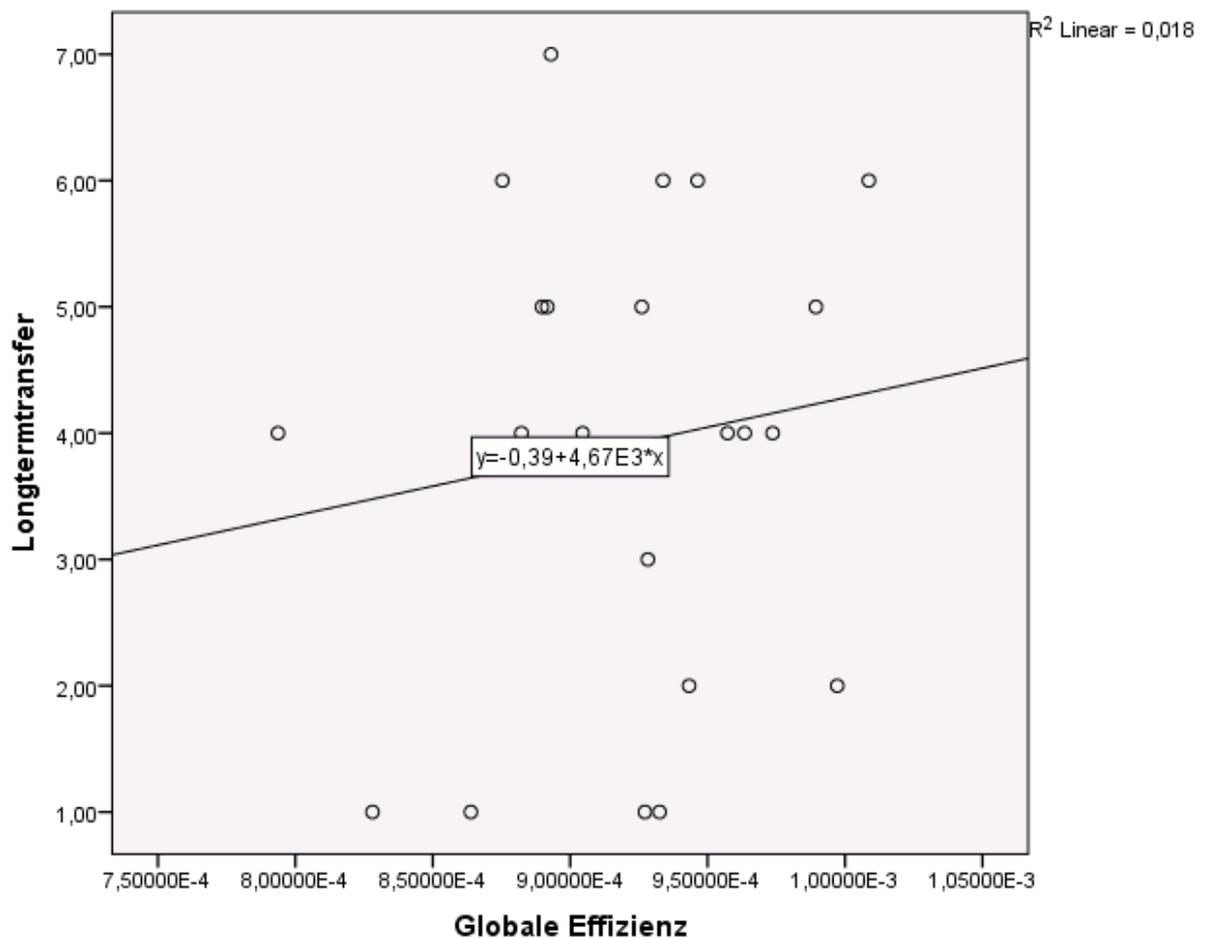
Das Modell, welches anhand der Variablen Alter und Clustering Koeffizient LT voraussagt, ist statistisch signifikant ( $p\text{-Wert} < 0,05$ ) und deutet bei einem standardisierten Beta von 0,65 auf einen starken Effekt hin (233). Im Folgenden wurden die Zusammenhänge zwischen LT und den jeweiligen Netzwerkmaßen in Streudiagrammen mit Regressionsgeraden visualisiert, wobei sich in Abbildung 9 das zugehörige lineare Regressionsmodell am ehesten graphisch validieren lässt.



**Abbildung 9:** Streudiagramm für den Zusammenhang von Clustering Koeffizient und LT



**Abbildung 10:** Streudiagramm für den Zusammenhang zwischen Kürzeste Wege und LT



**Abbildung 11:** Streudiagramm für den Zusammenhang Globale Effizienz und LT

#### 4.4 Kovariaten

In der folgenden Tabelle wurde das AIC bei den linearen Regressionsmodellen ohne Hinzunahme weiterer Kovariaten neben Alter errechnet, ebenso das AIC bei Hinzunahme von Geschlecht sowie Ausbildungsjahren als Kovariate.

	Ohne weitere Kovariate	Mit Geschlecht als Kovariate	Mit Ausbildungsjahren als Kovariate
<b>CC</b>	85,66	87,63	87,48
<b>L</b>	96,47	98,11	97,04
<b>Eglob</b>	96,22	97,96	96,62

**Tabelle 5:** Prüfung weiterer Kovariaten durch das AIC

**CC:** Clustering Koeffizient, **L:** Kürzeste mittlere Wege, **Eglob:** Globale Effizienz

Es zeigt sich, dass die errechneten AIC der Modelle mit den potentiellen Kovariaten Geschlecht und Ausbildungsjahre die Anpassungsgüte des Regressionsmodells

nicht verbessert haben. Im Vergleich zeigten die Modelle ohne weitere potentielle Kovariaten durchgehend den geringsten AIC und wiesen somit die beste Anpassungsgüte auf.

#### 4.5 Holm-Bonferroni-Korrektur für multiples Testen

Der für multiples Testen angepasste p-Wert ergibt  $0,05/3 = 0,017$ . Da der p-Wert des Modells mit dem Clustering Koeffizienten als Prädiktor mit 0,003 weiterhin kleiner ist als die neue Signifikanzschwelle von 0,017 kann das Ergebnis so als signifikant angenommen werden.

## 5 Diskussion

In der vorliegenden Studie untersuchten wir hirnstrukturelle Eigenschaften in Form von drei Netzwerkmaßen hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft auf längerfristigen Transfer von kognitiven Trainingszuwächsen bei kognitiv gesunden Älteren.

Im Rahmen der Untersuchung wurden 43 geistig sowie körperlich gesunde Probanden im Alter von 60 bis 85 Jahren kognitiv trainiert und auf geleisteten Langzeittransfer der Trainingszugewinne getestet. Um die Netzwerkmaße der zerebralen weißen Substanz zu ermitteln, wurde vor der experimentellen Trainingsphase diffusionsgewichtete Bildgebungen durchgeführt und mittels Traktographie und graphentheoretischer Methoden analysiert.

Das Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass sich ein positiver Langzeittransfer von kognitiven Trainingszugewinnen bei gesunden Älteren durch einen der drei Netzwerkmaße, den Clustering Koeffizienten, vorhersagen lässt. Dieser Befund konnte für zwei weitere untersuchte Netzwerkmaße, mittlere kürzeste Wege und Globale Effizienz nicht erhoben werden. Nach Holm-Bonferroni-Korrektur für multiples Testen verblieb die Signifikanz des Ergebnisses über dem  $\alpha$ -Fehlerniveau von 0,05.

Bis heute fehlt es den bestehenden Erklärungen für mögliche Mechanismen und hirnstrukturellen Grundlagen von Transfer von kognitiven Trainingszuwächsen an Kohärenz (234, 235). Diese Studie konnte unter anderem zeigen, dass der Clustering Koeffizient den Transfer von Trainingszugewinnen aus logischem Denken auf ein Maß fluider Intelligenz bei gesunden, älteren Menschen prädictieren kann. Hiermit konnte ein hirnstruktureller Biomarker für erfolgreichen Transfer identifiziert werden. Im Folgenden soll auf die mechanistische Hypothese eingegangen werden, auf welcher die gefundene Korrelation basieren könnte.

Es wurden bereits andere Netzwerkmarker hinsichtlich ihres Einflusses auf ein erfolgreiches kognitives Training untersucht. Obwohl Transfer ein Merkmal für erfolgreiches Training darstellen kann und darauf basiert, ist die Vergleichbarkeit aufgrund der verschiedenen Outcomevariablen eingeschränkt. Training kann auch ohne Transfer erfolgreich sein, allerdings ist der Nutzen im Alltag durch Transfer größer. Gallen et al. untersuchten die Netzwerk-Modularität von 29 kognitiv gesunden Probanden, die ein kognitives Training absolvierten (188). Es war festzustellen, dass der Zusammenhang zwischen Modularität und trainingsbezogenen Zugewinnen regionsabhängig variierte. Die Modularität ist ein Indikator für das Gleichgewicht zwischen

Integration und Segregation funktioneller Zentren über das Netzwerk hinweg und ist mit einer erhöhten Clusterung innerhalb der einzelnen Module assoziiert (178, 236). Arneman et al. untersuchten die Modularität ebenfalls auf eine mögliche Vorhersagekraft hinsichtlich erfolgreichen kognitiven Trainings (237). Hierbei wurden 11 Probanden mit vorangegangener Hirnschädigung einem fünfwöchigen kognitiven Training und jeweils einer Kontrollintervention unterzogen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine hohe Modularität zu Beginn ebenfalls einen Zuwachs durch kognitives Training in den Bereichen Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion vorhersagt.

Wie bereits erwähnt ist die Vergleichbarkeit der hier vorliegenden Studie mit den zwei hier genannten eingeschränkt. Erstens wurde bei Gallen et al. als Endpunkt lediglich der direkte Zugewinn durch das Training und nicht dessen stabiler Transfer berücksichtigt. Zweitens wurden die Netzwerke statt mit DTI auf Grundlage von fMRT-Aufnahmen errechnet, beziehen sich also auf die funktionelle und nicht auf die strukturelle Konnektivität. Inwiefern beide Bildgebungsmodalitäten vergleichbar sind, ist aktuell Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion.

Funktionelle Netzwerke, welche während minutenlanger neuronaler Aktivität generiert werden, überlappen sich weitestgehend mit dem zugrunde liegenden strukturellen Netzwerk. Im Gegensatz dazu wurden signifikante Fluktuationen in der funktionellen Topologie über die Sequenz von mehreren Aufnahmen während kürzerer Zeitfenstern von Sekunden beobachtet. Somit scheint die funktionelle Konnektivität eher eine Momentaufnahme einer bestimmten kognitiven Funktion darzustellen, während die strukturelle Konnektivität über längere Zeitspannen beständig zu bleiben scheint (238). In Übereinstimmung damit folgerten Tijms, Wink et al. in einem Review, dass die Graphen der verschiedenen Bildgebungsmodalitäten nicht isometrisch sind, sondern verschiedene Aspekte der Hirnkonnektivität messen (239). Strukturelle Konnektivität stellt dabei wahrscheinlich die Rahmenbedingungen für die kurzfristigen, funktionellen Interaktionen im Netzwerk bereit (176). Auch konnte in funktionellen Netzen eine Small-World Architektur nachgewiesen werden, welche das Ideale Gleichgewicht aus Integration und Segregation widerspiegelt (238, 240).

Der Clustering Koeffizient misst die Tendenz eines strukturellen Netzwerkes der zerebralen weißen Substanz, lokale Cluster zu bilden. Er beschreibt die Wahrscheinlichkeit eines Knotens, dass seine Nachbarn untereinander ebenfalls vernetzt sind. Lokale Clusterbildung resultiert also in Gruppierungen von Netzwerkknoten, welche

in sich dicht vernetzt sind. Welche Auswirkungen strukturelle Cluster in Hirnnetzwerken auf die Hirnfunktion haben, ist bis dato Gegenstand wissenschaftlicher Forschungsbemühungen.

Studien, welche explizit den strukturellen Clustering Koeffizienten auf seinen Zusammenhang mit höherer funktioneller Korrelation hin untersuchten, ließen sich nicht finden. Nach Rubinov und Sporns et al. deutet das Vorhandensein von Clustern in anatomischen Netzwerken allerdings auf das Potenzial für funktionale Segregation in diesen Netzwerken hin. Funktionelle Segregation im Gehirn ist die Fähigkeit zur spezialisierten Verarbeitung innerhalb dicht miteinander verbundener Gruppen von Hirnregionen (241). Strukturelle Clusterbildung könnte also für eine hocheffiziente Informationsverarbeitung innerhalb der subspezialisierten Hirnbereiche stehen, welche für die Transferfähigkeit bedeutend zu sein scheint. Diese Hypothese konnte so in der bestehenden Literatur nicht nachvollzogen werden.

Dass neben Segregation auch die funktionelle Integration verschiedener, subspezialisierter Hirnbereiche höhere, multidimensionale kognitive Fähigkeiten ermöglicht, ist evident (242). Die Transferfähigkeit stellt mit ihren zugrundeliegenden Exekutiv- und Gedächtnisfähigkeiten eine solche dar. Diese hängen vermutlich von hocheffizienten neuronalen Bahnen einschließlich funktionierender bihemispherischer Kommunikation ab (243, 244).

Passend hierzu wurde als eine der strukturellen Voraussetzung für einen erfolgreichen Transfer bereits die strukturelle Integrität des Corpus callosum identifiziert (7). Es verbindet homologe Areale beider Hirnhälften und scheint einen besseren interhemisphärischen Informationstransfer innerhalb relevanter Netzwerke zu gewährleisten, also die Integration verschiedener Hirnbereiche zu begünstigen.

Mittlere Kürzeste Wege und globale Effizienz erwiesen sich in der hiesigen Analyse als nicht signifikant, obwohl beide Maße Aspekte einer Netzwerkkonfiguration widerspiegeln, welche die disseminierte, interregionale Verarbeitung im Sinne der Integration begünstigt. Es wäre somit zu erwarten gewesen, dass analog zu der strukturellen Integrität des Corpus callosums auch diese beiden Netzwerkmaße hätten LT präzisieren können.

Kurze mittlere Streckenlängen in einem strukturellen zerebralen Netzwerk gewährleisten einen schnellen, effizienten Informationsaustausch zwischen einzelnen Knotenpunkten, ebenso die globale Effizienz. Kurze mittlere Streckenlängen wurde be-

reits mit generellem kognitivem Vermögen (197) und Intelligenz (245) assoziiert, allerdings wurden bei van den Heuvel, Stam et al. ebenfalls funktionelle Netze betrachtet. Eine hohe globale Effizienz konnte ebenso bereits mit Intelligenz (8, 121) korreliert werden.

Beide Maße scheinen dementsprechend auch für eine effiziente Netzwerkkonfiguration zu stehen, welche höhere kognitive Leistungen und mitunter Intelligenz ermöglicht. Ein gewisses Intelligenzniveau wird den Transfer der kognitiven Trainingszuwächse wahrscheinlich erleichtern. Dies steht im Einklang mit einer Meta-Analyse von Colquitt, LePine et al. (135). Höhere Intelligenz konnte mit einer besseren Vernetzungseffizienz über das gesamte Gehirn, ausgedrückt durch die hier verwendeten Netzwerkmaße, in Verbindung gebracht werden, was für den Transfer bei hochintelligenten, gealterten Probanden zusätzlich wichtig sein könnte (8, 121).

Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit ist, dass lediglich 22 der 43 Probanden LT leisteten, obwohl 41 von 42 Personen ein Trainingszuwachs zeigten.

Die kognitive Performance vor Beginn einer kognitiven Trainingsintervention scheint ein Prädiktor für das Trainingsoutcome darzustellen. Probanden mit niedriger initialer Leistung scheinen eher profitieren zu können (246, 247). Hiernach müsste eine sehr hohe durchschnittliche Baselineperformance, welche ja aufgrund des hohen Intelligenzniveaus des Kollektivs (Mittlerer IQ nach HAWIE-R 138) anzunehmen ist, zu einem allgemein geringeren Trainingserfolg beitragen, welcher jedoch nicht eingetreten ist. Fraglich ist, ob die Prädiktorwirkung einer niedrigen Baselineperformance in diesem Fall auch auf die eher schwache durchschnittliche Transferleistung übertragbar ist.

Obwohl also in dieser Studie nahezu alle Probanden Trainingszuwächse aufweisen konnten, wird der Effekt von kognitivem Training in der Literatur sehr heterogen eingeschätzt (248).

In einem systematischen Review mit Metaanalyse von 52 Studien und 4885 Teilnehmern kommen die Autoren um Lampit et al. zu dem Schluss, dass computerisiertes kognitives Training bei gesunden Älteren einen moderaten Effekt auf die kognitive Leistung haben kann. Dies hänge allerdings von den trainierten kognitiven Domänen sowie vom Studiendesign ab. Demnach hatten lediglich supervidierte Gruppentrainingssessions über 30 Minuten mit einer Frequenz von unter 3 Terminen pro Woche eine Signifikanz. Wirksamkeit bestehe unter anderem für die kognitiven Domänen

Verarbeitungsgeschwindigkeit und Arbeitsgedächtnis, jedoch nicht bei Exekutivfunktion, nonverbalem Gedächtnis und Aufmerksamkeit (4).

Es lässt sich feststellen, dass das Design der Trainingsintervention dieser Studie den von Lampit et al. vorgeschlagenen Kriterien entspricht.

Von den Individuen, welche Kurzzeittransfer aufwiesen (N=29), konnte der Hauptteil (N=22) auch nach 3 Monaten noch Transferleistungen aufweisen, also längerfristig vom Training in der Transferaufgabe profitieren. Jedoch scheint die hier gewählte Follow-Up-Periode bis zur Messung des LT (3 Monate) im Vergleich mit anderen Studien zu kognitivem Training bei Älteren relativ kurz.

Es existieren ermutigende Ergebnisse für die zeitliche Stabilität eines geleisteten Transfers. Eine Trainingsstudie von Zinke et al. suggeriert, dass Zuwächse im Bereich des Arbeitsgedächtnisses und dessen Transfer bis ins hohe Alter möglich sind und bis zu 9 Monaten stabil bleiben können (2). Dahlin et al. berichten ebenfalls von einem positiven LT von bis zu 18 Monaten, allerdings mit Einschränkungen in einem älteren Teil der Studienkohorte (130).

Der Begriff des Transfers wird in der Literatur häufig unterschiedlich definiert und daher oft willkürlich operationalisiert (249). Noack et al. schlugen für die Taxonomie der Transferentfernung Folgendes vor: Um die Transferentfernung zu klassifizieren, solle anstatt von vage definierten Attributen wie „nah“ und „fern“, die Entfernung nach der höchsten kognitiven Ebene herangezogen werden, die durchlaufen werden muss, um eine Verbindung zwischen Trainings- und Transferaufgabe herzustellen (250). Inwiefern „ferner“ Transfer von Trainiertem überhaupt stattfinden kann, oder ob der Effekt eines Transfers lediglich auf den Leistungszuwachs in übergeordneten Zentren zurückgeführt werden kann, bleibt fraglich (251). Die Ergebnisse einer Studie von Vermeij et al. deuten darauf hin, dass die Möglichkeit eines fernen Transfers von Trainingszuwächsen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses in andere kognitive Bereiche bei gesunden Älteren limitiert ist (252).

Es ist weiterhin fraglich, inwiefern die Prädiktion von LT durch unsere Netzwerkmaße von konfundierenden Variablen abhängt, die hier nicht berücksichtigt worden sind. Hier wären ein sozial und intellektuell engagierter Lebensstil, gesundheitsbewusstes Verhalten in Bezug auf Ernährung, körperlicher Betätigung und die Meidung von Noxen mögliche Faktoren, für die man in künftigen Studien kontrollieren könnte. Da le-

benswandelassoziierte Faktoren wie diese zur kognitiven Reserve beizutragen scheinen (88, 111), könnte sich auch die Untersuchung deren Einflüsse auf die Prädiktorwirkung des Clustering Koeffizienten auf LT lohnen.

Es konnte wiederholt gezeigt werden, dass die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit mit fortschreitendem Alterungsprozess abnimmt (253-256), ebenso die strukturelle Integrität des Netzwerkes der zerebralen weißen Substanz (35, 257, 258).

Damit im Einklang stehen die Ergebnisse einer vorhergehenden Analyse zu diesem Kollektiv durch Fischer, Wolf et al. (121). Hier wurde Lebensalter bereits als einflussnehmende Variable auf die drei Netzwerkmaße identifiziert und wurde somit auch hier in die Regressionsgleichung mit aufgenommen. Entsprechende Ergebnisse finden sich in bereits länger bestehender Literatur. Zunehmendes Alter wird als eine Ursache für den Integritätsverlust von WM und den damit einhergehenden Netzwerkveränderungen angesehen (33, 47).

In einem großen Review mit Meta-Analyse berichteten Blume et al. von einer geringen Korrelation von Trainingstransfer und Alter, männlichem Geschlecht und Bildung (259). Gong et al. konnten dazu passend von einer Geschlechterdifferenz hinsichtlich der kortikalen Konnektivität berichten, was potentiell mit geschlechtsabhängigen Unterschieden in der Transferleistung einhergehen könnte (191).

Als Ergebnis unserer Kovarianzanalyse ging hingegen hervor, dass Geschlecht keinen Einfluss auf die Regressionsmodelle nimmt. Den Ausschluss von Geschlecht als signifikante Kovariate könnte die vergleichsweise kleine Stichprobe erklären, ebenso ein unausgeglichenes Geschlechterverhältnis.

Wenngleich Ausbildungsjahre und damit Bildung anerkannte Faktoren für Resilienz und kognitive Reserve darstellen und mit genereller kognitiver Leistung assoziiert sind (siehe 2.3.2.), besaßen sie in diesem Kollektiv keine relevante Wirkung als Kovariate. Vermutlich ist dieser Befund auf das relativ homogen überdurchschnittlich gebildete Kollektiv mit geringer Varianz zurückzuführen (Mittelwert Bildungsjahre = 12 Jahre), so dass Bildungsjahre als mögliche Kovariate nicht die nötige Signifikanz erreichen konnte.

In einem heterogen gebildeten, großen Kollektiv mit ausgeglichenem Geschlechterverhältnis könnte man diese Zusammenhänge vermutlich besser nachvollziehen.

Es kann angenommen werden, dass Pathologien wie WMH oder Aggregate von  $\beta$ -Amyloid oder Tau einen kumulativen negativen Effekt auf die Transferleistung haben,

noch bevor weitere Symptome auftreten (260). Auch dies sollte in künftigen Untersuchungen berücksichtigt werden.

Eine Akkumulation von AD-assoziierten Proteinaggregaten wird beispielsweise durch das E4 Allel des Apo-Gens begünstigt. Es stellt den stärksten genetischen Risikofaktor für AD dar und kann mittels genetischer Testung im Blut nachgewiesen werden (261, 262).

In einer Studie von Brown, Terashima et al. zeigte sich hierzu, dass Träger des Allels für ApoE4 mit zunehmendem Alter einen niedrigeren Clustering Koeffizienten aufwiesen. Dieser Zusammenhang konnte wie schon in anderen Studien auch bei Nichtträgern von ApoE4 nachgewiesen werden, fiel dort jedoch deutlich schwächer aus (263). Die mit ApoE4 assoziierten, mit zunehmendem Alter eintretenden neurodegenerativen Prozesse scheinen somit zum Verlust hoher, lokaler Verbundenheit führen zu können und könnten somit zu einer geringeren Transferleistung beitragen.

Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine DTI-Studie von Fischer, Wolf et al. für zerebrale Amyloidablagerungen (192). Bereits bei Personen in einem symptomfreien, präklinischen AD-Stadium mit zerebraler Amyloidosis konnten Veränderungen globaler Netzwerkmaße der WM festgestellt werden. Dies zeigte sich in verlängerten mittleren Streckenlängen und verminderter Globaler Effizienz, auf den Clustering Koeffizienten konnten keine Auswirkungen festgestellt werden. Diese Veränderungen wurden nicht durch Charakteristika von Neurodegeneration wie Hirnatrophie begleitet und konnten durch einen allgemeinen Integritätsverlust der WM nicht erklärt werden. Allerdings wurden hier keine genetischen Prädispositionen bestimmt und auch lässt sich eine zerebrale Amyloidablagerung damit nicht gleichsetzen.

Dieser Befund könnte für die Praxis des kognitiven Trainings durchaus Relevanz haben. Ältere Personen, welche trotz zerebraler Amyloidosis einen stabilen Clustering Koeffizienten aufweisen, könnten trotz präklinischer AD von einem kognitiven Training durch möglichen Transfer profitieren. Hierbei könnte das Vorhandensein des Allels für ApoE4 diesen Zusammenhang ungünstig beeinflussen. Es könnte sich also in künftigen Untersuchungen lohnen, Probanden zusätzlich auf das Vorhandensein AD-spezifischer Proteine oder genetischer Prädispositionen für solche zu testen, um den Benefit des Trainings zu erhöhen.

## 5.1 Limitationen

Die Interpretation dieser Ergebnisse und deren Integration in bereits bestehende Erkenntnisse sollte vor dem Hintergrund der folgenden literaturbezogenen und methodischen Einschränkungen geschehen.

Die bis dato existierende Literatur umfasst vorrangig Querschnittsstudien, diese können jedoch durch Kohortenunterschiede beeinflusst werden und erhöhen somit das Risiko, dass altersbezogene Unterschiede überschätzt werden (33, 264, 265). Um dynamische, zerebrale Prozesse nachvollziehen zu können, sind Längsschnittstudien ideal. Andererseits besteht bei diesen die Gefahr, Altersunterschiede aufgrund von Gewöhnungseffekten und selektivem Ausscheiden von Probanden zu unterschätzen. Genannte Gründe erzeugen Unsicherheiten und erschweren die Interpretation der hier gefundenen Erkenntnisse im Kontext auf bereits bestehende. Mehrjährige, longitudinale Untersuchungen hinsichtlich der Transferfähigkeit böten die Chance, die Dynamik der Transferfähigkeit über mehrere Jahre hinweg nachvollziehen zu können und sie mit sich verändernden neuroradiologischen sowie neuropsychologischen Befunden zu korrelieren.

Weiterhin stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse des hier untersuchten Probandenkollektivs repräsentativ für eine entsprechende Grundgesamtheit angenommen werden können. Es wurden zwar physisch und psychisch gesunde Ältere für die Teilnahme an der Studie rekrutiert, allerdings ließen sich etwaige subklinische degenerative Prozesse nicht einschätzen.

Außerdem erfolgte die Rekrutierung der Probanden über Aushänge in öffentlichen Gebäuden und Anzeigen in lokalen Zeitungen, was eine gewisse Selektion wahrscheinlich macht, denn eine Studienteilnahme wurde lediglich durch eine aktive Anfrage seitens der Freiwilligen ermöglicht. Dies lässt annehmen, dass vornehmlich überdurchschnittlich engagierte, motivierte und interessierte Personen sich überhaupt für eine Teilnahme meldeten. Jaeggi et al. identifizierten dazu in einer Trainingsstudie mit 175 Probanden die intrinsische Motivation der Subjekte sowie deren bereits vorhandene Fähigkeiten als Einflussfaktoren auf ein erfolgreiches Training mit anschließender Transferleistung (266).

Dieser Sachverhalt bestärkt die Annahme, dass das Kollektiv nicht vollkommen repräsentativ für eine altersentsprechende Bevölkerung stehen kann, kognitiv sehr Leistungsfähige in Bezug auf die Gesamtpopulation überrepräsentiert sind und somit unsere Ergebnisse nicht uneingeschränkt übertragbar sind. Um diese Verzerrung zu

vermeiden, könnten in künftigen Untersuchungen weniger selektive Rekrutierungsmethoden angewandt werden.

Um das Ergebnis dieser Studie mit einer noch größeren Signifikanz reproduzieren zu können, wäre eine Ausweitung des Stichprobenumfangs hilfreich.

Zur Generierung eines großen Stichprobenumfangs bietet sich ein multizentrisches Studiendesign an. Allerdings kommt es auch hier zu Limitationen, da Daten aus DTI verglichen mit anatomischen MRT-Daten eher anfällig für Zentrumseffekte sind (267, 268).

Nach Bonilha, Gleichgerrcht et al. scheinen methodische Faktoren im Zusammenhang mit Signalverarbeitung, MRT-Scannern und biophysikalischen Eigenschaften neuroanatomischer Regionen großen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Netzwerkmaße zu nehmen (268).

Weitere, methodische Limitationen resultieren aus der DTI-Bildgebungstechnik sowie dem Traktographiealgorithmus, zumal es keinen anerkannten Goldstandard für deren Durchführung in klinischen Studien wie dieser gibt (269).

Trotz Verwendung eines Korrekturalgorithmus und beschriebener Abbruchkriterien im Traktographiealgorithmus (siehe 3.4.1 und 3.4.2.) ist es möglich, dass einige Verbindungen zwischen Hirnarealen übersehen oder fälschlicherweise erstellt wurden. Allerdings konnten durch Fischer, Scheurich et al. mit der erwähnten Methodik bereits erfolgreich lange Assoziationstrakte der WM rekonstruiert werden (221). MeierHein et al. berichteten, dass durch die von verschiedenen Forscherteams angewandten Algorithmen durchschnittlich 90% der tatsächlichen Trakte identifizieren konnten (270). Dennoch wäre in folgenden Untersuchungen eine Anwendung noch exakterer Traktographiemethoden wünschenswert.

Eine aktuelle Validierungsstudie zur Traktographie von Schilling et al. zeigt jedoch, dass trotz ständiger Weiterentwicklung der Traktographietechniken die anatomische Präzision nicht nennenswert verbessert werden konnte. Die Autoren unterstreichen zudem die Notwendigkeit alternativer oder kombinatorischer Strategien zur genauen Abbildung der Faserwege des Gehirns (271).

Die Retest-Reliabilität der hier verwendeten Netzwerkmaße wurde in einer Studie von Dennis, Jahanshad et al. untersucht (272). Hier zeigten sich zwischen den einzelnen Maßen Unterschiede. Demnach besitzt der Clustering Koeffizient eine höhere Reliabilität verglichen mit mittleren kürzesten Wegen und globaler Effizienz. Eine erhöhte Anfälligkeit der beiden letztgenannten Netzwerkmaße gegenüber Rauschartefakten oder anderen methodischen Limitationen könnte zur Tatsache beitragen, dass

in dieser Untersuchung lediglich der Clustering Koeffizient Signifikanz erreichen konnte.

Die Dichte eines Netzwerkes scheint dabei jedoch einen Einfluss zu nehmen. Wenn in Netzwerken mit geringeren Dichten durch den Korrekturalgorithmus präferiert längere als kürzere Pfade entfernt werden, leidet dementsprechend als erstes die Reliabilität von mittleren kürzesten Wegen und globaler Effizienz. Diese These untermauern Dennis et al. auch mit dem Ergebnis, dass sich die Reliabilitäten der drei Netzwerkmarker in Netzwerken mit höherer Dichte annähern. Dementsprechend könnte in künftigen Studien die Aussagekraft der Netzwerkmarker durch eine Optimierung des statistischen Korrekturalgorithmus erhöht werden.

## 5.2 Ausblick

Es kann sich für zusätzliche Erkenntnisse lohnen, statt globalen Netzwerkmaßen wie globaler Effizienz oder mittleren kürzesten Wegen gezielt einzelne, strukturelle Netzwerkteile und funktionell definierte Subnetzwerke zu analysieren. Eventuell liefert hier die Interpretation der gesamten Netzwerkstruktur nur einen Teil der Erkenntnisse über reale und wichtige Zusammenhänge in der Prädiktion von längerfristigem Transfererfolg.

Neben der Identifikation weiterer neurobiologischer Prädiktoren für erfolgreichen Trainingstransfer wären die zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen in künftigen Studien ein lohnenswerter Fokus. Diese Erkenntnisse scheinen für die Klärung dessen wichtig, wie sich die Effektivität und Langfristigkeit von Trainingszugewinnen, außerdem die Reichweite und Grenzen von kognitivem Transfer bei Älteren beeinflussen lassen.

### 5.2.1 Resilienz

Im hohen Lebensalter erhaltene Transferierbarkeit und Resilienz scheinen sich wechselseitig beeinflussende Faktoren zu sein, bei welcher die Organisation eines Netzwerkes mit erhöhtem lokalem Clustering eine Rolle zu spielen scheint. Diese Architektur scheint durch das Erlernen von komplexen Fähigkeiten wie dem Spielen eines Instrumentes gesteigert zu sein.

Li et al. verglichen hierzu in einer Studie die strukturellen Netzwerke der WM von langjährigen Musikern mit Netzwerken von Nicht-Musikern (273). Hierbei zeigte die Gruppe der Musiker signifikant höhere Clustering Koeffizienten in Hirnarealen, die mit der Sprachwahrnehmung, -verarbeitung und Emotionsregulierung zusammenhängen. Das Erlernen und Spielen eines Instrumentes beansprucht sensorische, motorische, auditive, visuelle und emotionale kognitive Teilbereiche und bedarf eines funktionierenden Informationsaustausches innerhalb dieser (274, 275). Ausgedrückt durch den hohen Clustering Koeffizienten scheint das Kollektiv der Musiker eine höhere Effizienz für die Informationsweiterleitung innerhalb lokaler WM-Netze zu besitzen und so das Spielen eines Instrumentes zu unterstützen. So zeigten in einer Studie von Hanna-Pladdy et al. Musiker gegenüber Nicht-Musikern eine erhaltene kognitive Leistungsfähigkeit im fortgeschrittenen Alter (276). Ein ausgeprägter Clustering Koeffizient könnte hier mit als strukturelle Grundlage für eine im Alter erhaltene Kognition und damit Resilienz dienen.

In einer Studie aus dem Bereich der theoretischen Biologie kamen Autoren um Ifti, Killingback et al. zu dem Schluss, dass Clusterbildung der Faktor ist, welcher die Kooperation in Netzwerken relativ robust gegenüber der zufälligen Elimination einzelner Knoten zu machen scheint (277). Die Robustheit lässt sich dadurch erklären, dass Cluster durch Netzwerkknotenpunkte miteinander verbunden sind, welche Abkürzungen für einen effizienten Informationsfluss zwischen jeder Region im Netzwerk bieten. Die Anzahl dieser Netzwerkknoten ist im Vergleich zur Gesamtgröße des Netzwerks relativ gering und dadurch auch die Wahrscheinlichkeit der Zerstörungen eines solchen. Die Elimination von Knoten im zerebralen Netzwerk könnte in diesem Sinne durch WMH, mit Demenz assoziierte Plaques oder physiologische altersassoziierte Degeneration der Komponenten der WM bedingt sein.

Liu et al. verglichen kognitiv gesunde Ältere ohne relevante Pathologien der weißen Substanz mit kognitiv gesunden Älteren, welche eine zerebrale Mikroangiopathie (cerebral small vessel disease, CSVD) aufwiesen hinsichtlich ihrer strukturellen Netzwerktopologie (278). CSVD geht neuroradiologisch häufig mit WMH einher und wird für bis zu 45% der Demenzfälle mit verantwortlich gemacht (279). Die Globale Effizienz war in der Gruppe der Älteren mit CSVD signifikant reduziert. Im Gruppenvergleich konnte hinsichtlich des Clustering Koeffizienten hingegen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Trotz CSVD lagen bei erhaltenem Clustering Koeffizienten in dieser Gruppe keine kognitiven Einbußen vor, was ein Zeichen für eine erhöhte Widerstandskraft gegen kognitiven Abbau, also einen Resilienzfaktor darstellen könnte.

## 6 Zusammenfassung

Um dem Prozess des kognitiven Abbaus und einer Demenzentwicklung bei Älteren entgegenzuwirken, stellt sich das kognitive Training als eine vielversprechende Präventions- und Interventionsmethode dar. Um einen Nutzen der Trainingszugewinne auf die Herausforderungen des Alltags für Älteren wahrscheinlicher zu machen, ist deren nachhaltiger Transfer notwendig.

Die vorliegende Studie untersuchte explorativ den Zusammenhang von Trainingszuwächsen durch kognitives Training und deren Transferleistung mit zerebralen strukturellen Netzwerkparametern bei kognitiv gesunden Älteren.

Dabei gingen wir von der Annahme aus, dass bessere Lern- und Transferleistungen mit besserer struktureller Konnektivität zerebraler Faserverbindungen und konsekutiv besserer Netzwerkeffektivität einhergehen.

Die Daten wurden im Rahmen einer explorativen, longitudinalen Kohortenstudie akquiriert, in welcher 48 gesunde Probanden im Alter von über 60 Jahren an einem 4-wöchigen kognitiven Training teilnahmen. Eine vor Beginn des kognitiven Trainings mittels Magnetresonanztomographie generierte diffusionsgewichtete zerebrale Bildgebung (DTI) wurde mittels deterministischer Traktographie analysiert und das zerebrale Netzwerk der weißen Substanz rekonstruiert. Die drei aus der Graphentheorie stammenden Netzwerkmaße Clustering Koeffizient, kürzeste mittlere Wege und globale Effizienz wurden für jedes Netzwerk errechnet. In einer multiplen linearen Regressionsanalyse wurden die Maße auf ihre Vorhersagekraft hinsichtlich eines Langzeittransfers von Trainingsleistungen geprüft.

In der Analyse zeigte sich ein starker Effekt des Clustering Koeffizienten auf positiven Langzeittransfer mit einem standardisierten Beta von 0,65 bei einem p-Wert von 0,003. Auch nach Korrektur für multiples Testen blieb das Ergebnis statistisch signifikant. Die Regressionsanalysen von mittlerer Streckenlänge und globaler Effizienz erwiesen sich als nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass eine Prädiktion von positivem Langzeittransfer durch hirnstrukturelle Maße möglich ist. So ist der Clustering Koeffizient, welcher die lokale Konnektivitätsdichte abbildet, relevant für Transferleistungen und deren zeitliche Stabilität. Hieraus lässt sich in Zusammenschau mit Literatur aus der neuronalen Netzwerktheorie ableiten, dass eine Netzwerkarchitektur mit ausgeprägtem Clustering durch seine lokal hochverknüpften funktionellen Hirnareale eine

optimale Ausgangssituation eines alternden Gehirnes widerspiegelt, gewonnene Trainingsreize in andere kognitive Teilbereiche zu transferieren.

Letztendlich sind weitere Studien erforderlich, um diese Ergebnisse zu replizieren. Hierdurch könnte das Verständnis der wechselseitigen Assoziation von Alter, Transfer und der strukturellen Netzwerkkonnektivität weiter verbessert werden, um die relevanten Mechanismen, Reichweiten und Grenzen der altersabhängigen Transferfähigkeit zu erforschen. Da erfolgter Transfer ein wesentliches Merkmal eines erfolgreichen kognitiven Trainings darstellt, bieten die Erkenntnisse dieser Studie ein wertvolles Instrument zur Vorhersage oder zur Überprüfung signifikanter Trainingseffekte bei älteren Menschen.

Kognitives Training mit speziellem Fokus auf den Erhalt der Transferfähigkeit von Trainingseffekten könnte als effektive Präventions- und Interventionsmaßnahme gegen kognitiven Abbau eingesetzt werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Haustein T, Mischke J, Schönfeld F, Willand I. Ältere Menschen in Deutschland und der EU: Statistisches Bundesamt; 2016.
2. Zinke K, Zeintl M, Rose NS, Putzmann J, Pydde A, Kliegel M. Working memory training and transfer in older adults: effects of age, baseline performance, and training gains. *Dev Psychol.* 2014;50(1):304-15.
3. Kueider AM, Parisi JM, Gross AL, Rebok GW. Computerized Cognitive Training with Older Adults: A Systematic Review. *PLoS ONE.* 2012;7(7):e40588.
4. Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized Cognitive Training in Cognitively Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effect Modifiers. *PLOS Medicine.* 2014;11(11):e1001756.
5. Förstl H. Antidementiva – wem nützen sie wirklich? *Der Internist.* 2008;49(3):353-9.
6. Mimica N, Presečki P. Side effects of approved antidementives. *Psychiatria Danubina.* 2009;21(1):108-13.
7. Wolf D, Fischer FU, Fesenbeckh J, Yakushev I, Lelieveld IM, Scheurich A, et al. Structural integrity of the corpus callosum predicts long-term transfer of fluid intelligence-related training gains in normal aging. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(1):309-18.
8. Li Y, Liu Y, Li J, Qin W, Li K, Yu C, et al. Brain Anatomical Network and Intelligence. *PLOS Computational Biology.* 2009;5(5):e1000395.
9. Geschwind N. Disconnexion Syndromes in Animals and Man. In: Geschwind N, editor. *Selected Papers on Language and the Brain.* Dordrecht: Springer Netherlands; 1974. p. 105-236.
10. O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology.* 2001;57(4):632-8.
11. Charlton RA, Barrick TR, Lawes INC, Markus HS, Morris RG. White matter pathways associated with working memory in normal aging. *Cortex.* 2010;46(4):474-89.
12. Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, Shen Y, O'Sullivan M, Howe FA, et al. White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology.* 2006;66(2):217-22.
13. Catani M, ffytche DH. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain.* 2005;128(10):2224-39.
14. Annavarapu RN, Kathi S, Vadla VK. Non-invasive imaging modalities to study neurodegenerative diseases of aging brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy.* 2019;95:54-69.

15. Damoiseaux JS. Effects of aging on functional and structural brain connectivity. *Neuroimage*. 2017;160:32-40.
16. Raz N, Gunning-Dixon FM, Head D, Dupuis JH, Acker JD. Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology*. 1998;12(1):95-114.
17. Brody H. Organization of the cerebral cortex. III. A study of aging in the human cerebral cortex. *J Comp Neurol*. 1955;102(2):511-6.
18. Davis PJM, Wright EA. A new method for measuring cranial cavity volume and its application to the assessment of cerebral atrophy at autopsy *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 1977;3(5):341-58.
19. Terry RD, DeTeresa R, Hansen LA. Neocortical cell counts in normal human adult aging. *Ann Neurol*. 1987;21(6):530-9.
20. Haug H, editor *Are Neurons of the Human Cerebral Cortex Really Lost During Aging? A Morphometric Examination. Senile Dementia of the Alzheimer Type*; 1985 1985; Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
21. Peters A, Moss MB, Sethares C. The effects of aging on layer 1 of primary visual cortex in the rhesus monkey. *Cerebral Cortex*. 2001;11(2):93-103.
22. Terry RD, Katzman R. Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiology of Aging*. 2001;22(3):347-8.
23. Fjell AM, Walhovd KB. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci*. 2010;21(3):187-221.
24. Pannese E. Morphological changes in nerve cells during normal aging. *Brain Struct Funct*. 2011;216(2):85-9.
25. Jernigan TL, Press GA, Hesselink JR. Methods for measuring brain morphologic features on magnetic resonance images: validation and normal aging. 1990.
26. Hedden T, Gabrieli JDE. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004;5:87.
27. Raz N, Rodrigue KM. Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2006;30(6):730-48.
28. Allen JS, Bruss J, Brown CK, Damasio H. Normal neuroanatomical variation due to age: the major lobes and a parcellation of the temporal region. *Neurobiol Aging*. 2005;26(9):1245-60; discussion 79-82.
29. Cowell PE, Turetsky BI, Gur RC, Grossman RI, Shtasel DL, Gur RE. Sex differences in aging of the human frontal and temporal lobes. *J Neurosci*. 1994;14(8):4748-55.
30. Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A. Age-related decline in MRI volumes of temporal lobe gray matter but not hippocampus. *Neurobiol Aging*. 1995;16(4):591-606.

31. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*. 1999;2(10):861-3.
32. Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, Cowles A, Covington J, Egaas B, et al. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*. 2000;216(3):672-82.
33. Madden DJ, Bennett IJ, Burzynska A, Potter GG, Chen NK, Song AW. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(3):386-400.
34. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci*. 2003;6(3):309-15.
35. Zhao T, Cao M, Niu H, Zuo XN, Evans A, He Y, et al. Age-related changes in the topological organization of the white matter structural connectome across the human lifespan. *Human Brain Mapping*. 2015;36(10):3777-92.
36. Bartzokis G, Cummings JL, Sultzer D, Henderson VW, Nuechterlein KH, Mintz J. White matter structural integrity in healthy aging adults and patients with alzheimer disease: A magnetic resonance imaging study. *Archives of Neurology*. 2003;60(3):393-8.
37. Guttmann CR, Jolesz FA, Kikinis R, Killiany RJ, Moss MB, Sandor T, et al. White matter changes with normal aging. *Neurology*. 1998;50(4):972-8.
38. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001;14(1):21-36.
39. Gunning-Dixon FM, Brickman AM, Cheng JC, Alexopoulos GS. Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2009;24(2):109-17.
40. Salat D, Tuch D, Greve D, Van Der Kouwe A, Hevelone N, Zaleta A, et al. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiology of aging*. 2005;26(8):1215-27.
41. Braak H, Del Tredici K, Schultz C, Braak E. Vulnerability of select neuronal types to Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;924(1):53-61.
42. Marner L, Nyengaard JR, Tang Y, Pakkenberg B. Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. *J Comp Neurol*. 2003;462(2):144-52.
43. Tang Y, Nyengaard J, Pakkenberg B, Gundersen H. Age-induced white matter changes in the human brain: a stereological investigation. *Neurobiology of aging*. 1997;18(6):609-15.
44. Reisberg B, Franssen EH, Hasan SM, Monteiro I, Boksay I, Souren LE, et al. Retrogenesis: clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging,

- Alzheimer's and other dementing processes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249 Suppl 3:28-36.
45. Davis SW, Dennis NA, Buchler NG, White LE, Madden DJ, Cabeza R. Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. *NeuroImage*. 2009;46(2):530-41.
46. Madden DJ, Bennett IJ, Song AW. Cerebral White Matter Integrity and Cognitive Aging: Contributions from Diffusion Tensor Imaging. *Neuropsychology Review*. 2009;19(4):415.
47. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(6):749-61.
48. Stricker NH, Schweinsburg BC, Delano-Wood L, Wierenga CE, Bangen KJ, Haaland KY, et al. Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in Alzheimer's disease supports retrogenesis. *NeuroImage*. 2009;45(1):10-6.
49. Gao J, Cheung RT-F, Lee T, Chu L-W, Chan Y-S, Mak HK-F, et al. Possible retrogenesis observed with fiber tracking: an anteroposterior pattern of white matter disintegrity in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;26(1):47-58.
50. Peters A. The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: a review. *J Neurocytol*. 2002;31(8-9):581-93.
51. Meier-Ruge W, Ulrich J, Bruhlmann M, Meier E. Age-related white matter atrophy in the human brain. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;673:260-9.
52. Peters A. The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: A review. *Journal of Neurocytology*. 2002;31(8):581-93.
53. Moseley M. Diffusion tensor imaging and aging – a review. *NMR in Biomedicine*. 2002;15(7-8):553-60.
54. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole J, Bryan N, Burke G, et al. The Prevalence and Severity of White Matter Lesions, Their Relationship with Age, Ethnicity, Gender, and Cardiovascular Disease Risk Factors: The ARIC Study. *Neuroepidemiology*. 1997;16(3):149-62.
55. Ovbiagele B, Saver JL. Cerebral White Matter Hyperintensities on MRI: Current Concepts and Therapeutic Implications. *Cerebrovascular Diseases*. 2006;22(2-3):83-90.
56. O'Sullivan M. Leukoaraiosis. *Practical Neurology*. 2008;8(1):26.
57. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LMP, Heijboer R, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001;70(1):9.
58. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nature Reviews Neurology*. 2015;11:157.

59. Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):001140-.
60. Jones DK, Lythgoe D, Horsfield MA, Simmons A, Williams SC, Markus HS. Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI. *Stroke.* 1999;30(2):393-7.
61. Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM. Cerebral White Matter: Neuroanatomy, Clinical Neurology, and Neurobehavioral Correlates. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2008;1142:266-309.
62. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Kopf, Hals und Neuroanatomie. 5., vollständig überarbeitete Auflage* ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
63. Bloom JS, Hynd GW. The Role of the Corpus Callosum in Interhemispheric Transfer of Information: Excitation or Inhibition? *Neuropsychology Review.* 2005;15(2):59-71.
64. Barbas H, Pandya DN. Topography of commissural fibers of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *Experimental Brain Research.* 1984;55(1):187-91.
65. Filley CM. The behavioral neurology of cerebral white matter. *Neurology.* 1998;50(6):1535-40.
66. Paus T. Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends in Cognitive Sciences.* 2005;9(2):60-8.
67. Penke L, Maniega SM, Bastin M, Hernández MV, Murray C, Royle N, et al. Brain white matter tract integrity as a neural foundation for general intelligence. *Molecular psychiatry.* 2012;17(10):1026-30.
68. Deary IJ, Penke L, Johnson W. The neuroscience of human intelligence differences. *Nature Reviews Neuroscience.* 2010;11:201.
69. ICD-10-GM  
Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten  
und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision  
- German Modification -  
[Internet].  
. Version 2018 [cited 3.2018]. Available from: <http://www.icd-code.de/>.
70. Reischies FM, Bürker BS. Leichte Kognitive Störung und Mild Cognitive Impairment. *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie.* 2005;18(4):203-25.
71. Etgen T, Sander D, Bickel H, Foerstl H. Leichte kognitive Störung und Demenz. *Dtsch Arztebl International.* 2011;108(44):743-50.
72. Bertens D, Vos S, Kehoe P, Wolf H, Nobili F, Mendonça A, et al. Use of mild cognitive impairment and prodromal AD/MCI due to AD in clinical care: a European survey. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):74-.

73. Dubois B, Albert ML. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *The Lancet Neurology*. 2004;3(4):246-8.
74. Prince M, Guerchet M, Prina M. *The epidemiology and impact of dementia: current state and future trends*. Geneva: World Health Organization. 2015.
75. Prince M, Guerchet M, Prina M. *The Global Impact of Dementia: 2013-2050* 2013.
76. Gasser T, Maetzler W. *Molekulargenetik und Neurobiologie neurodegenerativer Demenzen Demenzen. Referenz-Reihe Neurologie*. 3. 3 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.
77. Fachgesellschaften H. *S3-Leitlinie "Demenzen" (Langversion – Januar 2016)*. 2016.
78. Dubois B, Picard G, Sarazin M. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):135-9.
79. Wallesch C, Förstl H. *Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. Demenzen*. 2: CW Wallesch H Förstl; 2012. p. 18-31.
80. Association As. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2014;10(2):e47-e92.
81. Association As. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2015;11(3):332-84.
82. Fratiglioni L, Ahlbom A, Viitanen M, Winblad B. Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol*. 1993;33(3):258-66.
83. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology*. 1996;46(3):641-50.
84. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43(8):1467-72.
85. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997;278(16):1349-56.
86. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2015;11(6):718-26.
87. Chen J-H, Lin K-P, Chen Y-C. Risk Factors for Dementia. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2009;108(10):754-64.

88. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive Reserve and Lifestyle. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2003;25(5):625-33.
89. Mora F. Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013;15(1):45-52.
90. Toepper M. Dissociating Normal Aging from Alzheimer's Disease: A View from Cognitive Neuroscience. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;57(2):331-52.
91. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*. 2014;88(4):640-51.
92. Bloom GS. Amyloid- $\beta$  and tau: The trigger and bullet in alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurology*. 2014;71(4):505-8.
93. Ittner LM, Götz J. Amyloid- $\beta$  and tau—a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011;12(2):67-72.
94. Finder VH, Glockshuber R. Amyloid- $\beta$  aggregation. *Neurodegenerative Diseases*. 2007;4(1):13-27.
95. Sanford AM. Lewy Body Dementia. *Clinics in geriatric medicine*. 2018;34(4):603-15.
96. Mackenzie IR, Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *Journal of neurochemistry*. 2016;138 Suppl 1:54-70.
97. Shao W, Peng D, Wang X. Genetics of Alzheimer's disease: From pathogenesis to clinical usage. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2017;45:1-8.
98. Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, Wadsworth JD, Nicoll AJ, Kenny J, et al. Evidence for human transmission of amyloid- $\beta$  pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature*. 2015;525(7568):247-50.
99. Baker H, Ridley R, Duchon L, Crow T, Bruton C. Induction of  $\beta$ (A4)-amyloid in primates by injection of Alzheimer's disease brain homogenate. *Molecular neurobiology*. 1994;8:25-39.
100. Clavaguera F, Hench J, Lavenir I, Schweighauser G, Frank S, Goedert M, et al. Peripheral administration of tau aggregates triggers intracerebral tauopathy in transgenic mice. *Acta Neuropathologica*. 2014;127(2):299-301.
101. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology*. 1988;23(2):138-44.
102. Lovestone S, McLoughlin DM. Protein aggregates and dementia: is there a common toxicity? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002;72(2):152-61.

103. Riley KP, Snowdon DA, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: Findings from the Nun Study. *Annals of Neurology*. 2002;51(5):567-77.
104. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in Neurobiology*. 2014;117:20-40.
105. Cabeza R, Albert M, Belleville S, Craik FIM, Duarte A, Grady CL, et al. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature reviews Neuroscience*. 2018;19(11):701-10.
106. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2012;11(11):1006-12.
107. Wolf D, Fischer FU, Fellgiebel A, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging I. A methodological approach to studying resilience mechanisms: demonstration of utility in age and Alzheimer's disease-related brain pathology. *Brain Imaging and Behavior*. 2019;13(1):162-71.
108. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015-28.
109. Park DC, Reuter-Lorenz P. The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annual Review of Psychology*. 2009;60(1):173-96.
110. van Loenhoud AC, Groot C, Vogel JW, van der Flier WM, Ossenkuppele R. Is intracranial volume a suitable proxy for brain reserve? *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):91-.
111. Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Research Reviews*. 2004;3(4):369-82.
112. Ewers M, Insel PS, Stern Y, Weiner MW, Initiative AsDN. Cognitive reserve associated with FDG-PET in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*. 2013;80(13):1194-201.
113. Plassman BL, Welsh KA, Helms M, Brandt J, Page WF, Breitner JCS. Intelligence and education as predictors of cognitive state in late life. A 50-year follow-up. 1995;45(8):1446-50.
114. Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, et al. Neuropsychological Prediction of Conversion to Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(8):916-24.
115. Yeo RA, Arden R, Jung RE. Alzheimers Disease and Intelligence. *Current Alzheimer Research*. 2011;8(4):345-53.
116. Gray JR, Chabris CF, Braver TS. Neural mechanisms of general fluid intelligence. *Nat Neurosci*. 2003;6(3):316-22.
117. Navas-Sánchez FJ, Alemán-Gómez Y, Sánchez-Gonzalez J, Guzmán-De-Villoria JA, Franco C, Robles O, et al. White matter microstructure correlates of mathematical giftedness and intelligence quotient. *Human brain mapping*. 2014;35(6):2619-31.

118. Barbey AK, Colom R, Solomon J, Krueger F, Forbes C, Grafman J. An integrative architecture for general intelligence and executive function revealed by lesion mapping. *Brain*. 2012;135(4):1154-64.
119. Head D, Buckner RL, Shimony JS, Williams LE, Akbudak E, Conturo TE, et al. Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb Cortex*. 2004;14(4):410-23.
120. Miller LJ, Myers A, Prinzi L, Mittenberg W. Changes in intellectual functioning associated with normal aging. *Archives of clinical neuropsychology*. 2009;24(7):681-8.
121. Fischer FU, Wolf D, Scheurich A, Fellgiebel A. Association of structural global brain network properties with intelligence in normal aging. *PLoS One*. 2014;9(1):e86258.
122. Kaas JH. Neural Plasticity. In: Smelser NJ, Baltes PB, editors. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. Oxford: Pergamon; 2001. p. 10542-6.
123. Cech DJ, Martin ST. Chapter 9 - Nervous System Changes. In: Cech DJ, Martin ST, editors. *Functional Movement Development Across the Life Span (Third Edition)*. Saint Louis: W.B. Saunders; 2012. p. 174-212.
124. Kolb B, Forgie M, Gibb R, Gorny G, Rowntree S. Age, Experience and the Changing Brain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1998;22(2):143-59.
125. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013;15(1):29-43.
126. Li T, Yao Y, Cheng Y, Xu B, Cao X, Waxman D, et al. Cognitive training can reduce the rate of cognitive aging: a neuroimaging cohort study. *BMC Geriatrics*. 2016;16:12.
127. Cespon J, Miniussi C, Pellicciari MC. Interventional programmes to improve cognition during healthy and pathological ageing: Cortical modulations and evidence for brain plasticity. *Ageing Research Reviews*. 2018;43.
128. Yang L, Krampe RT, Baltes PB. Basic forms of cognitive plasticity extended into the oldest-old: retest learning, age, and cognitive functioning. *Psychol Aging*. 2006;21(2):372-8.
129. Rozzini L, Costardi D, Chilovi BV, Franzoni S, Trabucchi M, Padovani A. Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment treated with cholinesterase inhibitors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007;22(4):356-60.
130. Dahlin E, Nyberg L, Backman L, Neely AS. Plasticity of executive functioning in young and older adults: immediate training gains, transfer, and long-term maintenance. *Psychol Aging*. 2008;23(4):720-30.

131. Borella E, Carretti B, Riboldi F, De Beni R. Working memory training in older adults: evidence of transfer and maintenance effects. *Psychol Aging*. 2010;25(4):767-78.
132. Garcia A, Itorralba J, Luedke A. The Neural Correlates of Physical and Cognitive Training in the Prevention of Age-Related Cognitive Decline: A Review. *Current Gerontology and Geriatrics Research*. 2016;2:1006.
133. Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA, Valenzuela M. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: A Systematic Review. *BMC Geriatrics*. 2011;11:55-.
134. Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, Marsiske M, et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(18):2271-81.
135. Colquitt JA, LePine JA, Noe RA. Toward an integrative theory of training motivation: a meta-analytic path analysis of 20 years of research. *J Appl Psychol*. 2000;85(5):678-707.
136. Deary IJ. Intelligence. *Curr Biol*. 2013;23(16):R673-6.
137. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 1994;66(1):259-67.
138. Basser P, J M, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance Series B*. 1994(103):247-54.
139. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR in Biomedicine*. 2002;15(7-8):435-55.
140. O'Donnell LJ, Westin CF. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(2):185-96, viii.
141. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics*. 1965;42(1):288-92.
142. MEDICAL O. Diffusion Tensor Imaging: How? Technical and clinical overview. *Olea Imagein - Innovation for life* 2016(2):21-2.
143. Melhem ER, Mori S, Mukundan G, Kraut MA, Pomper MG, van Zijl PCM. Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography. *American Journal of Roentgenology*. 2002;178(1):3-16.
144. Wiegell MR, Larsson HB, Wedeen VJ. Fiber crossing in human brain depicted with diffusion tensor MR imaging. *Radiology*. 2000;217(3):897-903.
145. Inglis B, Bossart E, Buckley D, Wirth III E, Mareci T. Visualization of neural tissue water compartments using biexponential diffusion tensor MRI. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;45(4):580-7.

146. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance*. 1996;213(2):560-70.
147. Koay CG, Chang L-C, Carew JD, Pierpaoli C, Basser PJ. A unifying theoretical and algorithmic framework for least squares methods of estimation in diffusion tensor imaging. *Journal of Magnetic Resonance*. 2006;182(1):115-25.
148. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):316-29.
149. Raja R, Rosenberg G, Caprihan A. Review of diffusion MRI studies in chronic white matter diseases. *Neuroscience Letters*. 2019;694:198-207.
150. Mori S, van Zijl PCM. Fiber tracking: principles and strategies – a technical review. *NMR in Biomedicine*. 2002;15(7-8):468-80.
151. Tournier J-D, Mori S, Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2011;65(6):1532-56.
152. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Chiro GD. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*. 1996;201(3):637-48.
153. Jones DK. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex*. 2008;44(8):936-52.
154. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, Van Zijl PCM. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*. 1999;45(2):265-9.
155. Zhan L, Zhou J, Wang Y, Jin Y, Jahanshad N, Prasad G, et al. Comparison of nine tractography algorithms for detecting abnormal structural brain networks in Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 2015;7:48-.
156. Tournier J-D, Calamante F, King MD, Gadian DG, Connelly A. Limitations and requirements of diffusion tensor fiber tracking: An assessment using simulations. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2002;47(4):701-8.
157. Lazar M, Alexander AL. An error analysis of white matter tractography methods: synthetic diffusion tensor field simulations. *NeuroImage*. 2003;20(2):1140-53.
158. Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(18):10422-7.
159. Yamada K, Sakai K, Akazawa K, Yuen S, Nishimura T. MR Tractography: A Review of Its Clinical Applications. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2009;8(4):165-74.
160. Lin C-P, Tseng W-YI, Cheng H-C, Chen J-H. Validation of Diffusion Tensor Magnetic Resonance Axonal Fiber Imaging with Registered Manganese-Enhanced Optic Tracts. *NeuroImage*. 2001;14(5):1035-47.

161. Rauschen (Physik) 2019 [cited 2019 06.09.2019]. Available from: [https://de.wikipedia.org/wiki/Rauschen\\_\(Physik\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Rauschen_(Physik)).
162. Farrell JAD, Landman BA, Jones CK, Smith SA, Prince JL, van Zijl PCM, et al. Effects of signal-to-noise ratio on the accuracy and reproducibility of diffusion tensor imaging-derived fractional anisotropy, mean diffusivity, and principal eigenvector measurements at 1.5 T. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(3):756-67.
163. Jones D, Basser P. "Sqashing peanuts and smashing pumpkins": how noise distorts diffusion-weighted MR data. *Magnetic Resonance Materials in Medicine*. 2004;52:979-93.
164. Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MFS, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*. 2007;34(1):144-55.
165. Alexander AL, Hasan KM, Lazar M, Tsuruda JS, Parker DL. Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;45(5):770-80.
166. Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, Van JW. Diffusion MRI of Complex Neural Architecture. *Neuron*. 2003;40(5):885-95.
167. Westin C-F, Knutsson H, Pasternak O, Szczepankiewicz F, Özarslan E, van Westen D, et al. Q-space trajectory imaging for multidimensional diffusion MRI of the human brain. *NeuroImage*. 2016;135:345-62.
168. Alexander DC, Barker GJ, Arridge SR. Detection and modeling of non-Gaussian apparent diffusion coefficient profiles in human brain data. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2002;48(2):331-40.
169. Frank LR. Characterization of anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2002;47(6):1083-99.
170. Assaf Y, Basser PJ. Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) MR imaging of the human brain. *NeuroImage*. 2005;27(1):48-58.
171. Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng W-YI, Reese TG, Weisskoff RM. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2005;54(6):1377-86.
172. Lazar M. Mapping brain anatomical connectivity using white matter tractography. *NMR in Biomedicine*. 2010;23(7):821-35.
173. Okada T, Miki Y, Fushimi Y, Hanakawa T, Kanagaki M, Yamamoto A, et al. Diffusion-Tensor Fiber Tractography: Intraindividual Comparison of 3.0-T and 1.5-T MR Imaging. *Radiology*. 2006;238(2):668-78.
174. Telesford QK, Simpson SL, Burdette JH, Hayasaka S, Laurienti PJ. The Brain as a Complex System: Using Network Science as a Tool for Understanding the Brain. *Brain Connectivity*. 2011;1(4):295-308.
175. Volkmann L. *Fundamente der Graphentheorie*: Springer-Verlag; 2013.

176. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(3):186-98.
177. He Y, Evans A. Graph theoretical modeling of brain connectivity. *Current Opinion in Neurology*. 2010;23(4):341-50.
178. Mears D, Pollard HB. Network science and the human brain: Using graph theory to understand the brain and one of its hubs, the amygdala, in health and disease. *Journal of Neuroscience Research*. 2016;94(6):590-605.
179. Kaiser M. A tutorial in connectome analysis: Topological and spatial features of brain networks. *NeuroImage*. 2011;57(3):892-907.
180. Hagmann P, Kurant M, Gigandet X, Thiran P, Wedeen VJ, Meuli R, et al. Mapping Human Whole-Brain Structural Networks with Diffusion MRI. *PLOS ONE*. 2007;2(7):e597.
181. Iturria-Medina Y, Canales-Rodríguez EJ, Melie-García L, Valdés-Hernández PA, Martínez-Montes E, Alemán-Gómez Y, et al. Characterizing brain anatomical connections using diffusion weighted MRI and graph theory. *NeuroImage*. 2007;36(3):645-60.
182. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, et al. Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. *PLOS Biology*. 2008;6(7):e159.
183. Guye M, Bettus G, Bartolomei F, Cozzone PJ. Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2010;23(5):409-21.
184. Travers J, Milgram S. An Experimental Study of the Small World Problem\*\*The study was carried out while both authors were at Harvard University, and was financed by grants from the Milton Fund and from the Harvard Laboratory of Social Relations. Mr. Joseph Gerver provided invaluable assistance in summarizing and criticizing the mathematical work discussed in this paper. In: Leinhardt S, editor. *Social Networks*: Academic Press; 1977. p. 179-97.
185. Watts DJ. Networks, Dynamics, and the Small-World Phenomenon. *American Journal of Sociology*. 1999;105(2):493-527.
186. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*. 1998;393(6684):440-2.
187. He Y, Chen Z, Evans A. Structural Insights into Aberrant Topological Patterns of Large-Scale Cortical Networks in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*. 2008;28(18):4756-66.
188. Gallen CL, Baniqued PL, Chapman SB, Aslan S, Keebler M, Didehbani N, et al. Modular Brain Network Organization Predicts Response to Cognitive Training in Older Adults. *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0169015.
189. Humphries MD, Gurney K. Network 'Small-World-Ness': A Quantitative Method for Determining Canonical Network Equivalence. *PLOS ONE*. 2008;3(4):e0002051.

190. Muldoon SF, Bridgeford EW, Bassett DS. Small-World Propensity and Weighted Brain Networks. *Sci Rep.* 2016;6(1):22057.
191. Gong G, Rosa-Neto P, Carbonell F, Chen ZJ, He Y, Evans AC. Age- and Gender-Related Differences in the Cortical Anatomical Network. *The Journal of Neuroscience.* 2009;29(50):15684.
192. Fischer FU, Wolf D, Scheurich A, Fellgiebel A, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Altered whole-brain white matter networks in preclinical Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2015;8:660-6.
193. Lo C-Y, Wang P-N, Chou K-H, Wang J, He Y, Lin C-P. Diffusion Tensor Tractography Reveals Abnormal Topological Organization in Structural Cortical Networks in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience.* 2010;30(50):16876.
194. Latora V, Marchiori M. Efficient Behavior of Small-World Networks. *Physical Review Letters.* 2001;87(19):198701.
195. Latora V, Marchiori M. Economic small-world behavior in weighted networks. *The European Physical Journal B - Condensed Matter and Complex Systems.* 2003;32(2):249-63.
196. Sporns O, Zwi JD. The small world of the cerebral cortex. *Neuroinformatics.* 2004;2(2):145-62.
197. Yeo RA, Ryman SG, van den Heuvel MP, de Reus MA, Jung RE, Pommy J, et al. Graph Metrics of Structural Brain Networks in Individuals with Schizophrenia and Healthy Controls: Group Differences, Relationships with Intelligence, and Genetics. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2016;22(2):240-9.
198. Achard S, Bullmore E. Efficiency and Cost of Economical Brain Functional Networks. *PLOS Computational Biology.* 2007;3(2):e17.
199. Cao M, Wang J-H, Dai Z-J, Cao X-Y, Jiang L-L, Fan F-M, et al. Topological organization of the human brain functional connectome across the lifespan. *Developmental cognitive neuroscience.* 2014;7:76-93.
200. Geerligs L, Renken RJ, Saliassi E, Maurits NM, Lorist MM. A Brain-Wide Study of Age-Related Changes in Functional Connectivity. *Cerebral Cortex.* 2014;25(7):1987-99.
201. Wittchen H, Pfister H. DIA-X-Screeningverfahren: Fragebogen DIA-SSQ: Screening für psychische Störungen. Frankfurt a.M / Mainz, Germany; 1997.
202. Hiller W, Zauder M, Mombour W. Internationale Diagnosen Checklisten (IDCL) für DSM-IV. Göttingen, Germany: Hogrefe; 1997.
203. Marker K. Cogpack. Ladenburg: Markersoftware; 2008.
204. Rauchensteiner S, Kawohl W, Ozgurdal S, Littmann E, Gudlowski Y, Witthaus H, et al. Test-performance after cognitive training in persons at risk mental state of schizophrenia and patients with schizophrenia. *Psychiatry Research.* 2009;185(3):334-9.

205. Horn W. Leistungsprüfsystem, L-P-S: Handanweisung für die Durchführung, Auswertung, und Interpretation. Göttingen: Hogrefe; 1983.
206. Tewes U. Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene: Revision 1991: Huber; 1994.
207. Wechsler D. WAIS-R Manual: Wechsler Adult Intelligence Scale-revised: Psychological Corporation; 1981.
208. Missar CD, Gold JM, Goldberg TE. WAIS-R short forms in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1994;12(3):247-50.
209. Group FA. FSL 5.0. 2012 ed. Oxford, UK2012.
210. Smith S. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*. 2002;17(3):143-55.
211. Cook P, Bai Y, Nedjati-Gilani S, Seunarine K, Hall M, Parker G, et al. Camino: Open-Source Diffusion-MRI Reconstruction and Processing. 2 ed. Seattle, USA: 14th Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine; 2006. p.
212. Alexander D, Barker G. Optimal imaging parameters for fiber- orientation estimation in diffusion MRI. *Neuroimage*. 2005;27:357-67.
213. Smith S, Jenkinson M, Woolrich M, Beckmann C, Behrens T. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* . 2004;23(1):208-19.
214. Desikan R, Segonne F, Fischl B, Quinn B, Dickerson B. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31:968-80.
215. Shao J, Myers N, Yang Q, Feng J, Plant C. Prediction of Alzheimer's disease using individual structural connectivity networks. *Neurobiological Aging*. 2012;33:2756–65.
216. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical image analysis*. 2001;5(2):143-56.
217. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage*. 2002;17(2):825-41.
218. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 2007;38:95–113.
219. group TFM. Statistic Parametric Mapping PM 8. 2018. p. SPM8, released April 2009, is a major update to the SPM software, containing substantial theoretical, algorithmic, structural and interface enhancements over previous versions.

The Release Notes describing the new features are available in a PDF document.

The software is available for download after completing a brief registration form. You should also periodically check the SPM8 Updates area.

A Manual is also available in a PDF document and some extra information can be obtained on the SPM website and WikiBook (such as installation and getting started).

220. Chau W, McIntosh AR. The Talairach coordinate of a point in the MNI space: how to interpret it. *NeuroImage*. 2005;25(2):408-16.

221. Fischer F, Scheurich A, Wegrzyn M, Schermuly I, Bokde A. Automated tractography of the cingulate bundle in Alzheimer's disease: a multicenter DTI study. *Journal of Magnetic Resonance*. 2012;36:84-91.

222. Dauguet J, Peled S, Berezovskii V, Delzescaux T, Warfield S. 3D histological reconstruction of fiber tracts and direct comparison with diffusion tensor MRI tractography. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. 2006;9:109-16.

223. Dauguet J, Peled S, Berezovskii V, Delzescaux T, Warfield S. Comparison of fiber tracts derived from in-vivo DTI tractography with 3D histological neural tract tracer reconstruction on a macaque brain. *Neuroimage*. 2007;37:530-8.

224. Shu N, Liu Y, Li J, Li Y, Cu Y. Altered anatomical network in early blindness revealed by diffusion tensor tractography. *PLoS One* 2009;4:e7228.

225. Ivkovic M, Kuceyeski A, Raj A. Statistics of weighted brain networks reveal hierarchical organization and Gaussian degree distribution. *PLoS One*. 2012;7(6):e35029.

226. Saramaki J, Kivela M, Onnela JP, Kaski K, Kertesz J. Generalizations of the clustering coefficient to weighted complex networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2007;75(2 Pt 2):027105.

227. Onnela JP, Saramaki J, Kertesz J, Kaski K. Intensity and coherence of motifs in weighted complex networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2005;71(6 Pt 2):065103.

228. Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M, Hwang D. Complex networks: Structure and dynamics. *Physics Reports-Review Section of Physics Letters*. 2006;424:175–308.

229. SPSS Statistics for Windows. 23.0 ed. Armonk, NY: IBM Corp.; 2015.

230. Team RC. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 3.4. ed. Vienna, Austria 2017.

231. deLeeuw J. Introduction to Akaike (1973) Information Theory and an Extension of the Maximum Likelihood Principle. In: Kotz S, Johnson NL, editors. *Breakthroughs in Statistics: Foundations and Basic Theory*. New York, NY: Springer New York; 1992. p. 599-609.

232. Koller M, Stahel WA. Sharpening Wald-type inference in robust regression for small samples. *Computational Statistics & Data Analysis*. 2011;55(8):2504-15.
233. Bortz J. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2005.
234. Buschkuehl M, Jaeggi SM, Jonides J. Neuronal effects following working memory training. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2012;2:S167-S79.
235. Strenziok M, Parasuraman R, Clarke E, Cisler DS, Thompson JC, Greenwood PM. Neurocognitive enhancement in older adults: Comparison of three cognitive training tasks to test a hypothesis of training transfer in brain connectivity. *NeuroImage*. 2014;85:1027-39.
236. Meunier D, Lambiotte R, Fornito A, Ersche K, Bullmore ET. Hierarchical modularity in human brain functional networks. *Frontiers in neuroinformatics*. 2009;3:37.
237. Arnamann KL, Chen AJ-W, Novakovic-Agopian T, Gratton C, Nomura EM, D'Esposito M. Functional brain network modularity predicts response to cognitive training after brain injury. *Neurology*. 2015;84(15):1568-74.
238. Honey CJ, Kötter R, Breakspear M, Sporns O. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(24):10240-5.
239. Tijms BM, Wink AM, de Haan W, van der Flier WM, Stam CJ, Scheltens P, et al. Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. *Neurobiology of Aging*. 2013;34(8):2023-36.
240. Sporns O, Chialvo DR, Kaiser M, Hilgetag CC. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*. 2004;8(9):418-25.
241. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*. 2010;52(3):1059-69.
242. Hampson M, Driesen NR, Skudlarski P, Gore JC, Constable RT. Brain Connectivity Related to Working Memory Performance. *The Journal of Neuroscience*. 2006;26(51):13338-43.
243. Daselaar S, Cabeza R. Age-Related Changes in Hemispheric Organization. *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking cognitive and cerebral aging*. 2004.
244. Schulte T, Sullivan EV, Müller-Oehring EM, Adalsteinsson E, Pfefferbaum A. Corpus Callosal Microstructural Integrity Influences Interhemispheric Processing: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Cerebral Cortex*. 2005;15(9):1384-92.
245. van den Heuvel MP, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Efficiency of Functional Brain Networks and Intellectual Performance. *The Journal of Neuroscience*. 2009;29(23):7619.
246. Rahe J, Becker J, Fink GR, Kessler J, Kukulja J, Rahn A, et al. Cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: cognitive

- effects, neurobiological mechanisms, and prediction of training success. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2015;7:187.
247. Roheger M, Meyer J, Kessler J, Kalbe E. Predicting short- and long-term cognitive training success in healthy older adults: who benefits? *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2019:1-19.
248. Chapman SB, Aslan S, Spence JS, Hart JJ, Jr, Bartz EK, Didehbani N, et al. Neural Mechanisms of Brain Plasticity with Complex Cognitive Training in Healthy Seniors. *Cerebral Cortex*. 2013;25(2):396-405.
249. Barnett SM, Ceci SJ. When and where do we apply what we learn? A taxonomy for far transfer. *Psychol Bull*. 2002;128(4):612-37.
250. Noack H, Lovden M, Schmiedek F, Lindenberger U. Cognitive plasticity in adulthood and old age: gauging the generality of cognitive intervention effects. *Restor Neurol Neurosci*. 2009;27(5):435-53.
251. Greenwood P, Parasuraman R. The Mechanisms of Far Transfer From Cognitive Training: Review and Hypothesis. *Neuropsychology*. 2015;30.
252. Vermeij A, Claassen JA, Dautzenberg PL, Kessels RP. Transfer and maintenance effects of online working-memory training in normal ageing and mild cognitive impairment. *Neuropsychological rehabilitation*. 2016;26(5-6):783-809.
253. Horn JL, Cattell RB. Age differences in fluid and crystallized intelligence. *Acta Psychologica*. 1967;26:107-29.
254. Horn JL. The Theory of Fluid and Crystallized Intelligence in Relation to Concepts of Cognitive Psychology and Aging in Adulthood. In: Craik FIM, Trehub S, editors. *Aging and Cognitive Processes*. Boston, MA: Springer US; 1982. p. 237-78.
255. Lindenberger U, Baltes PB. Kognitive Leistungsfähigkeit im hohen Alter: Erste Ergebnisse aus der Berliner Altersstudie. *Z Psychol*. 1995;203:283-317.
256. Bugg JM, Zook NA, DeLosh EL, Davalos DB, Davis HP. Age differences in fluid intelligence: Contributions of general slowing and frontal decline. *Brain and Cognition*. 2006;62(1):9-16.
257. Zhu W, Wen W, He Y, Xia A, Anstey KJ, Sachdev P. Changing topological patterns in normal aging using large-scale structural networks. *Neurobiology of Aging*. 2012;33(5):899-913.
258. Shu N, Wang X, Bi Q, Zhao T, Han Y. Disrupted Topologic Efficiency of White Matter Structural Connectome in Individuals with Subjective Cognitive Decline. *Radiology*. 2018;286(1):229-38.
259. Blume BD, Ford JK, Baldwin TT, Huang JL. Transfer of training: A meta-analytic review. *Journal of management*. 2010;36(4):1065-105.
260. Wolf D, Tüscher O, Teipel S, Mierau A, Strüder H, Drzezga A, et al. Mechanisms and modulators of cognitive training gain transfer in cognitively healthy aging: study protocol of the AgeGain study. *Trials*. 2018;19(1):337.

261. Zhao N, Liu C-C, Qiao W, Bu G. Apolipoprotein E, Receptors, and Modulation of Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*. 2018;83(4):347-57.
262. Mons U, Perna L, Brenner H. Alzheimer-Risikofaktor ApoE-E4: Hat der Cholesterinspiegel Einfluss auf die Kognition? *Dtsch Arztebl International*. 2016;113(37):[28].
263. Brown JA, Terashima KH, Burggren AC, Ercoli LM, Miller KJ, Small GW, et al. Brain network local interconnectivity loss in aging *APOE*-4 allele carriers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(51):20760-5.
264. Hofer SM, Sliwinski MJ. Understanding Ageing. *Gerontology*. 2001;47(6):341-52.
265. Salthouse TA, Nesselroade JR. An Examination of the Hofer and Sliwinski Evaluation. *Gerontology*. 2002;48(1):18-21.
266. Jaeggi SM, Buschkuhl M, Shah P, Jonides J. The role of individual differences in cognitive training and transfer. *Memory & Cognition*. 2014;42(3):464-80.
267. Teipel SJ, Wegrzyn M, Meindl T, Frisoni G, Bokde AL, Fellgiebel A, et al. Anatomical MRI and DTI in the diagnosis of Alzheimer's disease: a European multicenter study. *J Alzheimers Dis*. 2012;31 Suppl 3:S33-47.
268. Bonilha L, Gleichgerrcht E, Fridriksson J, Rorden C, Breedlove JL, Nesland T, et al. Reproducibility of the structural brain connectome derived from diffusion tensor imaging. *PLoS one*. 2015;10(9):e0135247.
269. Bruggen K, Grothe MJ, Dyrba M, Fellgiebel A, Fischer F, Filippi M, et al. The European DTI Study on Dementia - A multicenter DTI and MRI study on Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment. *Neuroimage*. 2017;144(Pt B):305-8.
270. Maier-Hein KH, Neher PF, Houde J-C, Côté M-A, Garyfallidis E, Zhong J, et al. The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nat Commun*. 2017;8(1):1349-.
271. Schilling KG, Nath V, Hansen C, Parvathaneni P, Blaber J, Gao Y, et al. Limits to anatomical accuracy of diffusion tractography using modern approaches. *Neuroimage*. 2019;185:1-11.
272. Dennis EL, Jahanshad N, Toga AW, McMahon KL, de Zubicaray GI, Martin NG, et al. Test-retest reliability of graph theory measures of structural brain connectivity. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2012;15(Pt 3):305-12.
273. Li J, Luo C, Peng Y, Xie Q, Gong J, Dong L, et al. Probabilistic diffusion tractography reveals improvement of structural network in musicians. *PLoS One*. 2014;9(8):e105508.
274. Gaser C, Schlaug G. Brain structures differ between musicians and non-musicians. *Journal of Neuroscience*. 2003;23(27):9240-5.
275. Huang Z, Zhang J, Yang Z, Dong G, Wu J, Chan A, et al. Verbal memory retrieval engages visual cortex in musicians. *Neuroscience*. 2010;168(1):179-89.

276. Hanna-Pladdy B, MacKay A. The relation between instrumental musical activity and cognitive aging. *Neuropsychology*. 2011;25(3):378-86.
277. Ifti M, Killingback T, Doebeli M. Effects of neighbourhood size and connectivity on the spatial Continuous Prisoner's Dilemma. *Journal of Theoretical Biology*. 2004;231(1):97-106.
278. Liu C, Zou L, Tang X, Zhu W, Zhang G, Qin Y, et al. Changes of white matter integrity and structural network connectivity in nondemented cerebral small-vessel disease. *J Magn Reson Imaging*. 2020;51(4):1162-9.
279. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, et al. Cerebral Small Vessel Disease. Cell transplantation. 2018;27(12):1711-22.

## Danksagung

Insgesamt gilt mein Dank allen denjenigen, die mich auf dem Weg zur Fertigstellung dieses Projektes begleitet haben.

Zunächst möchte ich meinem Betreuer [REDACTED] für die Betreuungsarbeit, die freundliche Hilfe und Unterstützung, insbesondere bei statistischen und physikalischen Fragestellungen, danken.

Auch [REDACTED] gebührt mein Dank für die Idee, Initiierung und Begutachtung der Arbeit. [REDACTED] danke ich für die Zweitgutachtung sowie das angenehme wissenschaftliche Kolloquium.

Mein größter Dank gebührt den mir nahestehenden Personen. [REDACTED] danke ich für inspirierende Stunden in der Bibliothek. Auch danke ich meinen Eltern für die immerwährende Unterstützung und Motivation, auch schon während des Studiums. [REDACTED] insbesondere ist zu verdanken, dass sie mich trotz stressiger Phasen immer wieder ausdauernd an die Fertigstellung dieses Projektes erinnert hat. Zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen [REDACTED] bedanken, der mich immer bekräftigt und uneingeschränkt unterstützt hat.

