

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

Inhibitionsleistung über die Lebensspanne

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

Vorgelegt von

Ruth Werzlau
aus Germersheim

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

Ich, Ruth Werzlau, erkläre hiermit, dass die vorgelegte Dissertation von mir selbstständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel, angefertigt wurde. Alle von mir benutzten Veröffentlichungen, ungedruckten Materialien, sonstige Hilfsmittel sowie Textstellen, die ich wörtlich oder inhaltlich aus gedruckten oder ungedruckten Arbeiten übernommen habe, wurden als solche gekennzeichnet und mit den erforderlichen bibliographischen Angaben nachgewiesen. Unterstützungsleistungen, die ich von anderen Personen erhalten habe, wurden in der Dissertationsschrift als solche benannt. Die Dissertation wurde bei keiner anderen Fakultät oder einem anderen Fachbereich vorgelegt, weder im In- noch im Ausland. Überdies bin ich nicht im Besitz eines anderen Doktorgrades. Mir ist bekannt, dass die Zulassung zur Promotion zu versagen ist, wenn die Unterlagen unvollständig oder die Angaben inkorrekt sind. Ich bin darüber informiert, dass ich zur Führung des Dokortitels erst mit Aushändigung der Promotionsurkunde berechtigt bin.

Ruth Werzlau

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Tabellen- und Bildverzeichnisse	1
1. Einleitung / Ziel der Dissertation	1
1.1. <i>Relevanz der Thematik</i>	1
1.1.1. „Die Dekade des gesunden Alterns“	1
1.1.2. Die Erforschung des gesunden Alterns	1
1.1.3. Alterungstheorien in der Wissenschaft	2
1.1.4. Inhibitionsleistung im Alter	3
1.2. <i>Methodik</i>	4
1.3. <i>Ziel der Arbeit</i>	5
2. Literaturdiskussion	6
2.1. <i>Theoretischer Hintergrund: Inhibitionsleistung und neuronale Korrelate</i>	6
2.1.1. Neuronale Korrelate des Interferenzinhibition: Die Simon-Aufgabe	8
2.1.2. Neuronale Korrelate des Aktionsunterdrückung: Die Go/No-Go-Aufgabe	8
2.1.3. Neuronale Korrelate der Aktionsunterbrechung: Die Stopp-Signal- Aufgabe	9
2.2. <i>Die Hybrid-Reaktionsinhibitionsaufgabe</i>	11
2.3. <i>Blood Oxygenation Level Dependent–Signal</i>	12
2.4. <i>Theoretischer Hintergrund: Veränderung der kognitiven Leistung über die Lebensspanne</i>	14
2.4.1. Defizittheorien zum kognitiven Alterungsprozess	14
2.4.2. Altersbedingte Veränderungen auf Ebene von Struktur und Transmittern	16
2.4.3. Kompensationstheorien zum kognitiven Alterungsprozess	18
2.5. <i>Theoretischer Hintergrund Inhibitionsleistung im Alter</i>	22
2.6. <i>Theoretischer Hintergrund: Demenz</i>	23
2.7. <i>Theoretischer Hintergrund: Resilienz und Erhalt der kognitiven Leistung im Alter</i>	24
2.8. <i>Theoretischer Hintergrund: Die Replikationskrise</i>	26
2.9. <i>Bayesianische Statistik</i>	27
2.10. <i>Hypothesen</i>	28
3. Material und Methoden	30
3.1. <i>Stichprobe</i>	31
3.2. <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	31
3.3. <i>Deskriptive Daten</i>	32
3.4. <i>Versuchsdesign</i>	32
3.5. <i>Hybrid-Reaktionsinhibitionsaufgabe</i>	33
3.6. <i>Verhaltensdaten</i>	35
3.7. <i>Korrelationen der Inhibitionsmaße</i>	37
3.7.1. Analyse in Regionen von Interesse	38
3.8. <i>Extremgruppenvergleich mittels T-Test</i>	40
3.8.1. Korrelative Analyse der kontrastbezogenen prozentualen Signaländerung mit dem Alter nach Mediansplit	41

4. Ergebnisse	43
4.1. Demographische Daten	43
4.2. Behaviorale Daten	46
4.3. Korrelationen der behavioralen Maße mit dem Alter	47
4.4. Sind im vorliegenden Datensatz gute Inhibierer in allen Inhibitionsmaßen gut?	50
4.5. Können die Daten aus der Studie von Sebastian et al., 2013 mit der Hybrid-Aufgabe repliziert werden?	51
4.6. Extremgruppenvergleich: Gibt es Unterschiede zwischen jungen und älteren Individuen in der jeweiligen Hirnaktivität?	57
4.7. Ergebnisse nach Mediansplit: Gibt es einen Unterschied in den Verhaltensbefunden im Zusammenhang mit dem Alter zwischen den Probanden mit besserer und schlechterer Inhibitionsleistung?	65
4.8. Unterscheidet sich der Zusammenhang von Alter und Hirnaktivität in der Hybrid-Aufgabe zwischen den Probanden mit besserer und schlechterer Inhibitionsleistung?	68
4.8.1. Mediansplit für die No-Go-Aktionsfehler	68
4.8.2. Mediansplit für den Simon-Interferenzeffekt	71
4.8.3. Mediansplit für die Stopp-Signal-Reaktionszeit	73
5. Diskussion	79
5.1. Demographische Ergebnisse	79
5.2. Behaviorale Ergebnisse	79
5.2.1. Alterskorrelationen mit den Reaktionszeiten in der Hybrid-Aufgabe	79
5.2.2. Alterskorrelationen mit den Auslassungsfehlern in der Hybrid-Aufgabe	80
5.2.3. Alterskorrelationen mit dem Simon-Interferenzeffekt in der Hybrid-Aufgabe	82
5.2.4. Alterskorrelationen mit der SSRT in der Hybrid-Aufgabe	82
5.2.5. Korrelationen der Inhibitionsmaße untereinander	83
5.3. Ergebnisse aus der Bildgebung	84
5.3.1. Replikation der Alterskorrelationen mit der Aktivierung in den ROIs	84
5.3.2. Diskussion des Extremgruppenvergleich: Gibt es Unterschiede zwischen den Gruppen in der jeweiligen Hirnaktivität?	87
5.3.3. Unterscheiden sich die Korrelationen von Alter und Hirnaktivität zwischen guten und schlechten Inhibierern?	89
5.4. Limitationen	92
5.5. Implikationen	96
6. Zusammenfassung	99
7. Anhang	102
8. Danksagung	105
9. Tabellarischer Lebenslauf	106
10. Quellenverzeichnis	107

Abkürzungsverzeichnis

AAL	Automated Anatomical Labeling (Atlas)
ABCA7	ATP-bindende Kasette Unterfamilie A Mitglied 7 (Gen)
ACC	anteriorer cingulärer Kortex
AD	Alzheimer-Krankheit
ALM	Allgemeines Lineares Modell
ANLS	Astrozyten-Neuronen Laktat-Shuttel
APOE	Apolipoprotein E (Gen)
APP	Amyloid-Vorläuferprotein (Gen)
A β 42	Amyloidprotein β 42
BF ₁₀	Bayes-Faktor
BIN1	Überbrückungsintegrator 1 (Gen)
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BOLD	Blood oxygen level dependent
CBF	zerebralen Blutfluss
CD2AP	Differenzierungscluster 2 assoziiertes Protein (Gen)
CD33	Differenzierungscluster 33 (Gen)
CLU	Clusterin-Gen
CRUNCH	kompensatorischen Nutzung neuronaler Schaltkreise
d. h.	das heißt
D2-Rezeptor	Dopamin-2-Rezeptor
DECHA	engl. default-executive coupling hypothesis of aging; Hypothese der Standard-Exekutiv-Kopplung des Alterns
dIPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EPHA1	Ephrin-Typ-A-Rezeptor 1 (Gen)
EPI	Echo planar imaging; Echo-Planar-Bildgebung
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	familywise error
FWHM	Full width at half maximum
GABA	γ -Aminobuttersäure
GLM	General linear model
GWAS	genomweite Assoziationsstudie

HAROLD	engl. Hemispheric asymmetry reduction in older adults; Verringerung der hemisphärischen Asymmetrie bei älteren Erwachsenen
HF	Hochfrequenzfeld
HPOA	„High-Performing Older Adults“, Ältere Personen im Alter von 75-80 Jahren, die ein hohes kognitives Leistungsniveau aufweisen
HRF	Hämodynamische Antwortfunktion
ICD	engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; dt. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IFC	inferiorer Frontalkortex
IFG	inferiorer Frontalgyrus
IFJ	inferiore frontale Verbindung
IPL	inferiorer Parietallobulus
ITG	inferiorer Temporalgyrus
MAX	Maximum
MCBP	mittleres kortikales Bindungspotenzial
MCC	mittlerer cingulärer Kortex
MCG	mittlerer cingulärer Gyrus
MCI	leichte kognitive Beeinträchtigung
MED	Median
MFG	mittlerer Frontalgyrus
MIN	Minimum
MNI	Montreal Neurological Institute
MOG	mittlerer Occipitalgyrus
MPRAGE	Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MS4A	membranüberspannendes-4-Domänen -Protein der Unterfamilie A (Gen)
MTG	mittlerer Temporalgyrus
MW	Mittelwert
PASA	Posterior-Anterior Shift in Aging
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex

PICALM	Phosphatidylinositol-bindendes Clathrin-Montageprotein (Gen)
prä-SMA	prä-supplementär-motorisches Areal
PSC	prozentuale Signaländerung; engl. percent signal change
PSEN	Präsenilin (Gen)
ROI	Region von Interesse
RT	Reaktionszeit
SD	Standardabweichung
SFG	superiorer Frontalgyrus
SMA	supplementärmotorisches Areal
SMG	supramarginaler Gyrus
SOG	superiorer Occipitalgyrus
SPL	superiorer Parietalgyrus
SPM	Statistical Parametric Mapping
SSD	Stopp-Signal-Verzögerungsdauer
SSRT	Stopp-Signal-Reaktionszeit
SST	Stopp-Signal-Aufgabe
STAC	Gerüsttheorie des Alterns und der Kognition
STG	superiorer Temporalgyrus
STN	Nucleus subthalamicus
Superager	Ältere Personen im Alter von über 80 Jahren, die ein hohes kognitives Leistungsniveau aufweisen
TE	engl. Echo time, dt. Echozeit
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TREM1	Gen für einen auf myeloischen Zellen exprimierter auslösender Rezeptor 1
TREM2	Gen für einen auf myeloischen Zellen exprimierter auslösender Rezeptor 2
u.a.	unter anderem
UN	engl. United Nations, dt. Vereinigte Nationen
VOI	Volumen von Interesse
WHO	engl. World Health Organisation; dt. Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

Tabellen- und Bildverzeichnisse

TABELLE 1: LOKALE MAXIMA DER HIRNAKTIVIERUNGEN IN DEN EINZELAUFGABEN AUS SEBASTIAN ET AL. (2013A).....	39
TABELLE 2: DEMOGRAPHISCHE DATEN DES AUSGEWERTETEN PROBANDENKOLLEKTIVS	45
TABELLE 3: ÜBERSICHT ÜBER DIE WÄHREND DER HYBRID-AUFGABE ERHOBENEN BEHAVIORALEN DATEN	46
TABELLE 4: KORRELATIONSTABELLE DER BEHAVIORALEN MAßE AUS DER HYBRID-AUFGABE MIT DEM ALTER. 48	
TABELLE 5: BAYES'SCHE PEARSON KORRELATION DER INHIBITIONSMAßE UNTEREINANDER	50
TABELLE 6: KORRELATION DES PSC MIT DEM ALTER FÜR DEN GO/NO-GO-KONTRAST, DEN SIMON-KONTRAST UND DEN SST-KONTRAST.	52
TABELLE 7: KORRELATION DER PROZENTUALEN SIGNALÄNDERUNG IN DEN ROIS MIT DEM ALTER FÜR DEN GO/NO-GO-KONTRAST, DEN SIMON-KONTRAST UND DEN SST-KONTRAST IN DER HYBRID-AUFGABE ..	55
TABELLE 8: DESKRIPTIVE DATEN DER EXTREMVERGLEICHSGRUPPEN.....	58
TABELLE 9: BEHAVIORALE DATEN DER EXTREMVERGLEICHSGRUPPEN FÜR DIE HYBRID-AUFGABE	59
TABELLE 10: EXTREMGRUPPENVERGLEICH „JUNG>ALT“ IM SIMON-KONTRAST.....	61
TABELLE 11: EXTREMGRUPPENVERGLEICH „JUNG>ALT“ FÜR DEN STOPP-SIGNAL-KONTRAST	63
TABELLE 12: <i>VORÜBERLEGUNGEN ZUM MEDIANSPLIT</i>	65
TABELLE 13: KORRELATIONEN MIT DEM ALTER NACH MEDIANSPLIT	66
TABELLE 14: BAYES'SCHE PEARSON KORRELATIONEN DER PROZENTUALEN SIGNALÄNDERUNG MIT DEM ALTER NACH MEDIANSPLIT FÜR DEN NO-GO-AKTIONSFEHLER	69
TABELLE 15: BAYES'SCHE PEARSON KORRELATIONEN DER PROZENTUALEN SIGNALÄNDERUNG MIT DEM ALTER NACH MEDIANSPLIT FÜR DEN NO-GO-AKTIONSFEHLER	70
TABELLE 16: <i>BAYES'SCHE PEARSON KORRELATIONEN DER PROZENTUALEN SIGNALÄNDERUNG MIT DEM ALTER NACH MEDIANSPLIT FÜR DEN SIMON-INTERFERENZEFFEKT.</i>	72
TABELLE 17: <i>BAYES'SCHE PEARSON KORRELATIONEN DER PROZENTUALEN SIGNALÄNDERUNG MIT DEM ALTER NACH MEDIANSPLIT FÜR DEN SIMON-INTERFERENZEFFEKT.</i>	73
TABELLE 18: <i>KORRELATIONEN VON ALTER MIT DER PROZENTUALEN SIGNALÄNDERUNG IN DEN REGIONEN VON INTERESSE FÜR DEN STOPP-SIGNAL-KONTRAST IN DER HYBRID-AUFGABE NACH MEDIANSPLIT FÜR DIE STOPP-SIGNAL-REAKTIONSZEIT</i>	74
TABELLE 19: <i>BAYES'SCHE PEARSON KORRELATIONEN DER PROZENTUALEN SIGNALÄNDERUNG MIT DEM ALTER NACH MEDIANSPLIT FÜR DIE SSRT</i>	77
TABELLE 20: POST-HOC-KORRELATION DER NO-GO-AKTIONSFEHLER MIT DER MEDIANEN GO-RT	102
TABELLE 21: T-TEST FÜR UNABHÄNGIGE STICHPROBEN BEZÜGLICH UNTERSCHIEDEN ZWISCHEN DEN GESCHLECHTERN ÜBER DIE DEMOGRAPHISCHEN UND BEHAVIORALEN MAßE	102
TABELLE 22: POST-HOC-ANALYSE : BAYES T-TEST FÜR UNABHÄNGIGE STICHPROBEN FÜR DIE ALTERSEXTREMGRUPPEN	103
TABELLE 23: BAYES T-TEST FÜR UNABHÄNGIGE STICHPROBEN FÜR DIE ALTERSEXTREMGRUPPEN.....	103
TABELLE 24: POST-HOC BAYES'SCHE PEARSON KORRELATION MIT DEM ALTER FÜR PROBANDEN MIT GERINGEN GO-AUSLASSUNGSFEHLERN IN DER INKONGRUENTEN BEDINGUNG NACH MEDIANSPLIT	104
TABELLE 25: POST-HOC BAYES'SCHE PEARSON KORRELATION MIT DEM ALTER FÜR PROBANDEN MIT VIELEN GO-AUSLASSUNGSFEHLERN IN DER INKONGRUENTEN BEDINGUNG NACH MEDIANSPLIT	104
ABBILDUNG 1: DARGESTELLT SIND UNTERFUNKTIONEN DER EXEKUTIVFUNKTIONEN, SOWIE SUBPROZESSE DER INHIBITION.	7
ABBILDUNG 2: DAS ÜBERARBEITETE MODELL DER GERÜSTTHEORIE DES ALTERNIS (STAC-R) NACH REUTER-LORENZ UND PARK (2014), ABBILDUNG ÜBERARBEITET AUS (REUTER-LORENZ UND PARK, 2014).....	21
ABBILDUNG 3: <i>ÜBERSICHT ÜBER DIE ERHEBUNGSORTE UND GRUPPENZUGEHÖRIGKEIT DER PROBANDENDATEN. DIE DATEN REKRUTIEREN SICH AUS DREI STUDIEN. WÄHREND DIE DATEN DER „AGEGAIN“-STUDIE AUS ROSTOCK UND MAINZ STAMMEN, WURDEN DIE DATEN DER „HRIAGE“-STUDIE IN MAINZ UND DIE DATEN DER STUDIE „NEURONALE NETZWERKE DER IMPULSKONTROLLE“ IN FREIBURG ERHOBEN.</i>	31
ABBILDUNG 4: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER SUBFUNKTIONEN DER INHIBITION (A) UND DER ZUGEHÖRIGEN VERSUCHSBEDINGUNGEN IN DER HYBRID-REAKTIONINHIBITIONSAUFGABE (B). DIE PROBANDEN WURDEN ANGEWIESEN, EINE TASTE ZU DRÜCKEN, DIE DER RICHTUNG EINES PFEILS ENTSpricht. GO-VERSUCHE BESTANDEN AUS KONGRUENTEN VERSUCHEN; INHIBITIONSVERSUCHE TEILTEN SICH AUF DIE INKONGRUENTE BEDINGUNG (INTERFERENZINHIBITION), DIE NO-GO-BEDINGUNG (BLAUE ELLIPSE; AKTIONSUNTERDRÜCKUNG) UND DIE STOPP-BEDINGUNG AUF (BLAUE ELLIPSE ALS STOPP-SIGNAL NACH EINEM GO-SIGNAL MIT EINER VARIIERENDEN STOPPSIGNALVERZÖGERUNG (SSD); AKTIONSABBRUCH). QUELLE: MODIFIZIERT NACH (SEBASTIAN ET AL., 2013B).	35

ABBILDUNG 5: ALTERSVERTEILUNG DER PROBANDEN: VERTEILUNG DER 113 PROBANDEN NACH ALTER IN JAHREN. AUFFÄLLIG IST EINE ZWEIFIPFLIGE VERTEILUNG.....	44
ABBILDUNG 6: AUFTEILUNG DER PROBANDEN NACH ALTER UND ERHEBUNGSORT. ROTE BALKEN STEHEN FÜR DEN ERHEBUNGSORT MAINZ. GELBE BALKEN STEHEN FÜR DEN ERHEBUNGSORT FREIBURG. GRÜNE BALKEN ZEIGEN DEN ERHEBUNGSORT ROSTOCK AN. DIE FREIBURGER PROBANDEN WAREN ZUM ZEITPUNKT DER ERHEBUNG IM ALTER VON 30 JAHREN UND JÜNGER. DIE ROSTOCKER PROBANDEN WAREN ZUM ERHEBUNGSZEITPUNKT 60 JAHRE UND ÄLTER. DER DATENSATZ AUS MAINZ DECKT DIE GESAMTE ALTERSSPANNE VON 20-84 JAHREN AB.....	44
ABBILDUNG 7: <i>PROBANDENVERTEILUNG NACH GESCHLECHT UND ERHEBUNGSORT. ROTE BALKEN STEHEN FÜR PROBANDINNEN, DIE SICH DEM WEIBLICHEN GESCHLECHT ZUORDNETEN. BLAUE BALKEN STEHEN FÜR PROBANDEN, DIE SICH DEM MÄNNLICHEN GESCHLECHT ZUORDNETEN. INSGESAMT ORDNETEN SICH 67 PROBANDEN DEM WEIBLICHEN GESCHLECHT UND 46 PROBANDEN DEM MÄNNLICHEN GESCHLECHT ZU.</i>	45
ABBILDUNG 8: STREUDIAGRAMME ZU DEN KORRELATIONEN HOHER EVIDENZ VON ALTER MIT DEN BEHAVIORALEN MAßEN: AUF DER X-ACHSE IST JEWEILS DAS ALTER AUFGETRAGEN. AUF DER Y-ACHSE IST DAS BEHAVIORALE MAß AUFGETRAGEN. JEDER PUNKT REPRÄSENTIERT EINEN PROBANDEN, DAZU IST DIE TRENDLINIE ANGEZEIGT.	49
ABBILDUNG 9: <i>STREUDIAGRAMME ZU DEN KORRELATIONEN HOHER EVIDENZ VON ALTER MIT DEN BEHAVIORALEN MAßEN. AUF DER X-ACHSE IST JEWEILS DAS ALTER IN JAHREN AUFGETRAGEN. AUF DER Y-ACHSE IST DAS BEHAVIORALE MAß AUFGETRAGEN. JEDER PUNKT REPRÄSENTIERT EINEN PROBANDEN, DAZU IST DIE TRENDLINIE ANGEZEIGT.</i>	50
ABBILDUNG 10: STREUDIAGRAMM DER POSITIVEN KORRELATION VON SSRT MIT DEM SIMON-INTERFERENZEFFEKT. AUF DER X-ACHSE IST DER SIMON-INTERFERENZEFFEKT IN MS AUFGETRAGEN. AUF DER Y-ACHSE IST DIE STOPP-SIGNAL-REAKTIONSZEIT (SSRT) IN MS AUFGETRAGEN. JEDER PUNKT REPRÄSENTIERT EINEN PROBANDEN, DAZU IST DIE TRENDLINIE ANGEZEIGT.....	51
ABBILDUNG 11: STREUDIAGRAMME ZU DEN KORRELATIONEN VON ALTER MIT DER PROZENTUALEN SIGNALVERÄNDERUNG (PERCENT SIGNAL CHANGE, PSC) IN DEN MAXIMA AUS SEBASTIAN ET AL., 2013A: GEZEIGT WERDEN DIE JEWEILIGEN KORRELATIONEN DES PSC IN DEN MAXIMA AUS SEBASTIAN ET AL, (2013A) MIT DEM ALTER. AUF DER X-ACHSE IST JEWEILS DAS ALTER AUFGETRAGEN. AUF DER Y-ACHSE IST DIE PSC DES JEWEILIGEN KONTRASTS IN DER KUGEL UM DEN DATENPUNKT AUFGETRAGEN. JEDER PUNKT REPRÄSENTIERT EINEN PROBANDEN, DAZU IST DIE TRENDLINIE ANGEZEIGT.	54
ABBILDUNG 12: STREUDIAGRAMME ZU DEN KORRELATIONEN VON ALTER MIT DER PROZENTUALEN SIGNALÄNDERUNG (PSC) IN DEN REGIONEN VON INTERESSE(ROIS): GEZEIGT WERDEN DIE JEWEILIGEN KORRELATIONEN DES PSC IN DEN ROIS AUS SEBASTIAN ET AL. (2013A) MIT DEM ALTER. AUF DER X-ACHSE IST JEWEILS DAS ALTER AUFGETRAGEN. AUF DER Y-ACHSE IST DIE PSC DES JEWEILIGEN KONTRASTS IN DER ROI AUFGETRAGEN. JEDER PUNKT REPRÄSENTIERT EINEN PROBANDEN, DAZU IST DIE TRENDLINIE ANGEZEIGT.	57
ABBILDUNG 13: BOXPLOT-DIAGRAMM FÜR DIE BEHAVIORALEN MAßE IM GRUPPENVERGLEICH. SSRT=STOPP-SIGNAL-REAKTIONSZEIT; SSD= STOPP-SIGNAL-VERZÖGERUNGSDAUER	60
ABBILDUNG 14: <i>HAUPTMAXIMA DER SIGNIFIKANTEN CLUSTER IM RECHTEN MFG, IM LINKEN PRÄZENTRALEN GYRUS, IM LINKEN ANTERIOREN CINGULUM UND EINEM WEITEREN CLUSTER MIT MAXIMUM IM RECHTEN MFG (IN DER REIHENFOLGE VON OBEN LINKS NACH UNTEN RECHTS) IM EXTREMGRUPPENVERGLEICH „JUNG>ALT“ FÜR DEN SIMON- KONTRAST. (AUF CLUSTEREBENE KORRIGIERT, P_{FWE}<0,05)</i>	62
ABBILDUNG 15: <i>HAUPTMAXIMA DER SIGNIFIKANTEN CLUSTER IM LINKEN MFG UND RECHTEN NUCLEUS CAUDATUS, IM RECHTEN IFG PARS OPERCULARIS, IM LINKEN MITTLEREN OCCIPITALEN GYRUS UND IM RECHTEN SUPRAMARGINALEN GYRUS (IN DER REIHENFOLGE VON OBEN LINKS NACH UNTEN RECHTS) IM EXTREMGRUPPENVERGLEICH „JUNG>ALT“ FÜR DEN STOPP-SIGNAL-KONTRAST. (AUF CLUSTEREBENE KORRIGIERT, P_{FWE}<0,05)</i>	65
ABBILDUNG 16 (1-3): STREUDIAGRAMME DER KORRELATIONEN MIT DEM ALTER NACH MEDIANSPLIT: GEZEIGT WERDEN DIE JEWEILIGEN KORRELATIONEN DER BEHAVIORALEN MAßE MIT DEM ALTER NACH MEDIANSPLIT. AUF DER X-ACHSE IST JEWEILS DAS ALTER IN JAHREN AUFGETRAGEN. AUF DER Y-ACHSE IST DAS BEHAVIORALE MAß AUFGETRAGEN. BLAU MARKIERTE PUNKTE STEHEN IN DER GRUPPE „GUTER INHIBIERER“ FÜR ALLEN WERTEN KLEINER ODER GLEICH DEM MEDIAN. ORANGE MARKIERTE RAUTEN STEHEN IN DER GRUPPE „SCHLECHTER INHIBIERER“ FÜR ALLE WERTE GRÖßER DEM MEDIAN. JEDER PUNKT, BEZIEHUNGSWEISE JEDE RAUTE REPRÄSENTIERT EINEN PROBANDEN. DAZU IST DIE TRENDLINIE DER JEWEILIGEN GRUPPENDATEN ANGEZEIGT. SSRT= STOPP-SIGNAL-REAKTIONSZEIT.....	68
ABBILDUNG 17: STREUDIAGRAMM ZUR KORRELATION VON ALTER MIT DER PROZENTUALEN SIGNALÄNDERUNG (PSC) IM MAXIMUM AUS SEBASTIAN ET AL. (2013A): GEZEIGT WIRD DIE KORRELATION DES PSC IM MAXIMUM AUS SEBASTIAN ET AL. (2013A) MIT DEM ALTER FÜR ALLE PROBANDEN MIT NO-GO-AKTIONSFEHLERN >MEDIAN FÜR DEN GO/NO-GO-KONTRAST. AUF DER X-ACHSE IST DAS ALTER IN JAHREN AUFGETRAGEN. AUF DER Y-ACHSE IST DER PSC DES GO/NO-GO-KONTRASTS IN DIE KUGEL UM	

DIE KOORDINATE (-12/-57/54) AUFGETRAGEN. JEDER PUNKT REPRÄSENTIERT EINEN PROBANDEN, DAZU IST DIE TRENDLINIE ANGEZEIGT. 69

ABBILDUNG 18: STREUDIAGRAMM ZUR KORRELATION VON ALTER MIT DER PROZENTUALEN SIGNALÄNDERUNG IN DER BILATERALEN PRÄ-SMA: GEZEIGT WIRD DIE KORRELATION DES PSC ÜBER DAS ROI AUS SEBASTIAN ET AL. (2013A) FÜR DEN GO/NO-GO-KONTRAST MIT DEM ALTER FÜR ALLE PROBANDEN MIT SCHLECHTER INHIBITIONSLEISTUNG (NO-GO-AKTIONSFEHLER>MEDIAN). AUF DER X-ACHSE IST DAS ALTER IN JAHREN AUFGETRAGEN. AUF DER Y-ACHSE IST DIE PSC DES GO/NO-GO-KONTRASTS ÜBER DIE ROI AUFGETRAGEN. JEDER PUNKT REPRÄSENTIERT EINEN PROBANDEN, DAZU IST DIE TRENDLINIE ANGEZEIGT. 71

ABBILDUNG 19: STREUDIAGRAMM ZUR KORRELATION VON ALTER MIT DER PROZENTUALEN SIGNALÄNDERUNG (PSC) IM MAXIMUM AUS SEBASTIAN ET AL. (2013A): GEZEIGT WIRD DIE KORRELATION DES PSC IM MAXIMUM AUS SEBASTIAN ET AL. (2013A) MIT DEM ALTER FÜR ALLE PROBANDEN MIT EINER SSRT ≤ MEDIAN. AUF DER X-ACHSE IST JEWEILS DAS ALTER IN JAHREN AUFGETRAGEN. AUF DER Y-ACHSE IST DIE PSC DES STOPP-SIGNAL-KONTRASTS IN DER KUGEL UM DIE KOORDINATE (-57/-48/42) AUFGETRAGEN. JEDER PUNKT REPRÄSENTIERT EINEN PROBANDEN, DAZU IST DIE TRENDLINIE ANGEZEIGT. 75

ABBILDUNG 20: STREUDIAGRAMM ZUR KORRELATION VON ALTER MIT DER PROZENTUALEN SIGNALÄNDERUNG (PSC) IM MAXIMUM AUS SEBASTIAN ET AL., 2013A: GEZEIGT WIRD DIE KORRELATION DES PSC IM MAXIMUM AUS SEBASTIAN ET AL. (2013A) MIT DEM ALTER FÜR ALLE PROBANDEN MIT EINER SSRT>MEDIAN. AUF DER X-ACHSE IST JEWEILS DAS ALTER IN JAHREN AUFGETRAGEN. AUF DER Y-ACHSE IST DIE PSC DES STOPP-SIGNAL-KONTRASTS IN DER KUGEL UM DIE KOORDINATE (57/-33/33) AUFGETRAGEN. JEDER PUNKT REPRÄSENTIERT EINEN PROBANDEN, DAZU IST DIE TRENDLINIE ANGEZEIGT. 76

ABBILDUNG 21: STREUDIAGRAMM ZUR KORRELATION VON ALTER MIT DEM PSC IN DEN ROIS AUS SEBASTIAN ET AL., 2013A: GEZEIGT WIRD DIE KORRELATION DES PSC ÜBER DAS ROI AUS SEBASTIAN ET AL. (2013A) FÜR DEN GO/NO-GO-KONTRAST MIT DEM ALTER FÜR ALLE PROBANDEN MIT SCHLECHTER INHIBITIONSLEISTUNG (SSRT>MEDIAN). AUF DER X-ACHSE IST DAS ALTER IN JAHREN AUFGETRAGEN. AUF DER Y-ACHSE IST DIE PSC DES STOPP-SIGNAL-KONTRASTS ÜBER DIE ROI AUFGETRAGEN. JEDER PUNKT REPRÄSENTIERT EINEN PROBANDEN, DAZU IST DIE TRENDLINIE ANGEZEIGT. 78

1. Einleitung / Ziel der Dissertation

1.1. Relevanz der Thematik

1.1.1. „Die Dekade des gesunden Alterns“

Die Zahl der Menschen, welche älter als 60 Jahre sind, wird in Deutschland zwischen 2008 und 2050 um voraussichtlich acht Millionen Menschen wachsen. Gleichzeitig wird sich die Zahl der 20- bis 60-Jährigen in diesem Zeitraum um 15 Millionen Menschen dezimieren (Birg, 2011). Als Folge dieses demographischen Wandels ist damit zu rechnen, dass es zu enormen Versorgungsschwierigkeiten unter anderem im Gesundheits-, Pflege- und Sozialbereich kommt. Es droht damit eine Überlastung der jungen Generation. Ähnliche demographische Phänomene sind weltweit zu erwarten. Aus diesem Grund haben die Vereinten Nationen (UN) alle Mitgliedsstaaten dazu aufgerufen, in einer sogenannten „Dekade des gesunden Alterns“, die Bevölkerungsalterung in ihren Planungen zu berücksichtigen, um das Wohlergehen und die Gesundheit dieser Altersgruppe zu gewährleisten (United Nations, 2020). Die Erforschung der Grundlagen und Einflüsse gesunden Alterns kann einen Beitrag zur Lösung dieses Problems liefern.

1.1.2. Die Erforschung des gesunden Alterns

Die Weltgesundheitsorganisation (kurz: WHO; engl.: World Health Organisation) definiert „gesundes Altern“ als den „Prozess der Entwicklung und Aufrechterhaltung der funktionalen Fähigkeit, die Wohlbefinden im Alter ermöglicht.“ Die „funktionale Fähigkeit“ wiederum wird zum einen durch die „intrinsische Kapazität“ des Individuums, die körperliche und geistige Kapazität umfassen, zum anderen durch die „extrinsische Kapazität“, also das Lebensumfeld, beeinflusst (WHO, 2016). Zur „intrinsischen Kapazität“ können wir auch die kognitive Leistungsfähigkeit zählen, denn insbesondere die kognitive Leistungsfähigkeit ist essentiell für das Wohlbefinden bis ins hohe Alter (Wilson *et al.*, 2013). Dabei spielen besonders die Exekutivfunktionen bei gesunden älteren Erwachsenen eine wichtige Rolle für die erfolgreiche Bewältigung und funktionale Unabhängigkeit im Alltag (Jefferson *et al.*, 2006; McAlister und Schmitter-Edgecombe, 2016; McAlister *et al.*, 2016).

Gerade im Alter sind die interindividuellen Unterschiede der kognitiven Leistungsfähigkeit jedoch besonders groß. Während etwa 1,7 Millionen Menschen in Deutschland aktuell durch eine Demenzerkrankung betroffen sind (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2019), gibt es auf der anderen Seite sogenannte „High-Performing Older Adults“ (HPOA) in der senioren Bevölkerung, die auch im Alter von 75 Jahren und älter eine gute kognitive Leistungsfähigkeit vorweisen können (Borelli *et al.*, 2018). Personen im Alter von über 80 Jahren, die ein hohes kognitives Leistungsniveau aufweisen, werden als sogenannte „Superager“ bezeichnet (Cook Maher *et al.*, 2021). Prominente Beispiele finden sich unter diversen Staats- und Regierungschefs, wie etwa der 1942 geborene, aktuelle Präsident der USA, der ein Alter weit über der Lebenserwartung seines Jahrgangs erreicht hat. Mit seiner Wahl zum Präsidenten wurde ihm eine Aufgabe übertragen, die unter anderem eine herausragende kognitive Leistungsfähigkeit voraussetzt (Olshansky *et al.*, 2020). Diese „Superager“ und „HPOA“ rücken nun seit Kurzem in den Fokus der Wissenschaft (Cook Maher *et al.*, 2021; Dominguez *et al.*, 2021; Maccora *et al.*, 2021). Dies wirft die Frage auf, was eine solch gute kognitive Leistungsfähigkeit im hohen Alter ermöglicht.

1.1.3. Alterungstheorien in der Wissenschaft

In den letzten Jahrzehnten hat sich eine Kehrtwende der Sicht auf das Altern vollzogen: Von einer defizitären Sichtweise, über Kompensations-Modelle, hin zu einer Theorie der Ressourcen, der Resilienz und der Möglichkeiten hoher Leistungsfähigkeit bis ins erhabene Alter (Wolf *et al.*, 2019). Hasher und Zacks stellten 1988 die *Theorie des Inhibitionsdefizits* auf, wonach die Effizienz inhibitorischer Prozesse im Alter abnehme und es durch die unzureichende Inhibition irrelevanter Informationen dazu käme, dass das Abrufen relevanter Informationen erschwert werde (Hasher und Zacks, 1988). Möglichkeiten altersbedingte Defizite auszugleichen fanden die Autoren verschiedener Theorien zu Kompensationsmechanismen, wie der CRUNCH-Theorie (kompensatorischen Nutzung neuronaler Schaltkreise) und der STAC-Theorie (Gerüsttheorie des Alterns und der Kognition), nach der Senioren zusätzliche Hirnregionen rekrutieren, um altersbedingte kognitive Funktionsdefizite zu kompensieren (Reuter-Lorenz und Cappell, 2008; Park und Reuter-Lorenz, 2009). Schließlich wurde das STAC-Modell zum STAC-r-Modell erweitert (Reuter-Lorenz und Park, 2014) und seither durch

neue Forschungserkenntnisse zu Möglichkeiten der aktiven Einflussnahme auf gute kognitive Leistung im Alter ergänzt.

1.1.4. Inhibitionsleistung im Alter

Eine wesentliche Rolle für die kognitive Leistung spielen die Exekutivfunktionen, die für situativ angepasstes und zielorientiertes Verhalten wichtig sind. Zu diesen Exekutivfunktionen zählen Planen, Aufmerksamkeit, Inhibition, kognitive Flexibilität und Arbeitsgedächtnis (Lezak, 1982; Shannon *et al.*, 2018). Auf neuronaler Ebene ist für die Inhibitionskontrolle ein Kernnetzwerk zuständig, das sich aus dem inferioren frontalen Gyrus (IFG), dem rechten mittleren frontalen Gyrus (MFG), der Insula, dem prä-supplementärmotorischen Areal (prä-SMA) und den Basalganglien zusammensetzt (Aron und Poldrack, 2006; Aron, 2007; Sebastian *et al.*, 2013b; Aron *et al.*, 2014). Der kognitive Prozess der Inhibition kann in mehrere Subprozesse differenziert und dadurch besser untersuchbar gemacht werden. Zu diesen Subprozessen zählen die Interferenzinhibition, die Aktionsunterdrückung und die Aktionsunterbrechung. Zur Untersuchung dieser Subprozesse wurden bereits diverse Paradigmen entwickelt und genutzt. Neben den untersuchten Subprozessen selbst spielen bezüglich der rekrutierten Hirnregionen auch Variationen im kognitiven Anspruch der Inhibitionsaufgabe und das Alter des Probandenkollektivs eine Rolle (Mitchell *et al.*, 2000; Sebastian *et al.*, 2013a). Mithilfe der Stopp-Signal-Aufgabe (Logan und Cowan, 1984; Logan *et al.*, 1984; Logan, 1994), der Go/No-Go-Aufgabe (Donders, 1969) und der Simon-Aufgabe (Simon und Rudell, 1967) konnten Sebastian und Kollegen in einer fMRT-Studie zeigen, dass sich der Alterseffekt unterschiedlich auf die drei untersuchten Subkomponenten der Inhibition auswirkt (Sebastian *et al.*, 2013a). Während sich der Alterseffekt in der Go/No-Go-Aufgabe in erhöhter Aktivierung des zentralen Inhibitionsnetzwerks und parietalen Regionen widerspiegelte, zeigten sich während der Simon-Aufgabe mit zunehmendem Alter Aktivierungen in links-präfrontalen Regionen, wie dem IFG und MFG, dem rechten MFG und im Nucleus caudatus (Sebastian *et al.*, 2013a). In der Stopp-Signal-Aufgabe hingegen führte der erhöhte Anspruch der Inhibitionsaufgabe zu einer Aktivierungsminderung des Kernnetzwerks der Inhibition sowie dem linken MFG mit zunehmendem Alter (Sebastian *et al.*, 2013a). Um die drei oben genannten Subprozesse gleichzeitig in einer Aufgabe untersuchen zu können, wurde aus diesen drei Aufgaben eine Reaktionsinhibitionshybridaufgabe entwickelt (Sebastian *et al.*,

2013b). Ob diese Alterseffekte der Inhibitionsleistung auch mithilfe der Reaktionsinhibitionshybridaufgabe gefunden werden können, ist bisher nicht bekannt.

1.2. Methodik

Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie kann indirekt die Aktivierung von Hirnarealen in guter zeitlicher und räumlicher Auflösung gemessen werden (Ogawa *et al.*, 1990; Logothetis *et al.*, 2001; Ogawa, 2012). Lässt man Probanden während der fMRT-Messung für die zu untersuchende Hirnfunktion spezifische Aufgabe bearbeiten, kann entsprechend die Aktivierung des aufgabenspezifischen Hirnnetzwerks festgestellt werden. Gleichzeitig können während der Bearbeitung der Aufgaben im fMRT-Scanner auch behaviorale Daten, wie Reaktionszeiten, Auslassungsfehler und Aktionsfehler, aufgezeichnet werden.

Mithilfe der auf matlab basierenden Bildverarbeitungssoftware SPM (William Penny (ed.), 2006) können die Daten anschließend vorverarbeitet und dann zur Erstellung von statistischen Karten genutzt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde anschließend die SPM-Toolbox rfxplot (Gläscher, 2009) genutzt. Mit dieser konnten prozentuale Signaländerungen (PSC) für die jeweiligen Regionen von Interesse (ROIs), basierend auf der Arbeit von Sebastian und Kollegen (Sebastian *et al.*, 2013a), extrahiert werden. Mittels korrelativer Analysen konnten Alterszusammenhänge mit behavioralen Daten und der Hirnaktivierung in den Regionen von Interesse für die drei Kontraste Interferenzinhibition, Aktionsunterdrückung und Aktionsunterbrechung berechnet werden. In einem weiteren Schritt wurden mittels T-Test für unabhängige Stichproben die für die drei mittels der Hybrid-Aufgabe untersuchten Inhibitionsfunktionen spezifischen Hirnaktivierungsmuster zwischen alten und jungen Probanden verglichen. Schließlich wurden korrelative Analysen für Alterszusammenhänge mit behavioralen Daten und der kontrastspezifischen Hirnaktivierung getrennt nach Gruppen guter und schlechter Inhibitionsleistung untersucht. Es wurde ein Bayes'scher Ansatz für die korrelativen Analysen gewählt, um den Grad der Evidenz der Wahrscheinlichkeiten der untersuchten Zusammenhänge zu bestimmen.

1.3. Ziel der Arbeit

Die Ergebnisse der genannten Publikation (Sebastian *et al.*, 2013a) sollen nun in der hier vorgestellten Dissertationsarbeit mittels der von Sebastian und Kollegen entwickelten Reaktionsinhibitionshybridaufgabe (Sebastian *et al.*, 2013b) in einem großen Datensatz (N=113) repliziert werden. Es soll der Zusammenhang von Alter mit verschiedenen Subkomponenten der Inhibitionsleistung, Aktionsunterbrechung, Interferenzinhibition und Aktionsunterdrückung, auf behavioraler und neuronaler Ebene untersucht werden. Damit kann getestet werden, ob sich die Reaktionsinhibitionshybridaufgabe auch für Untersuchungen der Inhibitionsleistung über die Lebensspanne bis ins hohe Alter eignet. Zusätzlich soll untersucht werden, ob sich der Zusammenhang von Alter mit der Hirnaktivierung zwischen Probanden guter und schlechter Inhibitionsleistung unterscheidet. Die Ergebnisse können helfen, die unterschiedlichen Ausprägungen der Inhibitionsleistung über die Lebensspanne auf behavioraler und neuronaler Ebene genauer zu erklären und aufzuzeigen, welche Unterschiede es zwischen Menschen mit guter und schlechter Inhibitionsleistung auf diesen Ebenen gibt. Dies kann einen Beitrag dazu leisten zu verstehen, wie auf neuronaler Ebene eine gute Inhibitionsleistung über die Lebensspanne bis ins hohe Alter ermöglicht wird.

2. Literaturdiskussion

2.1. Theoretischer Hintergrund: Inhibitionsleistung und neuronale Korrelate

Handlungen und Gedanken zielgerichtet zu kontrollieren, adäquat auf Situationen zu reagieren, aber auch sozial angemessen zu interagieren, erfordert die Fähigkeit, unerwünschte Reaktionsprozesse, Impulse und Gedanken inhibieren zu können (Diamond, 2013). Diese Inhibitionskontrolle wird zusammen mit dem Arbeitsgedächtnis und der kognitiven Flexibilität zu den sogenannten Exekutivfunktionen gezählt, der Familie der Top-down kognitiven Prozesse, die uns ein flexibles, zielgerichtetes Verhalten in einer Welt voller Ablenkung und Informationsüberfluss ermöglichen (Ridderinkhof *et al.*, 2004; Cristofori *et al.*, 2019). Der Inhibition eine Reaktion liegen mindestens drei Subfunktionen zugrunde, die als Interferenzinhibition, Aktionsunterdrückung und Aktionsabbruch definiert wurden (vgl. Abbildung 1) und auf verschiedenen Ebenen der Inhibition zum Tragen kommen (Sebastian *et al.*, 2013b). Diese Subfunktionen beruhen auf verschiedenen neuronalen Netzwerken, wobei alle drei ein gemeinsames Kernnetzwerk rekrutieren, das den inferioren frontalen Gyrus (IFG), den mittleren frontalen Gyrus (MFG), die Insula, das prä-supplementärmotorische Areal (prä-SMA) und die Basalganglien aktiviert (Sebastian *et al.*, 2013b; Aron *et al.*, 2014). Den Hinweis, dass die Exekutivfunktionen vor allem mit einer Aktivierung des Frontallappens assoziiert sind, lieferte bereits der berühmte Fall des Phineas Gage im Jahre 1848, dessen Frontallappen, bei einem Arbeitsunfall von einem Eisenstab durchbohrt wurde und welcher in der Folge zwar überlebte, jedoch ein stark verändertes Verhalten aufwies (Harlow, 1848; Macmillan, 1992). Läsionsstudien konnten für die Inhibition insbesondere die Rolle des rechten IFC hervorheben (Aron *et al.*, 2003). Mithilfe von Bildgebungsstudien und verschiedenen Inhibitionsaufgaben konnte diese frontale und rechtshemisphärische Dominanz der Aktivierung bestätigt werden (Garavan *et al.*, 1999; Aron *et al.*, 2014). Der rechte IFG (rIFG), bestehend aus Pars triangularis, opercularis und orbitalis, gilt als Hauptknoten für die Hemmung verfrühter oder nicht angemessener motorischer Reaktionen in einem domänenübergreifenden Kontrollnetzwerk (Aron *et al.*, 2014; Erika-Florence *et al.*, 2014). Verbindungen des rIFG bestehen unter anderem zum prä-supplementärmotorischen Areal (prä-SMA), zum Striatum und zum subthalamischen Nucleus (STN) (Lu *et al.*, 1994; Narayanan

et al., 2020; Schaum *et al.*, 2021). Das prä-supplementärmotorische Areal, gelegen im Gyrus frontalis superior, im dorsomedialen Frontalkortex, spielt eine Rolle in der Antwortselektion und in der Planung und Initiierung von motorischen Aktionen, insbesondere der internal generierten Initiierung, was Nachev und Kollegen in Zusammenhang mit der Aufgabenkomplexität brachten (Cunnington *et al.*, 2002; Hoshi und Tanji, 2004; Isoda und Hikosaka, 2007; Nachev *et al.*, 2008; Obeso *et al.*, 2013). Das Striatum, bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, erhält über kortikale Projektionen Informationen über einen direkten und indirekten Weg, während ein hyperdirekter Weg Informationen vom rIFG direkt an den subthalamischen Nucleus weitergibt (Chen *et al.*, 2020; Narayanan *et al.*, 2020; Schaum *et al.*, 2021). Der STN und das Striatum wiederum senden Informationen an die weiteren Akteure des Basalgangliennetzwerks, welche wiederum mit dem Kortex (Middleton und Strick, 1994) und dem prä-SMA/SMA (Akkal *et al.*, 2007) in Verbindung stehen, und ermöglichen dadurch die Anpassung der motorischen Kontrolle und die Antwortselektion oder Antwortinhibition (Alexander *et al.*, 1986; Alexander und Crutcher, 1990; Ding und Gold, 2013). Verbindungen direkter, hyperdirekter oder indirekter Art bestehen also zwischen den verschiedenen Akteuren dieses Inhibitionsnetzwerks, welches für die Inhibition zur Ermöglichung einer zielgerichteten Antwort zuständig ist. (Frank *et al.*, 2007; Aron *et al.*, 2014; Isaacs *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2020; Schaum *et al.*, 2021).

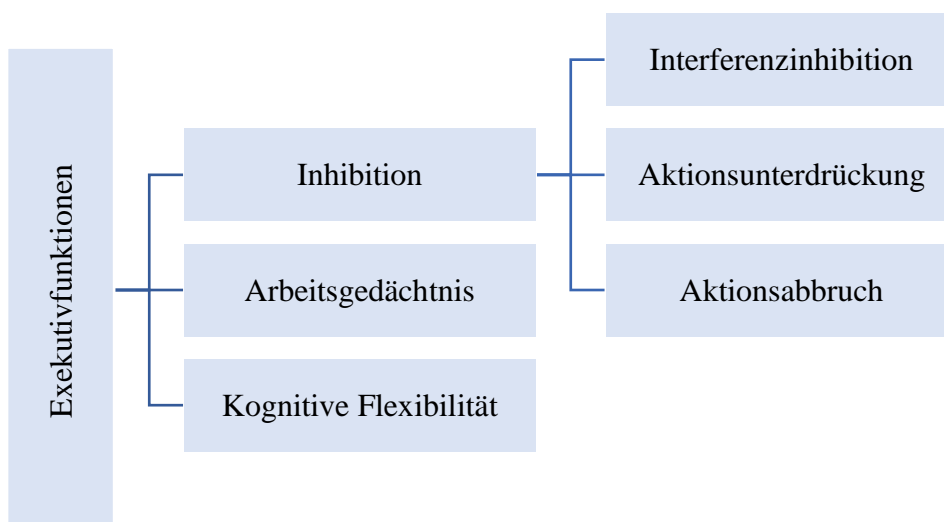


Abbildung 1: Dargestellt sind Unterfunktionen der Exekutivfunktionen, sowie Subprozesse der Inhibition.

2.1.1. Neuronale Korrelate des Interferenzinhibition: Die Simon-Aufgabe

Die Interferenzinhibition beschreibt den Vorgang der Auswahl von Informationen im Hinblick auf ihre Relevanz für eine laufende Aufgabe und die Unterdrückung der Verarbeitung irrelevanter Informationen (Stahl *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2017). Untersucht werden kann diese Funktion beispielsweise durch die Simon-Aufgabe (Simon und Rudell, 1967). Die Simon-Aufgabe ist eine Reiz-Reaktionsaufgabe, in der sich eine kongruente Bedingung und eine inkongruente Bedingung abwechseln. In beiden Bedingungen wird ein Reiz, der eine bestimmte Reaktionstendenz triggert, präsentiert. In der inkongruenten Bedingung wird dieser Reiz jedoch mit einem konträren Reiz gepaart. Hierbei wird ein kognitiver Konflikt durch Aktivierung von konträren Reaktionstendenzen hervorgerufen. Der erhöhte kognitive Anspruch spiegelt sich in entsprechend längeren Reaktionszeiten für inkongruente Events im Vergleich zu kongruenten Events wieder. Die Differenz der beiden Reaktionszeiten kann als Maß für die Interferenzhemmung genutzt werden.

Konkret handelt es sich in der Simon-Aufgabe bei den konträren Reizen um die als für die Antwort relevant zu wertende präsentierte Pfeilrichtung, die den ipsilateralen Tastendruck vorgibt, sowie um die für die Antwort als irrelevant zu wertende Stimulus-Eigenschaft „Position des Pfeils“. Die Stimulus-Eigenschaft „Position des Pfeils“ entspricht in der kongruenten Bedingung der Richtung des Pfeils, in der inkongruenten Bedingung liegt diese konträr zur Richtung. Die Unterdrückung der interferierenden Antworttendenz wird als Interferenzinhibition beschrieben.

Während der Bewältigung dieser Aufgabe fand man Hirnaktivierungen des dextrolateralen IFG, pars orbitalis, des prä-SMA, des MCC und SMG, des postcentralen Gyrus, des temporalen Pol und STG, sowie dem rechten Neostriatum, bestehend aus Caudatus und Pallidum. Sinistrolateral fand man Aktivierungen des prä-SMA, des ACC, des MCC, des STG, Insula, MTG, IPL, Precuneus, MOG und SPL (Sebastian *et al.*, 2013b).

2.1.2. Neuronale Korrelate des Aktionsunterdrückung: Die Go/No-Go-Aufgabe

Die Go/No-Go-Aufgabe (Donders, 1969; Garavan *et al.*, 1999) ist ein beliebtes Paradigma um die Aktionsunterdrückung zu testen. Der Proband wird instruiert auf einen „Go-Stimulus“ aktiv zu reagieren, beispielsweise mit einem Knopfdruck. Erscheint jedoch ein No-Go-Stimulus soll das Antwortverhalten unterdrückt werden. Als behaviorales Maß der Inhibitionsfähigkeit dient die relative Anzahl der Antworten

trotz No-Go-Stimulus, also die No-Go-Aktionsfehler im Verhältnis zu der Gesamtzahl an No-Go-Versuchen.

Wird die Go/No-Go-Aufgabe im fMRT absolviert, kann ein Kontrast durch Subtraktion der Gehirnaktivität während des Go-Ereignisses von der während des No-Go-Ereignisses gebildet werden, um die für die Aktionsunterdrückung essentiellen Gehirnareale zu identifizieren. Je nach Komplexität der Go/No-Go-Aufgabe erhöht sich die Anzahl der aktiven Hirnareale (Simmonds et al., 2008; Criaud und Boulinguez, 2013). Criaud und Boulinguez (2013), konnten zeigen, dass dies von der Anzahl der möglichen Stimuli, der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines No-Go-Stimulus und der Auslastung des Arbeitsgedächtnis abhängig ist.

Um tatsächlich eine Inhibitionsleistung im Sinne einer Antwortunterdrückung messen zu können, sollte der Anteil an No-Go-Versuchen gering sein, sodass es weiterhin strategisch vorteilhaft ist, eine Go-Antwort vorzubereiten, statt zu warten (Wessel, 2018). Neuronale Korrelate spezifisch für die erfolgreiche Aktionsunterdrückung fand man rechtshemisphärisch im MFG, dem prä-SMA, dem SFG, SMG, dem präzentralen Gyrus, ITG, STG, MOG, SOG und linkshemisphärisch in der SMA und Prä-SMA, dem präzentralen Gyrus, MCG, MOG, SOG, Gyrus calcarinus, sowie das bilaterale Neostriatum (Sebastian *et al.*, 2013b).

2.1.3. Neuronale Korrelate der Aktionsunterbrechung: Die Stopp-Signal-Aufgabe

Das Stoppen einer bereits kognitiv initiierten Handlung, also eine Aktionsunterbrechung, wird mit der Stopp-Signal-Aufgabe getestet (Vince, 1948; Lappin und Eriksen, 1966; Logan et al., 1984). Hierbei wird der Proband instruiert auf ein „Go-Signal“ hin mit einer aktiven Antwort, hier einem Tastendruck, zu reagieren. In seltenen Fällen folgt dem „Go-Signal“ ein „Stopp-Signal“, wodurch dem Probanden signalisiert wird, seine initiierte Aktion zu unterbrechen und die Antworttaste doch nicht zu drücken.

Im Renn-Modell des Stopp-Signal-Paradigmas laufen ab dem Zeitpunkt des Stopp-Signals der „Go-Prozess“ mit dem „Stopp-Prozess“ als unabhängige kognitive Prozesse um die Wette. Endet der „Stopp-Prozess“ vor dem „Go-Prozess“, kommt es zur erfolgreichen Inhibition (Logan et al., 1984). Andernfalls kommt es zum Aktionsfehler (engl.: commission error). Die Zeitspanne zwischen „Go-Signal“ und Stopp-Signal wird als „Stopp-Signal-Verzögerung“ (engl.: „Stop Signal Delay“, kurz:

SSD) bezeichnet. Diese wird während der Durchführung des Paradigmas so variiert, dass eine erfolgreiche Inhibitionsrate von 50% erreicht wird. Die sogenannte „Stopp-Signal-Reaktionszeit“ (engl.: „Stop Signal Reaction Time“, kurz: SSRT) ist die geschätzte Zeitspanne, die ab dem Stopp-Signal benötigt wird, um erfolgreich zu stoppen. Nach dem Konsensusartikel von Verbruggen und Kollegen wurde die SSRT in dieser Studie nach der Integrationsmethode berechnet und somit für die Reaktionszeit im Falle eines Auslassungsfehler die maximale Reaktionszeit für Go-Ereignisse verwendet, um Verzerrungen bei der Berechnung der SSRT entgegen zu wirken (Verbruggen *et al.*, 2019).

Die Aktionsaufhebung oder -unterbrechung, definiert als das Stoppen einer bereits kognitiv initiierten Handlung, kann im Labor mithilfe der Stopp-Signal-Aufgabe getestet werden. Außerhalb des Labors wäre ein Ereignis, in dem genau dieser Prozess stattfindet, eine Situation, in der eine Person A bei grün leuchtender Ampel im Begriff ist, die Straße zu überqueren. In selben Moment in dem Person A jedoch den Fuß auf die Straße setzen möchte, biegt plötzlich ein schnelles Auto B um die Ecke und zwingt Person A dazu die Aktion (den Fuß auf die Straße zu setzen) abubrechen, um Schlimmeres zu verhindern. Die Hirnareale die in diesem Fall die Aktionsunterbrechung ermöglichen, sind dextrolateral: die Insula, der IFG mit pars orbitalis und opercularis, der MFG, der präzentrale Gyrus und superiore frontale Gyrus, sowie sinistrolateral: die Insula, der IPL, der supramarginale Gyrus und der mittlere temporale Gyrus (Sebastian *et al.*, 2013b). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass hierbei der rechte IFC, als Teil des Aufmerksamkeitssystems, auf ein Stopp-Signal reagiert und den Stopp-Prozess auf einem hyperdirekten Weg beschleunigt (z.B. Chen *et al.*, 2020). Hierbei spielt das prä-SMA und der subthalamische Nucleus (STN) eine Rolle, sowie deren Verbindungen zu weiteren Regionen der Basalganglien und dem prämotorischen Kortex (Aron und Poldrack, 2006; Duann *et al.*, 2009; Obeso *et al.*, 2017; Schaum *et al.*, 2021). Mithilfe von TMS-Studien konnte gezeigt werden, dass die Störung verschiedener Regionen im rIFC die Stopp-Signal-Reaktionszeit beeinflusst, wobei die rIFJ für die visuelle Erkennung von seltenen Stimuli wichtig war, während der inferiore frontale Gyrus für die inhibitorische Kontrolle von Bedeutung war (Chambers *et al.*, 2006; Verbruggen *et al.*, 2010).

Bezüglich der Stopp-Signal-Aufgabe gibt es verschiedene Varianten. Eine mögliche Variante betrifft die zeitliche Dynamik der exekutiven Kontrolle von

Reaktionsprozessen (Braver *et al.*, 2009). Die Antwortstrategie der proaktiven Kontrolle kann mit einer vorbereitenden, abwartenden Haltung beschrieben werden und beginnt bereits vor dem erwarteten Ereignis, während eine reaktive Kontrolle als Reaktion auf ein Ereignis eingesetzt wird (Perri, 2020). Nach der **Theorie des Dualen-Mechanismus der kognitiven Kontrolle (DMC)** dient der proaktive Kontrollmodus als Mechanismus der "frühen Selektion", um Aufmerksamkeit, Wahrnehmung und Handlungssysteme optimal und zielgerichtet zu steuern, während der reaktive Kontrollmechanismus als „späte Korrektur“ der Erkennung und Beseitigung von Störungen nach deren Auftreten dient (Braver, 2012). Anzeichen für eine proaktive Hemmung, im Sinne einer Vorbereitung auf eine Inhibition, sind längere Reaktionszeiten (Smittenaar *et al.*, 2015). Durch Modulation des SST können diese Antwortstrategien gezielt getestet werden. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen eine bessere proaktive Kontrolle als Männer zeigen und dass die reaktive Kontrolle mit dem Alterungsprozess abnimmt (Smittenaar *et al.*, 2015). Vergleicht man die zwei Stopp-Strategien, so spielt für die reaktive Inhibition insbesondere der rechte inferiore Frontalkortex, das prä-supplementärmotorische Areal und der subthalamische Nucleus eine wichtige Rolle (Aron und Poldrack, 2006; Aron, 2007). Im Gegensatz dazu ist das Striatum und ein Netzwerk im superioren Parietallappen, mit dorsalem prämotorischem Kortex und linkem Putamen, rIFG und SMA insbesondere für die proaktive Inhibition von Bedeutung (Aron, 2011; van Belle *et al.*, 2014; Vink *et al.*, 2015; Perri, 2020).

2.2. Die Hybrid-Reaktionsinhibitionsaufgabe

In den für die hier verwendeten Daten ursprünglichen Studien haben die Probanden eine Hybrid-Reaktionsinhibitionsaufgabe (Sebastian *et al.*, 2013b) während einer fMRT-Messung bearbeitet. Diese Aufgabe untersucht mehrere Subprozesse der Inhibition und ist eine Kombination einer Stopp-Signal-Aufgabe, einer Go/No-Go-Aufgabe und einer Simon-Aufgabe. Durch die Kombination dieser drei Inhibitionsaufgaben können die Funktionen „Aktionsunterbrechung“, „Interferenzinhibition“ und „Aktionsunterdrückung“ nebeneinander geprüft werden. Mithilfe der Hybrid-Aufgabe werden somit verschiedene kognitive Funktionen in einer Aufgabe untersucht. Sebastian und Kollegen (Sebastian *et al.*, 2013b) fanden mithilfe der Hybrid-Aufgabe gemeinsame Aktivierung von allen Inhibitionsfunktionen im rechten IFC und der Insula, in der rechten inferioren frontalen Verbindung und in

bilateralen parietalen Regionen, sowie im prä-supplementärmotorischen Areal. Für die Interferenzinhibitionsbedingung fand sie stärkere Aktivierung im bilateralen IFC, im medialen PFC, einschließlich SMA/prä-SMA, und in anderen prämotorischen Arealen, sowie in linken parietalen Regionen, im linken Putamen, im rechten Nucleus Caudatus und im Thalamus. Für den Aktionsabbruch fanden sich Mehraktivierungen bilateral im IFG und der Insula, im anterioren cingulären Kortex (ACC) bis zur SMA/prä-SMA, bilateral im Striatum und bilateral in parietalen Regionen. Für die Aktionsunterdrückung fanden sich Aktivierungen im rechten PFC, einschließlich des inferioren frontalen Gyrus und des mittleren frontalen Gyrus, sowie in den parietalen, okzipitalen und temporalen Regionen. Die Bedingungen des Aktionsabbruchs und der Interferenzinhibition unterscheiden sich von der Bedingung Aktionsunterdrückung durch die Komponente der räumlichen Reaktionsauswahl (rechter oder linker Tastendruck), was sich bereits in den Einzelaufgaben im Vergleich zur Go/No-Go-Aufgabe längeren Antwortlatenzen niederschlägt (Sebastian *et al.*, 2013b). Während im Simon-Kontrast die Prozesse abgebildet werden, die zur Auswahl zwischen verschiedenen Go-Antwortmöglichkeiten und zur Inhibition der nicht relevanten Information für ein zielgerichtetes Handeln benötigt werden, wird im Stopp-Signal-Kontrast der Prozess abgebildet, der die Prozessierung der Go-Antwort und dessen Abbruch durch den zeitlich versetzten Stopp-Prozess umfasst. Im Go/No-Go-Kontrast hingegen, spielt der Prozess der Go-Antwort ab dem No-Go-Signal keine Rolle mehr.

2.3. Blood Oxygenation Level Dependent–Signal

Als indirektes Maß für die neuronale Aktivität während der Hybrid-Aufgabe kann das mittels fMRT gemessene BOLD-Signal (Blood Oxygenation Level Dependent) interpretiert werden (Ogawa *et al.*, 1990, Logothetis *et al.*, 2001). Diesem BOLD-Signal liegt eine lokale hämodynamische Änderung der Gehirndurchblutung bei neuronaler Aktivität zugrunde. Die physiologische Grundlage ist der zelluläre Stoffwechsel, der bei einer Aktionspotenzialgenerierung erhöht ist. Dies führt zum einen nach der Roy-Sherrington-Hypothese zur relativen Abnahme von Glukose und Sauerstoff und damit zur relativen Zunahme des Desoxyhämoglobinanteils (Roy und Sherrington, 1890). Zum anderen - und dieser Teil bestimmt die Änderung im Blutfluss maßgeblich - kommt es durch Ausschüttung von Stoffwechselmetaboliten zur lokalen Durchblutungssteigerung und damit zu einem Überangebot oxygenierten

Hämoglobins (Pellerin und Magistretti, 1994; Lin *et al.*, 2010; Fox, 2012). Im Rahmen der Astrozyten-Neuronen Laktat-Shuttel-Hypothese (ANLS) produzieren Astrozyten während der Glykolyse Laktat, welches ins Blut gelangt und den NO-Signalweg aktiviert, was zu einem erhöhten zerebralen Blutfluss (CBF) führt. Weitere Einflussfaktoren des CBF sind Ca^{2+} , K^{+} und Adenosin-Signale (Soricelli *et al.*, 1995; Haddy *et al.*, 2006; Takano *et al.*, 2006).

Die funktionelle Bildgebung nutzt die Abhängigkeit der Suszeptibilität, also die Magnetisierbarkeit eines Materials in einem externen Magnetfeld, von der Blutsauerstoffsättigung aus. Während sich Oxyhämoglobin diamagnetisch verhält, weist Desoxyhämoglobin paramagnetische Eigenschaften auf, richtet sich daher im externen Magnetfeld parallel den Feldlinien aus und verstärkt das resultierende Feld (Pauling, 1935). Wasserstoffprotonen in nächster Nähe zu einem Desoxyhämoglobinmolekül werden durch ein resultierendes Magnetfeld aus, vereinfacht dargestellt, dem statischen externen Magnetfeld und dem durch das Desoxyhämoglobin induzierte, parallele Feld beeinflusst. Der Konzentrationsunterschied zwischen Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin bewirkt einen Magnetfeldgradienten, welcher wiederum dazu führt, dass sich die Richtung der Rotationsachse der benachbarten Wasserstoffprotonen ändert (Thulborn *et al.*, 1982). Die Achse des Spins des Wasserstoffprotons präzediert um die Achse der Feldrichtung des externen Magnetfelds. Die Frequenz, in der sich die Richtung der Rotationsachse ändert, heißt Larmorfrequenz und ihre Stärke ist linear abhängig von der Stärke des externen Magnetfelds. Wird nun mit Hilfe von Hochfrequenz-Sendespulen ein Hochfrequenzfeld (HF) im Sinne eines kurzen Impulses senkrecht zum Hauptmagnetfeld angelegt, wird Energie in das Spinsystem gebracht, und eine kurzzeitige Änderung der Spinausrichtung bewirkt (Flip-Winkel). Schließlich wird bei der Relaxation Energie frei und von einer Spule erfasst.

Die Veränderung des Verhältnisses von Oxy- zu Desoxyhämoglobin wird BOLD-Kontrast (blood oxygenation level dependent) genannt. Der zeitliche Verlauf der BOLD-Antwort wird als hämodynamische Antwortfunktion (HRF) beschrieben (Ogawa *et al.*, 1990; Ogawa, 2012).

2.4. Theoretischer Hintergrund: Veränderung der kognitiven Leistung über die Lebensspanne

2.4.1. Defizittheorien zum kognitiven Alterungsprozess

Bereits früheste Forschungsergebnisse auf behavioraler Ebene wiesen auf einen allgemeinen altersbedingten Leistungsrückgang kognitiver Funktionen in Verarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, sowie Abruf und freies Erinnern hin. Nach der **Hypothese der globalen Verlangsamung** (Salthouse, 1996) liegt die Ursache dieser Verlangsamung in der altersbedingten Zunahme des neuronalen Rauschens (**Hypothese des neuronalen Rauschens**), welche alle Prozesse der Informationsakkumulation und Reaktionsselektion zeitlich prolongiert (Welford, 1981). Das Rauschen führt daher bei älteren Menschen zu erhöhten Diskriminationsschwierigkeiten von Stimuli (Habak *et al.*, 2019). Ursächlich für das neuronale Rauschen sind zum einen anatomische Veränderungen des alternden Gehirns, zum anderen eine altersassoziierte verminderte **Dopaminaktivität** (Voytek *et al.*, 2015). Nach der **Hypothese der Verarbeitungsgeschwindigkeit** (Salthouse, 1996) nimmt die Effizienz, Informationen aus der Umwelt zu verarbeiten, mit zunehmendem Alter ab, was zu einer Begrenzung der Kapazität und kognitiven Ressourcen im Alter führt (Salthouse, 1991, 1996). Korrelate der Geschwindigkeit auf neuronaler Ebene haben mehrere Studien mit der Abnahme struktureller Integrität der Bahnen der weißen Substanz in Verbindung gebracht (Rabbitt *et al.*, 2007; Turken *et al.*, 2008). Man geht davon aus, dass sich diese verminderte Verarbeitungsgeschwindigkeit, aufgrund seiner Basalität auf viele Funktionen auswirkt (Salthouse, 1991, 1996) und zu einer altersassoziierten schlechteren Aufgabenperformanz beiträgt (Verhaeghen und Salthouse, 1997). Weitere Erklärungen für eine altersassoziierte Verlangsamung liefern Untersuchungsergebnisse, nach denen insbesondere ältere Erwachsene **Fehler vermeiden** wollen und mehr Wert auf eine genaue, als auf eine schnellere Reaktionsantwort legen (Rabbitt, 1979). Dies könnte nach der **Dopaminhypothese** des Alterns an einer altersassoziierten niedrigeren Dopaminaktivität liegen (Volkow *et al.*, 2000), die dazu führt, dass Entscheidungen, die zu negativen Ergebnissen führen, vermieden werden. So konnten Frank und Kong (Frank und Kong, 2008) zeigen, dass ältere Senioren eine verstärkte Tendenz zeigten, eher aus den negativen Folgen ihrer Entscheidungen zu lernen im Vergleich zu den positiven

Folgen. Insbesondere die Veränderung im dopaminergen System sahen Braver und Barch ursächlich für ein Defizit in den Funktionen Repräsentation, Aufrechterhaltung und Aktualisierung von Kontextinformationen ist und dies wiederum zu Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Inhibition führt (Braver und Barch, 2002). Nach ihrer Hypothese findet die Auswahl von kontextrelevanten Informationen nach einem Lernmechanismus der Belohnungsvorhersage statt, dem ein sogenannter **dopaminabhängiger Tormechanismus** zugrunde liegt. Entsprechend haben nach diesem Modell Probanden in kontextverarbeitenden Funktionen der kognitiven Kontrolle Schwierigkeiten, wenn Beeinträchtigungen im dopaminergen System oder im dorsolateralen PFC vorliegen (Braver und Cohen, 1999).

Korrigierte man in Studien für die allgemein altersbedingte Verlangsamung, fand man dennoch, dass viele altersbezogene Defizite in der kognitiven Leistung persistierten. Nach der **Inhibitionsdefizithypothese** (Hasher und Zacks, 1988) haben ältere Menschen auch Schwierigkeiten in der Interferenzinhibition, Aktionsunterdrückung und Aktionsunterbrechung. Zudem wurden Inhibitionsdefizite und Löschdefizite bezüglich des **Arbeitsgedächtnisses** gefunden (Lustig et al., 2007). Nach der **Theorie der Präfrontalkortexfunktion** des Alterns liegt die Ursache des altersbedingten Inhibitionsdefizits insbesondere in der Änderung von Struktur und Funktion des präfrontalen Kortex (Dempster, 1992; West, 1996).

In Aufgaben die Aufmerksamkeitsressourcen benötigen, führt eine altersassoziierte Reduktion in Aufmerksamkeitsressourcen nach der **Theorie des Ressourcendefizits**, zu Defiziten in Aufgaben mit erhöhter Anforderung (Craig und Byrd, 1982). Hinzu kommt nach der **Hypothese des sensorischen Defizits** eine altersbedingte Änderung in der visuellen und auditorischen Wahrnehmung, die die kognitive Leistung beeinflusst (Anstey et al., 1997; Anstey et al., 2001; Anstey et al., 2003). Die Beobachtung, dass im Alter zum einen die kognitiven, aber auch die sensorischen Fähigkeiten abnehmen, führten Baltes und Lindenberger darauf zurück, dass der Verschlechterung in beiden Domänen die gleiche Ursache, die physiologische Architektur des alternden Gehirns, zugrunde läge. Daraus entwickelten sie die **Theorie der gemeinsamen Ursache** (Baltes und Lindenberger, 1997). Nach der **Zwei-Prozess Theorie des Gedächtnisses** liegen Abruf und Wiedererkennen die Prozesse des Erinnern und der Vertrautheit zugrunde. Während Defizite im Erinnerungsvermögen mit dem Alter zunehmen, scheint die Funktion der

Vertrautheit über die Lebensspanne konstant zu bleiben (Daselaar *et al.*, 2005; Jacoby *et al.*, 2005). Eine mögliche Ursache für das Erinnerungsdefizit im Alter könnte an einem Defizit im assoziativen Gedächtnis liegen, weshalb ältere Menschen Elemente eines Informationskomplexes nicht ausreichend stark **integrieren** und sich daher oft nicht an Details oder den Kontext (Wer?, Wo?, Wann?, Wie?) eines Ereignisses (Was?) erinnern können (Mitchell *et al.*, 2000; Naveh-Benjamin, 2000; Naveh-Benjamin *et al.*, 2007). Zudem entstehen nach der Hypothese der **Verarbeitungsgeschwindigkeit** altersbedingte Gedächtnislücken, weil relevante kognitive Operationen zu langsam ausgeführt werden, um erfolgreich Informationen zu enkodieren oder abzurufen (Salthouse, 1996; Dennis *et al.*, 2020). Rush und Kollegen (2006) hingegen stellten die Hypothese auf, dass ältere Probanden vor allem Schwierigkeiten mit der Kontextverarbeitung, im Sinne von internaler Repräsentation externer Informationen und Regeln, haben (West, 2004; Rush *et al.*, 2006).

Nach der **DECHA-Theorie** (default-executive coupling hypothesis of aging) zeigen ältere Erwachsenen eine stärkere Aktivierung des Default-Netzwerkes (Standardnetzwerk) während kognitiver Aufgaben (Lustig *et al.*, 2003) und ein Defizit in der Unterdrückung dieses Netzwerks bei höheren Aufgabenanforderungen (Turner und Spreng, 2015). Das Standardnetzwerk, welches mediale präfrontale, mediale und laterale parietale Hirnregionen umfasst, ist bei jüngeren Probanden in Ruhe aktiver als während Aufgaben in denen externe Stimuli verarbeitet werden müssen, hingegen wird es bei selbstreflektorischen Prozessen aktiv (Buckner *et al.*, 2008). Spreng und Kollegen fanden, dass das Gefühl der Einsamkeit mit erhöhter intrinsischer funktioneller Konnektivität im Standardnetzwerk korrelierte (Spreng *et al.*, 2020). Nach dem **Top-down-Modulations-Model** zeigen gesunde ältere Erwachsene eine Unfähigkeit, neuronale Aktivität im Zusammenhang mit ablenkenden Informationen wirksam zu unterdrücken, was zu Defiziten in Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozessen führt (Gazzaley und D'Esposito, 2007).

2.4.2. Altersbedingte Veränderungen auf Ebene von Struktur und Transmittern

Bezüglich des Gesamthirnvolumens kann festgestellt werden, dass nach aktueller Studienlage das Volumen des Gehirns ab dem 35. Lebensjahr um etwa 0,2% pro Jahr abnimmt und ab dem 60. Lebensjahr die jährliche **Volumenabnahme** auf 0,5% ansteigt (Hedman *et al.*, 2012). Auch das **Gewicht** des Gehirns nimmt vom 19. bis

zum 86(+). Lebensjahr um etwa 11 % ab (Dekaban und Sadowsky, 1978). Der Volumenverlust betrifft insbesondere den Präfrontalen Kortex (PFC), sowie den mittleren Temporalkortex und den Parietalkortex. Bezüglich der **grauen Substanz** konnten Querschnittsstudien zeigen, dass insbesondere anteriore Hirnregionen, welche am spätesten reifen auch als erste von Degeneration betroffen sind, während posteriore Regionen, welche in der Hirnentwicklung früh reifen weniger von Atrophie betroffen waren (Sowell et al. 2004). Durch Längsschnittstudien konnten diese Ergebnisse weitgehend bestätigt werden, wobei jedoch zusätzlich auch Strukturen wie der Hippocampus und die Amygdala im Alter von starker Atrophie betroffen waren (Tamnes et al., 2013; Oschwald et al., 2019). Auch bezüglich der altersbezogenen Änderung der **weißen Substanz** konnten regionenspezifische Volumenänderungen festgestellt werden. Auch hier waren frontale Regionen am stärksten betroffen, es folgte an zweiter Stelle temporale, dann parietale Anteile, während occipitale Regionen kaum betroffen waren (Bartzokis et al., 2001; Resnick et al., 2003; Raz et al., 2005). Ebenso kommt es zu verschiedenen altersassoziierten **Neurotransmitterveränderungen**, insbesondere im dopaminergen und gabaergen System. Ältere Menschen zeigen zum einen einen Verlust dopaminproduzierender Neurone in der Substantia Nigra, zum anderen eine geringere Dopaminrezeptor- und Transporterdichte (Volkow et al., 2000; van Dyck et al., 2002). Der Verlust von D2-Rezeptoren wird für den anterioren cingulären Kortex (ACC) auf 13 % und im präfrontalen Kortex auf 11 % pro Dekade geschätzt (Kaasinen et al., 2000). Dies wird teilweise durch eine erhöhte Dopaminsynthesekapazität im dorsalen Nucleus caudatus und dem dorsalen Putamen im Alter ausgeglichen (Braskie et al., 2008). Diverse Studien haben einen Zusammenhang zwischen der dopaminergen Funktion und der kognitiven Leistung bei älteren Probanden nachgewiesen (Volkow et al., 1998; Bäckman et al., 2000; Erixon-Lindroth et al., 2005). Ab einem Alter von 50-60 Jahren kommt es nach den Studienergebnissen von Saura und Kollegen zum Anstieg von Monoaminoxidase B, einem Neurotransmitter-abbauenden Enzym, in den meisten Hirnstrukturen, außer der Substantia Nigra (Saura et al., 1997). Neuere Studien weisen der Monoaminoxidase B eine Rolle im GABA-Haushalt zu. Cho und Kollegen zeigten mithilfe von ex-vivo-Patch-Clamp-Experimenten, dass MAO-B eine wichtige Rolle bei der astrozytären GABA-vermittelten tonischen Hemmung spielt (Cho et al., 2021). Mehrere Studien fanden mittels Magnetresonanztomographie in Regionen des kortikalen-subkortikalen Netzwerks bei älteren Erwachsenen

niedrigere GABA+-Spiegel als bei jungen Erwachsenen, wobei es regionale Unterschiede gab (Greenhouse *et al.*, 2016). Quetscher und Kollegen zeigten mittels Magnetresonanztomographie und EEG in einer jungen Probandengruppe während einer Go/No-Go-Aufgabe, dass höhere striatale GABA+-Spiegel in Zusammenhang mit einer besseren Leistung bei der Reaktionsinhibition standen (Quetscher *et al.*, 2015). Hermans und Kollegen wiesen darauf hin, dass insbesondere die GABA+-Spiegel im prä-SMA mit der Effizienz der reaktiven Inhibition bei älteren Erwachsenen zusammenhängen. Sie postulierten in der Zusammenschau mit Ergebnissen aus vorherigen Studien, dass der GABA+-Spiegel im prä-SMA mit der Inhibitionsleistung korreliert (Hermans *et al.*, 2018), während das striatale GABA-Level die proaktive Inhibitionseffizienz vorhersagen könnte (Silveri *et al.*, 2013; Quetscher *et al.*, 2015). Mögliche Ursachen für den GABA+-Mangel sahen sie in einer Veränderung der GABA+-Produktion und verwiesen auf Tierstudien, in denen eine altersassoziierte Abnahme der Glutaminsäure-Decarboxylase, eines Enzyms, das für die Synthese von GABA+ wichtig ist, gefunden wurde (Burianova *et al.*, 2009; Lin *et al.*, 2010), sowie eine Abnahme von GABAergen Neuronen in der Sehrinde von Katzen im Alter gefunden wurde (Hua *et al.*, 2008)

2.4.3. Kompensationstheorien zum kognitiven Alterungsprozess

Angetrieben durch die Aktualität und Relevanz des auf uns zukommenden demographischen Wandels, wurden, nachdem man lange Zeit das kognitive Altern als hauptsächlich beeinträchtigenden Abbauprozess (Läsionsmodell des Alterns) betrachtet hatte, in den letzten zwanzig Jahren zunehmend Theorien zu kognitiven Alterungsprozessen und Hirnveränderungen postuliert, die eine funktional-organisatorische Änderung der Hirnaktivität in den Fokus stellte (Reuter-Lorenz, 2002). Die populärsten Theorien sollen an dieser Stelle kurz vorgestellt werden: Bereits Cattell ordnete verschiedene kognitive Fähigkeiten, wie die Exekutivfunktionen der fluiden Intelligenz zu und formulierte, dass diese mit dem Alter abnehme, während die **kristalline Intelligenz**, wie etwa bereichsspezifisches Wissen, mit dem Alter zunähme (Cattell, 1943). Angelehnt an diese Theorie beschrieben Turner und Spreng in ihrer **Theorie der Verschiebung von Exploration zur Ausbeutung**, dass im höheren Erwachsenenalter eine Verschiebung der Denkweise von einem explorativen Suchen hin zu einer Ausnutzung von Vorwissen als Ausgangspunkt für das Denken und Handeln bevorzugt wird. Die Ursache dafür sahen die Autoren in

Veränderungen in kortikalen Netzwerken, sowie in Aufmerksamkeits- und Belohnungsschaltkreisen (Spreng und Turner, 2021). Als in den ersten Bildgebungsstudien bezüglich Alterseffekten der Hirnaktivierung gefunden wurde, dass bei oft vergleichbarer behavioraler Performanz zur jüngeren Vergleichsgruppe, ältere Probanden trotz kortikaler Atrophiezeichen eine kompensatorische „Überaktivierung“ neuronaler Netzwerke aufwiesen, vor allem in Form einer bilateralen Rekrutierung, wurde das sogenannte **HAROLD-Modell** (Hemisphärische Asymmetrie Reduktion bei älteren Erwachsenen) aufgestellt (Cabeza, 2002). Nach diesem Modell findet bei älteren Menschen eine bilaterale Hirnaktivierung als Kompensationsmechanismus statt.

Im Verlauf wurde das HAROLD-Modell durch die gleiche Arbeitsgruppe um die **PASA-Theorie** (Posterior-Anterior Shift des Alterns) ergänzt, welche eine Hyperfrontalität der Aktivierung bei gleichzeitiger okzipitaler Minderaktivierung bei älteren Probanden im Vergleich zu jüngeren Probanden beschrieb (Davis *et al.*, 2008). Wichtig hierbei ist, dass diese Modelle Kompensationsmechanismen zur Erreichung einer guten Leistung darstellen. Nach der **CRUNCH-Hypothese** (Kompensationsbezogener Gebrauch von Neuronalen Netzwerken Hypothese) wird die Verarbeitungseffizienz im alternden Gehirn durch die Rekrutierung einer Gehirnreserve kompensiert, um ein mit jüngeren Menschen vergleichbares Ergebnis im behavioralen Output zu erzielen, wobei sich die Hirnaktivität durch das Anforderungsniveau der Aufgabe moduliert (Reuter-Lorenz und Cappell, 2008). Eine solche erhöhte neuronale Aktivierung kann jedoch auch unzureichend sein, um die Einschränkungen des alternden Gehirns zu überwinden. Der kompensatorischen Überaktivierung sind Grenzen gesetzt (Cabeza und Dennis, 2013). Die Beziehung zwischen Aufgabenanforderungen und neuronaler Rekrutierung kann nach der CRUNCH-Theorie durch eine umgekehrte U-Funktion beschrieben werden. Während in einer Aufgabe mittleren Anspruchs ältere Probanden im Vergleich zu jüngeren Probanden eine vergleichbare Leistung durch erhöhte Hirnaktivierung erreichen können, erreichen sie bei Aufgaben hohen Anspruchs ihre Kompensationsgrenzen und die Leistung sinkt, während man eine Minderaktivierung im Vergleich zu den jungen Probanden beobachten kann (Reuter-Lorenz und Cappell, 2008). Nach der **Theorie der kognitiven Reserve** können individuelle Unterschiede in der kognitiven Leistung, durch Unterschiede in der Gehirn Reserve, welche die Intaktheit der Gehirnstrukturen beschreibt, und der kognitiver Reserve, welche die individuellen

Unterschiede in Aufgabenperformanz beschreibt, liegen (Stern, 2012). Insbesondere die kognitive Reserve kann nach Stern durch Lebensstilfaktoren und Interventionen verändert werden. Ein Modell, das sowohl die Faktoren des kognitiven Abbaus als auch die Kompensationstheorien berücksichtigt ist die **STAC-Theorie** (Gerüsttheorie des Alterns). Nach dieser Theorie ist insbesondere der präfrontale Kortex relevant für die Umsetzung alternativer Bewältigungsstrategien und für Konfliktlösung verantwortlich. Durch den Einsatz von „kompensatorischen Gerüsten“ durch die Rekrutierung neuer neuronaler Bahnen, die ursprünglich anderweitig genutzt wurden, werden ineffiziente Prozesse ausgeglichen (Park und Reuter-Lorenz, 2009). Im überarbeiteten STAC-Modell (**STAC-r**) (Reuter-Lorenz und Park, 2014) werden noch mehr Einflussfaktoren berücksichtigt, die sich über die gesamte Lebensspanne addieren, und Einfluss auf die kompensatorischen Prozesse nehmen (vgl. Abbildung 2). Diesen Faktoren, die die „kognitive Ressourcenanreicherung“ bedingen, gehören höhere Fertigkeiten an, die über die Lebensspanne erworben werden (Gow *et al.*, 2011; Deary *et al.*, 2013). Gleichzeitig wurden in diesem Modell auch Faktoren berücksichtigt, die zu einer Minderung der kognitiven Ressourcen führen. Dies bedeutet, dass kognitive Ressourcengerüste zum einen durch nicht beeinflussbare Faktoren bedingt sind, aber auch durch Lebensstilfaktoren, den Erwerb von Fähigkeiten über die Lebenszeit und Training beeinflussbar sind. Welche Faktoren in welchem Ausmaß und zu welchem Zeitpunkt eine Rolle spielen ist Gegenstand der aktuellen Forschung, welche das aktuelle STAC-r-Modell versucht, um weitere Aspekte zu erweitern.

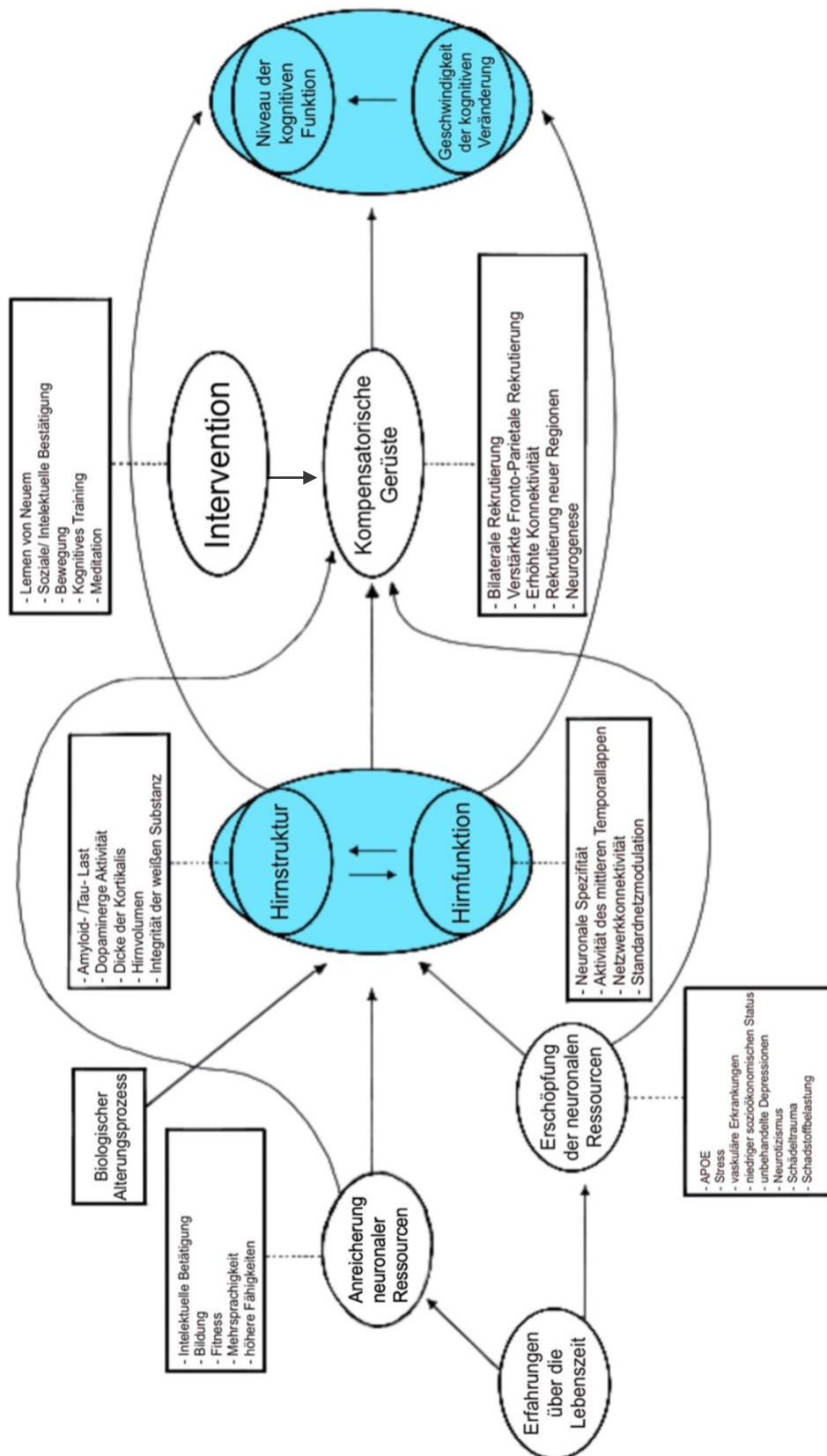


Abbildung 2: Das überarbeitete Modell der Gerüsttheorie des Alters (STAC-r) nach Reuter-Lorenz und Park (2014), Abbildung überarbeitet aus (Reuter-Lorenz und Park, 2014)

Die kompensatorische Aktivierung im Alter könnte durch eine zunehmende **Dedifferenzierung** der Neuronen im Alter ermöglicht werden (Dennis und Cabeza, 2011). Insbesondere im visuellen Cortex (Burianová *et al.*, 2013), aber auch für gedächtnisbezogene Regionen, dem Striatum und dem mittleren Temporallappen (Dennis und Cabeza, 2011), und im motorischen System (Carp *et al.*, 2011) konnte diese Dedifferenzierung beobachtet werden. Eine neuere Metaanalyse (Tucker-Drob, *et al.*, 2019) fand, dass individuelle Unterschiede in longitudinalen Veränderungen mehrerer kognitiver Fähigkeiten miteinander korreliert waren, wobei man einen **globalen Faktor** ausmachte, der etwa 60 % der Varianz für altersbedingte kognitive Veränderungen erklärte (Tucker-Drob, 2011; Tucker-Drob, Brandmaier und Lindenberger, 2019). Was der globale Faktor ist, wurde nicht benannt.

2.5. Theoretischer Hintergrund Inhibitionsleistung im Alter

Hasher und Zacks postulierten bereits früh, dass ein altersbezogenes Inhibitionsdefizit zu einem kognitiven Defizit in verschiedenen Funktionen führt (Hasher und Zacks, 1988; Lustig *et al.*, 2007). Coxon und Kollegen (Coxon *et al.*, 2016) zeigten, dass Defizite in der Inhibitionskontrolle bei älteren Erwachsenen mit einer weniger effektiven Rekrutierung von kortikalen und subkortikalen Regionen verbunden ist und dass die Intaktheit der weißen Substanz positive Auswirkungen auf die Gehirnfunktion haben kann. Mittels einer Stopp-Signal-Aufgabe fanden sie, dass eine Gruppe jüngerer Probanden im Vergleich zu einer älteren Probandengruppe für erfolgreiche Inhibition vermehrte Aktivierung in der anterioren Insula und dem supramarginalen Gyrus, und nach Small-Volume-Korrektur auch für den rechten IFC und die rechte prä-SMA zeigte, während die älteren Probanden im Vergleich zu den jüngeren Probanden keine kompensatorische Hyperaktivierung zeigten. In einer vorherigen Studie konnten Coxon und Kollegen (Coxon *et al.*, 2012) zeigen, dass bei älteren Probanden die mikrostrukturelle Organisation der weißen Substanz, die den rechten IFC, prä-SMA und STN verbindet, die Fähigkeit zur hemmenden Kontrolle (SSRT) bei älteren Erwachsenen vorhersagt. Den Zusammenhang zwischen erhöhter Integrität der weißen Substanz in diesem strukturellen Netzwerk, das rIFC, prä-SMA und STN verbindet, und der Aktivierung konnten sie in der folgenden Studie nur für die Aktivierung des prä-SMA replizieren. Zudem war der Zusammenhang spezifisch für die ältere Gruppe, hing jedoch

innerhalb der älteren Gruppe nicht mit dem Alter zusammen, weshalb sie die Ursache des Zusammenhangs mit der Aktivität in der Intaktheit der weißen Substanz sahen (Coxon *et al.*, 2016). Entsprechend nahmen sie an, dass die Ursache eines altersbedingten behavioralen Inhibitionsdefizit in der Aktionsunterbrechung möglicherweise in der Ineffizienz der Weiterleitung des Stoppsignals zwischen rechtem IFC und anteriorer Insula zur prä-SMA und STN begründet sei (Coxon *et al.*, 2016).

2.6. Theoretischer Hintergrund: Demenz

Die Demenz ist ein Syndrom, das als Symptomatik die Störung höherer kortikaler Funktionen und Alltagskompetenzen aufweist (ICD-10). Ursächlich dafür ist eine chronisch-progrediente Degeneration des Gehirns (World Health Organisation, 2019). Unterschieden werden können anhand der jeweiligen Ursache verschiedene Demenzerkrankungen: Zu den primären Demenzerkrankungen zählen die Demenz bei Alzheimer-Krankheit (AD), die ja nach Zeitpunkt des Beginns in verschiedene Subtypen eingeteilt werden kann, und mit einem Anteil von 65 % an allen Demenzerkrankungen die häufigste Ursache darstellt (World Health Organisation, 2019). Weitere seltener auftretende Demenzformen umfassen unter anderem die vaskuläre Demenz, die Lewy-Körper-Demenz, das idiopathische Parkinson-Syndrom, die frontotemporalen Lobär-Degenerationen, den Normaldruckhydrozephalus und die Multisystematrophie (Lieb *et al.*, 2019). Häufig treten Mischformen auf (Rabinovici *et al.*, 2017). Davon abzugrenzen ist die leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI), welche eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit in Bezug auf die eigene Vorleistung beschreibt ohne tatsächliche Beeinträchtigung im Alltag, und das normale kognitive Altern (Petersen *et al.*, 2001). Das Risiko an der Alzheimer-Krankheit zu erkranken steigt mit höherem Lebensalter, Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Mögliche Gründe für das höhere Risiko für Frauen sind eine höhere Lebenserwartung (Fratiglioni *et al.*, 1997) und hormonelle Unterschiede (Pike, 2017; Udeh-Momoh und Watermeyer, 2021). Die Alzheimererkrankung ist vermutlich multifaktoriell bedingt. Eine vielbeachtete Theorie ist die Theorie der Amyloidkaskade, welche den Zusammenhang von zerebralen inflammatorischen Prozessen, mit aggregiertem toxisch wirkendem Amyloid- β -Peptid, aktivierten Mikrogliazellen und genetischen Varianten von unter anderem APP, PSEN1, und PSEN2 und APOE ϵ 4 beschreibt (Sadigh-Eteghad *et al.*, 2012;

Cai, 2014; Morris et al., 2014; Karch und Goate, 2015; Cuyvers und Sleegers, 2016; Schedin-Weiss *et al.*, 2017; Salminen et al., 2021; Tennakoon *et al.*, 2021). Eine weitere Theorie ist die der vaskulären Kaskade, die vaskuläre Risikofaktoren mit chronischer Hypoperfusion und der Schädigung der Blut-Hirn-Schranke in Verbindung bringt (Zlokovic, 2011; Wolters *et al.*, 2017; Rius-Pérez *et al.*, 2018). Wenige Studien untersuchten bisher den Zusammenhang der Inhibitionsfunktion mit der Alzheimer-Erkrankung, oder anderen Demenzformen. Gordon und Kollegen (2015) erforschten bei 71 gesunden Probanden mittleren Alters (MW= 63,5 Jahre) den Zusammenhang von Demenzmarkern (A β 42, tau, Phosphotau im Liquor) und dem mittleren kortikalen Bindungspotenzial (MCBP) im Amyloid-PET mit der Performanz in einer Stroop-Aufgabe, die die Interferenzinhibitionsfunktion beansprucht, während einer fMRT-Messung. Sie fanden für den Kontrast „inkongruent - kongruent“ signifikante Aktivierungen im ACC, linken Parietalkortex, linkem Gyrus angularis und dem bilateralen dlPFC, wobei das Aktivierungsniveau positiv mit Tau- und Phosphotau-Werten korrelierte. Es fanden sich auf funktionaler Ebene keine signifikanten Korrelationen mit A β 42 oder dem MCBP. Bei der Untersuchung des Stroop-Effekts fanden sich auf behavioraler Ebene keine signifikanten AD-Biomarker-Korrelate (Gordon *et al.*, 2015). Weitere Studien die Probanden mit Alzheimer-Erkrankung mittels einer Stroop-Aufgabe untersuchten, fanden signifikante Unterschiede zu gesunden Probanden in den Fehlerquoten in der inkongruenten Bedingung (Spieler et al., 1996). In einer Longitudinalstudie mit gesunden Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass Fehlerquoten in der inkongruenten Bedingung und der Stroop-Effekt die stärksten Prädiktoren für eine spätere Alzheimererkrankung darstellten (Balota *et al.*, 2010).

2.7. Theoretischer Hintergrund: Resilienz und Erhalt der kognitiven Leistung im Alter

Im Sinne des STAC-r-Modells tragen verschiedenste Faktoren zu einer Erweiterung oder zum Abbau kognitiver Ressourcen bei (Reuter-Lorenz und Park, 2014). Entsprechend der Theorie führen erhöhte Ressourcen zu einem Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter. Im folgenden Abschnitt soll der aktuelle Stand zu Resilienzfaktoren gegen den kognitiven Abbau und zum Erhalt der kognitiven Leistung im Alter beleuchtet werden.

Zu den nicht beeinflussbaren Einflussfaktoren auf die kognitive Leistung im Alter zählen unter anderem das Älterwerden an sich, die Ethnizität, die Herkunft, das Geschlecht, genetische Vorerkrankungen und Prädispositionen. Der Einfluss des Geschlechts schlägt sich in diversen Effekten nieder. So stellten Coffey und Kollegen bereits 1998 fest, dass Männer von einer altersbedingten Hirnatrophie stärker als Frauen betroffen sind (Coffey *et al.*, 1998). In einer Kohortenstudie mit 26088 Teilnehmern konnte im Vergleich zu Männern bei Frauen ein schnellerer Abbau der exekutiven Funktionen beobachtet werden (Levine *et al.*, 2021). In einer populationsbasierten Kohortenstudie mit 105796 Teilnehmern konnte für Frauen im Vergleich zu Männern ein um 17 % höheres altersbereinigtes Risiko für das späte Auftreten von Alzheimer beobachtet werden, sowie ein etwa 2-facher Unterschied in der altersbereinigten diagnostischen Inzidenz der Alzheimer-Erkrankung in sechs ethnischen Gruppen mit afroamerikanischen, hawaiianischen, europäischen, lateinamerikanischen, japanischen und philippinischen Vorfahren (Lim *et al.*, 2021). Mittels groß angelegter GWA-Studien (genomweite Assoziationsstudie) konnten genetische Faktoren gefunden werden, die mit einem Risiko assoziiert sind, an einer Alzheimer-Erkrankung zu erkranken. Zu diesen gehören unter anderem APOE ϵ 4 (Sadigh-Eteghad *et al.*, 2012), CD33 (Griciuc *et al.*, 2013), TREM2 (Salminen *et al.*, 2021), TREM1 (Saadipour, 2017). Viele der gefundenen Risikogene spielen eine Rolle im Immunsystem (CD33, EPHA1 und der MS4A-Gencluster), in der synaptischen Funktion (PICALM, CD33, CD2AP, EPHA1 und BIN1) und im Lipidstoffwechsel (APOE ϵ 4, CLU und ABCA7) (Morgan, 2011; Bettens *et al.*, 2013; Karch und Goate, 2015; Cuyvers und Sleegers, 2016).

Beeinflussbare Faktoren gemäß des STAC-r-Modell umfassen unter anderem Bildung, Vielsprachigkeit, Fitness, kognitive Forderung und höhere Fähigkeiten. So konnten mehrere Studien zeigen, dass ältere bilinguale Probanden eine bessere kognitive Leistung zeigten als monolinguale Senioren (Olsen *et al.*, 2015; Anderson *et al.*, 2021). In einer Studie von Olsen und Kollegen konnte ein Zusammenhang von lebenslanger Bilingualität und erhöhtem Volumen weißer Substanz im Frontallappen, sowie Kortexdicke des Temporalpols, sowie ein Zusammenhang von Volumen der weißen Substanz mit einer besseren Interferenzinhibitionsleistung in einer Stroop-Aufgabe gefunden werden (Olsen *et al.*, 2015).

Mehrere Studien fanden, dass körperliche Aktivität und Sport eine schützende Wirkung gegen altersbedingten kognitiven Abbau haben, indem sie das Risiko für

kognitive Defizite und Demenz um bis zu 38 % senken (Bherer, 2015; Gow et al., 2017) und dass sportliche Aktivität im hohen Alter in Zusammenhang mit der Integrität der weißen Substanz steht (Wolf *et al.*, 2020). Mehrere Studien wiesen in diesem Zusammenhang auf eine mögliche Rolle des Myokins Irisin hin (Zhang und Zhang, 2016; Young et al., 2019; Jodeiri Farshbaf und Alviña, 2021). Zudem wurde ein Zusammenhang von kardiovaskulärer Fitness im Alter mit dem Erhalt der grauen Substanz medial-temporal, parietal und frontal gefunden (Gordon *et al.*, 2008). Weitere Studien untersuchten den Effekt von sozialer Aktivität über die Lebenszeit auf die kognitive Leistung im Alter und fanden, dass Personen, die in der Lebensmitte aktiver an sozialen Aktivitäten teilnahmen, im späteren Leben ein höheres Niveau an kognitiven Fähigkeiten hielten (Gow et al., 2017). In einer Längsschnittstudie mit 13984 Erwachsenen über 65 Jahren konnte anhand von fünf Kriterien der sozialen Interaktion, Familienstand, Austausch von Unterstützung mit Familienmitgliedern, Kontakt mit Freunden, Teilnahme an Gemeinschaftsgruppen und Ausübung einer bezahlten Arbeit gefunden werden, dass für die sozial aktivsten Probanden ein um 46 % geringeres Risiko bestand, an einer Demenz zu erkranken, im Vergleich zu den am wenigsten sozial aktiven Probanden (Saito *et al.*, 2018). Weitere Studien fanden unter anderem Zusammenhänge der kognitiven Leistung im Alter mit der Schlafdauer (Ohara *et al.*, 2018), dem Ernährungsstil und der damit verbundenen Prävention eines metabolischen Syndroms (Morris *et al.*, 2018; Pistollato *et al.*, 2018; Walker *et al.*, 2019; Yaffe, 2019), der nicht-alkoholischen Trinkmenge (Sfera *et al.*, 2016; Bethancourt *et al.*, 2020), der Intelligenz im Kindesalter (Gow *et al.*, 2011), höherer Bildung (Gordon *et al.*, 2008) und dem Eintritt ins Rentenalter und einer damit verbundenen Reduktion der kognitiven Anforderung (Rohwedder und Willis, 2010; Grotz *et al.*, 2016).

2.8. Theoretischer Hintergrund: Die Replikationskrise

Wissenschaftliche Fortschritte sind das Ergebnis kumulativer Erkenntnisse. Neue Studien bauen auf den Ergebnissen vorheriger Studien auf und neue Ergebnisse ergeben nur im Lichte zuvor gewonnener Erkenntnisse Sinn (Yarkoni *et al.*, 2010). Umso wichtiger ist die kritische Prüfung und Replikation dieser Ergebnisse. Als im Jahr 2011 Bem und Kollegen einen Artikel zu 9 Vorahnungsexperimenten publizierten und Kollegen dazu aufriefen, diese zu replizieren, lösten sie damit eine große Replikationskontroverse aus (Bem, 2011; Ritchie et al., 2012). In der Folge

wurde das Reproduzierbarkeitsprojekt gegründet, das sich zur Aufgabe nahm die Ursachen der Reproduzierbarkeitskrise zu hinterfragen (Nosek *et al.*, 2022). Zudem wurden Maßnahmen entwickelt, die Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen und Verzerrungen, wie die Publikationsverzerrung, negative Ergebnisse schlechter publizieren zu können, zu verhindern. In der Folge wurden 8 Standards definiert, die eine transparente und offene Wissenschaft ermöglichen: Zitierstandards, Transparenz der Daten, Teilen von Code, Transparenz der Forschungsmaterialien, Transparenz von Design und Analyse, Präregistrierung der Studien, Präregistrierung der Analysepläne und Replikationspublikation (Nosek *et al.*, 2015). Neben diesen Standards entstand auch eine Kontroverse über die richtige statistische Methode und das Vermeiden von p-Hacking (Bem *et al.*, 2011; Wagenmakers *et al.*, 2011). Mittels eines Standard-Bayes'schen t-Tests konnte für die in der Publikation von Bem (2011) angegebenen kritischen Tests gezeigt werden, dass die Daten von Bem (2011) die Hypothese der Vorahnung nicht unterstützen (Wagenmakers *et al.*, 2011).

2.9. Bayesianische Statistik

In der Bayesianischen Statistik ist es möglich Aussagen über die Evidenz für die Alternativhypothese (H_1) und die Nullhypothese (H_0) zu machen, denn der Bayes-Faktor (BF_{10}) berechnet sich aus dem Verhältnis der Wahrscheinlichkeit (engl.: Likelihood; kurz: p) des Auftretens der beobachteten Daten D unter der Alternativhypothese (H_1) zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens der beobachteten Daten D unter der Nullhypothese (H_0), also:

$$BF_{10} = p(D|H_1)/p(D|H_0) \quad (1)$$

Mithilfe des Bayes-Faktors kann eine Aussage über die Quantität der relativen Evidenz zwischen zwei Modellen, H_0 und H_1 , getroffen werden (Quintana und Williams, 2018; Wagenmakers *et al.*, 2018) (vgl. Formel (2), (3) und (4)). Je größer BF_{10} , desto größer die Evidenz für die Alternativhypothese H_1 . BF_{01} berechnet sich als der Kehrwert von BF_{10} . Je größer BF_{01} , desto größer die Evidenz für die Nullhypothese H_0 (Keysers *et al.*, 2020). Ein Bayes-Faktor von 1 bedeutet, dass beide Hypothesen die Daten gleich gut vorhersagten. Wird die Alternativhypothese als H_+ oder H_- notiert, bedeutet dies, dass einseitig getestet wurde. Das Rechenzeichen gibt dabei die Richtung des getesteten Zusammenhangs an.

$$p(D) = \frac{p(D) * p(H_0)}{p(D)} \quad (2)$$

$$p(H_1|D) = \frac{p(D) * p(H_1)}{p(D)} \quad (3)$$

$$\frac{p(H_1|D)}{p(H_0|D)} = \frac{p(H_1)}{p(H_0)} * \frac{p(H_1)}{p(H_0)} = BF_{10} * \frac{p(H_1)}{p(H_0)} \quad (4)$$

Formeln Bayes-Theorem für H0: Wahrscheinlichkeit (p) der Hypothese H₀, unter den gegebenen Daten D; Bayes-Theorem für H1: Wahrscheinlichkeit (p) der Hypothese H₁, unter den gegebenen Daten D; Berechnung des BF₁₀ durch das in Relation setzen der beiden Wahrscheinlichkeiten für H₁ unter den gegebenen Daten D und H₀ unter den gegebenen Daten D.

2.10. Hypothesen

Es wird erwartet, dass die Reaktionszeiten mit dem zunehmenden Alter positiv korrelieren, ältere Probanden also langsamer reagieren, insbesondere bei Zunahme der Komplexität der Aufgabe. Es wird erwartet, dass es positive Alterszusammenhänge mit den Stopp-Aktionsfehlern, den Go-Auslassungsfehlern, dem Simon-Interferenzeffekt und der SSRT gibt.

Zudem wird erwartet, dass Alterskorrelationen mit den Inhibitionsmaßen nach Aufteilung nach Inhibitionsleistung nur in der Gruppe der schlechten Inhibitionsleistung bestehen bleiben.

In Bezug auf die Bildgebung wird erwartet, dass die Alterskorrelationen mit der Hirnaktivierung in den in der Arbeit von Sebastian und Kollegen (Sebastian *et al.*, 2013a) gefundenen Maxima und ROIs auch mit der Hybrid-Reaktionsinhibitionsaufgabe repliziert werden kann. Entsprechend wird erwartet, dass ältere Probanden, um mit jüngeren Probanden vergleichbare Werte in den Inhibitionsmaßen zu erreichen, Zeichen der Hyperaktivierung aufweisen. Im Falle von Defiziten in der Inhibitionsleistung sollte bei älteren Probanden eine Minderaktivierung in den ROIs gefunden werden.

Es wird erwartet, dass es hierbei einen Unterschied zwischen den Probanden guter versus schlechter Inhibitionsleistung gibt. Es wird erwartet, dass Probanden mit guter Inhibitionsleistung mit steigendem Alter eine Hyperaktivierung aufweisen, während Probanden mit schlechter Inhibitionsleistung mit steigendem Alter eine Minderaktivierung in den ROIs aufweisen.

Es wird erwartet, dass es eine positive Korrelation der Inhibitionsmaße untereinander im Datensatz gibt.

In Bezug auf die Extremgruppenanalyse wird erwartet, dass Probanden senioren Alters andere Aktivierungsmuster im Sinne der kompensatorischen Rekrutierung aufweisen als Probanden jungen Alters.

3. Material und Methoden

Die hier vorgestellte Arbeit nutzt die Datensätze der drei Studien „AgeGain“, „HRLage“ und „Neuronale Netzwerke der Impulskontrolle“. Diese wurden an den Standorten Mainz (AgeGain und HRLage), Rostock (AgeGain) und Freiburg (Neuronale Netzwerke der Impulskontrolle) erhoben. Die jeweiligen Studienunterlagen wurden vor Studienstart der jeweilig zuständigen Ethikkommission der Universitätsmedizin Mainz, des Universitätsklinikums Rostock und des Universitätsklinikums Freiburg vorgelegt und von diesen unter Beachtung der Richtlinien der Deklaration von Helsinki genehmigt. Die Durchführung der Studien erfolgte jeweils in der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz, der Universitätsklinik Rostock und der Universitätsklinik Freiburg. Die Finanzierung der HRLage-Studie erfolgte aus Mitteln für Forschung und Lehre der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Die Mittel für die Studie „Neuronale Netzwerke der Impulskontrolle“ stammten aus dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, Förderungsnummer: 01GW0730), ebenso wie die Mittel für die Studie „AgeGain“ (BMBF, Förderungsnummer: 01GQ1425A).

Die Teilnahme an den Untersuchungen erfolgte auf freiwilliger Basis und konnte jederzeit durch die Probanden abgebrochen werden, ohne, dass den Probanden daraus Nachteile entstanden wären. Eine Aufklärung über die Hintergründe der Studie und mögliche Risiken bei einer Teilnahme erfolgte sowohl mündlich als auch schriftlich. Eine Einverständniserklärung bezüglich der Studienteilnahme wurde schriftlich eingeholt.

Der Aufwand der mit der Teilnahme an den jeweiligen Studien verbunden war, wurde in der HRLage-Studie mit einer Entschädigung in Höhe von 15 € oder wahlweise Versuchspersonenstunden abgegolten. Teilnehmer an der Studie „Neuronale Netzwerke der Impulskontrolle“ erhielten 55 € als Aufwandsentschädigung.

Teilnehmer an der AgeGain-Studie erhielten für ihren Aufwand, der mit der Studienteilnahme im fMRI-Studienarm verknüpft war, 100 €. Zusätzliche Aufwandsentschädigung erhielten sie, wenn sich der Aufwand durch eine PET-Bildgebung erhöhte, was für diese Arbeit jedoch nicht von Relevanz ist.

3.1. Stichprobe

Die in dieser Dissertationsschrift ausgewerteten Datensätze umfassen die Daten von insgesamt 113 psychisch gesunden Probanden. Die Datensätze umfassen deskriptive Daten, Verhaltensdaten und 3 Tesla- fMRT- Daten. Analysiert wurden insgesamt 60 Datensätze aus Mainz, 29 Datensätze aus Rostock und 24 Datensätze aus Freiburg (vgl. Abbildung 3). Der Datensatz eines Probanden aus Rostock musste im Analyseprozess aufgrund fehlender Datenpunkte ausgeschlossen werden.

Die Probanden waren zum Zeitpunkt der Erhebung im Alter zwischen 20-84 Jahren alt. Der Median der Altersverteilung liegt bei 63 Jahren, der Mittelwert bei 53,38 Jahren. 40,71 % der Probanden ordneten sich dem männlichen Geschlecht zu, 59,29 % dem weiblichen Geschlecht.

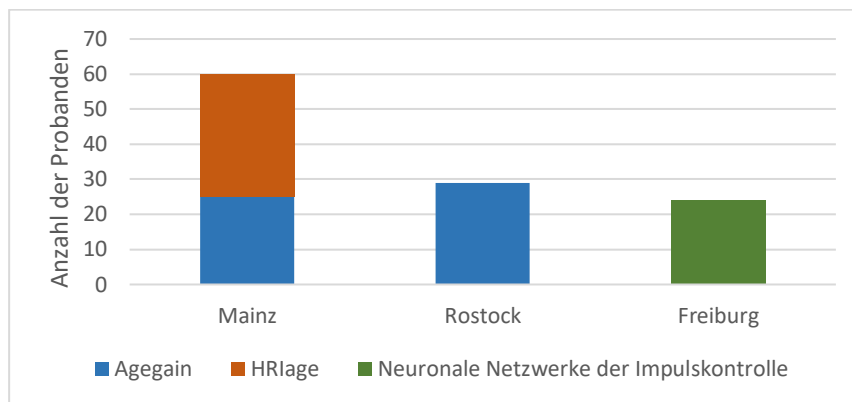


Abbildung 3: Übersicht über die Erhebungsorte und Gruppenzugehörigkeit der Probandendaten. Die Daten rekrutieren sich aus drei Studien. Während die Daten der „AgeGain“-Studie aus Rostock und Mainz stammen, wurden die Daten der „HRlage“-Studie in Mainz und die Daten der Studie „Neuronale Netzwerke der Impulskontrolle“ in Freiburg erhoben.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Die jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien der drei Studien sind vergleichbar. Unterschiede ergeben sich vornehmlich bezüglich der jeweiligen Altersspanne. Gemeinsame Einschlusskriterien waren die Einwilligung- und Geschäftsfähigkeit, keine psychischen Erkrankungen in der Anamnese, die psychiatrisch behandelt werden mussten, keine neurologische Erkrankung in der Anamnese, keine schweren körperlichen Erkrankungen in der Anamnese, keine Einnahme von Psychopharmaka und Drogen, eine MRT-Tauglichkeit, keine relevante Sehstörung, die nicht durch MRT-taugliche Sehhilfen korrigiert werden kann, gute Deutschkenntnisse, sowie eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vor Beginn jeglicher Verfahren.

Weitere Einschlusskriterien, die spezifisch für die AgeGain-Studie waren, waren ein Alter ≥ 60 Jahren, die ausreichende Mobilität und Motivation, um an den Untersuchungen teilnehmen zu können. Ausschlusskriterien waren aktuelle (oder in der Vergangenheit aufgetretene) zerebrovaskuläre Erkrankungen oder Hirnläsionen, aktuelle (oder in der Vorgeschichte aufgetretene) kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit), sekundäre Erkrankungen, die die körperliche Leistungsfähigkeit einschränken (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Rheuma, Osteoarthritis, Knochenbrüche), Diabetes Typ 1 und 2, Einnahme von Medikamenten, die die kognitive Leistung beeinflussen können, Unzureichende deutsche Sprachkenntnisse, Teilnahme an anderen klinischen Studien während dieser klinischen Studie oder innerhalb des letzten Monats (Wolf et al., 2018).

Weitere Einschlusskriterien, die spezifisch für die HRIage-Studie waren, war ein Alter zwischen 18- 88 Jahren, Rechtshändigkeit, Deutsch als Muttersprache.

Weitere Einschlusskriterien, die spezifisch für die Freiburger Studie „Neuronale Netzwerke der Impulskontrolle“ waren, war ein Alter ≥ 20 Jahre, Rechtshändigkeit, keine Einnahme von Psychopharmaka/ Drogen (Sebastian et al., 2013a).

Ebenso wurden Probanden aus den Studien, bzw. die Datensätze aus der Auswertung ausgeschlossen, bei denen neuroanatomische Auffälligkeiten im MRT gefunden wurden.

3.3. Deskriptive Daten

Bezüglich der deskriptiven Daten wurden das Alter in Jahren, das Geschlecht und die Jahre in Ausbildung erhoben.

3.4. Versuchsdesign

Da die Daten an den drei Standorten Mainz, Freiburg und Rostock zu einem Messzeitpunkt pro Proband erhoben wurden, entspricht das Studiendesign einer multizentrischen Querschnittsstudie.

3.5. Hybrid-Reaktionsinhibitionsaufgabe

In den drei genutzten Studien bearbeiteten die Probanden die sogenannte Hybrid-Reaktionsinhibitionsaufgabe (Sebastian et al., 2013b) während einer fMRT-Messung. Diese in *Presentation Software* (Version 13.0, www.neurobs.com) programmierte Aufgabe untersucht mehrere Subprozesse der Inhibition und ist eine Kombination einer Stopp-Signal-Aufgabe (Vince, 1948; Lappin und Eriksen, 1966; Logan und Cowan, 1984; Logan, 1994; Verbruggen *et al.*, 2019), einer Go/No-Go- Aufgabe (Donders, 1969) und einer Simon- Aufgabe (Simon und Rudell, 1967). Durch die Stopp-Signal-Aufgabe wird die Funktion „Aktionsunterbrechung“ getestet. Die Simon-Aufgabe bildet vor allem die Funktion „Interferenzinhibition“ ab. Mithilfe der Go/No-Go-Aufgabe wird die Funktion „Aktionsunterdrückung“ geprüft. Mittels der Hybrid-Aufgabe können somit innerhalb einer Aufgabe verschiedene Teilkomponenten der Inhibitionsleistung untersucht und gegenübergestellt werden (vgl. Abbildung 4). Vor dem eigentlichen Experiment wurden die Probanden bezüglich der Aufgabenbewältigung instruiert. Sie wurden gebeten so schnell und so genau wie möglich auf die Symbole zu reagieren. Anschließend wurde ein kurzer Probelauf am Laptop außerhalb des Scanners durchgeführt. Erst danach nahmen die Probanden am eigentlichen Durchlauf im MRT-Scanner teil.

Die Hybrid-Aufgabe soll in ihrer Abfolge im Folgenden kurz dargestellt werden:

Die Hybrid-Aufgabe bestand aus drei Durchläufen mit je 160 Versuchen in pseudorandomisierter Reihenfolge. Während der gesamten Aufgabe sollten die Zeigefinger beider Hände des Probanden jeweils auf einem Antwortknopf liegen und diesen Knopf je nach Bedingung auch betätigen. Dabei war die Geschwindigkeit der Reaktion genauso wichtig, wie die Genauigkeit der Reaktion.

Zu Beginn und zum Ende jeden Durchlaufs wurde ein weißes Fixationskreuz in der Mitte des schwarzen Bildschirms für 5000 ms angezeigt. Anschließend erschien zur Ankündigung eines jeden Versuchs eine weiße Ellipse um das Fixationskreuz. Nach 500ms erschien ein weißer Pfeil, links oder rechts vom Fixationskreuz, aber immer innerhalb der Ellipse, der entweder nach rechts oder links zeigte. Die Dauer der Anzeige des weißen Pfeils betrug maximal 1000 ms, endete jedoch vorzeitig durch einen Tastendruck. Zeigte der Pfeil nach rechts, sollte die rechte Taste gedrückt werden. Zeigte der Pfeil nach links, sollte die linke Taste gedrückt werden. Die Position des Pfeils im Verhältnis zum Fixationskreuz sollte dabei nicht für den Tastendruck berücksichtigt werden. Färbte sich die Ellipse jedoch blau ein, sollte die

Reaktion gestoppt werden, beziehungsweise keine motorische Antwort, im Sinne eines Tastendrucks, erfolgen.

Jeder Versuch konnte einer von vier Bedingungen zugeordnet werden: eine kongruente Go-Bedingung, eine inkongruente Go-Bedingung, eine No-Go-Bedingung und eine Stopp-Bedingung.

In der kongruenten Go-Bedingung, die in 62,5 % der Versuche auftrat, zeigte ein weißer Pfeil auf der rechten Seite des Bildschirms nach rechts oder ein weißer Pfeil auf der linken Seite des Bildschirms nach links. Die korrekte Antwort darauf war der Tastendruck des ipsilateralen Zeigefingers entsprechend der Pfeilrichtung.

In der inkongruenten Go-Bedingung, die in 12,5 % der Versuche auftrat, zeigte ein weißer Pfeil auf der rechten Seite des Bildschirms nach links oder ein weißer Pfeil auf der linken Seite des Bildschirms nach rechts. Die korrekte Antwort darauf war der Tastendruck des ipsilateralen Zeigefingers entsprechend der Pfeilrichtung.

In der No-Go-Bedingung, die in 12,5 % der Versuche auftrat, zeigte ein weißer Pfeil auf der rechten Seite des Bildschirms nach rechts oder ein weißer Pfeil auf der linken Seite des Bildschirms nach links. Mit Erscheinen des Pfeils änderte sich die Farbe der Ellipse in einen Blauton. Die korrekte Antwort darauf war das Auslassen des Tastendrucks.

In der Stopp-Bedingung, die in 12,5 % der Versuche auftrat, zeigte ein weißer Pfeil auf der rechten Seite des Bildschirms nach rechts oder ein weißer Pfeil auf der linken Seite des Bildschirms nach links, woraufhin der Proband den vermeintlichen Go-Prozess kognitiv initiierte. Mit einer variablen Stopp-Signal-Verzögerung (SSD) zwischen 220 ms bis 20 ms nach Erscheinen des Pfeils änderte sich die Farbe der Ellipse in einen Blauton. Die korrekte Antwort auf dieses Ereignis war das Stoppen des kognitiv bereits initiierten Prozesses der motorischen Reaktion, was damit zum Ergebnis des Auslassens des Tastendrucks führen sollte. Die Stopp-Signal-Verzögerungsdauer richtete sich dabei nach der Leistung des Probanden. Um eine korrekte Antwort in 50% der Fälle in jedem Durchlauf zu erreichen, wurde nach einer sogenannten Staircase-Prozedur vorgegangen: Die initiale SSD wurde von 220 ms bei jedem Aktionsfehler im nächsten Versuch um 50 ms in der Studie „Neuronale Netzwerke der Impulskontrolle“, beziehungsweise 30 ms in den beiden anderen Studien bis zu einer minimalen SSD von 20 ms reduziert. Bei jeder richtigen Antwortunterbrechung wurde die SSD wieder um 50 ms bzw. 30 ms erhöht.

Das Interstimulusintervall (d. h. die Dauer des Intervalls zwischen den einzelnen Versuchen) wurde um eine mittlere Dauer von 1500 ms mit einer Standardabweichung von 372 ms ge jittert (d. h. Pseudorandomisierung des Intervalls zwischen aufeinanderfolgenden Stimulusereignissen), was das Auftreten des Go-Stimulus unvorhersehbar machen und damit eine automatisierte antizipatorische Reaktion verhindern sollte (Sebastian et al., 2013b).

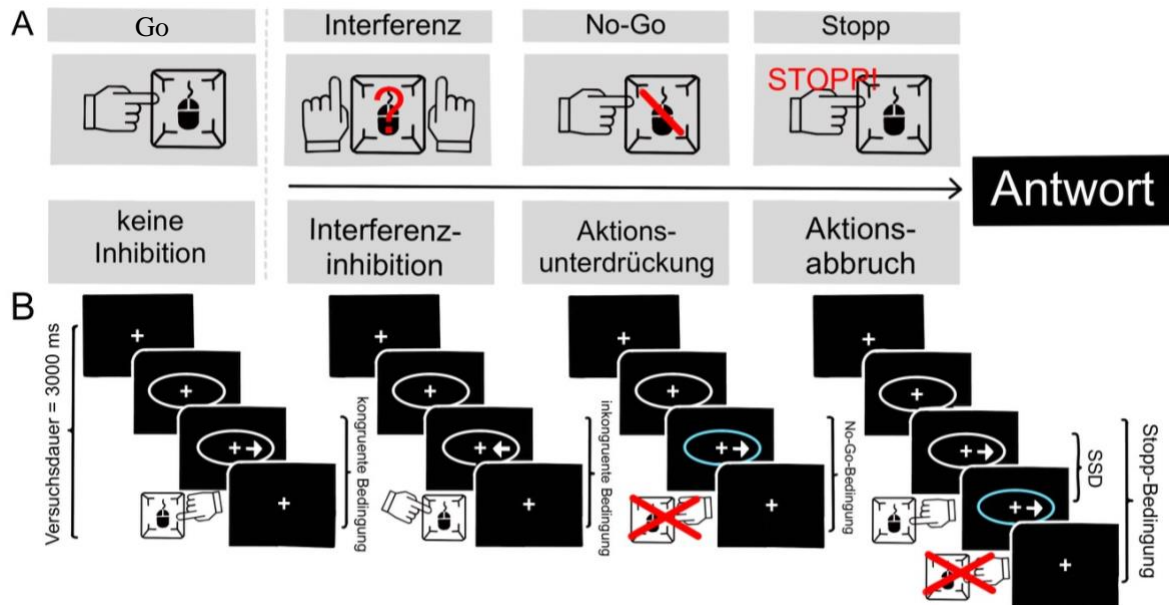


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Subfunktionen der Inhibition (A) und der zugehörigen Versuchsbedingungen in der Hybrid-Reaktionsinhibitionsaufgabe (B). Die Probanden wurden angewiesen, eine Taste zu drücken, die der Richtung eines Pfeils entspricht. Go-Versuche bestanden aus kongruenten Versuchen; Inhibitionsversuche teilten sich auf die inkongruente Bedingung (Interferenzinhibition), die No-Go-Bedingung (blaue Ellipse; Aktionsunterdrückung) und die Stopp-Bedingung auf (blaue Ellipse als Stopp-Signal nach einem Go-Signal mit einer variierenden Stoppsignalverzögerung (SSD); Aktionsabbruch). Quelle: modifiziert nach (Sebastian et al., 2013b).

3.6. Verhaltensdaten

Während der Durchführung der Hybrid-Aufgabe wurden die *Reaktionszeiten (RT)* für die jeweiligen kongruenten und inkongruenten Go-Bedingungen registriert. Je Proband wurden aus den Messwerten die mediane Reaktionszeit für die kongruente Go-Bedingung, für die inkongruente Go-Bedingung und über alle Go-Bedingungen

berechnet. Als *Auslassungsfehler* wurden solche Fälle gezählt, in denen trotz Go-Signal kein Tastendruck, also keine ausreichende motorische Antwort, stattfand. Aufgrund des Hybriddesigns aus Simon-Aufgabe, Stopp-Signal-Aufgabe und Go/No-Go-Aufgabe, unterschieden wir zwei verschiedene Subtypen von Auslassungsfehlern: Zum einen *Auslassungsfehler unter einer kongruenten Go-Bedingung*, zum anderen *Auslassungsfehler unter einer inkongruenten Go-Bedingung*. Das behaviorale Maß *Go-Auslassungsfehler* schloss alle Arten von Auslassungsfehlern ein. Diese Auslassungsfehler wurden zur besseren Vergleichbarkeit ins Verhältnis zur jeweiligen absoluten Anzahl an kongruenten und beziehungsweise oder inkongruenten Go-Versuchen gesetzt. Relevant für die Betrachtung der Auslassungsfehler ist, dass die maximale Reaktionszeit durch das Aufgabedesign auf 1000ms begrenzt war. Motorische Reaktionen, die mit zu großer Latenz stattfanden, wurden daher nicht registriert und konnten aus diesem Grund nicht von Auslassungsfehlern unterschieden werden. Der sogenannte *Stopp-Aktionsfehler* wurde dann gezählt, wenn in einer Stopp-Bedingung eine motorische Antwort, im Sinne eines Tastendrucks, durchgeführt wurde.

Als Inhibitionsmaße wurden die *Stopp-Signal Reaktionszeit (SSRT)*, die *No-Go-Aktionsfehler* und der *Simon-Interferenzeffekt* herangezogen. Die *Stopp-Signal Reaktionszeit (SSRT)*, ist die geschätzte Zeitspanne ab dem Stopp-Signal, die gerade noch benötigt wird, um im Falle eines Stoppsignals, erfolgreich zu reagieren, also den bereits kognitiv initiierten Tastendruck zu unterdrücken. Nach dem Wettlaufmodell zwischen Inhibition und Reaktion muss also diese Zeitspanne gerade noch so kurz sein, dass der kognitive Prozess der Inhibition vor dem kognitiven Prozess der Go-Antwort vollendet werden kann. Andernfalls wird das Go-Signal durch den motorischen Kortex zur Exekution gebracht. Dies wurde im Falle eines nicht durchgeführten Stopp-Signals dann als Inhibitionsfehler gewertet (Logan et al., 1984). Es wird darauf hingewiesen, dass die SSRT gemäß dem Konsensusleitfaden von Verbruggen und Kollegen (2019) nach der Integrationsmethode anhand dem Integral der Reaktionszeitverteilung unter der Go-Bedingung und der Wahrscheinlichkeit des Stopp-Aktionsfehlers berechnet wurde, wobei für die Reaktionszeit im Falle eines Auslassungsfehler die maximale Reaktionszeit für Go-Ereignisse verwendet wurde, um Verzerrungen bei der Berechnung der SSRT entgegen zu wirken (Verbruggen et al., 2019). Je größer die SSRT-Werte eines

Probanden, desto schlechter galt seine Inhibitionsleistung im Sinne der Aktionsunterbrechung.

Der sogenannte *No-Go-Aktionsfehler* wurde dann gezählt, wenn in einer No-Go-Bedingung eine motorische Antwort, im Sinne eines Tastendrucks, durchgeführt wurde. Aufgrund der rechtsschiefen Verteilung der *No-Go-Aktionsfehler*, wurden diese Daten vor Berechnung von Korrelationen log-transformiert. Je mehr *No-Go-Aktionsfehler* ein Proband beging, desto schlechter war seine Inhibitionsleistung im Sinne der Aktionsunterdrückung.

Mithilfe der Reaktionszeiten konnte der *Simon-Interferenzeffekt* berechnet werden. Aufgrund der hohen Streuung der Interferenzwerte wurden für die Berechnung des *Simon-Interferenzeffekts* die Mediane der Reaktionszeiten genutzt. Berechnet wurde der Simon-Interferenzeffekt als Differenz der medianen Reaktionszeit für die kongruente von der medianen Reaktionszeit für die inkongruente Go-Bedingung, wobei größere Simon-Interferenzeffektwerte auf eine schlechtere Interferenzinhibitionsleistung hinwiesen.

Für die Verhaltensdaten wurde mithilfe der Statistik-Software „JASP“ (JASP Team (2020), 2020) ein Zusammenhang mit dem Alter mittels Bayes'scher Pearson Korrelationen untersucht. Um zu prüfen, ob sich die Korrelation von Alter mit den Inhibitionsmaßen in Abhängigkeit von der Aufgabenperformanz unterscheidet, wurden die Probanden entsprechend ihrer Inhibitionsleistung mittels Mediansplit für die *No-Go-Aktionsfehler*, den *Simon-Interferenzeffekt* und die *Stopp-Signal-Reaktionszeit* in Gruppen der „schlechten Inhibierer“ (>Median) und „guten Inhibierer“ (\leq Median) eingeteilt. Anschließend wurde separat für beide Gruppen mithilfe der Statistik-Software „JASP“ (JASP Team (2020), 2020) ein Zusammenhang von Inhibitionsmaß mit dem Alter mittels Bayes'scher Pearson Korrelationen untersucht.

3.7. Korrelationen der Inhibitionsmaße

Um zu untersuchen, ob im vorliegenden Datensatz ein positiver Zusammenhang zwischen den Inhibitionsmaßen vorliegt, wurden einseitige Bayes'sche Pearson Korrelationen für die drei Inhibitionsmaße Simon-Interferenzeffekt, No-Go-Aktionsfehler und Stopp-Signal-Reaktionszeit berechnet.

3.7.1. Analyse in Regionen von Interesse

Hierfür wurde das zuvor erstellte Fullfactorial-Modell aufgerufen und das Programm angewiesen, prozentuale Signaländerungen auf Grundlage der „beta-images“ zu extrahieren, wobei es sich hierbei um die lokale voxelbezogene prozentuale Signaländerung handelte. Diese wurde anhand der Parameterschätzung des interessierenden Effekts ($\beta(\text{Aufgabe})$), des Maximum eines einzelnen Ereignisses der aktuellen Dauer, gefaltet mit der aktuellen Basisfunktion ($\max(\text{HRF})$) und der Parameterschätzung der aktuellen Sitzungskonstante für die gewählten Voxel von Interesse ($\beta(\text{Konstante})$), berechnet (Gläscher, 2009) (vgl. Formel (5)).

$$PSC = \frac{\beta(\text{Aufgabe}) * \max(\text{HRF}) * 100}{\beta(\text{Konstante})} \quad (5)$$

Für die Berechnung der prozentualen Signaländerung in den Volumina und Regionen von Interesse wurden zwei Ansätze verfolgt: Im koordinatenbasierten Ansatz wurden als ROIs (Regionen von Interesse) diejenigen Regionen untersucht, für welche in der Arbeit von Sebastian et al. (2013) in einer multiplen Regressionsanalyse jeweils für die drei separaten Simon-, Go/No-Go- und Stopp-Signal-Aufgaben ein signifikanter Zusammenhang von inhibitionsspezifischer Hirnaktivierung für den Kontrast *erfolgreiche Inhibition*>*Go* mit dem Alter gefunden wurde (vgl. Tabelle 1). Zu diesem Zweck wurden für kortikal gelegene Koordinatenpunkte Kugeln mit einem Radius von 5 mm um die Koordinatenpunkte gelegt. Für subkortikale Koordinatenpunkte betrug der Radius der Kugeln 3 mm. Für die koordinatenbasierten Kugeln wurde die prozentuale Signaländerung über alle Voxel innerhalb der Region für die jeweiligen Kontraste in der Hybrid-Aufgabe berechnet. Es wurden alle Voxel unabhängig einer Signifikanzschwelle in die Analyse eingeschlossen.

Tabelle 1: Lokale Maxima der Hirnaktivierungen in den Einzelaufgaben aus Sebastian et al., 2013a

Aufgabe (Alterskorrelation)	Region	MNI-Koordinaten			
		x	y	z	
Go/No-Go					
(positiv)	Gyrus postcentralis	R	27	-30	60
	Lobulus parietalis inferior	L	-18	-30	60
	Precuneus	L	-12	-57	54
Simon					
(positiv)	Gyrus frontalis medius	L	-30	9	33
	Gyrus frontalis inferior	L	-54	30	18
	Gyrus frontalis medius	R	18	-6	54
	Nucleus caudatus	R	9	9	3
	Putamen	L	-24	3	-6
	Thalamus	L	-15	-15	3
	Lobulus parietalis inferior	R	30	-54	27
	Precuneus	R	12	-54	60
	Gyrus angularis	R	39	-60	21
Stopp-Signal					
(negativ)	Lobulus parietalis inferior	L	-57	-48	42
	Lobulus paracentralis	L	-9	-36	63
	Lobulus paracentralis	L	-15	-39	33
	Gyrus supramarginalis	R	57	-33	33
	Rolandisches Operculum	R	45	-6	9
	Lobulus parietalis inferior	R	48	-54	45
	Gyrus frontalis inferior	R	30	15	-18
	Insula	R	39	-3	3

Mittels Multipler Regressionsanalyse ermittelte lokale Maxima der Hirnaktivierungen in den Koordinaten des Montreal Neurological Institute (MNI) für „erfolgreiche Inhibition > Go“ in den separaten Go/No-Go-, Simon- und Stopp-Signal-Aufgaben in Zusammenhang mit dem Alter ($p < 0,05$, auf Clusterebene korrigiert); übernommen und angepasst aus der Studie von Sebastian et al., (2013a); R=rechts; L=links

Für den maskenbasierten Ansatz wurden, orientiert an den ausgewählten Regionen der ROI-Analyse aus Sebastian et al. (2013a) mit Hilfe der spm-Toolbox „wfupickatlas“ (Maldjian *et al.*, 2003; Maldjian et al., 2004) Masken nach dem Anatomical Labeling Atlas (AAL) (Tzourio-Mazoyer *et al.*, 2002) erstellt. Berücksichtigt wurden hierbei folgende Regionen, die zum Hauptnetzwerk der Reaktionsinhibition gerechnet werden können: Gyrus frontalis inferior (IFG), Gyrus frontalis medius (MFG), Insula und prä-supplementär-motorisches Areal (prä-SMA). Die anatomische Maske des IFG wurde analog zur Arbeit von Sebastian et al., (2013a) aus der Pars opercularis und der Pars triangularis zusammengesetzt. Die Maske der bilateralen prä-SMA wurde von Boekel und Kollegen (2017) zur Verfügung gestellt und war im MNI-Raum unter Verwendung der Koordinaten von Johansen-Berg und Kollegen (2004) erstellt worden. Masken für Insula und MFG wurden nach dem Anatomical Labeling Atlas (AAL) (Tzourio-Mazoyer *et al.*, 2002) erstellt. Nach Erstellung der Masken, wurde mithilfe der SPM Toolbox "rfxplot" (Gläscher, 2009) der PSC über alle Voxel innerhalb der Maske extrahiert. Es wurden alle Voxel unabhängig einer Signifikanzschwelle in die Analyse eingeschlossen. Nach Extraktion der prozentualen Signaländerung für die Bedingungen konnten die entsprechenden Kontraste „korrekte inkongruente Go-Bedingung - korrekte kongruente Go-Bedingung“, „korrekte Stopp-Bedingung Bedingung - korrekte kongruente Go-Bedingung“, „korrekte No-Go-Bedingung Bedingung - korrekte kongruente Go-Bedingung“ im Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft Corporation, 2021) berechnet werden. Im Fortfolgenden sollen diese Kontraste als Simon-Kontrast, Stopp-Signal-Kontrast und Go/No-Go-Kontrast bezeichnet werden. Anschließend wurden mithilfe der Statistik-Software „JASP“ (JASP Team (2020), 2020) Bayes'sche Pearson Korrelationen des Alters mit dem PSC in den jeweiligen ROIs, bzw. VOIs für zweiseitige Testungen berechnet.

3.8. Extremgruppenvergleich mittels T-Test

Um Unterschiede zwischen den Altersgruppen in der jeweiligen inhibitionsspezifischen Hirnaktivität festzustellen, wurde in SPM12 ein Extremgruppenvergleich mittels t- Statistik für zwei unabhängige Stichproben aufgesetzt. Angelehnt an die Ergebnisse einer Übersichtarbeit, welche 56 MRT-Longitudinalstudien berücksichtigte (Hedman *et al.*, 2012), nach der eine Hirnvolumenminderung ab einem Alter von 35 Jahren einsetzt, wurde der obere

Altersgrenzwert für die „junge Gruppe“ entsprechend bei 35 Jahren gesetzt. Hiermit ergab sich eine Gruppe von 33 Probanden im Alter zwischen 20-35 Jahren. Entsprechend wurden die 33 ältesten Probanden der Kohorte in die Gruppe der senioren Probanden eingeteilt, was demzufolge eine Altersspanne von 67-84 Jahren festlegte. Als Kovariate diente die zuvor bereits beschriebene Kovariate „Studie/Messort“. Die Korrektur für multiple Testungen erfolgte mittels FWE-Korrektur, bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ auf Clusterlevel. Um dieses zunächst zu bestimmen wurde auf dem Schwellenwert $p < 0,001$, unkorrigiert untersucht, aus wie vielen Voxeln ein Cluster bestehen musste, um die FWE-Korrektur von $p < 0,05$ zu bestehen. Diese lag für den Simon Kontrast für *Jung>Alt* bei 252 Voxeln, und für den Stopp-Signal-Kontrast für *Jung>Alt* bei 178 Voxeln. Für den Kontrast *Alt>Jung* fanden sich für keinen Aufgaben-Kontrast signifikante Voxel nach FWE-Korrektur ($p < 0,05$). Für den Go/No-Go-Kontrast fand sich keine signifikanten Voxel, die die FWE-Korrektur auf dem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ bestanden.

Um die Extremgruppen deskriptiv und behavioral zu beschreiben, wurden Zentral- und Streuungsmaße der entsprechenden Daten mittels eines Tabellenkalkulationsprogramms (Microsoft Corporation, 2021) berechnet und in einer Tabelle dargestellt. Zudem wurden mittels JASP (JASP Team (2020), 2020) einseitige Bayes'sche t-Tests für unabhängige Stichproben bezüglich der behavioralen Maße und der Ausbildungsjahre berechnet. Die Ergebnisse wurden in einem Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Corporation, 2021) mittels Boxplotdiagramm dargestellt.

3.8.1. Korrelative Analyse der kontrastbezogenen prozentualen

Signaländerung mit dem Alter nach Mediansplit

Um zu untersuchen, ob sich die Alterskorrelationen mit der prozentualen Signaländerungen in den Regionen, beziehungsweise Volumina von Interesse in Abhängigkeit von der Aufgabenperformanz unterscheiden, wurden die Probanden entsprechend ihrer Inhibitionsleistung in die Gruppen der „schlechten Inhibierer“ ($> \text{Median}$) und „guten Inhibierer“ ($\leq \text{Median}$) eingeteilt. Die Einteilung erfolgte mittels Mediansplit für die No-Go-Aktionsfehler, den Simon-Interferenzeffekt und die Stopp-Signal-Reaktionszeit. Dabei galt ein Proband als „schlechter Inhibierer“, wenn dessen Wert des jeweiligen Inhibitionsmaßes über dem Median lag. Probanden,

deren Wert des jeweiligen Inhibitionsmaßes gleich oder kleiner dem Median war, wurden der Gruppe der „guten Inhibierer“ zugeordnet. Es wurde separat für beide Gruppen mithilfe der Statistik-Software „JASP“ (JASP Team (2020), 2020) ein Zusammenhang prozentualer Signaländerung in den ROIs mit dem Alter mittels Bayes'scher Pearson Korrelationen untersucht.

Die korrelative Analyse der Go/No-Go-kontrastspezifischen prozentualen Signaländerung mit dem Alter erfolgte, nach Mediansplit für den No-Go-Aktionsfehler, separat für die Gruppe der „guten Inhibierer“ und der „schlechten Inhibierer“ analog zur vorherigen Analyse in den Regionen von Interesse.

Die korrelative Analyse der Simon-kontrastspezifischen prozentualen Signaländerung mit dem Alter erfolgte, nach Mediansplit für den Simon-Interferenzeffekt, separat für die Gruppe der „guten Inhibierer“ und der „schlechten Inhibierer“ analog zur vorherigen Analyse in den Regionen von Interesse.

Die korrelative Analyse der Stopp-Signal-kontrastspezifischen prozentualen Signaländerung mit dem Alter erfolgte, nach Mediansplit für die Stopp-Signal-Reaktionszeit, separat für die Gruppe der „guten Inhibierer“ und der „schlechten Inhibierer“ analog zur vorherigen Analyse in den Regionen von Interesse.

Es wurden für alle Kontraste sowohl der koordinatenbasierte Ansatz, als auch der maskenbasierte Ansatz verfolgt.

4. Ergebnisse

Für den ersten Teil der nun folgenden Darstellung der Analyseergebnisse war es das Ziel, zunächst eine genaue Beschreibung des Datensatzes mithilfe der deskriptiven Statistik vorzunehmen. Im zweiten Teil dienten korrelative Analysen der Untersuchung der Zusammenhangshypothesen bezüglich der behavioralen Inhibitionsmaße mit dem Alter. Weiterhin wurde der vorliegende Datensatz auf positive Korrelationen zwischen den Inhibitionsmaßen untereinander untersucht. Im dritten Teil sollte überprüft werden, ob die Ergebnisse der Arbeit von Sebastian et al., (2013a), welche Altersaffekte in den Einzelaufgaben untersucht hatte, in der Hybrid-Aufgabe mithilfe von Bayes'schen Pearson Korrelationen repliziert werden können. Im vierten Teil sollte mithilfe eines T-Test für zwei unabhängige Stichproben im Extremaltersgruppenvergleich überprüft werden, ob sich Unterschiede zwischen den Altersgruppen in der jeweiligen Hirnaktivität zeigen. Im letzten Teil sollte mithilfe eines Mediansplits für die Inhibitionsmaße untersucht werden, ob sich die Korrelation von Alter mit den Verhaltensbefunden in Abhängigkeit von der Aufgabenperformanz unterscheidet. Auch hier wurde zusätzlich untersucht, ob sich die Korrelationen von Alter mit der Hirnaktivität in Abhängigkeit von der Aufgabenperformanz unterscheidet.

4.1. Demographische Daten

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz umfasst die behavioralen, sowie die fMRT-Daten von 113 psychisch gesunden Probanden, die zum Zeitpunkt der Erhebung im Alter zwischen 20-84 Jahren waren. Auffällig ist eine zweigipflige Verteilung der Variable Alter (vgl. Abbildung 5). Der Median der Altersverteilung liegt bei 63 Jahren, der Mittelwert bei 53,38 Jahren. 40,71 % der Probanden ordneten sich dem männlichen Geschlecht zu, 59,29 % dem weiblichen Geschlecht (vgl. Abbildung 7 und Tabelle 2).

Die Daten wurden an den Standorten Mainz, Freiburg und Rostock erhoben. Von ursprünglich 114 Datensätzen musste ein Datensatz während der Analyse wegen fehlender Datenpunkte ausgeschlossen werden. Insgesamt wurden 60 der 113 ausgewerteten Datensätze in Mainz erhoben, 24 der Datensätze in Freiburg und 29 in Rostock (vgl. Abbildung 6).

4. Ergebnisse

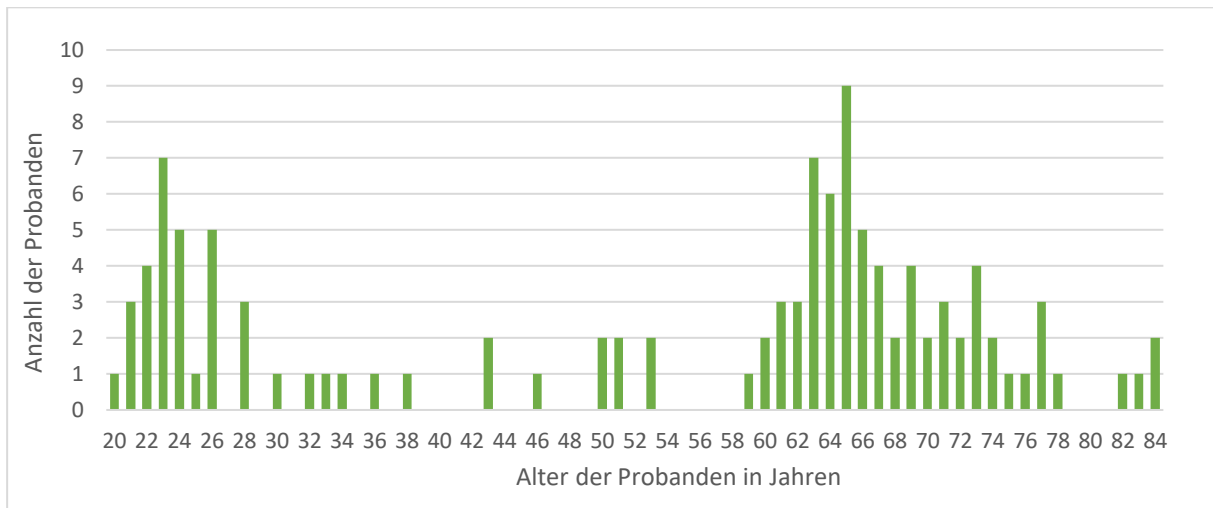


Abbildung 5: Altersverteilung der Probanden: Verteilung der 113 Probanden nach Alter in Jahren. Auffällig ist eine zweigipflige Verteilung.

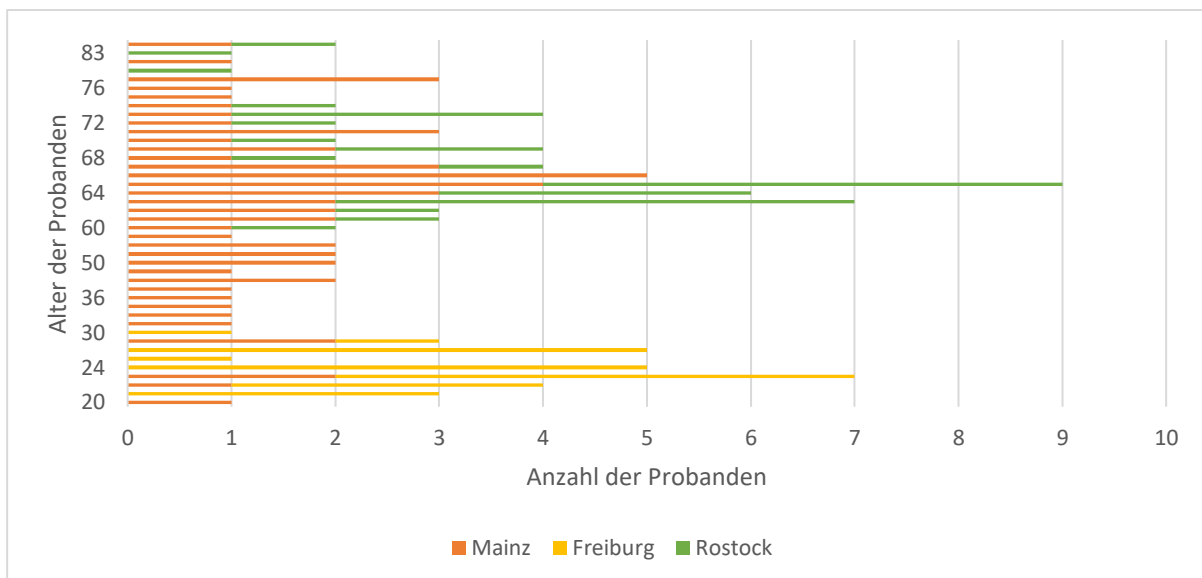


Abbildung 6: Aufteilung der Probanden nach Alter und Erhebungsort. Rote Balken stehen für den Erhebungsort Mainz. Gelbe Balken stehen für den Erhebungsort Freiburg. Grüne Balken zeigen den Erhebungsort Rostock an. Die Freiburger Probanden waren zum Zeitpunkt der Erhebung im Alter von 30 Jahren und jünger. Die Rostocker Probanden waren zum Erhebungszeitpunkt 60 Jahre und älter. Der Datensatz aus Mainz deckt die gesamte Altersspanne von 20-84 Jahren ab.

4. Ergebnisse

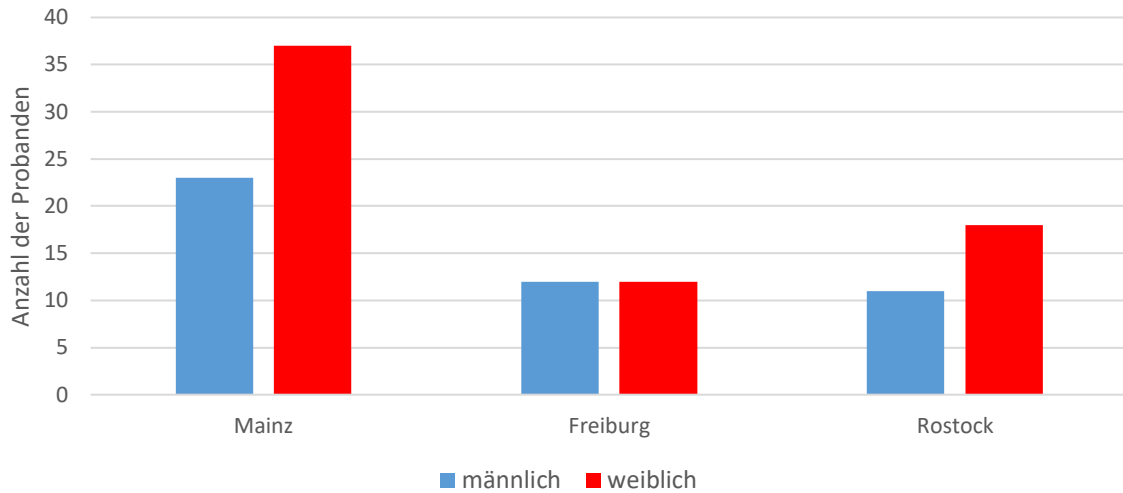


Abbildung 7: Probandenverteilung nach Geschlecht und Erhebungsort. Rote Balken stehen für Probandinnen, die sich dem weiblichen Geschlecht zuordneten. Blaue Balken stehen für Probanden, die sich dem männlichen Geschlecht zuordneten. Insgesamt ordneten sich 67 Probanden dem weiblichen Geschlecht und 46 Probanden dem männlichen Geschlecht zu.

Tabelle 2: Demographische Daten des ausgewerteten Probandenkollektivs

Erhebungsort	N	Alter (davon Frauen)	Alter		Ausbildungsjahre		Ausbildungsjahre		Ausbildungsjahre	
			MW	SD	MIN	MAX	MW	SD	MIN	MAX
Mainz: Agegain	25	(16)	69,92	6,24	60	84	15,44	2,98	10	21
Mainz: HRIlage	35	(21)	49,69	16,27	20	73	16,52 ^{a)}	3,12	10	24
Rostock	29	(18)	67,86	6,11	60	84	15,90	1,49	12	20
Freiburg	24	(12)	24,04	2,21	21	30	13,87 ^{b)}	1,90	13	18
gesamt	113	(67)	53,38	20,07	20	84	15,54	2,67	10	24

a) Es fehlen die Angaben von vier Probanden.

b) Es fehlt die Angabe von einem Probanden.

Gegeben sind die absoluten Häufigkeiten der Anzahl aller Probanden nach Erhebungsort und Studie und in der Gesamtzahl, sowie jeweils davon die Anzahl an weiblichen Probandinnen. Weiterhin werden Alter und Ausbildungsjahre als

Mittelwert (MW) mit der jeweiligen Standardabweichung (SD), dem Minimum (MIN) und dem Maximum (MAX) angegeben.

4.2. Behaviorale Daten

Von den während der Absolvierung der Hybridaufgabe gemessenen behavioralen Daten waren für diese Arbeit die in Tabelle 3 aufgeführten Messgrößen von Interesse. Die mediane Reaktionszeit bei korrekter Antwort in der kongruenten Bedingung war erwartungsgemäß im Mittel kürzer als die mediane Reaktionszeit bei korrekter Antwort in der inkongruenten Bedingung.

Die durchschnittliche Stopp-Aktionsfehlerquote, also der Anteil an nicht inhibierten motorischen Antworten unter einer Stoppbedingung an allen Stoppversuchen, lag bei 46%, was in etwa der durch die sogenannte Staircase-Prozedur angestrebten 50 % entspricht und damit dessen Erfolg bestätigt.

Die durchschnittliche No-Go-Aktionsfehlerquote, also die Fehlerquote unter einer No-Go-Bedingung, war mit 2,65 % recht gering.

Die Auslassungsfehlerquote für die inkongruenten Go-Bedingungen lag wesentlich höher als die Auslassungsfehlerquote für die kongruenten Go-Bedingungen (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: Übersicht über die während der Hybrid-Aufgabe erhobenen behavioralen Daten

behaviorales Maß	MW	Median	SD	MIN	MAX
Reaktionszeit in der kongruenten Go-Bedingung(ms)	577,41	566,20	109,13	337,55	863,60
Reaktionszeit in der inkongruenten Go-Bedingung (ms)	713,05	706,60	115,44	428,15	921,35
Auslassungsfehler in allen Go-Bedingungen (%)	3,55	1,39	5,81	0,00	36,39
Auslassungsfehler in der kongruenten Go-Bedingung (%)	2,39	0,67	5,27	0,00	33,67
Auslassungsfehler in der inkongruenten Go-Bedingung (%)	9,34	5,00	12,49	0,00	61,67

Aktionsfehler in der No-Go-Bedingung (%)	2,65	0,00	5,99	0,00	31,67
Simon-Interferenzeffekt (ms)	135,63	130,60	73,00	-9,95	357,80
SSRT (ms)	338,83	326,84	76,61	160,50	501,92
Aktionsfehler in der Stopp-Bedingung (%)	45,70	48,30	9,50	20,00	65,00

Angegeben sind der Mittelwert (MW), der Median, die Standardabweichung (SD), das Minimum (MIN) und das Maximum (MAX) der behavioralen Maße. Die prozentualen Fehlerquoten wurden durch Division der absoluten Fehleranzahl durch die absolute Versuchsanzahl unter der jeweiligen Bedingung berechnet. Der Simon-Interferenzeffekt wurde durch Subtraktion der medianen Reaktionszeiten unter der kongruenten Go-Bedingung von der inkongruenten Go-Bedingung kalkuliert. Die Stopp-Signal Reaktionszeit (SSRT) wurde mithilfe der Integrationsmethode ermittelt. N= 113

4.3. Korrelationen der behavioralen Maße mit dem Alter

Bayes'sche Pearson-Korrelationen ergaben sehr starke Evidenz für eine positive Korrelation des Alters und der Reaktionszeit bei korrekten Antworten sowohl auf kongruente Ereignisse wie auf inkongruente Ereignisse. Auch für die Alterskorrelationen mit den Reaktionszeiten bei inkorrekten Antworten in der inkongruenten Bedingung zeigte sich sehr starke Evidenz für einen Zusammenhang mit dem Alter ($r=0,37$; $BF_{10}=94,93$). Weiterhin fand sich extrem starke Evidenz für einen positiven Zusammenhang des Alters mit Auslassungsfehlern in der inkongruenten Go-Bedingung, mit der Reaktionszeit bei korrekten Antworten auf inkongruente Ereignisse, sowie mit dem Simon-Interferenzeffekt (vgl. Abbildung 8 und Abbildung 9 und Tabelle 4)

Für einen Zusammenhang des Alters mit Auslassungsfehlern in allen Go-Bedingungen und mit der SSRT zeigte sich lediglich mäßige Evidenzen.

Für Auslassungsfehler in der kongruenten Go-Bedingung und die Aktionsfehler fand sich schwache bis mäßige Evidenz gegen einen Zusammenhang mit dem Alter.

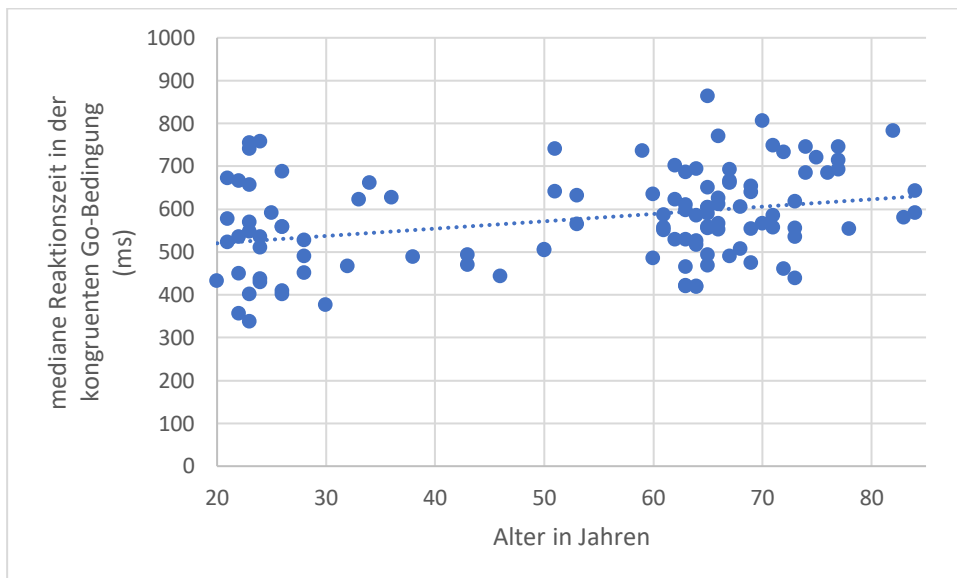
4. Ergebnisse

Tabelle 4: Korrelationstabelle der behavioralen Maße aus der Hybrid-Aufgabe mit dem Alter

Bayes'sche Pearson-Korrelation mit dem Alter		
	Pearsons r	BF ₁₀
Reaktionszeit in der kongruenten Go-Bedingung	0,32**	36,23
Reaktionszeit in der inkongruenten Go-Bedingung	0,61***	1,48e +10
Auslassungsfehler in allen Go-Bedingungen	0,27	7,69
Auslassungsfehler in der kongruenten Go-Bedingung	0,15	0,41
Auslassungsfehler in der inkongruenten Go-Bedingung	0,44***	14103,52
Aktionsfehler in der No-Go-Bedingung (log-transformiert)	-0,19	0,96
Simon-Interferenzeffekt	0,50***	543243,63
SSRT	0,25	4,29
Aktionsfehler in der Stopp-Bedingung	-0,04	0,13

* BF₁₀ > 10, ** BF₁₀ > 30, *** BF₁₀ > 100

Gegeben ist Pearsons Korrelationskoeffizient r und der Bayes-Faktor BF_{10} . Der Simon-Interferenzeffekt berechnete sich aus den medianen Reaktionszeiten in den Go-Bedingungen. Reaktionszeiten in den Go-Bedingungen für korrekte Antworten. SSRT: Stopp-Signal-Reaktionszeit berechnet nach der Integrationsmethode. $N= 113$



4. Ergebnisse

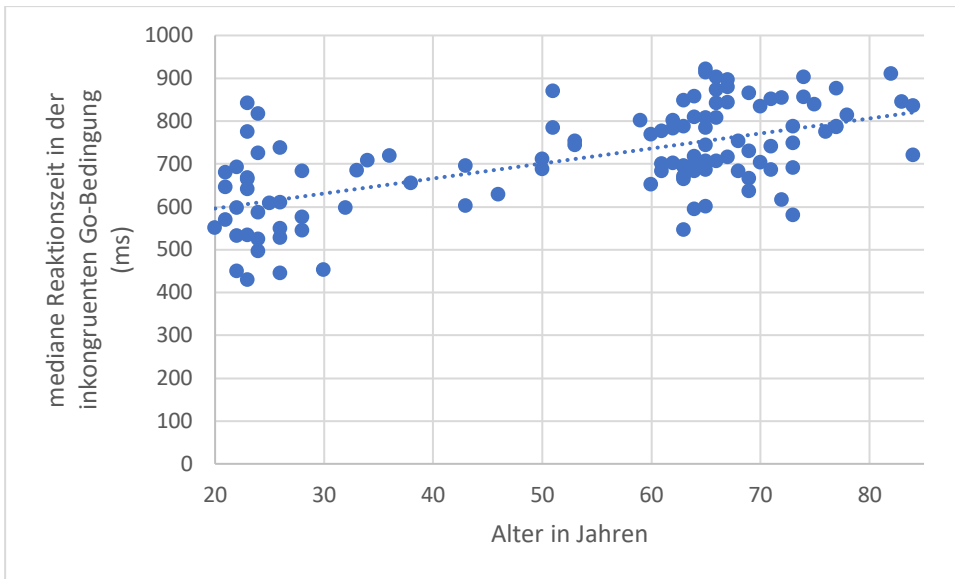
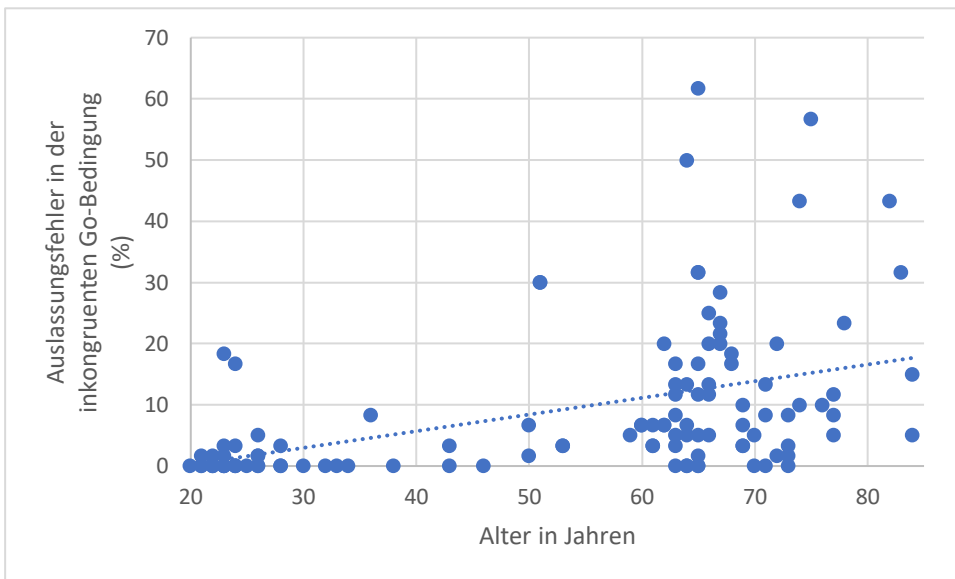


Abbildung 8: Streudiagramme zu den Korrelationen hoher Evidenz von Alter mit den behavioralen Maßen: Auf der x-Achse ist jeweils das Alter aufgetragen. Auf der y-Achse ist das behaviorale Maß aufgetragen. Jeder Punkt repräsentiert einen Probanden, dazu ist die Trendlinie angezeigt.



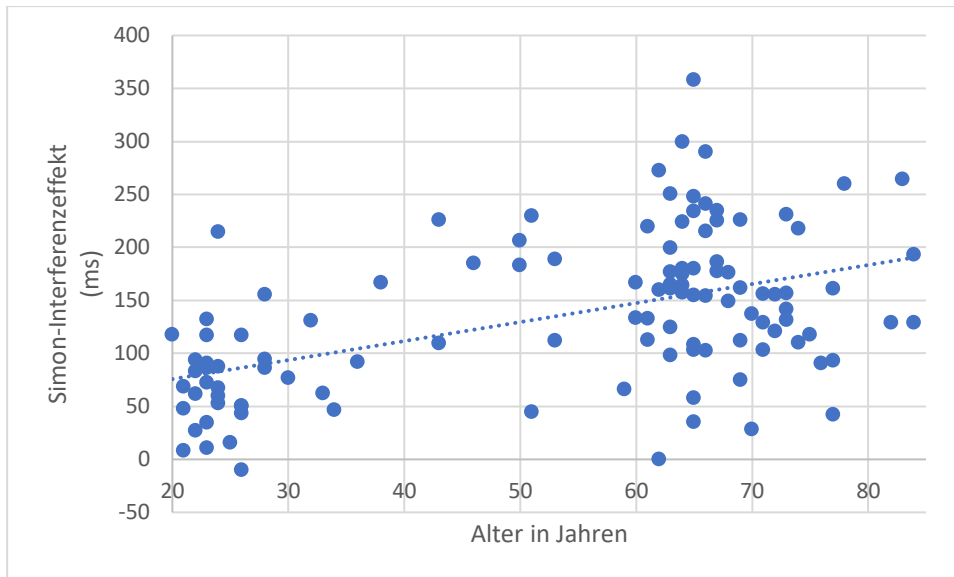


Abbildung 9: Streudiagramme zu den Korrelationen hoher Evidenz von Alter mit den behavioralen Maßen. Auf der x-Achse ist jeweils das Alter in Jahren aufgetragen. Auf der y-Achse ist das behaviorale Maß aufgetragen. Jeder Punkt repräsentiert einen Probanden, dazu ist die Trendlinie angezeigt.

4.4. Sind im vorliegenden Datensatz gute Inhibierer in allen Inhibitionsmaßen gut?

Um herauszufinden, ob es zwischen den Inhibitionsmaßen SSRT, Simon-Effekt und No-Go-Aktionsfehler positive Zusammenhänge gibt, wurden Bayes'sche Pearson-Korrelationen zwischen den Inhibitionsmaßen berechnet. Für einen positiven Zusammenhang zwischen Simon-Interferenzeffekt und SSRT fand sich eine extrem starke Evidenz. Für einen positiven Zusammenhang von No-Go-Aktionsfehlern und SSRT sowie für No-Go-Aktionsfehlern und Simon-Interferenzeffekt fand sich keine ausreichende Evidenz. (vgl. Tabelle 5 und Abbildung 10)

Tabelle 5: Bayes'sche Pearson Korrelation der Inhibitionsmaße untereinander

		r	BF ₊₀
Simon-Interferenzeffekt	- No-Go-Aktionsfehler	0,11	0,41
Simon-Interferenzeffekt	- SSRT	0,43***	16745,69
No-Go-Aktionsfehler	- SSRT	0,10	0,35

* BF₊₀ > 10, ** BF₊₀ > 30, *** BF₊₀ > 100; *einseitig getestet*;

H1: *Es liegt eine positive Korrelation vor..*

Angegeben sind die jeweiligen Bayes'schen Pearson Korrelationen der Inhibitionsmaße aller 113 Probanden. Es wurde einseitig getestet. SSRT= Stopp-Signal-Reaktionszeit; angegeben ist Pearsons Korrelationskoeffizient r und der Bayes-Faktor bei einseitiger Testung (BF_{+0}).

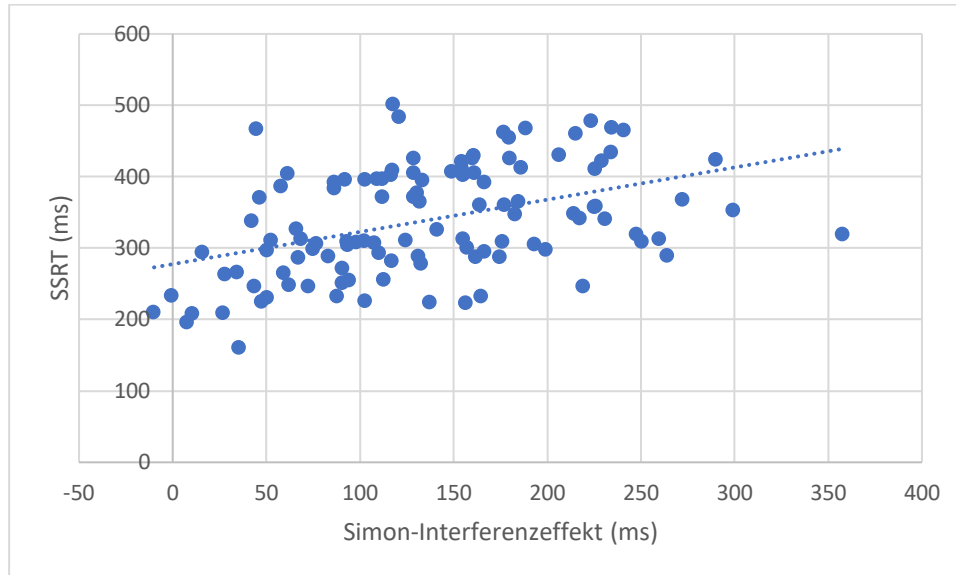


Abbildung 10: Streudiagramm der positiven Korrelation von SSRT mit dem Simon-Interferenzeffekt. Auf der x-Achse ist der Simon-Interferenzeffekt in ms aufgetragen. Auf der y-Achse ist die Stopp-Signal-Reaktionszeit (SSRT) in ms aufgetragen. Jeder Punkt repräsentiert einen Probanden, dazu ist die Trendlinie angezeigt.

4.5. Können die Daten aus der Studie von Sebastian et al., 2013 mit der Hybrid-Aufgabe repliziert werden?

Um zu untersuchen, ob die Ergebnisse der Studie von Sebastian et al., 2013 mit der Hybrid-Aufgabe repliziert werden können, wurden mithilfe der SPM-Toolbox „fxplot“ (Gläscher, 2009) die prozentuale Signaländerung in den Regionen von Interesse für die jeweiligen Versuchsbedingungen extrahiert und anschließend mit dem Alter korreliert. Für die koordinatenbasierte Analyse dienen als Koordinaten von Interesse die lokalen Maxima der Hirnaktivierung während erfolgreicher Inhibition, die in der Arbeit von Sebastian et al., 2013 durch eine multiple Regressionsanalyse mit Alter als Kovariable destilliert wurden.

Für den Go/No-Go-Kontrast in der Hybrid-Aufgabe konnte keine ausreichende Evidenz für einen Zusammenhang mit dem Alter für die Aktivierung im linken Precuneus gefunden werden. Moderate Evidenz sprach für einen fehlenden Zusammenhang mit dem Alter für die Go/No-Go-kontrastspezifische prozentuale

Signaländerung in den ROIs im rechten postzentralen Gyrus ($r= 0,09$; $BF_{01}= 5,38$) und im linken IPL ($r= 0,06$; $BF_{01}= 7,17$).

Für den Simon-Kontrast in der Hybrid-Aufgabe konnte keine ausreichende Evidenz für einen Zusammenhang mit dem Alter für die Aktivierung in der ROI im rechten Nucleus caudatus gefunden werden. Für die ROIs im linken MFG ($r=-0,11$; $BF_{01}=4,46$), dem linken IFG ($r=0,02$; $BF_{01}=8,39$), dem rechten MFG ($r=-0,13$; $BF_{01}=3,16$), dem linken Putamen ($r=0,13$; $BF_{01}=3,5$), dem linken Thalamus ($r=-0,04$; $BF_{01}=7,68$), dem rechten IPL ($r=0,00244$; $BF_{01}=8,5$) und dem rechten Gyrus angularis ($r=-0,05$; $BF_{01}=7,52$) sprach moderate Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang von Simon-kontrastspezifischer Hirnaktivierung mit dem Alter.

Für den Stopp-Signal-Kontrast in der Hybrid-Aufgabe konnten negative Korrelationen mit dem Alter für eine Aktivierung im linken Lobulus parietalis inferior ($r=-0,32$; $BF_{10}=38,72$), und dem rechten Gyrus supramarginalis ($r=-0,32$; $BF_{10}=47,53$) mit ausreichend starker Evidenz repliziert werden. Für die ROIs im rechten Rolandischen Operculum ($r=0,03$; $BF_{01}=8,13$), im rechten IPL ($r=-0,09$; $BF_{01}=5,5$), im rechten IFG ($r=-0,14$; $BF_{01}=3,06$) und in der rechten Insula ($r=-0,10$; $BF_{01}=4,72$) sprach moderate Evidenz gegen einen Zusammenhang von Alter mit der regionalen Hirnaktivierung für den Stopp-Signal-Kontrast in der Hybrid-Aufgabe. Die Ergebnisse werden in Tabelle 6 und Abbildung 11 dargestellt.

Tabelle 6: Korrelation des PSC mit dem Alter für den Go/No-Go-Kontrast, den Simon-Kontrast und den SST-Kontrast.

Bayesianische Pearson Korrelationen		Korrelation des PSC mit dem Alter					
Kontrast	Region	MNI-Koordinaten			r	BF_{10}	
		x	y	z			
Go/No-Go							
	Gyrus postcentralis	R	27	-30	60	0,09	0,19
	Lobulus parietalis inferior	L	-18	-30	60	0,06	0,14
	Precuneus	L	-12	-57	54	-0,21	1,33
Simon							
	Gyrus frontalis medialis	L	-30	9	33	-0,11	0,22
	Gyrus frontalis inferior	L	-54	30	18	0,02	0,12
	Gyrus frontalis medialis	R	18	-6	54	-0,13	0,32

4. Ergebnisse

Nucleus caudatus	R	9	9	3	-0,23	2,13
Putamen	L	-24	3	-6	0,13	0,29
Thalamus	L	-15	-15	3	-0,04	0,13
Lobulus parietalis inferior	R	30	-54	27	-0,00244	0,12
Precuneus	R	12	-54	60	-0,18	0,68
Gyrus angularis	R	39	-60	21	-0,05	0,13

Stopp-Signal

Lobulus parietalis inferior	L	-57	-48	42	-0,32**	38,72
Lobulus paracentralis	L	-9	-36	63	0,14	0,34
Lobulus paracentralis	L	-15	-39	33	0,16	0,46
Gyrus supramarginalis	R	57	-33	33	-0,32**	47,53
Rolandisches Operculum	R	45	-6	9	0,03	0,12
Lobulus parietalis inferior	R	48	-54	45	-0,09	0,18
Gyrus frontalis inferior	R	30	15	-18	-0,14	0,33
Insula	R	39	-3	3	-0,1	0,21

* $BF_{10} > 10$, ** $BF_{10} > 30$, *** $BF_{10} > 100$; zweiseitig getestet

Die Koordinaten entsprechen den lokalen Maxima der signifikanten Aktivierungen, die in der Arbeit von Sebastian et al., (2013a) gefunden wurden. Für die jeweiligen Koordinaten wurde die prozentuale Signaländerung für die jeweiligen Kontraste in der Hybrid-Aufgabe berechnet. Für kortikal gelegene Koordinatenpunkte wurden Kugeln mit einem Radius von 5 mm um die Koordinatenpunkte gelegt, für subkortikale Koordinatenpunkte betrug der Radius der Kugeln 3 mm. Pearsons Korrelationskoeffizient $r = r$; Bayes-Faktor = BF_{10}

4. Ergebnisse

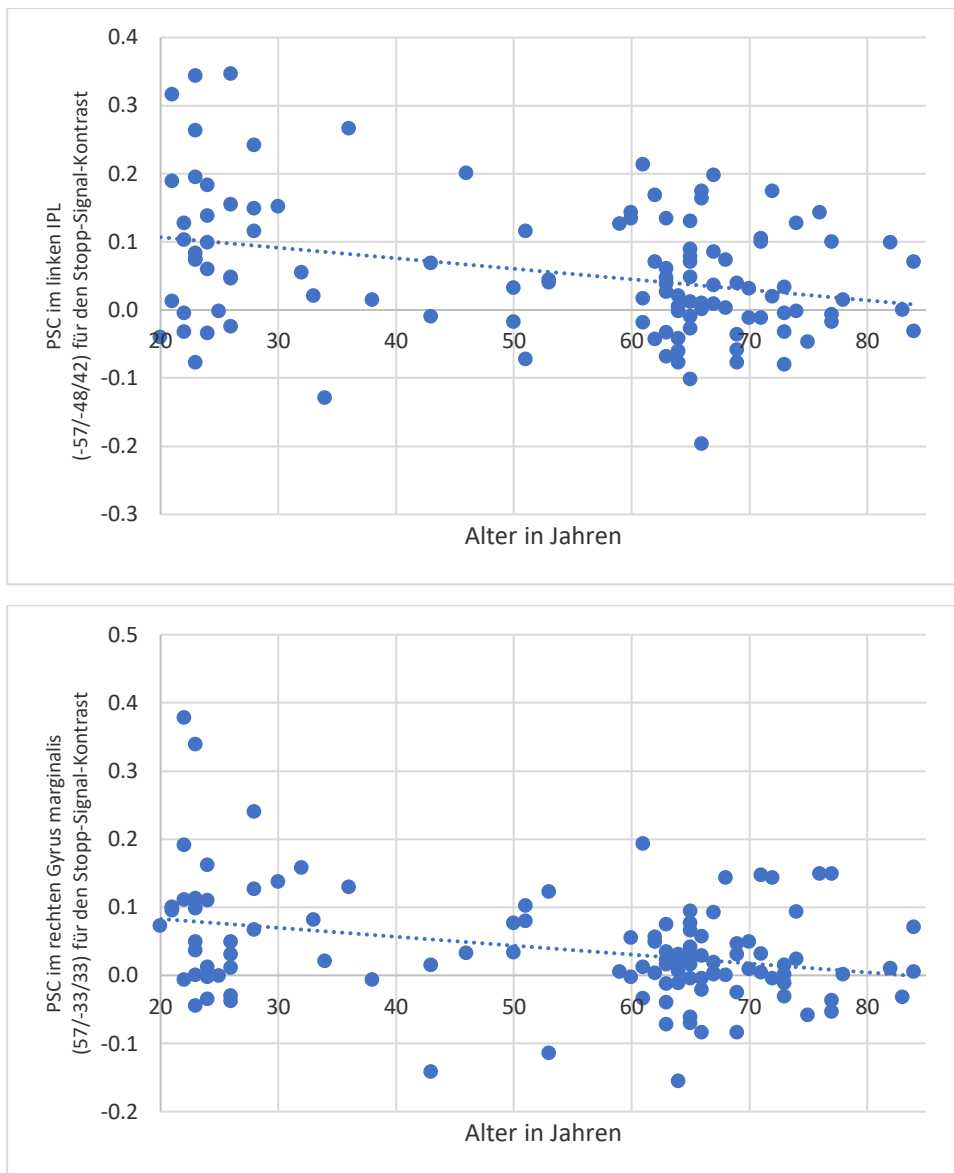


Abbildung 11: Streudiagramme zu den Korrelationen von Alter mit der prozentualen Signalveränderung (percent signal change, PSC) in den Maxima aus Sebastian et al., 2013a: Gezeigt werden die jeweiligen Korrelationen des PSC in den Maxima aus Sebastian et al. (2013a) mit dem Alter. Auf der x-Achse ist jeweils das Alter aufgetragen. Auf der y-Achse ist die PSC des jeweiligen Kontrasts in der Kugel um den Datenpunkt aufgetragen. Jeder Punkt repräsentiert einen Probanden, dazu ist die Trendlinie angezeigt.

Zusätzlich sollte überprüft werden, ob die Ergebnisse der maskenbasierten ROI-Analyse von Sebastian et al. (2013a) für die Hybrid-Aufgabe repliziert werden können. Die Ergebnisse werden in Tabelle 8 und Abbildung 8 dargestellt.

Hierbei zeigte sich im Go/No-Go-Kontrast des Hybrid-Aufgabes moderate Evidenz für eine fehlende Korrelation mit dem Alter für die Aktivierung in rechtem ($r=-0,01$; $BF_{01}=8,42$) und linkem IFG ($r=0,09$; $BF_{01}=5,68$), rechtem ($r=0,04$; $BF_{01}=7,86$) und

linkem MFG ($r=-0,01$; $BF_{01}=8,43$), sowie rechter ($r=-0,11$; $BF_{01}=4,58$) und linker Insula ($r=-0,12$; $BF_{01}=3,97$).

Für den Simon-Kontrast der Hybrid-Aufgabe fand sich moderate Evidenz für einen Zusammenhang von Alter mit der Hirnaktivierung im rechten IFG ($r=-0,27$; $BF_{10}=6,78$), jedoch auch moderate Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang von Alter mit der Hirnaktivierung im linken IFG ($r=-0,04$; $BF_{01}=7,82$). Für alle anderen ROIs, die für den Simon-Kontrast untersucht wurden fand sich keine ausreichende Evidenz für oder gegen eine Korrelation des Alters mit der Hirnaktivität.

Für den Stopp-Signal-Kontrast fand sich starke Evidenz für eine negative Korrelation zwischen Alter und der Aktivierung im rechtem IFG ($r=-0,3$; $BF_{10}=23,63$) und der rechten Insula ($r=-0,29$; $BF_{10}=14,94$). Für die Alterskorrelation mit der Aktivierung in dem prä-SMA für den Stopp-Signal-Kontrast fand sich sehr starke Evidenz ($r=-0,33$; $BF_{10}=72,98$). Moderate Evidenz fand sich für einen fehlenden Zusammenhang von Alter mit der Hirnaktivierung im linken IFG ($r=-0,09$; $BF_{01}=5,26$) und im linken MFG ($r=-0,04$; $BF_{01}=7,63$). Für alle anderen ROIs, die für den Stopp-Signal-Kontrast untersucht wurden fand sich keine ausreichende Evidenz für oder gegen eine Korrelation des Alters mit der Hirnaktivität.

Tabelle 7: Korrelation der prozentualen Signaländerung in den ROIs mit dem Alter für den Go/No-Go-Kontrast, den Simon-Kontrast und den SST-Kontrast in der Hybrid-Aufgabe

Bayes'sche Pearson Korrelation des PSC mit dem Alter				
Kontrast	Region		r	BF ₁₀
Go/No-Go				
	Gyrus frontalis inferior	R	-0,01	0,12
	Gyrus frontalis inferior	L	0,09	0,18
	Gyrus frontalis medius	R	0,04	0,13
	Gyrus frontalis medius	L	-0,01	0,12
	Insula	R	-0,11	0,22
	Insula	L	-0,12	0,25
	prä-SMA		-0,18	0,73

4. Ergebnisse

Simon

Gyrus frontalis inferior	R	-0,27	6,78
Gyrus frontalis inferior	L	-0,04	0,13
Gyrus frontalis medius	R	-0,2	1,05
Gyrus frontalis medius	L	-0,14	0,35
Insula	R	-0,24	2,73
Insula	L	-0,19	0,93
prä-SMA		-0,16	0,46

Stopp-Signal

Gyrus frontalis inferior	R	-0,30*	23,63
Gyrus frontalis inferior	L	-0,09	0,19
Gyrus frontalis medius	R	-0,16	0,52
Gyrus frontalis medius	L	-0,04	0,13
Insula	R	-0,29*	14,94
Insula	L	-0,24	2,74
prä-SMA		-0,33**	72,98

* $BF_{10} > 10$, ** $BF_{10} > 30$, *** $BF_{10} > 100$

Angegeben sind der Bayes-Faktor BF_{10} und der Pearson-Korrelationskoeffizient r nach Alterskorrelation mit der prozentualen Signaländerung (PSC) in den Regionen von Interesse, die in der Arbeit von Sebastian et al., (2013a) untersucht wurden, mit dem Alter. Die Alterskorrelationen wurden für die jeweiligen Kontraste in der Hybrid-Aufgabe berechnet. R=rechts; L=links; prä-SMA= prä-supplementär-motorisches Areal

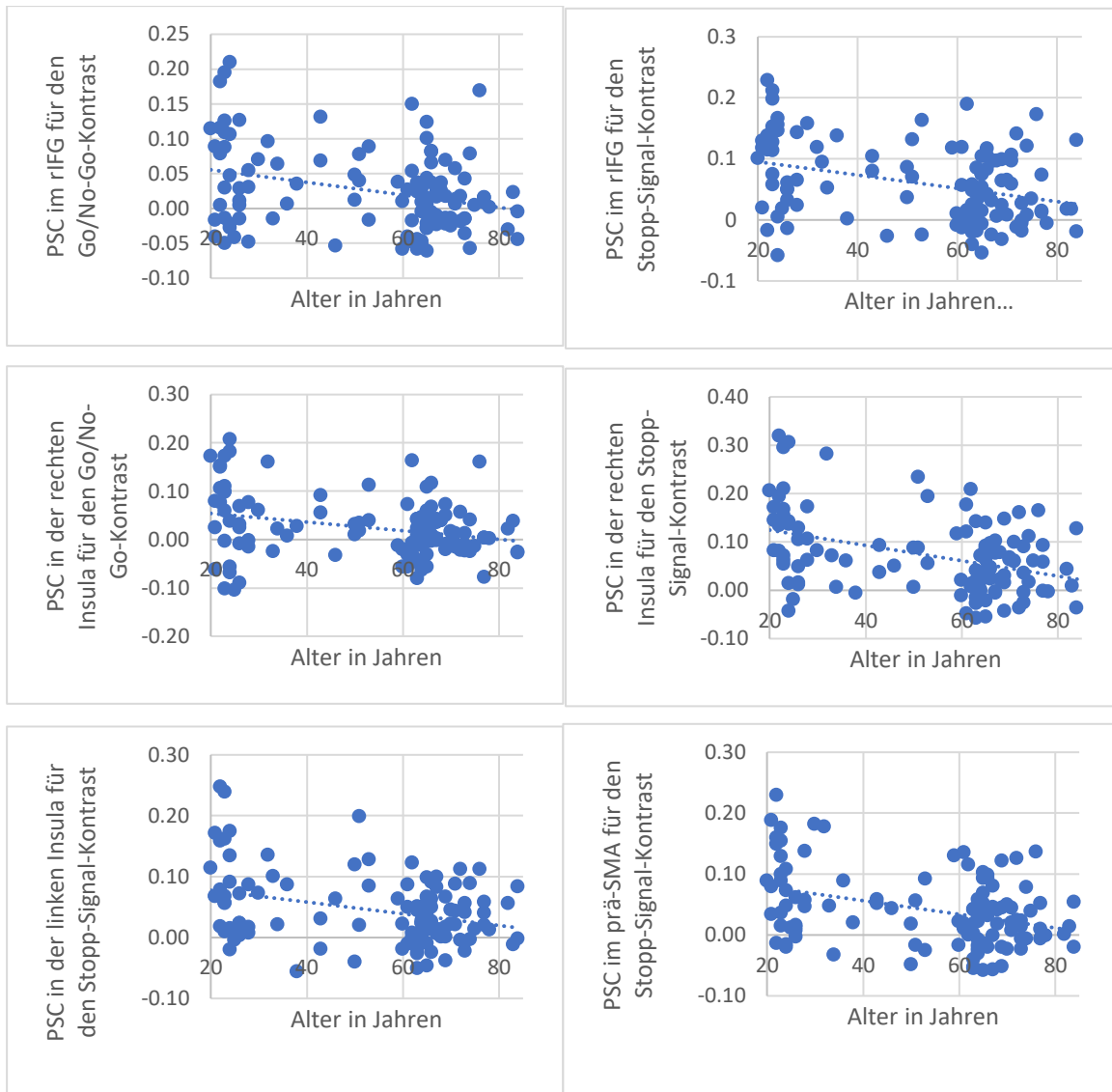


Abbildung 12: Streudiagramme zu den Korrelationen von Alter mit der prozentualen Signaländerung (PSC) in den Regionen von Interesse (ROIs): Gezeigt werden die jeweiligen Korrelationen des PSC in den ROIs aus Sebastian et al. (2013a) mit dem Alter. Auf der x-Achse ist jeweils das Alter aufgetragen. Auf der y-Achse ist die PSC des jeweiligen Kontrasts in der ROI aufgetragen. Jeder Punkt repräsentiert einen Probanden, dazu ist die Trendlinie angezeigt.

4.6. Extremgruppenvergleich: Gibt es Unterschiede zwischen jungen und älteren Individuen in der jeweiligen Hirnaktivität?

Für einen Altersextremgruppenvergleich der Hirnaktivierung wurde in SPM12 für die drei Kontraste (Stopp-Signal-Kontrast, Go/No-Go-Kontrast, Simon-Kontrast) jeweils ein t-Test für zwei unabhängige Stichproben berechnet. Die zwei Vergleichsgruppen

setzten sich jeweils aus allen Probanden der Gesamtstichprobe im Alter zwischen 20 bis 35 Jahren (= Jung), beziehungsweise allen Probanden im Alter zwischen 67 bis 84 Jahren (= Alt) zusammen. Die Gruppengröße betrug jeweils 33 Probanden. Es lag keine ausreichende Evidenz für einen Unterschied der Jahre in Ausbildung zugunsten der Gruppe älterer Probanden vor ($BF_{-0}=1,77$). Bezüglich der Verhaltensdaten sprach sehr starke Evidenz für eine längere Reaktionszeit in der kongruenten Go-Bedingung der älteren Probanden im Vergleich zu den jüngeren Probanden ($BF_{-0}=55.40$). Extrem starke Evidenz sprach für längere Reaktionszeiten für die ältere Gruppe in der inkongruenten Go-Bedingung ($BF_{-0}=9240000$), sowie für mehr Auslassungsfehler in der inkongruenten Go-Bedingung ($BF_{-0}=7920$), einen größeren Simon-Interferenzeffekt ($BF_{-0}=263000$) und starke Evidenz für eine längere SSRT ($BF_{-0}=15,01$) in der älteren Gruppe als in der jüngeren Gruppe. (vgl. Tabelle 17 und Tabelle 18). Moderate Evidenz sprach bei einseitiger Testung für eine längere SSD in der Gruppe der älteren Probanden im Vergleich zu den jüngeren Probanden ($BF_{-0}=3,52$). Explorativ Post-hoc sprach moderate Evidenz nach einseitiger Testung für eine höhere No-Go-Aktionsfehlerrate in der Gruppe der jüngeren Probanden ($BF_{+0}=3,56$).

Tabelle 8: Deskriptive Daten der Extremvergleichsgruppen

Gruppe	N	(davon Frauen)	Alter in Jahren				Ausbildungsjahre			
			MW	SD	MIN	MAX	MW	SD	MIN	MAX
Jung	33	(19)	24,85	3,50	20,00	34,00	14,33*	2,25*	13,00*	18,00*
Alt	33	(22)	73,03	5,00	67,00	84,00	15,52	2,99	10,00	21,00

*N=30; Es fehlen Angaben von 3 Probanden

Gegeben sind die absoluten Häufigkeiten der Anzahl der Probanden (N) der Extremgruppen, sowie jeweils davon die Anzahl an weiblichen Probandinnen. Weiterhin werden Alter und Ausbildungsjahre als Mittelwert (MW) mit der jeweiligen Standardabweichung (SD), Minimum (MIN) und Maximum (MAX) angegeben.

Tabelle 9: Behaviorale Daten der Extremvergleichsgruppen für die Hybrid-Aufgabe

Behaviorales Maß	Gruppe	MW	MED	SD	MIN	MAX
Reaktionszeit in der kongruenten						
Go-Bedingung (ms)	Jung	535,65	534,3	118,1	337,6	757,8
	Alt	626,47	639,3	97,32	439	805,5
Reaktionszeit in der inkongruenten						
Go-Bedingung (ms)	Jung	609,88	596,5	105,9	428,2	841,4
	Alt	778,55	786,5	88,9	580,2	910,6
Auslassungsfehler in allen Go-						
Bedingungen (%)	Jung	1,35	0,56	2,95	0	15,83
	Alt	4,67	3,89	4,29	0	17,5
Auslassungsfehler in der						
kongruenten Go-Bedingung (%)	Jung	1,26	0,67	2,77	0	15,33
	Alt	2,72	1,33	3,75	0	17,33
Auslassungsfehler in der						
inkongruenten Go-Bedingung (%)	Jung	1,77	0	4,27	0	18,33
	Alt	14,44	10	13,77	0	56,67
Aktionsfehler in der No-Go-						
Bedingung (%)	Jung	3,64	1,67	6,51	0	28,33
	Alt	1,57	0	4,33	0	18,33
Simon-Interferenzeffekt (ms)						
	Jung	74,23	68,6	45,84	-9,95	214,4
	Alt	152,08	148,95	57,97	28,1	264
SSRT (ms)						
	Jung	298,69	289,08	66,68	195,8	409,2
	Alt	347	341,17	69,75	223,6	501,9
Aktionsfehler in der Stopp-						
Bedingung (%)	Jung	45	48	13	20	65
	Alt	44	45	8	20	53
SSD (ms)						
	Jung	230,86	213,3	110,1	59,44	398
	Alt	282,18	290,55	79,59	138,8	416,9

Angegeben sind der Mittelwert (MW), der Median (MED), die Standardabweichung (SD), das Minimum (MIN) und das Maximum (MAX) der behavioralen Maße für beide

4. Ergebnisse

Extremgruppen. Die prozentualen Fehlerquoten werden durch Division der absoluten Fehleranzahl durch die absolute Versuchsanzahl der jeweiligen Bedingung berechnet. Der Simon-Interferenzeffekt wird durch Subtraktion der medianen Reaktionszeiten unter der inkongruenten Go-Bedingung von der kongruenten Go-Bedingung kalkuliert. Die Stopp-Signal Reaktionszeit (SSRT) wurde mithilfe der Integrationsmethode ermittelt. Die Stopp-Signal-Verzögerungsdauer (SSD) von initial 220ms, variierte je nach Stopp-Aktionsleistung, um eine korrekte Antwort in etwa 50% der Fälle in jedem Durchlauf zu erreichen.

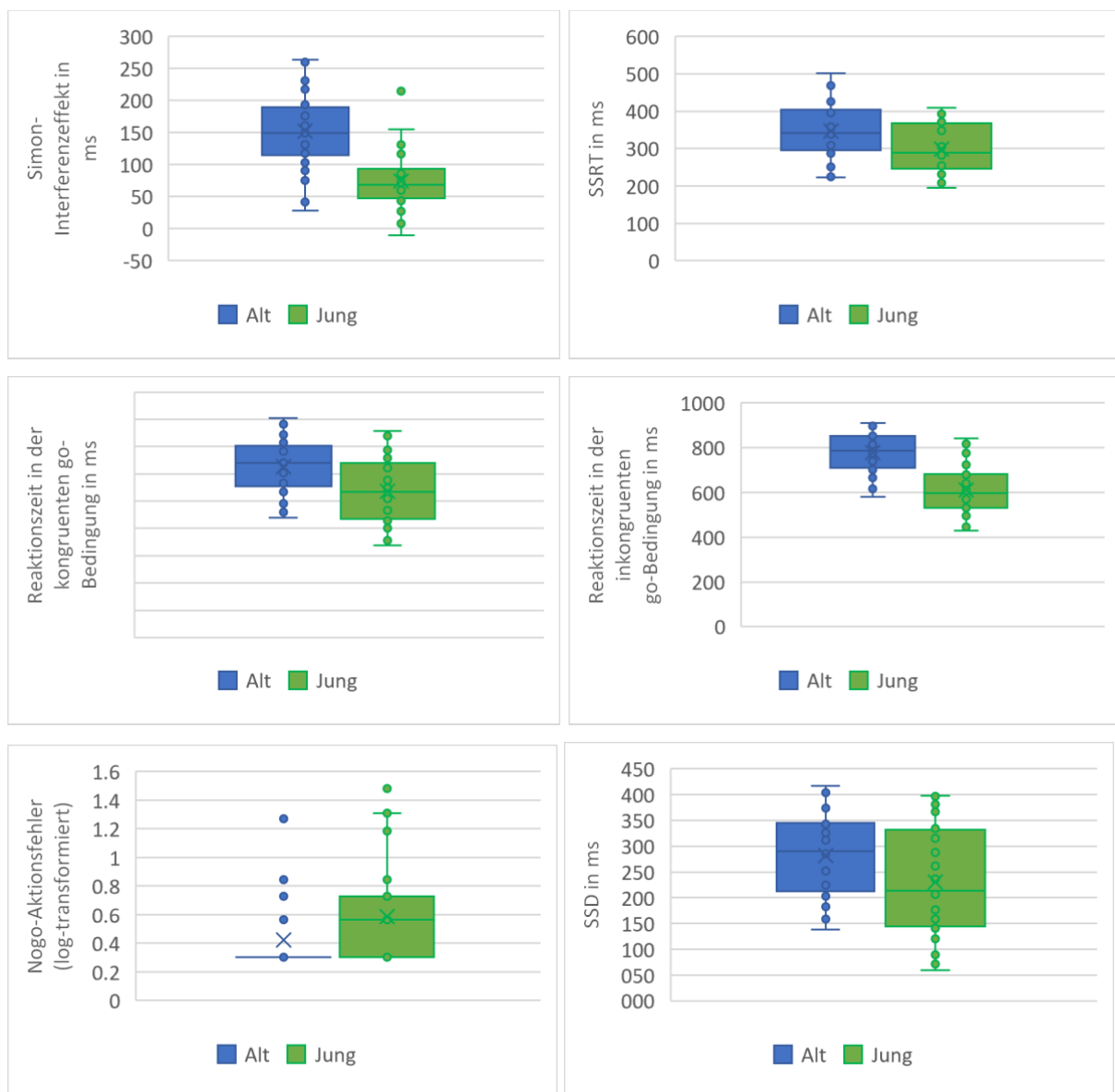


Abbildung 13: Boxplot-Diagramm für die behavioralen Maße im Gruppenvergleich. SSRT=Stopp-Signal-Reaktionszeit; SSD= Stopp-Signal-Verzögerungsdauer

Für den Simon- Kontrast fanden sich für den Vergleich „Jung>Alt“ vier Aktivierungscluster, die die Korrektur auf Clusterebene bestanden.

Der größte Cluster erstreckte sich vom linken anterioren Cingulum, über das mittlere Cingulum bis in das rechtshemisphärische mittlere und anteriore Cingulum, sowie zusätzlich über Anteile des rechten und linken SMA und des linken medialen SFG. Der zweitgrößte Cluster wurde im rechten Frontallappen, genauer dem SFG, IFG pars opercularis, MFG und dem präzentralen Gyrus, gefunden. Der drittgrößte Cluster fand sich linkshemisphärisch im SFG und im Präzentralen Gyrus sowie im MFG. Der viertgrößte Cluster erstreckte sich hauptsächlich über den rechten IFG pars triangularis, sowie den rechten MFG. Für den Vergleich „Alt>Jung“ ergeben sich keine signifikanten Aktivierungscluster, die die Korrektur auf Clusterlevel bestanden. (vgl. Tabelle 10 und Abbildung 14)

Tabelle 10: Extremgruppenvergleich „Jung>Alt“ im Simon-Kontrast.

Simon		MNI-Koordinaten			z-Wert	p	k
Region		x	y	z			
Gyrus frontalis medius	R	26	0	48	4,94	0,009	284
Gyrus frontalis medius	R	44	6	40	3,62		
Präzentraler Gyrus	R	38	0	46	3,35		
Präzentraler Gyrus	L	-26	-6	48	4,75	0,012	262
Präzentraler Gyrus	L	-32	-4	56	3,93		
Anteriores Cingulum	L	-8	26	20	4,29	<0,001	522
SMA	L	0	12	46	3,86		
Mittleres Cingulum	L	-8	16	38	3,80		
Gyrus frontalis medius	R	34	40	12	4,09	0,015	252
Gyrus frontalis medius	R	36	32	20	3,91		
Gyrus frontalis medius	R	26	32	24	3,39		

Im Extremgruppenvergleich Jung>Alt für den Simonkontrast spezifische Aktivierung während erfolgreicher Inhibition. Ermittelt durch t-test für zwei unabhängige Stichproben. Die Gruppengröße betrug jeweils 33 Probanden, wobei die „junge Gruppe“ eine Altersspanne zwischen 20 bis 35 Jahren und die „alte Gruppe“

zwischen 67 bis 84 Jahren aufwies. Als Kovariate wurde der Faktor „Messortmethode“ eingesetzt. Lokale Maxima der Hirnaktivierungen in Montreal Neurological Institute (MNI)-Koordinaten während erfolgreicher Inhibition mit den jeweiligen p -Werten (auf Clusterebene korrigiert, $p_{FWE} < 0,05$) und Clustergröße in Anzahl der Voxel (k). L = Links, R = Rechts. Lokale Maxima innerhalb der Cluster sind eingerückt.

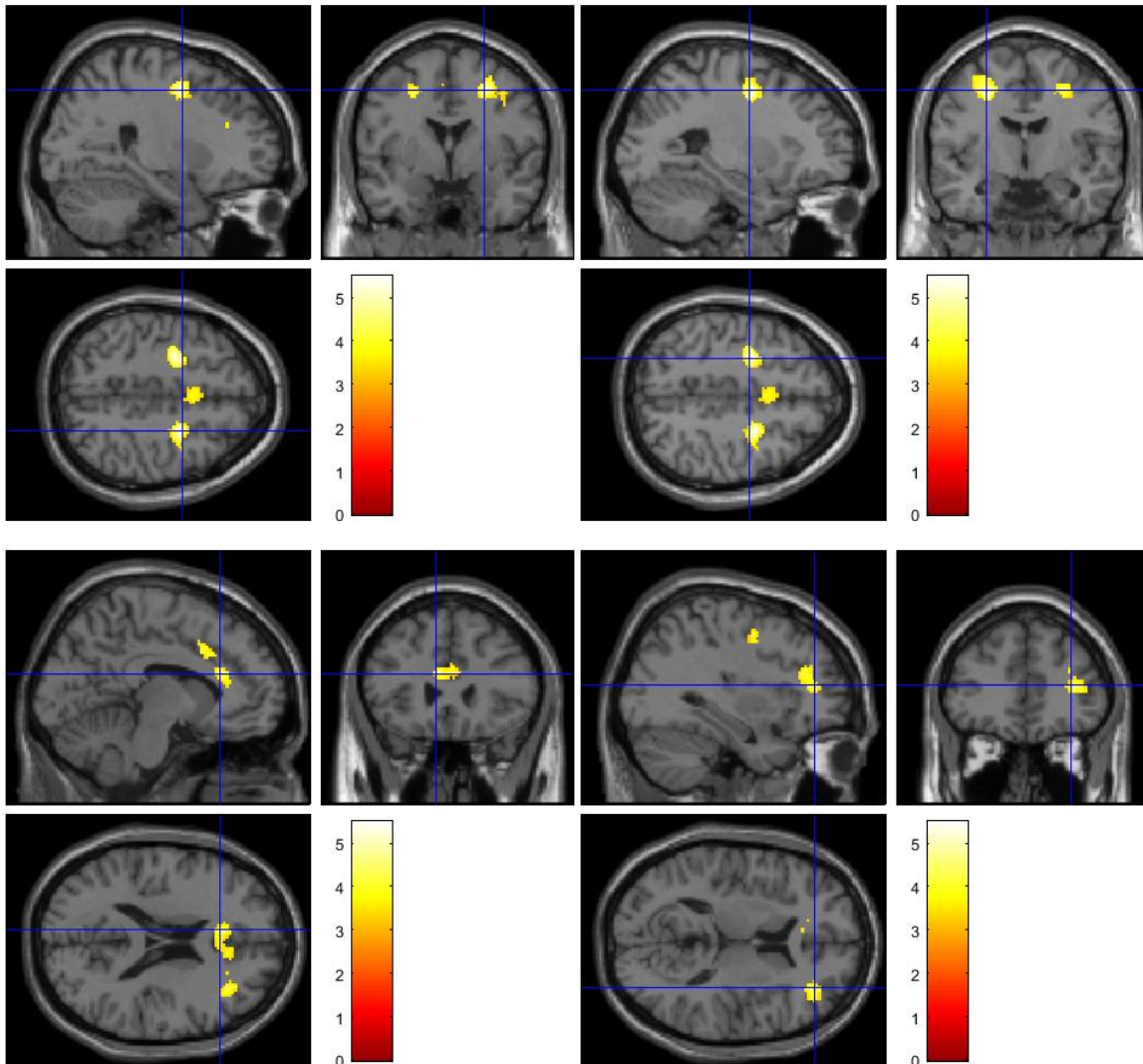


Abbildung 14: Hauptmaxima der signifikanten Cluster im rechten MFG, im linken präzentralen Gyrus, im linken anterioren Cingulum und einem weiteren Cluster mit Maximum im rechten MFG (in der Reihenfolge von oben links nach unten rechts) im Extremgruppenvergleich „Jung>Alt“ für den Simon- Kontrast. (auf Clusterebene korrigiert, $p_{FWE} < 0,05$)

Für den Go/No-Go-Kontrast fanden sich im Extremgruppenvergleich keine signifikanten Aktivierungscluster, die die Korrektur auf Clusterlevel bestanden.

Für den Stopp-Signal-Kontrast ergaben sich für den Vergleich „Jung>Alt“ fünf signifikante Aktivierungscluster, die die Korrektur auf Clusterlevel bestanden. Der größte Cluster erstreckte sich vom linken medialen SFG über das Cingulum bis in die kontralaterale Hemisphäre. Der zweitgrößte Cluster setzte sich aus dem rechten Putamen, Nucleus caudatus, Thalamus und Insula und des rechten IFG pars orbitalis zusammen. Der drittgrößte Cluster erstreckte sich hauptsächlich über den rechten postzentralen, sowie den supramarginalen Gyrus. Der viertgrößte Cluster setzte sich aus dem rechten IFG pars triangularis, sowie dem rechten MFG, dem rechten IFG pars opercularis und dem rechten präzentralen Gyrus zusammen. Ein weiterer Cluster fand sich hauptsächlich im linken Gyrus temporalis medius, sowie teilweise im Gyrus occipitalis medius (vgl. Abbildung 18 und Tabelle 20). Für den Vergleich „Alt>Jung“ ergeben sich keine signifikanten Aktivierungscluster.

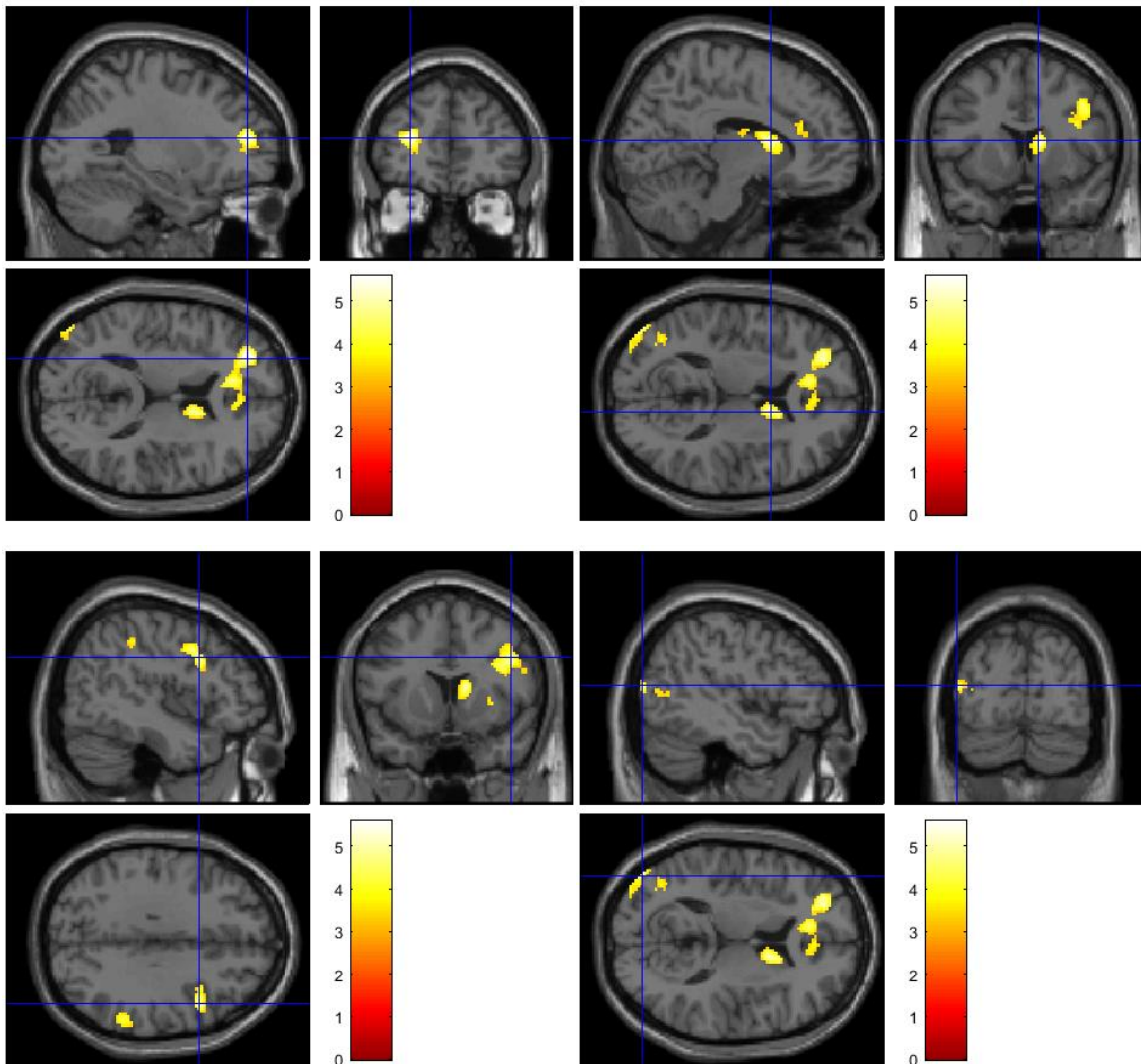
Tabelle 11: Extremgruppenvergleich „Jung>Alt“ für den Stopp-Signal-Kontrast

Stopp-Signal	Region	MNI-Koordinaten	MNI-Koordinaten					z-Wert	p	k
			x	y	z					
Gyrus frontalis medius	L	-26	46	14	5,01	<0,001	691			
	Anteriores Cingulum	L	-10	36	14			4,46		
	Anteriores Cingulum	R	10	32	22			4,14		
Nucleus caudatus	R	12	10	12	4,65	0,001	416			
	Nucleus caudatus	R	16	18	10			4,18		
	Putamen	R	32	16	2			4,08		
IFG Pars Opercularis	R	46	12	32	4,52	0,004	318			
	IFG Pars Opercularis	R	38	12	26			4,18		
	Präzentraler Gyrus	R	46	4	38			4,00		
Gyrus occipitalis medius	L	-46	-82	12	4,38	0,049	178			
	Gyrus occipitalis medius	L	-36	-88	10			4,24		
	Gyrus temporalis medius	L	-38	-68	12			3,60		
Supramarginaler Gyrus	R	58	-42	34	4,23	0,002	367			
	Supramarginaler Gyrus	R	38	-40	42			3,95		
	Postzentraler Gyrus	R	30	-38	38			3,76		

Lokale Maxima der Hirnaktivierungen im Extremgruppenvergleich Jung>Alt für den Stopp-Signal-Kontrast in der Hybrid-Aufgabe in den Koordinaten des Montreal

4. Ergebnisse

Neurological Institute (MNI) mit zugehörigem z-Score ($p_{FWE} < 0,05$, Clusterebene korrigiert) und Clusterausdehnung in Anzahl der Voxel (k). Ermittelt durch t-test für zwei unabhängige Stichproben. Die Gruppengröße betrug jeweils 33 Probanden, wobei die „junge Gruppe“ eine Altersspanne zwischen 20 bis 35 Jahren und die „alte Gruppe“ zwischen 67 bis 84 Jahren aufwies. Als Kovariate wurde der Faktor „Studie/Messort“ eingesetzt. Lokale Maxima innerhalb eines Clusters sind eingerückt dargestellt; R=rechts; L=links.



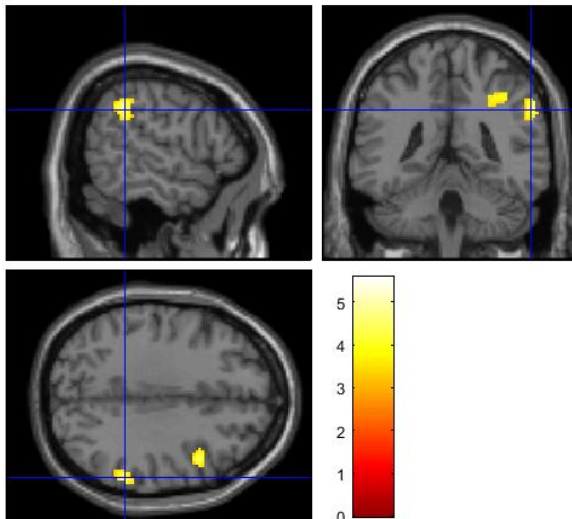


Abbildung 15: Hauptmaxima der signifikanten Cluster im linken MFG und rechten Nucleus Caudatus, im rechten IFG Pars Opercularis, im linken mittleren occipitalen Gyrus und im rechten supramarginalen Gyrus (in der Reihenfolge von oben links nach unten rechts) im Extremgruppenvergleich „Jung>Alt“ für den Stopp-Signal-Kontrast. (auf Clusterebene korrigiert, $p_{FWE} < 0,05$)

4.7. Ergebnisse nach Mediansplit: Gibt es einen Unterschied in den Verhaltensbefunden im Zusammenhang mit dem Alter zwischen den Probanden mit besserer und schlechterer Inhibitionsleistung?

Im nächsten Schritt sollte geprüft werden, ob ein Unterschied im Zusammenhang der Verhaltensbefunde mit dem Alter zwischen den Probanden mit besserer und schlechterer Inhibitionsleistung besteht. Hierzu wurde zunächst für die jeweiligen Verhaltensdaten von Interesse der Median bestimmt und anschließend ein Mediansplit durchgeführt. Nach Mediansplit stellte sich die Gruppengröße jeweils wie folgt dar:

Tabelle 12: Vorüberlegungen zum Mediansplit

Variable	Median	n≤Median	n>Median
Simon-Interferenzeffekt	130,60	57	56
SSRT (ms)	326,84	57	56
Aktionsfehler in der No-Go-Bedingung (%)	0,00	68	45

Angegeben ist der jeweilige Median der Datenpunkte bezüglich der Inhibitionsmaße. Weiterhin ist die Anzahl (n) der Personen angegeben, die einen Wert kleiner oder

gleich dem Median, beziehungsweise größer dem Median hinsichtlich des jeweiligen Inhibitionsmaßes erreicht haben.

Korrelierte man nun separat die Inhibitionsmaße der jeweiligen Gruppen guter, bzw. schlechter Inhibitionsleistung mit dem Alter ergab sich folgendes Bild: Nach Mediansplit zeigte sich für die Gruppe der Probanden mit guter Inhibitionsleistung in Bezug auf den Simon-Interferenzeffekt eine moderate Evidenz für einen Zusammenhang mit dem Alter ($r=0,37$; $BF_{10}=8,49$). In der Gruppe der „guten Inhibierer“ ergab sich bezüglich des Zusammenhangs des Alters mit der SSRT keine ausreichende Evidenz. Für alle anderen Gruppen und behavioralen Inhibitionsmaße zeigten sich mäßige bis schwache Evidenzen gegen einen Zusammenhang mit dem Alter. (vgl. Abbildung 16 und Tabelle 13)

Tabelle 13: Korrelationen mit dem Alter nach Mediansplit

Bayes'sche Pearson-Korrelation mit dem Alter		
	r	BF ₁₀
Simon-Interferenzeffekt ≤Median	0,37	8,49
Simon-Interferenzeffekt >Median	0,12	0,24
SSRT ≤Median	0,30	1,99
SSRT >Median	0,17	0,36
No-Go-Aktionsfehler (log-transformiert) ≤Median	/	/
No-Go-Aktionsfehler (log-transformiert) >Median	-0,07	0,20

* BF₁₀ > 10, ** BF₁₀ > 30, *** BF₁₀ > 100

Angabe der jeweiligen Pearson Korrelationskoeffizienten r, sowie des Bayes Faktor (BF₁₀). Mithilfe eines Mediansplits wurden Gruppen besserer und schlechterer Inhibitionsleistung definiert. Nach Mediansplit wurden die Inhibitionsmaße der Probanden beider Gruppen jeweils mit dem Alter korreliert. Pearsons Korrelationskoeffizient r= r; Bayes-Faktor= BF₁₀

4. Ergebnisse

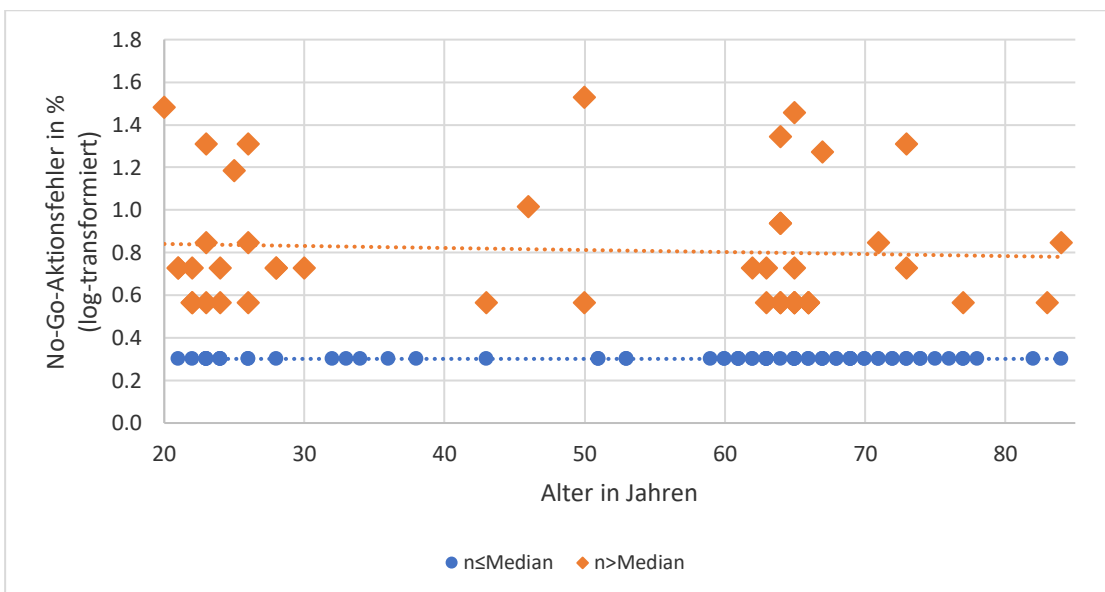
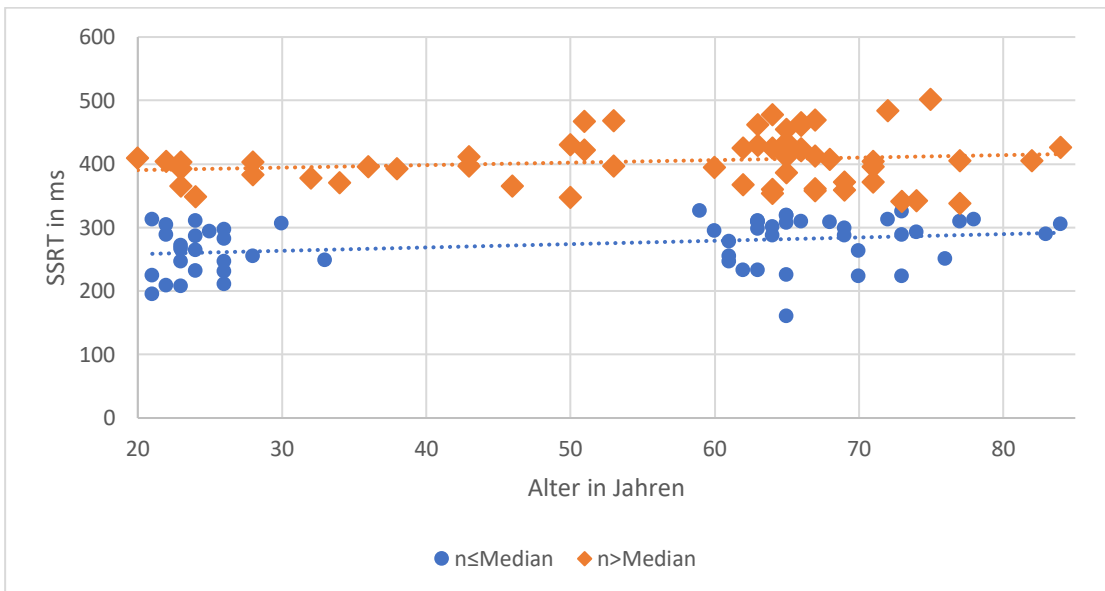
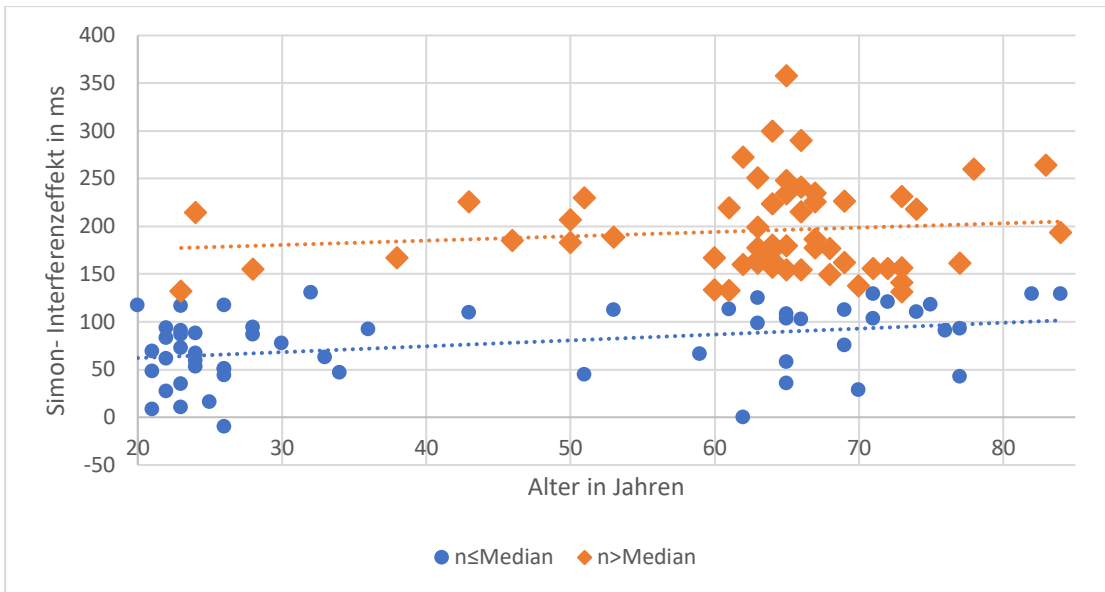


Abbildung 16 (1-3): Streudiagramme der Korrelationen mit dem Alter nach Mediansplit: Gezeigt werden die jeweiligen Korrelationen der behavioralen Maße mit dem Alter nach Mediansplit. Auf der x-Achse ist jeweils das Alter in Jahren aufgetragen. Auf der y-Achse ist das behaviorale Maß aufgetragen. Blau markierte Punkte stehen in der Gruppe „guter Inhibierer“ für allen Werten kleiner oder gleich dem Median. Orange markierte Rauten stehen in der Gruppe „schlechter Inhibierer“ für alle Werte größer dem Median. Jeder Punkt, beziehungsweise jede Raute repräsentiert einen Probanden. Dazu ist die Trendlinie der jeweiligen Gruppendaten angezeigt. SSRT= Stopp-Signal-Reaktionszeit

4.8. Unterscheidet sich der Zusammenhang von Alter und Hirnaktivität in der Hybrid-Aufgabe zwischen den Probanden mit besserer und schlechterer Inhibitionsleistung?

Im nächsten Schritt wurden die Probanden nach Inhibitionsleistung mittels Mediansplit für die jeweiligen Inhibitionsmaße dichotomisiert. Anschließend wurden die Korrelationen von Alter mit den prozentualen Signaländerungen in den ROIs aus der Arbeit von Sebastian et al., (2013a) für die drei Kontraste (Go/No-Go, Simon und Stopp-Signal) getrennt für beide Gruppen „guter Inhibierer“ (\leq Median) und „schlechter Inhibierer“ ($>$ Median) berechnet.

4.8.1. Mediansplit für die No-Go-Aktionsfehler

Im koordinatenbasierten Ansatz fanden sich in der Gruppe der „guten Inhibierer“ mit prozentualen No-Go-Aktionsfehlern \leq Median ($n=45$) für den Go/No-Go-Kontrast für die Maxima im rechten Gyrus postcentralis ($BF_{01}=3,13$) und im linken Precuneus ($BF_{01}=6,58$) schwache bis mäßige Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang mit dem Alter. In der Gruppe der „schlechten Inhibierer“ mit prozentualen No-Go-Aktionsfehlern $>$ Median ($n=68$) fand sich für den Go/No-Go-Kontrast starke Evidenz für eine negative Korrelationen mit dem Alter für die Aktivierung des linken Precuneus ($r= -0,44$; $BF_{10}= 16,04$). Für die ROIs im rechten Gyrus postcentralis ($BF_{01}=5,34$) und im linken Lobulus parietalis inferior ($BF_{01}=3,86$) sprach eine Evidenz gegen einen Zusammenhang mit dem Alter in der Gruppe der „schlechten Inhibierer“. (vgl. Tabelle 14 und Abbildung 17)

Tabelle 14: Bayes'sche Pearson Korrelationen der prozentualen Signaländerung mit dem Alter nach Mediansplit für den No-Go-Aktionsfehler

Go/No-Go-Kontrast	No-Go-Aktionsfehler							
	MNI-Koordinaten			n≤Median		n>Median		
	Region	x	y	z	r	BF ₁₀	r	BF ₁₀
Gyrus postcentralis	R	27	-30	60	0.15	0.32	0.02	0.19
Lobulus parietalis inferior	L	-18	-30	60	0.20	0.57	-0.13	0.26
Precuneus	L	-12	-57	54	0.01	0.15	-0.44*	16.04

N_{No-Go-Aktionsfehler≤Median} =68; N_{No-Go-Aktionsfehler>Median}=45;

* BF₁₀ > 10, ** BF₁₀ > 30, *** BF₁₀ > 100 (zweiseitige Testung)

Gegeben ist Pearsons Korrelationskoeffizient r und der Bayes-Faktor (BF₁₀). Die Koordinaten entsprechen den lokalen Maxima der signifikanten Aktivierungen die in der Arbeit von Sebastian et al., (2013a) für den Go/No-Go-Kontrast gefunden wurden. Für die jeweiligen Koordinaten wurde die prozentuale Signaländerung für den Go/No-Go-Kontrast in der Hybrid-Aufgabe berechnet. Für kortikal gelegene Koordinatenpunkte wurden Kugeln mit einem Radius von 5mm um die Koordinatenpunkte gelegt, für subkortikale Koordinatenpunkte betrug der Radius der Kugeln 3mm. Die Dichotomisierung der Probanden in „gute Inhibierer“ und „schlechte Inhibierer“ wurde durch Mediansplit nach No-Go-Aktionsfehlern vorgenommen. R=rechts; L=links

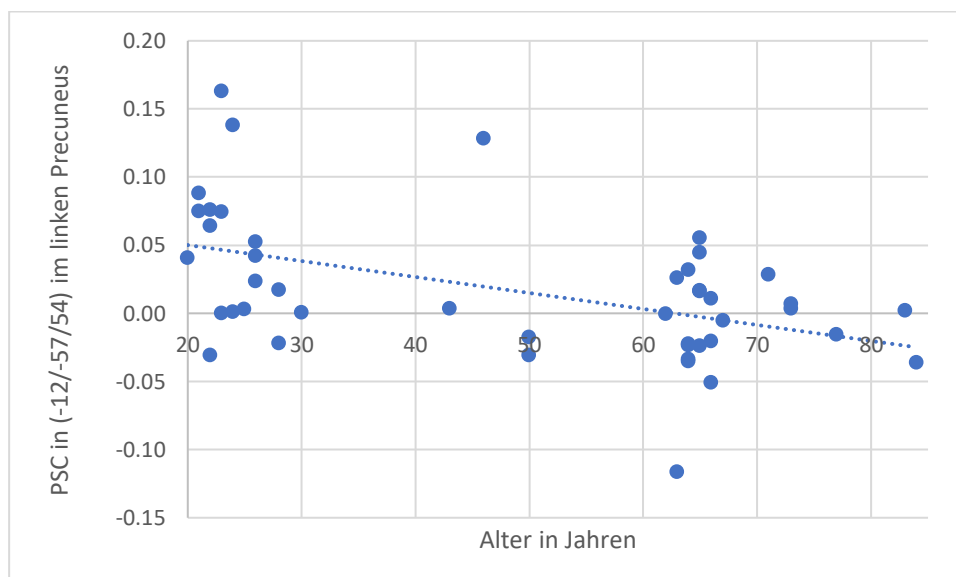


Abbildung 17: Streudiagramm zur Korrelation von Alter mit der prozentualen Signaländerung (PSC) im Maximum aus Sebastian et al. (2013a): Gezeigt wird die Korrelation des PSC im Maximum aus Sebastian et al. (2013a) mit dem Alter für alle Probanden mit No-Go-Aktionsfehlern >Median für den Go/No-Go-Kontrast. Auf der x-

Achse ist das Alter in Jahren aufgetragen. Auf der y-Achse ist der PSC des Go/No-Go-Kontrasts in die Kugel um die Koordinate (-12/-57/54) aufgetragen. Jeder Punkt repräsentiert einen Probanden, dazu ist die Trendlinie angezeigt.

Für den maskenbasierten Ansatz fanden sich für die Korrelationen von Alter mit dem PSC innerhalb der ROIs für die Gruppe der „schlechten Inhibierer“ starke Evidenz für einen Zusammenhang des Alters mit der Aktivierung im der bilateralen prä-SMA. Weiterhin fand sich moderate Evidenz für einen Alterszusammenhang mit der Aktivierung des rechten IFG, des rechten MFG und der rechten Insula in der Gruppe der schlechten Inhibierer. Für die Gruppe der guten Inhibierer fand sich hingegen moderate Evidenz für einen fehlenden Alterszusammenhang mit der Aktivierung im rechten IFG ($BF_{01}=3,21$), im linken IFG ($BF_{01}=4,97$); im rechten MFG ($BF_{01}=6,49$), im linken MFG ($BF_{01}=6,24$), in der rechten Insula ($BF_{01}=4,73$), in der linken Insula ($BF_{01}=6,21$) und im prä-SMA ($BF_{01}=5,89$). (vgl. Tabelle 15 und Abbildung 18)

Tabelle 15: Bayes'sche Pearson Korrelationen der prozentualen Signaländerung mit dem Alter nach Mediansplit für den No-Go-Aktionsfehler

Bayes'sche Pearson Korrelation		No-Go-Aktionsfehler				
Kontrast	Region	n≤Median		n>Median		
Go/No-Go		<i>r</i>	BF_{10}	<i>r</i>	BF_{10}	
	Gyrus frontalis inferior	R	-0,15	0,31	-0,39	5,29
	Gyrus frontalis inferior	L	0,09	0,2	-0,19	0,39
	Gyrus frontalis medius	R	-0,02	0,15	-0,38	4,43
	Gyrus frontalis medius	L	0,04	0,16	-0,35	2,8
	Insula	R	-0,1	0,21	-0,41	7,76
	Insula	L	-0,04	0,16	-0,35	2,93
	prä-SMA		0,06	0,17	-0,44*	17,45

$N_{\text{No-Go-Aktionsfehler} \leq \text{Median}} = 68$; $N_{\text{No-Go-Aktionsfehler} > \text{Median}} = 45$; * $BF_{10} > 10$, ** $BF_{10} > 30$, *** $BF_{10} > 100$ (zweiseitige Testung)

Gegeben ist Pearsons Korrelationskoeffizient r und der Bayes-Faktor (BF_{10}). Die Regionen entsprechen den ROIs die in der Arbeit von Sebastian et al., (2013a) für den Go/No-Go-Kontrast verwendet wurden. Für die jeweiligen Regionen wurde die prozentuale Signaländerung für den Go/No-Go-Kontrast im Hybrid-Aufgabe berechnet. Es wurden alle Voxel innerhalb der Maske berücksichtigt. Die Dichotomisierung der Probanden in „gute Inhibierer“ und „schlechte Inhibierer“ wurde

durch Mediansplit nach No-Go-Aktionsfehlern vorgenommen. R=rechts; L=links, prä-SMA= prä-supplementär-motorisches Areal

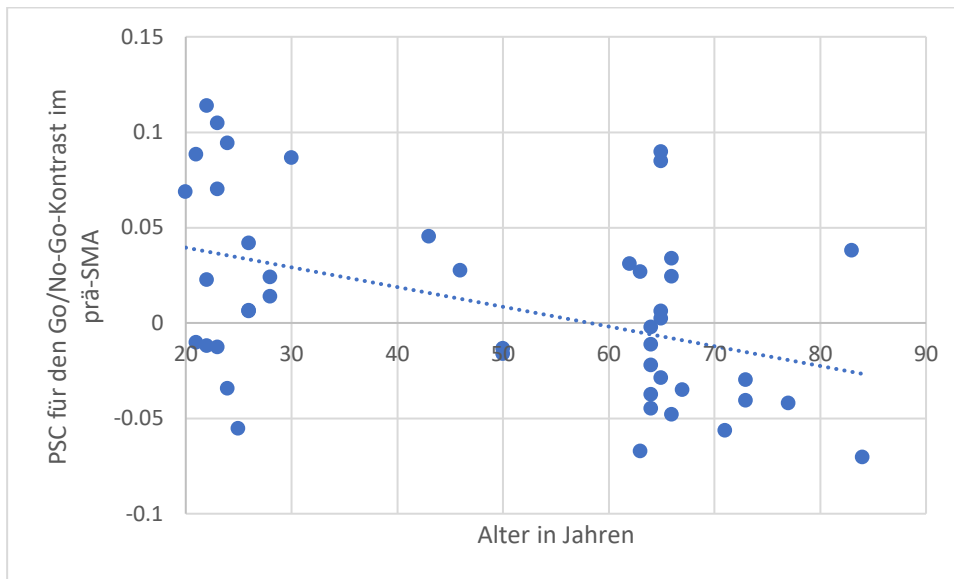


Abbildung 18: Streudiagramm zur Korrelation von Alter mit der prozentualen Signaländerung in der bilateralen prä-SMA: Gezeigt wird die Korrelation des PSC über das ROI aus Sebastian et al. (2013a) für den Go/No-Go-Kontrast mit dem Alter für alle Probanden mit schlechter Inhibitionsleistung (No-Go-Aktionsfehler>Median). Auf der x-Achse ist das Alter in Jahren aufgetragen. Auf der y-Achse ist die PSC des Go/No-Go-Kontrasts über die ROI aufgetragen. Jeder Punkt repräsentiert einen Probanden, dazu ist die Trendlinie angezeigt.

4.8.2. Mediansplit für den Simon-Interferenzeffekt

Nach Dichotomisierung der Probanden in „gute“ und „schlechte Inhibierer“ hinsichtlich ihres Simon-Interferenzeffekts durch Mediansplit, wurden auch hier in den jeweiligen Gruppen eine Bayes'sche Pearson Korrelation des PSC in den VOIs und ROIs für den Simon-Kontrast berechnet.

Im koordinatenbasierten Ansatz zeigte sich für keine der beiden Gruppen eine ausreichende Evidenz für einen Alterszusammenhang mit der Hirnaktivierung in den untersuchten Regionen von Interesse. Für die Gruppe der „schlechten Interferenzinhibierer“ (Simon-Interferenzeffekt>Median) fand sich für die ROIs im linken MFG ($BF_{01}= 5,12$), im rechten Nucleus caudatus ($BF_{01}= 4,8$), im linken Thalamus ($BF_{01}= 4,87$) und im rechten Precuneus ($BF_{01}= 3,79$) moderate Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang mit dem Alter. Für die Gruppe der „guten Interferenzinhibierer“ fand sich für die ROIs im linken MFG ($BF_{01}= 3,37$ und $BF_{01}= 5,53$), im linken Putamen ($BF_{01}= 4,65$), linken Thalamus ($BF_{01}= 5,02$) und rechten IPL

($BF_{01}= 6,03$) und rechten Gyrus angularis ($BF_{01}= 3,89$) moderate Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang mit dem Alter (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16: *Bayes'sche Pearson Korrelationen der prozentualen Signaländerung mit dem Alter nach Mediansplit für den Simon-Interferenzeffekt.*

Simon-Kontrast	Simon-Interferenzeffekt							
	MNI-Koordinaten			n≤Median		n>Median		
	Region	x	y	z	r	BF_{10}	r	BF_{10}
Gyrus frontalis medius	L	-30	9	33	-0,15	0,30	-0,08	0,20
Gyrus frontalis inferior	L	-54	30	18	-0,06	0,18	0,35	4,96
Gyrus frontalis medius	R	18	-6	54	-0,18	0,41	-0,22	0,58
Nucleus caudatus	R	9	9	3	-0,24	0,79	-0,09	0,21
Putamen	L	-24	3	-6	0,10	0,22	0,17	0,34
Thalamus	L	-15	-15	3	-0,08	0,20	0,09	0,21
Lobulus parietalis inferior	R	30	-54	27	0,01	0,17	0,17	0,37
Precuneus	R	12	-54	60	-0,23	0,67	-0,13	0,26
Gyrus angularis	R	39	-60	21	0,13	0,26	-0,30	2,00

$N_{\text{Simon-Interferenzeffekt} \leq \text{Median}} = 57$; $N_{\text{Simon-Interferenzeffekt} > \text{Median}} = 56$; * $BF_{10} > 10$, ** $BF_{10} > 30$, *** $BF_{10} > 100$ (zweiseitige Testung)

Gegeben ist Pearsons Korrelationskoeffizient r und der Bayes-Faktor (BF_{10}). Die Koordinaten entsprechen den lokalen Maxima der signifikanten Aktivierungen die in der Arbeit von Sebastian et al., (2013a) für den Simon-Kontrast gefunden wurden. Für die jeweiligen Koordinaten wurde die prozentuale Signaländerung für den Simon-Kontrast in der Hybrid-Aufgabe berechnet. Für kortikal gelegene Koordinatenpunkte wurden Kugeln mit einem Radius von 5mm um die Koordinatenpunkte gelegt, für subkortikale Koordinatenpunkte betrug der Radius der Kugeln 3mm. Die Dichotomisierung der Probanden in „gute Inhibierer“ und „schlechte Inhibierer“ wurde durch Mediansplit nach Simon-Interferenzeffekt vorgenommen. R=rechts; L=links

Für den maskenbasierten Ansatz fanden sich nach Mediansplit anhand des Simon-Interferenzeffekts, weder für gute noch schlechte Inhibierer, ausreichend Evidenz für einen Zusammenhang der Aktivierung innerhalb der ROIs mit dem Alter. Für die Gruppe der guten Inhibierer sprachen mäßige Evidenzen gegen einen Zusammenhang von Alter mit der Aktivierung des rechten IFG ($BF_{01}= 5,77$), des linken IFG ($BF_{01}= 4,55$), des rechten MFG ($BF_{01}= 6,05$), des linken MFG ($BF_{01}=$

6,04), der rechten Insula ($BF_{01}= 4,6$) linken Insula ($BF_{01}= 4,05$). Für die Gruppe der schlechten Inhibierer sprachen mäßige Evidenzen gegen einen Zusammenhang von Alter mit der Aktivierung des rechten IFG ($BF_{01}= 5,81$), des linken IFG ($BF_{01}= 3,09$), des rechten MFG ($BF_{01}= 5,97$), des linken MFG ($BF_{01}= 5,69$), der rechten Insula ($BF_{01}= 5,67$) und der linken Insula ($BF_{01}= 6$) (vgl. Tabelle 17).

Tabelle 17: *Bayes'sche Pearson Korrelationen der prozentualen Signaländerung mit dem Alter nach Mediansplit für den Simon-Interferenzeffekt.*

Bayes'sche Pearson Korrelation		Simon-Interferenzeffekt				
Kontrast	Region	n≤Median		n>Median		
Simon		<i>r</i>	BF_{10}	<i>r</i>	BF_{10}	
	Gyrus frontalis inferior	R	-0,04	0,17	0,04	0,17
	Gyrus frontalis inferior	L	0,1	0,22	0,16	0,32
	Gyrus frontalis medius	R	-0,00395	0,17	-0,01	0,17
	Gyrus frontalis medius	L	0,00929	0,17	-0,04	0,18
	Insula	R	-0,1	0,22	0,05	0,18
	Insula	L	-0,12	0,25	0,00338	0,17
	prä-SMA		-0,2	0,47	-0,26	1,06

$N_{\text{Simon-Interferenzeffekt} \leq \text{Median}} = 57$; $N_{\text{Simon-Interferenzeffekt} > \text{Median}} = 56$; * $BF_{10} > 10$, ** $BF_{10} > 30$, *** $BF_{10} > 100$ (zweiseitige Testung)

Gegeben ist Pearsons Korrelationskoeffizient r und der Bayes-Faktor (BF_{10}). Die Regionen entsprechen den Regionen von Interesse (ROIs) die in der Arbeit von Sebastian et al., (2013a), die für den Simon-Kontrast gefunden wurden. Für die jeweiligen Regionen wurde die prozentuale Signaländerung in den Regionen von Interesse für den Simon-Kontrast in der Hybrid-Aufgabe berechnet. Es wurden alle Voxel innerhalb der Maske berücksichtigt. Die Dichotomisierung der Probanden in „gute Inhibierer“ und „schlechte Inhibierer“ wurde durch Mediansplit nach Simon-Interferenzeffekt vorgenommen. R=rechts; L=links, prä-SMA= prä-supplementär-motorisches Areal.

4.8.3. Mediansplit für die Stopp-Signal-Reaktionszeit

Nach Dichotomisierung der Probanden in „gute“ und „schlechte Inhibierer“ durch Mediansplit basierend der SSRT fand sich im koordinatenbasierten Ansatz für die Gruppe der Probanden mit guter Inhibitionsleistung ($SSRT \leq \text{Median}$) ($n=57$) für den Stopp-Signal-Kontrast starke Evidenz für einen negativen Zusammenhang von Alter

mit der Aktivierung in der ROI im linken inferioren Parietallobulus ($r = -0,39$; $BF_{10} = 11,82$). Zudem ergab sich moderate Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang der Aktivierung im rechten Rolandischen Operculum ($BF_{01} = 3,94$), im rechten IFG ($BF_{01} = 4,92$) und der rechten Insula ($BF_{01} = 6,05$) mit dem Alter. Für Probanden mit schlechterer Inhibitionsleistung hinsichtlich der SSRT ($>Median$) ($n=57$) ergab sich für den Stopp-Signal-Kontrast in der Hybrid-Aufgabe für die Aktivierung im rechten Gyrus supramarginalis ($r = -0,39$; $BF_{10} = 12,20$) starke Evidenz für einen negativen Zusammenhang mit dem Alter. Es fand sich moderate Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang des Alters mit der Aktivierung in den ROIs im linken Lobus paracentralis ($BF_{01} = 5,94$ und $BF_{01} = 5,85$), im rechten Rolandischen Operculum ($BF_{01} = 5,92$) und im rechten IPL ($BF_{01} = 5,88$) (vgl. Tabelle 18 und Abbildung 19 und Abbildung 20).

Tabelle 18: Korrelationen von Alter mit der prozentualen Signaländerung in den Regionen von Interesse für den Stopp-Signal-Kontrast in der Hybrid-Aufgabe nach Mediansplit für die Stopp-Signal-Reaktionszeit

Stopp-Signal-Kontrast	MNI-Koordinaten	SSRT			
		n≤Median		n>Median	
Region	x y z	r	BF ₁₀	r	BF ₁₀
Lobulus parietalis inferior	L -57 -48 42	-0,39*	11,82	-0,24	0,83
Lobulus paracentralis	L -9 -36 63	0,27	1,33	-0,02	0,17
Lobulus paracentralis	L -15 -39 33	0,31	2,49	-0,03	0,17
Gyrus supramarginalis	R 57 -33 33	-0,27	1,24	-0,39*	12,20
Rolandisches Operculum	R 45 -6 9	0,13	0,25	-0,02	0,17
Lobulus parietalis inferior	R 48 -54 45	-0,18	0,38	-0,03	0,17
Gyrus frontalis inferior	R 30 15 -18	-0,09	0,20	-0,24	0,75
Insula	R 39 -3 3	-0,00203	0,17	-0,19	0,42

$N_{SSRT \leq Median} = 57$; $N_{SSRT > Median} = 56$; * $BF_{10} > 10$, ** $BF_{10} > 30$, *** $BF_{10} > 100$

(zweiseitige Testung)

Die Koordinaten entsprechen den lokalen Maxima der signifikanten Aktivierungen die in der Arbeit von Sebastian et al., (2013a) für den Stopp-Signal-Kontrast gefunden wurden. Die Dichotomisierung der Probanden in „gute Inhibierer“ und „schlechte

Inhibierer“ wurde durch Mediansplit nach der Stopp-Signal-Reaktionszeit (SSRT) vorgenommen. Für die jeweiligen Koordinaten wurde die prozentuale Signaländerung (PSC) für den Stopp-Signal-Kontrast in der Hybrid-Aufgabe berechnet. Für kortikal gelegene Koordinatenpunkte wurden Kugeln mit einem Radius von 5mm um die Koordinatenpunkte gelegt, für subkortikale Koordinatenpunkte betrug der Radius der Kugeln 3mm. Anschließend wurden Bayes'sche Pearson Korrelation des PSC mit dem Alter berechnet. Angegeben ist der Bayes-Faktor (BF_{10}).R=rechts;L=links

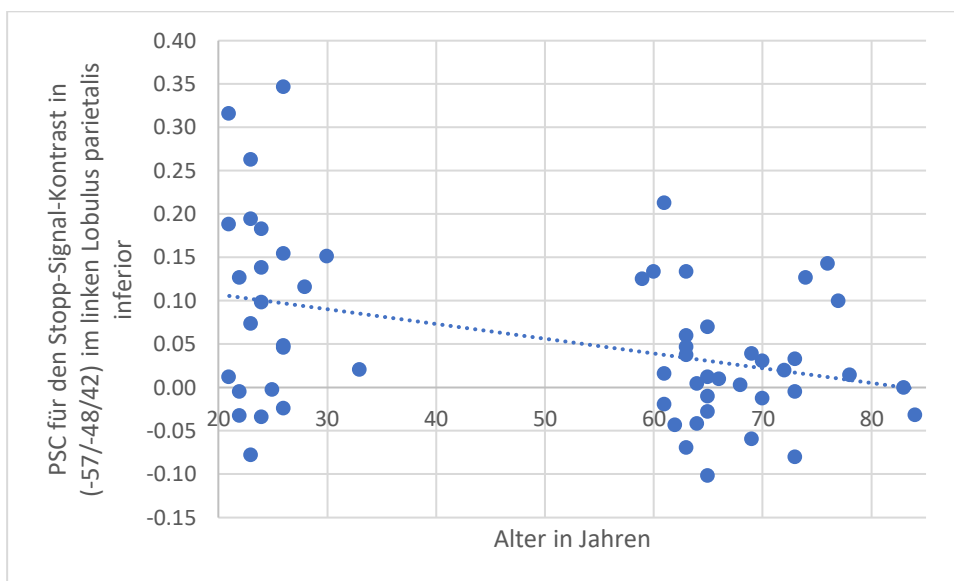


Abbildung 19: Streudiagramm zur Korrelation von Alter mit der prozentualen Signaländerung (PSC) im Maximum aus Sebastian et al. (2013a): Gezeigt wird die Korrelation des PSC im Maximum aus Sebastian et al. (2013a) mit dem Alter für alle Probanden mit einer SSRT \leq Median. Auf der x-Achse ist jeweils das Alter in Jahren aufgetragen. Auf der y-Achse ist die PSC des Stopp-Signal-Kontrasts in der Kugel um die Koordinate (-57/-48/42) aufgetragen. Jeder Punkt repräsentiert einen Probanden, dazu ist die Trendlinie angezeigt.

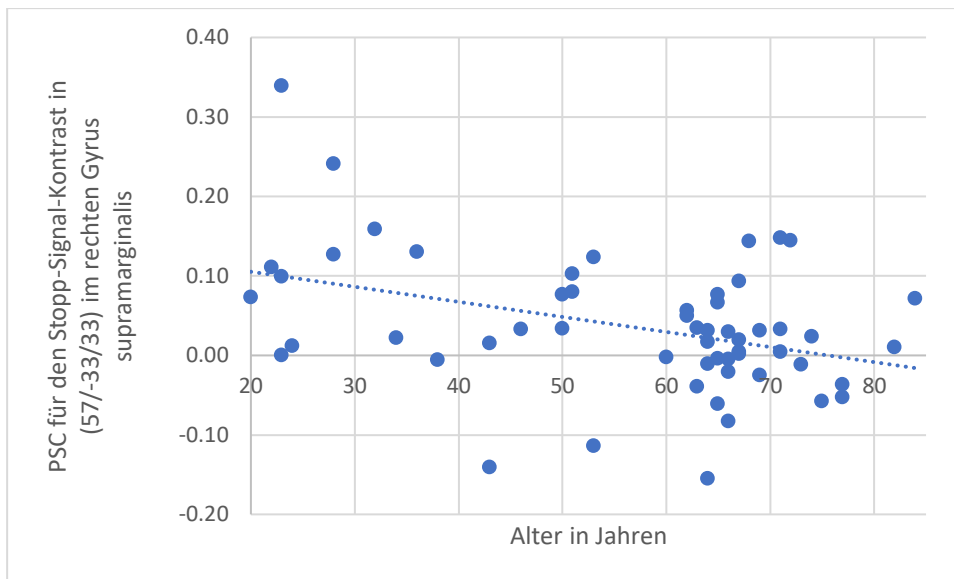


Abbildung 20: Streudiagramm zur Korrelation von Alter mit der prozentualen Signaländerung (PSC) im Maximum aus Sebastian et al., 2013a: Gezeigt wird die Korrelation des PSC im Maximum aus Sebastian et al. (2013a) mit dem Alter für alle Probanden mit einer SSRT > Median. Auf der x-Achse ist jeweils das Alter in Jahren aufgetragen. Auf der y-Achse ist die PSC des Stopp-Signal-Kontrasts in der Kugel um die Koordinate (57/-33/33) aufgetragen. Jeder Punkt repräsentiert einen Probanden, dazu ist die Trendlinie angezeigt.

Simultan zur zuvor bereits beschriebenen Vorgehensweise wurde auch mittels maskenbasiertem Ansatz für den Stopp-Signal-Kontrast untersucht, ob sich der Alterszusammenhang mit der Hirnaktivierung in den ROIs nach Inhibitionsleistung unterscheidet. Hier zeigte sich für die Gruppe der schlechten Inhibierer für die Aktivierung der rechtslateral gelegenen Insula starke Evidenz für einen Alterszusammenhang. Weiterhin fand sich moderate Evidenz für einen Alterszusammenhang mit der Aktivierung des rechten IFG und der bilateralen prä-SMA in der Gruppe der schlechten Inhibierer. Moderate Evidenz fand sich für die Gruppe der schlechten Inhibierer für einen fehlenden Alterszusammenhang mit der Hirnaktivierung im linken IFG ($BF_{01} = 5,96$) und im linken MFG ($BF_{01} = 5,92$). Für die Gruppe der guten Inhibierer fand sich moderate Evidenz für einen Zusammenhang von Aktivierung des prä-SMA mit dem Alter. Moderate Evidenz fand sich für die Gruppe der guten Inhibierer für einen fehlenden Alterszusammenhang mit der Hirnaktivierung im rechten MFG und linken MFG ($BF_{01} = 3,12$ und $BF_{01} = 5,52$) (vgl. Tabelle 15, Abbildung 13, Abbildung 14).

Tabelle 19: Bayes'sche Pearson Korrelationen der prozentualen Signaländerung mit dem Alter nach Mediansplit für die SSRT

Bayes'sche Pearson Korrelation		SSRT				
Kontrast	Region	n≤Median		n>Median		
Stopp-Signal		<i>r</i>	<i>BF</i> ₁₀	<i>r</i>	<i>BF</i> ₁₀	
	Gyrus frontalis inferior	R	-0,32	2,80	-0,35	4,62
	Gyrus frontalis inferior	L	-0,17	0,35	0,02	0,17
	Gyrus frontalis medius	R	-0,16	0,32	-0,26	1
	Gyrus frontalis medius	L	-0,06	0,18	-0,02	0,17
	Insula	R	-0,22	0,65	-0,39*	12,12
	Insula	L	-0,24	0,76	-0,25	0,84
	prä-SMA		-0,34	4,25	-0,34	3,92

N_{SSRT≤Median}=57; N_{SSRT>Median}=56; * $BF_{10} > 10$, ** $BF_{10} > 30$, *** $BF_{10} > 100$

(zweiseitige Testung)

Gegeben ist Pearsons Korrelationskoeffizient *r* und der Bayes-Faktor (BF_{10}). Die Regionen entsprechen den Regionen von Interesse (ROIs) die in der Arbeit von Sebastian et al., (2013a) für den Stopp-Signal-Kontrast untersucht wurden. Die Dichotomisierung der Probanden in „gute Inhibierer“ und „schlechte Inhibierer“ wurde durch Mediansplit nach der Stopp-Signal-Reaktionszeit (SSRT) vorgenommen. Für die jeweiligen Regionen wurde die prozentuale Signaländerung (PSC) für den Stopp-Signal-Kontrast in der Hybrid-Aufgabe berechnet. Es wurden alle Voxel innerhalb der Maske berücksichtigt. Anschließend wurden Bayes'sche Pearson Korrelation des PSC mit dem Alter berechnet. R=rechts; L=links, prä-SMA= prä-supplementär-motorisches Areal.

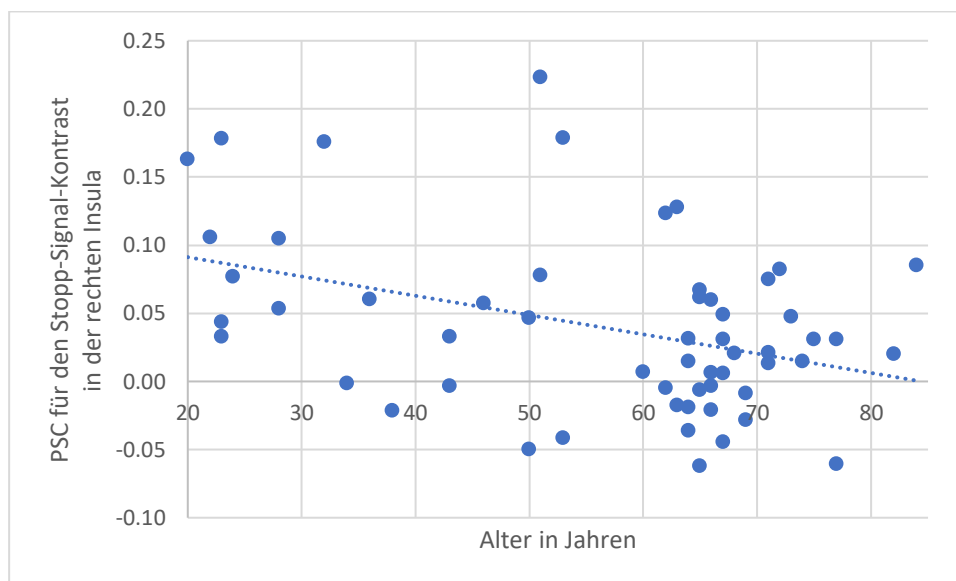


Abbildung 21: Streudiagramm zur Korrelation von Alter mit dem PSC in den ROIs aus Sebastian et al., 2013a: Gezeigt wird die Korrelation des PSC über das ROI aus Sebastian et al. (2013a) für den Go/No-Go-Kontrast mit dem Alter für alle Probanden mit schlechter Inhibitionsleistung ($SSRT > \text{Median}$). Auf der x-Achse ist das Alter in Jahren aufgetragen. Auf der y-Achse ist die PSC des Stopp-Signal-Kontrasts über die ROI aufgetragen. Jeder Punkt repräsentiert einen Probanden, dazu ist die Trendlinie angezeigt.

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Inhibitionsleistung, sowohl auf behavioraler als auch auf hirnfunktionaler Ebene über die Lebensspanne zu beschreiben. Hierfür wurden im Studiendesign einer multizentrischen Querschnittsstudie 113 Probanden im Alter zwischen 20 bis 84 Jahren mit einer Hybrid-Reaktionsinhibitionsaufgabe mittels fMRT-Messung untersucht.

5.1. Demographische Ergebnisse

Da sich die Studiengruppen weder in der Geschlechterverteilung noch in den absolvierten Ausbildungsjahren stark unterschieden, kann man bezüglich dieser Aspekte von einer homogenen Gruppe ausgehen.

5.2. Behaviorale Ergebnisse

5.2.1. Alterskorrelationen mit den Reaktionszeiten in der Hybrid-Aufgabe

Wie erwartet fand sich in den behavioralen Daten starke Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Reaktionszeit bei korrekten Antworten für kongruente Ereignisse. Ebenso konnte für die Reaktionszeit bei inkorrekten Antworten für inkongruente Ereignisse Evidenz für einen Alterszusammenhang gefunden werden.¹ Extrem starke Evidenz fand sich für einen starken Zusammenhang zwischen dem Alter und der Reaktionszeit für korrekte Antworten auf inkongruente Ereignisse. Die Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen der Arbeit von Sebastian und Kollegen (2013a), in welcher altersassoziierte längere mittlere Reaktionszeiten in der Go/No-Go-Einzelaufgabe, sowie altersassoziierte längere mittlere Reaktionszeiten für die inkongruente Go-Bedingung im Gegensatz zur kongruenten Go-Bedingung in der Simon-Einzelaufgabe beobachtet werden konnten. Dies bedeutet zum einen, dass auch in der Hybrid-Reaktionsinhibitionsaufgabe jüngere Probanden schneller als ältere Probanden reagierten, ganz unabhängig davon, ob die Antwort korrekt oder inkorrekt war. Zum anderen, dass dieser Alterseffekt in der Antwortlatenz vor allem dann ins Gewicht fiel, wenn die Komplexität der Anforderung durch die Einführung der

¹ Inkorrekte Antworten für kongruente Ereignisse fanden lediglich zu weniger als einem 1% der Ereignisse statt, weshalb hier eine Untersuchung auf einen Alterszusammenhang nicht sinnvoll ist.

Inkongruenz zunahm. Eine mögliche Erklärung für einen Alterszusammenhang mit der Reaktionszeit in der kongruenten Go-Bedingung, könnte nach der Verarbeitungsgeschwindigkeitshypothese eine generelle Verlangsamung der Informationsprozessierung im Alter sein (Salthouse, 1996). Da die Reaktionszeit mit zunehmender Komplexität der Bedingung, im Sinne der inkongruenten Bedingung, einen noch stärkeren Alterszusammenhang mit noch höherer Evidenz zeigte, kann daraus geschlossen werden, dass der zusätzliche kognitive Interferenzinhibitionsprozess eine weitere Herausforderung für das gealterte Gehirn darstellte. Dies findet sich im Einklang mit der Inhibitionsdefizittheorie nach Hasher und Zacks (Hasher und Zacks, 1988).

5.2.2. Alterskorrelationen mit den Auslassungsfehlern in der Hybrid-Aufgabe

Sebastian und Kollegen (2013a) fanden sowohl in der Go/No-Go-Aufgabe, als auch in der Stopp-Signal-Aufgabe signifikante positive Alterskorrelationen mit den Go-Auslassungsfehlern. Im Gegensatz dazu wurde in dieser Arbeit für die kongruente Go-Bedingung in der Hybrid-Aufgabe keine ausreichende Evidenz für eine Alterskorrelation mit den Go-Auslassungsfehlern gefunden, wobei die mittlere Auslassungsfehlerquote in der kongruenten Go-Bedingung unter 3 % lag. Für den Alterszusammenhang mit den Go-Auslassungsfehlern über alle Go-Bedingungen wurde nur moderate Evidenz gefunden, wobei der Alterszusammenhang positiv war. Gleichzeitig fand sich extrem starke Evidenz für einen moderaten Alterszusammenhang mit den Go-Auslassungsfehlern in der inkongruenten Bedingung. Daraus kann geschlossen werden, dass der positive Alterszusammenhang mit den Go-Auslassungsfehlern über alle Bedingungen lediglich durch die inkongruente Go-Bedingung getrieben wurde. Mit steigendem Alter wurden also vor allem in der inkongruenten Bedingung mehr Auslassungsfehler gemacht. Der prozentuale Anteil aller Auslassungsfehler lag entgegen den Ergebnissen von Sebastian et al. (2013a) über 3 %, für die inkongruente Bedingung alleine über 9 %.

Diese Ergebnisse stützen die These, dass in der Hybrid-Aufgabe insbesondere die Interferenzinhibition zu einer Überlastung der Ressourcen der älteren Probanden führt. Wäre der Auslassungsfehler hingegen vor allem von der Reaktionsgeschwindigkeit abhängig, hätten Probanden mit langsamerer Reaktionsgeschwindigkeit wesentlich häufiger Auslassungsfehler auch in der

kongruenten Bedingung begehen müssen. Die Quote an Go-Auslassungsfehlern lässt sich aufgrund des Aufgabendesigns der Hybrid-Aufgabe nicht eindeutig mit den Ergebnissen der Einzelaufgaben von Sebastian et al. (2013a) vergleichen. Dennoch kann ein Trend zu mehr Go-Auslassungsfehlern in der Hybrid-Aufgabe, insbesondere in der inkongruenten Bedingung festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die höhere Komplexität der Hybrid-Aufgabe, insbesondere der inkongruenten Bedingung. Bezüglich des Aufgabendesigns muss auch diskutiert werden, dass in der hier verwendeten Aufgabe die maximal mögliche Reaktionszeit auf 1000 ms begrenzt war. Die mittlere gemessene Reaktionszeit unter der inkongruenten Go-Bedingung lag bei 713,05 ms, die maximale aufgezeichnete Reaktionszeit lag bei 921,35 ms. Möglich wäre also, dass Auslassungsfehler unter der inkongruenten Bedingung tatsächlich nur stark verzögerte Antworten gewesen sein könnten, welche durch das Aufgabendesign fälschlicherweise nicht mehr aufgezeichnet wurden. In diesem Fall wäre die Auslassungsfehlerquote in der inkongruenten Bedingung zu hoch berechnet, wenn man den Auslassungsfehler im eigentlichen Sinne als Inhibitionsfehler, also unabhängig von der allgemeinen Reaktionsgeschwindigkeit, definiert. Auch hier kann das Argument angebracht werden, dass im Falle eines hauptursächlichen altersbedingten Reaktionsgeschwindigkeitsdefizits, dieser Effekt auch in der kongruenten Bedingung zum Tragen hätte kommen müssen. Zusätzlich fand sich, nach Mediansplit für Go-Auslassungsfehler der inkongruenten Bedingung, in der Gruppe der Probanden, die weniger Auslassungsfehler machten, extrem starke Evidenz für eine Alterskorrelation mit dem Simon-Interferenzeffekt, sowie für eine Alterskorrelation für Go-Auslassungsfehler in der inkongruenten Bedingung. In der Gruppe der Probanden mit geringeren prozentualen Go-Auslassungsfehlern für die inkongruente Bedingung (<Median), machten Probanden mehr Go-Auslassungsfehler in der inkongruenten Bedingung je älter sie waren. Dies konnte für die Korrelationen in der Gruppe mit vielen Auslassungsfehlern (>Median) nicht gefunden werden. Für keine der beiden Gruppen konnte Evidenz für ein altersassoziiertes Reaktionsgeschwindigkeitsdefizit für korrekt beantwortete kongruente Versuche gefunden werden. Dies spricht gegen eine allgemeine altersbedingt verringerte Reaktionsgeschwindigkeit als Ursache für vermehrte Go-Auslassungsfehler und für einen tatsächlichen Interferenzeffekt. Bezüglich der behavioralen Ergebnisse und Alterskorrelationen lässt sich festhalten, dass die Auslassungsfehler also nicht hauptsächlich durch die allgemeine

altersbedingte Reaktionsvorsicht oder mit dem Alter zunehmende langsamere Verarbeitung und motorische Exekution bedingt sind, sondern dass insbesondere eine steigende Anforderung zu einer Überlastung der Ressourcen der älteren Probanden führt.

5.2.3. Alterskorrelationen mit dem Simon-Interferenzeffekt in der Hybrid-Aufgabe

Schließlich konnte über alle Probandendaten extrem starke Evidenz für die Alterskorrelation mit dem Simon-Effekt gefunden werden, wobei der Simon Effekt stark positiv mit dem Alter korrelierte. Dies zeigt, dass eine Replikation des Alterszusammenhangs mit dem Simon-Interferenzeffekt aus Sebastian et al., 2013 auch mittels der Hybrid-Aufgabe möglich ist und bestätigt die Hypothese, dass vor allem die Interferenzinhibitionsleistung bei älteren Probanden beeinträchtigt ist (Sebastian *et al.*, 2013a).

5.2.4. Alterskorrelationen mit der SSRT in der Hybrid-Aufgabe

Für einen Alterszusammenhang mit der Stopp-Signal-Reaktionszeit fand sich moderate Evidenz. Die Korrelation zwischen Alter und SSRT war positiv. Eine mögliche Erklärung für den Alterszusammenhang mit der Reaktionszeit in der Go-Bedingung und mit der SSRT ist, dass sich ältere Probanden, trotz der Anweisung während der Aufgabenbearbeitung Schnelligkeit und Präzision eine gleichrangige Bedeutung einzuräumen, eine abwartende Antwortstrategie aneigneten. Dies könnte dadurch begünstigt sein, dass während der Bearbeitung eine korrekte Antwort im Autofeedback eher als belohnend wahrgenommen wird als die Schnelligkeit der Bearbeitung. Die Kategorien richtige Antwort versus falsche Antwort können vom Probanden leicht überprüft werden. Die Beurteilung der Reaktionsgeschwindigkeit ist hingegen aus drei Gründen für den Probanden nicht möglich: (1) Dem Menschen ist es nicht möglich ohne externe Hilfsmittel die Zeit präzise wahrzunehmen. (2) Ein einzelner Versuch (engl.: trial) ist von sehr kurzer Dauer. Unterschiede in der Reaktionszeit bestehen daher lediglich im Bereich von Millisekunden. (3) Dem Probanden fehlt zudem ein Referenzwert, um beurteilen zu können, wie gut seine Reaktionsgeschwindigkeit ist.

Bereits P. Rabbitt (1979) konnte zeigen, dass insbesondere ältere Probanden Schwierigkeiten haben adaptiv ihre Reaktionsgeschwindigkeit zu kontrollieren oder

zu kalkulieren. Gleichzeitig konnten Frank und Kong zeigen, dass es einen signifikanten Alterseffekt gibt, negative Ergebnisse zu vermeiden, was sie in Zusammenhang mit der Dopaminhypothese des Alterns brachten (Volkow *et al.*, 2000; van Dyck *et al.*, 2002; Frank und Kong, 2008). Van de Laar und Kollegen fanden in einem Altersgruppenvergleich, dass jüngere Probanden ihre Reaktionslatenz nach einem erfolgreichen Stopp-Versuch verlangsamten, ältere Probanden hingegen nicht. Die Verzögerung nach fehlgeschlagenem Stopp-Versuch war bei älteren Menschen größer als die Verzögerung nach erfolgreicher Inhibition, während bei Kindern das umgekehrte Muster beobachtet wurde (van de Laar *et al.*, 2011). Gemäß der Hypothese der veränderten Antwortstrategie, kann daraus geschlossen werden, dass es bei einem Teil insbesondere der älteren Probanden in der reaktiv konzipierten Inhibitionsaufgabe zu einer von Sebastian und Kollegen (2013b) nicht intendierten Antwortstrategie und einer Verzerrung des Aufgabenziels hinsichtlich der Vermeidung von Fehlern kam. Dieser Strategie-Effekt würde sich auf längere Reaktionszeiten bei älteren Probanden, aber gleich viele oder sogar weniger Aktionsfehler im Vergleich zu jüngeren Probanden auswirken.

5.2.5. Korrelationen der Inhibitionsmaße untereinander

Um herauszufinden, ob es zwischen den Inhibitionsmaßen SSRT, Simon-Effekt und No-Go-Aktionsfehler positive Zusammenhänge gibt, wurden Pearsonkorrelationen zwischen den Inhibitionsmaßen berechnet. Probanden die bezüglich der Interferenzinhibition gute Leistung zeigten, zeigten auch gute Leistung im Aktionsabbruch. Für einen moderaten positiven Zusammenhang zwischen Simon-Interferenzeffekt und SSRT fand sich extrem starke Evidenz.

Hingegen fand sich für einen positiven Zusammenhang der Leistung in der Aktionsunterdrückung und den anderen beiden Inhibitionssubfunktionen keine ausreichende Evidenz. Ursächlich dafür könnte zum einen sein, dass SSRT und Simon-Interferenzeffekt auf Basis von Reaktionszeiten berechnet wurden, und eine längere Reaktionszeit zu einem größeren Wert im Inhibitionsmaß führte. Hingegen fand sich in einer post-hoc-Korrelationsanalyse sehr starke Evidenz für moderate negative Korrelationen zwischen No-Go-Aktionsfehlern und der medianen Reaktionszeit für kongruente Go-Ereignisse. Probanden, die also grundsätzlich langsamer reagierten, machten weniger No-Go-Aktionsfehler. Dies könnte, wie an anderer Stelle bereits beschrieben mit der Antwortstrategie zusammenhängen. Zum

anderen, könnte ein weiterer Grund für den fehlenden Zusammenhang der anderen Inhibitionsmaße mit den No-Go-Aktionsfehlern sein, dass die No-Go-Bedingung weniger komplex als solche ist und daher den geringsten kognitiven Anspruch mit sich bringt (Sebastian *et al.*, 2013a). Eine alternative Erklärung ist, dass die Hybridaufgabe möglicherweise aufgrund des Aufgabendesigns in Kombination mit der Fehlervermeidungsstrategie der älteren Probanden Defizite hinsichtlich der Abbildung der Subfunktion Aktionsunterdrückung aufweist (Frank und Kong, 2008; Wessel, 2018). Zur Prüfung dieser Hypothese sind weitere Studien hinsichtlich evozierter Bereitschaftspotenziale in älteren Probanden in der Go/No-Go-Bedingung der Hybridaufgabe notwendig. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der maskenbasierten ROI-Analysen kann auch vermutet werden, dass die Erreichung guter Inhibitionsleistung hinsichtlich der No-Go-Aktionsfehler nicht von der Aktivierungsleistung von geteilten Regionen des gemeinsamen Kerninhibitionsnetzwerks abhängt. Weitere Ausführungen finden sich im Abschnitt Limitationen.

5.3. Ergebnisse aus der Bildgebung

5.3.1. Replikation der Alterskorrelationen mit der Aktivierung in den ROIs

In der Untersuchung der Daten der funktionellen Bildgebung wurde erwartet, die Ergebnisse der Einzelaufgaben aus Sebastian *et al.* (2013a) mithilfe der Hybrid-Aufgabe in den jeweiligen Kontrasten replizieren zu können. Im koordinatenbasierten Ansatz konnte entgegen der Ergebnisse von Sebastian *et al.* (2013a) aus der Go/No-Go- und Simon-Aufgabe keine ausreichende Evidenz für eine altersassoziierte Mehraktivierung in den Regionen von Interesse für den Go/No-Go-Kontrast und den Simon-Kontrast in der Hybrid-Aufgabe gefunden werden. Bezüglich der Korrelationskoeffizienten für die Alterskorrelationen mit den Aktivierungen in den Regionen von Interesse für den Simon-Kontrast kann erwähnt werden, dass diese entgegen den Ergebnissen von Sebastian und Kollegen (Sebastian *et al.*, 2013a) tendenziell schwach negativ ausfielen, wobei keine ausreichende Evidenz für einen Alterszusammenhang gefunden wurde.

Für den Stopp-Signal-Kontrast konnte eine mit dem zunehmenden Alter assoziierte Hypoaktivierung für die Region von Interesse im linken Lobus parietalis inferior (IPL) und im rechten Gyrus supramarginalis, einer Untereinheit des rIPL, mit starker

Evidenz repliziert werden. Die beobachtete bilaterale inferior parietale Hypoaktivierung mit steigendem Alter steht im Widerspruch zu den beschriebenen Theorien der kompensatorischen Hyperaktivierung (Cabeza, 2002; Davis *et al.*, 2008). Tatsächlich beschreiben die Kompensationstheorien jedoch die Kompensation mit dem Ziel der Erreichung guter kognitiver Leistung. Der untersuchte Kontrast beinhaltet zwar die erfolgreiche Inhibition, vernachlässigt jedoch das Defizit in der dafür benötigten Reaktionszeit. Mit Blick auf die behavioralen Daten konnte bereits festgestellt werden, dass ein positiver Zusammenhang zwischen Alter und SSRT, als Maß einer Inhibitionsleistung, besteht. Dieses Kriterium der Zielerreichung ist als nicht erfüllt zu betrachten. Ergebnisse eines Stopp-Signal-Experiments von Coxon und Kollegen hingegen zeigten, dass Defizite in der Inhibitionskontrolle bei älteren Erwachsenen mit einer weniger effektiven Rekrutierung von kortikalen und subkortikalen Regionen verbunden ist und dass dies in Zusammenhang mit der Intaktheit der weißen Substanz, die den rechten IFG, prä-SMA und STN verbindet, steht (Coxon *et al.*, 2012, 2016). Möglich ist, dass der erhöhte Inhibitionsleistungsanspruch des Stopp-Signal-Versuchs in der Hybrid-Aufgabe bereits bei jungen Probanden zu einer Hyperaktivierung der Regionen führte, während ältere Probanden, die bereits auf behavioraler Ebene eine schlechtere Leistung bezüglich der Aktionsunterbrechung zeigten, es nicht schafften notwendige Regionen zusätzlich zu rekrutieren.

Im maskenbasierten Ansatz konnte für den Go/No-Go-Kontrast moderate Evidenz gegen eine alterskorrelierte Aktivierung im linken und rechten IFG und MFG, sowie der Insula gefunden werden. Es fand sich also, wie bereits im koordinatenbasierten Ansatz, keinen Alterseffekt bezüglich der Aktivierung in den Kernregionen der Aktivierung. Für den Simon-Kontrast fand sich moderate Evidenz für eine altersbezogene Minderaktivierung im rechten IFG, während sich für den linken IFG moderate Evidenz gegen einen Alterseffekt fand. Für die rechte Insula fand sich bei zweiseitiger Testung nicht ausreichend Evidenz für eine altersassoziierte Minderaktivierung. Für den Stopp-Signal-Kontrast wurde starke Evidenz für die Alterskorrelationen mit der Minderaktivierung in den ROIs im rechten IFG, der rechten Insula und des prä-SMA gefunden. Für die Alterskorrelationen mit der Aktivität in der linken Insula fand sich keine ausreichende Evidenz. Im linken IFG und

MFG fand sich moderate Evidenz für einen fehlenden Alterszusammenhang mit der Aktivität.

Die negativen Alterskorrelationen mit der Hirnaktivierung in den ROIs für erfolgreiche Inhibition in der Stopp-Signal-Aufgabe begründeten Sebastian et al. (2013a) mit der „Theorie des erweiterten Inhibitionsdefizits“ (Dennis und Cabeza, 2008), wobei entgegen der Theorie keine kompensatorische frontale Hyperaktivierung gefunden werden konnte. Angelehnt an Reuter-Lorenz und Cappell (Reuter-Lorenz und Cappell, 2008) wurde bezüglich der Ergebnisse in der Stopp-Signal-Aufgabe vermutet, dass in dieser Aufgabe ältere Probanden eine Ressourcenobergrenze erreicht hatten, was zu einer relative Hypoaktivierung sowohl für Kern- als auch für erweiterte Inhibitionsnetzwerke mit zunehmendem Alter geführt hatte. In diesem Sinne lassen sich auch die Ergebnisse der Kontraste für erfolgreiche Inhibition in der Hybrid-Aufgabe interpretieren. Anders als für die Kontrast in den Einzelaufgaben, wurden für die ROIs aus Sebastian et al. (2013a) in der Hybridaufgabe hauptsächlich negative Alterskorrelationen gefunden, wobei jedoch lediglich für den Stopp-Signal-Kontrast Alterskorrelation mit der Hirnaktivierung in den ROIs im linken Lobulus parietalis inferior und dem rechten Gyrus supramarginalis mit ausreichend starker Evidenz repliziert werden konnte.

Integriert man nun die Alterskorrelationen der behavioralen Inhibitionsmaße mit den Ergebnissen der Bildgebung, so ist festzuhalten, dass die älteren Probanden behavioral bezüglich der Interferenzinhibition und der Aktionsunterbrechung eine schlechtere Leistung zeigten, während bezüglich der Hirnaktivierungsdaten für die Kontraste der Interferenzinhibition und Aktionsunterbrechung hauptsächlich altersassoziierte Minderaktivierung in den ROIs gezeigt werden konnte.

Entsprechend der CRUNCH-Hypothese ist eine kompensatorische altersassoziierte Hyperaktivierung, sowohl frontal (HAROLD-Modell) als auch bilateral (PASA-Modell), nur bei Erreichen vergleichbarer kognitiver Leistung zwischen jungen und alten Probanden zu erwarten. Insofern widersprechen die Ergebnisse nicht den Modellen (Rush et al., 2006). Vielmehr zeigen die Ergebnisse, dass ein altersassoziiertes Inhibitionsdefizit bezüglich der Interferenzinhibition und Aktionsunterbrechung mit einer Minderaktivierung inhibitionsrelevanter Regionen einhergeht.

5.3.2. Diskussion des Extremgruppenvergleich: Gibt es Unterschiede zwischen den Gruppen in der jeweiligen Hirnaktivität?

Um herauszufinden inwiefern sich die kontrastspezifischen Hirnaktivierungsmuster zwischen einer extrem jungen Gruppe (20-35 Jahre) und einer extrem alten Gruppe (67-85 Jahre) unterscheiden, wurde ein t-Test für zwei unabhängige Stichproben ($n = 33$ für beide Gruppen) aufgesetzt. Die Ergebnisse der Vergleiche auf behavioraler Ebene lassen darauf schließen, dass in dieser Substichprobe die älteren Probanden längere Reaktionszeiten in der kongruenten Go-Bedingung aufwiesen, also insgesamt langsamer waren. Zudem wiesen ältere Probanden Defizite in der Interferenzinhibition und in der Aktionsunterbrechung auf. Bei der Interpretation der längeren SSD für ältere Probanden muss jedoch der im Methodenteil dieser Arbeit aufgeführte Unterschied im Aufgabendesign bezüglich der SSD berücksichtigt werden. In einer explorativen Post-Hoc-Analyse konnte moderate Evidenz für eine höhere No-Go-Aktionsfehlerrate bei jüngeren Probanden gefunden werden. Im Extremgruppenvergleich zeigten also ältere Probanden im Vergleich zu sehr jungen Probanden Defizite in der Interferenzinhibition, der Aktionsunterbrechung und der Reaktionslatenz, nicht jedoch in der Aktionsunterdrückung. Eine mögliche Erklärung für das Defizit in der Aktionsunterdrückung bei jüngeren Probanden könnte der relative Präzisionsnachteil gegenüber der proaktiven Antwortstrategie der alten Probanden sein, die aus diesem Grund eine geringere No-Go-Aktionsfehlerquote aufwiesen. Die Aktionsfehlerquote der jungen Probanden ist vergleichbar mit den Ergebnissen vorheriger Studien (Sebastian *et al.*, 2013b), während ältere Probanden auffällig wenige No-Go-Aktionsfehler machten.

Dieses Ergebnis unterstützt die bereits aufgestellte These, dass ältere Probanden möglicherweise eine andere Antwortstrategie als die jüngeren Probanden anwendeten.

Bezüglich der Bildgebungsdaten fanden sich für den Go/No-Go-Kontrast im Extremgruppenvergleich keine signifikanten Aktivierungscluster, die die Korrektur auf Clusterlevel bestanden. Die moderate Evidenz in den behavioralen Daten für einen Leistungsunterschied zwischen den beiden Extremgruppen zugunsten der älteren Gruppe, konnte also auf neuronaler Ebene nicht nachvollzogen werden.

Für den Simon-Kontrast hingegen fanden sich zugunsten der jungen Gruppe Hyperaktivierungen in vier Clustern. Diese erstreckten sich über Teile des Kernnetzwerks der Inhibition, insbesondere dem rechten IFG und MFG. Zusätzlich

rekrutierten die jungen Probanden bilaterale Anteile des anterioren und mittleren Cingulums und das linke SMA, sowie sinistrolateral den SFG und den präzentralen Gyrus. Mehrere Studien konnten dem ACC eine Schlüsselrolle bei der kognitiven Kontrolle beim Auftreten von Reaktionskonflikten zuschreiben (Barch, 2001; Braver, 2001; Vanveen und Carter, 2002; Klírová *et al.*, 2021). Dem mittleren Cingulum (MCC) wird die Funktion zur Informationsintegration zugeschrieben, welche zur Verhaltensanpassung notwendig ist (Procyk *et al.*, 2021). Die zusätzliche Rekrutierung dieser Areale ist möglicherweise aufgrund des hohen Anspruchs der Hybrid-Aufgabe notwendig.

Für den Stopp-Signal-Kontrast fanden sich zugunsten der jungen Gruppe Hyperaktivierungen in fünf Clustern. Erneut fand sich für die jüngere Gruppe im Gegensatz zur älteren Gruppe eine vermehrte Aktivierung des Kernnetzwerks mit rechtem MFG und IFG, sowie des für die Aktionsunterbrechung spezifischen Netzwerks aus rechtem Striatum, Insula und rechtem supramarginalen Gyrus. Zusätzlich fanden sich Hyperaktivierungen im rechten Thalamus, dem bilateralem Cingulum und in einem Cluster links temporo-occipital. Die gefundenen Regionen passen gut zu den Ergebnissen von Sebastian und Kollegen, die Alterszusammenhänge mit der Hirnaktivierungen in den Einzelaufgaben untersuchten und dabei für die Stopp-Signal-Aufgabe negative Alterskorrelationen mit der Aktivierung in linken und rechten parietalen Anteilen, sowie im rechten IFG und der rechten Insula fanden (Sebastian *et al.*, 2013a).

Auch passen sie zu den Ergebnissen aus einer anderen Arbeit von Sebastian und Kollegen, die mithilfe der Hybrid-Aufgabe die kontrastspezifischen neuronalen Korrelate erfolgreicher Inhibition untersuchten und für die Aktionsunterbrechung spezifische Areale unter anderem im bilateralen IFG und der Insula, dem rechten Striatum, visuellen Arealen, dem ACC, des bilateralen SMA/prä-SMA und bilateralen parietalen Regionen fanden (Sebastian *et al.*, 2013b). Eine Hyperaktivierungen im Cingulum konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden, wenn Aufgaben, bei denen das Schwierigkeitslevel besonders hoch war oder unter hoher Auslastung des Arbeitsgedächtnis durchgeführt wurden (D'Esposito *et al.*, 1995). Eine Aktivierung des rechten IPL wurde in verschiedenen Studien unter anderem mit dem Erkennen von verhaltensrelevanten Ereignissen, wie seltenen und zeitlich unsicheren Stopp-Hinweisen, in Verbindung gebracht (Corbetta und Shulman, 2002; Nachev *et al.*, 2008; Coxon *et al.*, 2016). Der Thalamus fungiert als "Relaisstation" für Signale von

den Basalganglien hin zu den präfrontalen, prämotorischen und zusätzlichen motorischen Arealen (Herrero et al., 2002; Aron, 2011).

5.3.3. Unterscheiden sich die Korrelationen von Alter und Hirnaktivität zwischen guten und schlechten Inhibierern?

Zunächst wurde überprüft, ob der Alterszusammenhang mit den Inhibitionsmaßen auch innerhalb der Gruppen guter und schlechter Inhibitionsleistung bestand. Nach Mediansplit zeigte sich für die Gruppe der Probanden mit guter Inhibitionsleistung in Bezug auf den Simon-Interferenzeffekt eine moderate Evidenz für einen Zusammenhang mit dem Alter. Für alle anderen Inhibitionsmaße fand sich keine ausreichende Evidenz für einen Alterszusammenhang nach Mediansplit. Schaut man sich die Altersverteilung innerhalb der Gruppen guter und schlechter Inhibitionsleistung an, kann man feststellen, dass nach Mediansplit für den Simon-Interferenzeffekt in der Gruppe schlechter Inhibitionsleistung fast 90 % der Probanden 50 Jahre oder älter waren.

Nach Mediansplit für die SSRT fand sich in der Gruppe guter Inhibierer etwa gleich viele Probanden > 50 Jahre wie < 50 Jahre. Interessanterweise fanden sich die Probanden mittleren Alters (35-55 Jahre) alle in der Gruppe schlechter Inhibitionsleistung bezüglich der SSRT. Bezüglich der No-Go-Aktionsfehler muss berücksichtigt werden, dass mehr als die Hälfte aller Probanden keine No-Go-Aktionsfehler beging, als eine identische behaviorale Leistung hinsichtlich der Aktionsunterdrückung zeigten. Innerhalb der Gruppen guter und schlechter Inhibitionsleistung für den No-Go-Aktionsfehler und SSRT konnte auf behavioraler Ebene kein altersassoziierter Leistungsunterschied festgestellt werden.

In Anlehnung an die CRUNCH-Hypothese, welche die Beziehung zwischen Aufgabenanforderungen und neuronaler Rekrutierung als eine umgekehrte U-Funktion beschrieb, wurde erwartet, dass ältere Probanden mit schlechter Inhibitionsleistung gegenüber jüngeren Probanden eine Minderaktivierung aufwiesen (Reuter-Lorenz und Cappell, 2008). Dies konnte für die Aktionsunterdrückung für die Gruppe der schlechten Inhibierer für die Aktivierung des linken Precuneus mit starker Evidenz gefunden werden. Vor Allem jüngere Probanden mit schlechter Inhibitionsleistung aktivierten den linken Precuneus mehr als ältere Probanden mit schlechter Inhibitionsleistung. Das ist eine interessante Beobachtung hinsichtlich der Ergebnisse auf behavioraler Ebene, da innerhalb der Gruppe schlechter Inhibierer

hinsichtlich der Aktionsunterdrückung keine altersassoziierter Leistungsunterschied gefunden wurde. Auf funktionaler Ebene entsprechen die Ergebnisse der CRUNCH-Theorie, während sie jedoch auf behavioraler nicht der Theorie entsprechen.

Mögliche Erklärungen hinsichtlich einer Fehlervermeidungsstrategie, die jedoch in dieser älteren Gruppe nicht ausreichend erfolgreich zu sein scheint, wurden bereits an anderer Stelle diskutiert.

Für die Gruppe der guten Inhibierer hinsichtlich der Aktionsunterdrückung fanden sich keine Evidenz für einen Alterszusammenhang. Dass die guten älteren Inhibierer keine Kompensationsstrategien im Sinne der Hyperaktivierung anwenden mussten ist erstaunlich. Mögliche Erklärung bietet zum einen die *Theorie der kognitiven Reserve* (Stern, 2012), nach dieser Probanden möglicherweise noch eine gute Gehirnreserve, im Sinne einer strukturellen Intaktheit, aufwiesen und daher keine Kompensation im Sinne der *CRUNCH-Theorie* anwenden mussten (Reuter-Lorenz und Cappell, 2008). Alternative Erklärungen liegen ebenfalls in der in dieser Gruppe erfolgreich angewendeten Fehlervermeidungsstrategie. Andere Erklärungen könnten Limitationen hinsichtlich des Aufgabendesigns und der Analyse liefern, welche im Abschnitt Limitationen besprochen werden. Im maskenbasierten Ansatz konnte hinsichtlich des Kernnetzwerks ein ähnlicher Effekt beobachtet werden. In der Gruppe der schlechten Inhibierer fand sich gemäß der CRUNCH-Hypothese moderate Evidenz für eine Hypoaktivierung der alten Probanden für das rechtslateral gelegene Kernnetzwerk im Kortex und starke Evidenz für eine Hypoaktivierung der alten Probanden in der bilaterale prä-SMA. In der Gruppe der guten Inhibierer hinsichtlich der Aktionsunterdrückung fand sich erneut keine ausreichende Evidenz für einen Altersunterschied in der Aktivierung.

Für die Gruppe der schlechten Inhibierer hinsichtlich der Interferenzinhibition konnte für die altersassozierte Hyperaktivierung im linken IFG moderate Evidenz gefunden werden. Für alle anderen Regionen fand sich keine ausreichende Evidenz für einen Aktivierungsunterschiede im Zusammenhang mit dem Alter. Auch Sebastian und Kollegen konnten in den Einzelaufgaben einen altersassozierten Kompensationsmechanismus im Sinne einer links-frontalen Hyperaktivierung finden (Sebastian *et al.*, 2013a). Dass dieser Kompensationsmechanismus entsprechend durch die alten Probanden mit schlechter Inhibitionsleistung genutzt wurde, steht im Einklang mit der CRUNCH-Theorie (Reuter-Lorenz und Cappell, 2008).

Für die Gruppe guter Interferenzinhibierer fand sich analog zum Go/No-Go-Kontrast keine altersassoziierte Hyperaktivierung in den Regionen von Interesse. Dieses Ergebnis kann mithilfe des behavioralen Ergebnisses erklärt werden. In der Gruppe guter Inhibitionsleistung konnte eine Alterszusammenhang mit dem Simon-Interferenzeffekt gefunden werden. Ältere Probanden in der Gruppe guter Inhibitionsleistung zeigten also bei vergleichbarer Aktivierung zu jüngeren Probanden eine relativ zu den jungen guten Inhibierern schlechte Interferenzinhibitionsleistung. Warum diese älteren Probanden dennoch eine bessere Leistung zeigten, als die mediane Leistung, kann hier nur spekuliert werden. Möglich ist, dass diese älteren guten Inhibierer longitudinal gesehen ein extrem gutes Ausgangsniveau hatten, und auch früher eine stärkere Aktivierung gezeigt hätten. Den individuellen Verlauf kann die Querschnittstudie nicht abbilden (Nyberg *et al.*, 2010). Im maskenbasierten Ansatz fand sich für keine der Regionen im Kernnetzwerk der Inhibition Evidenz für eine altersassoziiert Aktivierungsänderung. Vielmehr fand sich für viele Regionen Evidenz gegen einen Alterszusammenhang mit der Aktivierung. Für die Interferenzinhibitionsleistung scheint das Alter der Probanden bezüglich der Hirnaktivierung im Kernnetzwerk keinen Einfluss zu haben. Alternativ könnte auch hier der bereits oben beschriebene Effekt der Querschnittstudie eine Rolle spielen. Für die Gruppe der schlechten Inhibierer hinsichtlich des Aktionsabbruchs konnte starke Evidenz für eine altersassoziierte Hypoaktivierung im rechten Gyrus marginalis gefunden werden. Interessanterweise wurde auch in der Gruppe guter Inhibitionsleistung starke Evidenz für eine altersassoziierte Hypoaktivierung gefunden, die hier den linken Parietallappen betraf. Daher hier erneut der Hinweise auf die Limitation durch die Querschnittsstudie (Nyberg *et al.*, 2010).

Nach der erweiterten Inhibitionsdefizittheorie wäre ein Hypoaktivierung des rechtslateralen Kernnetzwerks sowie eine frontale Hyperaktivierung mit zunehmendem Alter zu erwarten (Dennis und Cabeza, 2008). In der Gruppe mit schlechter Inhibitionsleistung fand sich Evidenz für rechtslaterale altersassoziierte Hypoaktivierung im IGF und der Insula, sowie moderate Evidenz für eine altersassoziierte Hypoaktivierung in der bilateralen prä-SMA. Interessanterweise fand sich die altersassoziierte Hypoaktivierung des prä-SMA auch in der Gruppe der guten Inhibierer. Dies lässt darauf schließen, dass die altersassoziierte Hypoaktivierung in der bilateralen prä-SMA unabhängig von der Inhibitionsleistung stattfindet. Eine Erklärung könnte die Erklärung von Swick liefern, nach welcher

junge Menschen bereits frontale und insulare Regionen rekrutieren, um ein erweitertes Inhibitionsnetzwerk zu rekrutieren (Swick et al., 2011). Für ältere Probanden sind somit bereits keine weiteren Rekrutierungsmöglichkeiten mehr möglich. Das Aktivierungsmuster des prä-SMA kann vermutlich durch eine starke Rekrutierung durch die jungen Probanden erklärt werden. Die wichtige Rolle des prä-SMA konnte bereits in vielen Versuchen gezeigt werden (Aron und Poldrack, 2006; Obeso *et al.*, 2013)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Teile der Ergebnisse von Sebastian und Kollegen (Sebastian *et al.*, 2013a) mittels der Hybridaufgabe repliziert werden konnten. Die Replikation der Ergebnisse konnte eher in der Gruppe der schlechten Inhibierer gefunden werden. In der Gruppe der guten Inhibierer war sie seltener möglich. Dass dieser Unterschied hinsichtlich der Inhibitionsleistung bestand kann zum einen mit einem erhöhten Anspruch und damit möglicherweise größeren Leistungsunterschieden erklärt werden, zum anderen damit, dass möglicherweise ein Teil der älteren Probanden aufgrund des Aufgabendesigns andere Antwortstrategien anwendeten.

5.4. Limitationen

Dieser Arbeit liegen eine Reihe von Limitationen zugrunde, die im Folgenden kurz beleuchtet werden sollen.

Um Kompensationseffekte im Sinne der HAROLD-, PASA- oder CRUNCH-Theorien im Alter beobachten zu können, wäre bei Querschnittsstudien ein **Matching der Inhibitionsleistung** sinnvoll. Die Theorien besagen, dass eine Kompensation im Alter mit dem Ziel eine besseren oder mit der im jüngeren Alter vergleichbaren kognitiven Leistung zu gewährleisten angestrebt wird. Um tatsächliche Kompensationsleistungen zu beobachten, müssten also nur solche älteren Probanden eingeschlossen werden, die auf behavioraler Ebene bereits eine zum jüngeren Alter vergleichbare Leistung erbringen.

Dies bringt uns zur zweiten Limitation, welche darin besteht, dass hier das Studiendesign einer **Querschnittsstudie** angewendet wurde. Bei hoher Fallzahl kann zwar mithilfe von Mittelwerten eine gewisse Aussage getroffen werden. Tatsächlich kann jedoch nur mit dem Design einer Längsschnittstudie tatsächlich eine Aussage darüber getroffen werden, ob beispielsweise die kognitive Leistung im Alter durch Kompensationsmechanismen eine vergleichbare Leistung zu jüngeren

Jahren erreicht. Grund dafür ist, dass sich das **individuelle kognitive Ausgangsniveau** zum einen stark unterscheidet, zum anderen das Ausgangsniveau einen Einfluss auf das Leistungsniveau im späteren Alter hat. Als Surrogat für ein kognitives Ausgangsniveau der Leistung kann man in dieser Studie die erhobenen Jahre in Ausbildung werten, wobei diese nur eine begrenzte Aussagekraft haben. Eine Längsschnittstudie scheint auch sensitiver gegenüber Veränderungen auf der funktionellen Ebene zu sein, wenn beispielsweise sehr leistungsfähige alte Menschen eingeschlossen wurden, die im Querschnitt noch immer gute Leistung zeigen, jedoch im Längsschnitt weniger leistungsfähig geworden sind (Nyberg *et al.*, 2010). Zudem zeigte die Verteilung der Probanden nach Lebensalter eine **zweigipflige statt homogene Verteilung**. Die Anzahl der untersuchten Probanden im mittleren Lebensalter war gering. Hinsichtlich einiger Inhibitionsmaße zeigte sich zudem im mittleren Lebensalter eine Abweichung der Linearität der Veränderung über das Lebensalter. Tatsächlich sind Probanden mittleren Alters (etwa 35-55 Jahre) selten untersuchte Probanden. Mögliche Gründe mögen die Eingebundenheit in Beruf oder familiäre Verpflichtungen sein, die zu fehlender zeitlicher Flexibilität und Kapazität bezüglich einer Studienteilnahme führt. Im Vergleich zu jüngeren Probanden (18-35 Jahre) fehlen hier zudem häufig Kanäle, um Probanden auf Studien aufmerksam zu machen, die Verbindung zum universitären Geschehen, sowie der finanzielle Anreiz, den manch ein Student möglicherweise haben möge. Weitere Limitation liegen in **im Detail leicht abweichenden Studienprotokollen** der verschiedenen Teilstudien, welche Messparameter und die Stopp-Signal-Verzögerung betreffen.

Weitere Limitationen betreffen die Hybrid-Aufgabe, beziehungsweise die Auswertung der Messdaten: Eine wichtige Frage bezüglich des **Go/No-Go-Kontrasts**, ist die Frage was dieser eigentlich abbildet und ob „erfolgreiche No-Go-Inhibition - erfolgreiche Go-Aktion“ der richtige Kontrast ist (Criaud und Boulinguez, 2013). In der Go/No-Go-Einzelaufgabe, vorausgesetzt, sie wird hinsichtlich Schnelligkeit und Präzision unverzerrt durchgeführt, würde eine erfolgreiche Go-Aktion verschiedenen Prozesse abbilden, die unter anderem das Bereitschaftspotenzial zum Tastendruck, die visuelle Wahrnehmung, den Abruf der gemerkten und zu befolgenden Regel, die Übersetzung der Wahrnehmung in eine Anweisung, die kognitive Initiierung des motorischen Prozesses, Inhibition von irrelevanten Informationen, die motorische Ausführung, das Feedback der motorischen Ausführung und weiteres. Die No-Go-

Inhibitionsbedingung bildet Teile dieses Prozesses ebenfalls ab, jedoch bildet der Differenzwert der Subtraktion der erfolgreichen Go-Bedingung von der erfolgreichen No-Go-Bedingung mehr ab als, die reine Inhibition. Um nur einige Beispiele zu nennen: Die No-Go-Bedingung führt durch ihr seltenes Auftreten und die damit verbundene Salienz zu einer erhöhten Aktivität des Aufmerksamkeitsnetzwerks, es fehlt hingegen der kognitive Prozess der zur Aktivierung des Motorkortex führt, die motorische Ausführung, sowie die Verarbeitung der Feedbackreaktion nach Ausführen der motorischen Reaktion. Und wie verändert sich die Kognition und das dahinterliegende aktivierte Netzwerk im nächsten Versuch nach einem Fehler in der Reaktion auf Go- oder Inhibitions-Versuch? Es stellt sich daher die Frage, ob der Kontrast „erfolgreiche No-Go-Inhibition - erfolgreiche Go-Aktion“ der richtige Kontrast ist, oder ob gegen eine andere Baseline getestet werden sollte (Criaud und Boulinguez, 2013). Die Einschränkung der Go-Baseline ergibt sich insbesondere für die Go/No-Go-Aufgabe. In der Stopp-Signal-Aufgabe und der Simon-Aufgabe hingegen, werden in der Inhibitionsbedingung auch Teile der Go-Bedingung abgebildet, wodurch der Kontrast sauberer wird, weil sich Teile der motorischen Aktion und deren Vorbereitungsprozess subtrahieren. Jedoch scheint eine wesentliche Einschränkung für alle Inhibitionsaufgaben grundsätzlich die **fehlende Kontrolle für potenziell störende nicht hemmende kognitive Anforderungen** zu sein (Erika-Florence et al., 2014). Um einen möglichst sauberen Kontrast zu erreichen, der nur die Inhibitionskomponente abbildet, müsste der Prozess also noch kleinschrittiger zerlegt werden und die Inhibitionsbedingung gegen verschiedenste Kontrollbedingungen kontrastiert werden.

In der Hybridaufgabe kommt zusätzlich, vorausgesetzt, sie wird hinsichtlich Schnelligkeit und Präzision unverzerrt durchgeführt, die Komponente des **Bereitschaftspotenzials** hinzu. Da in der Hybridaufgabe die Beantwortung des Go-Versuchs entweder mit der rechten oder der linken Hand erfolgt, bereitet sich der Proband bei Erscheinen der weißen Ellipse darauf vor eine Aktion durchzuführen, ein Bereitschaftspotenzial besteht also zu diesem Zeitpunkt sowohl für den Tastendruck des rechten als auch für den linken Zeigefinger. Ein Go-Signal in der Hybrid-Aufgabe bedeutet also immer ein implizites No-Go für eine der beiden Hände, während die andere Hand ein Go-Signal ausführt. Der Kontrast „korrekte No-Go-Inhibition - korrekte Go-Aktion“ bildet also in Wirklichkeit folgenden Prozess ab:

$$\begin{aligned}
 \text{Nogo} - \text{Kontrast}_{\text{korrekt}} &= (PSC(\text{korrekt Nogo}_{\text{links}}) + PSC(\text{korrekt Nogo}_{\text{rechts}})) - \\
 &\frac{PSC(\text{korrekt Go}_{\text{links}}) + PSC(\text{korrekt Nogo}_{\text{rechts}}) + PSC(\text{korrekt Go}_{\text{rechts}}) + PSC(\text{korrekt Nogo}_{\text{links}})}{2}
 \end{aligned}
 \tag{6}$$

Dies könnte dazu führen, dass Anteile der inhibitionsspezifischen Aktivierung im No-Go-Kontrast der Hybridaufgabe subtrahiert wurden und nicht beobachtet werden können. Studien die explizit einhändige Go/No-Go-Aufgaben für linke und rechte Hand mit einer Go/No-Go-Aufgabe mit bilateraler Vorbereitung, aber unilateraler Ausführung, vergleichen, konnten nicht gefunden werden. Existierende bimanuelle Go/No-Go-Aufgaben, die in der Recherche gefunden wurden, basierten auf unilateraler Vorbereitung, was nicht zu dem genannten Subtraktionseffekt führen würde (z.B. Cojan *et al.*, 2013). Wessel und Kollegen (Wessel, 2018) konnten zudem zeigen, dass ein Bereitschaftspotenzial in der Go/No-Go-Aufgabe wesentlich von der Seltenheit des No-Go-Signals und der Länge des Reiz-Reiz-Intervalls abhängt, wobei seltene No-Go-Signale mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von 20 % und kurze Intervalle mit einer Dauer von 1500 ms definiert wurden. In der Hybrid-Aufgabe liegt die Auftretenswahrscheinlichkeit eines No-Go-Signals bei 12,5 %, ist damit also selten. Welche Rolle jedoch die zusätzlichen 25 % der Versuche spielen, die kein kongruentes Go-Signal darstellen ist bisher unklar. Zudem lag die Länge des Reiz-Reiz-Intervalls über 1500 ms (Sebastian *et al.*, 2013a). Dies könnte eine Fehlervermeidungsstrategie bei älteren Probanden ermöglicht haben.

Relevant für die **Fehlervermeidungsstrategie** ist, dass die Dauer eines einzelnen Versuchs bei > 1500ms lag, was eine abwartende Strategie ohne Einbußen bezüglich Auslassungsfehlern in der kongruenten Go-Bedingung begünstigt. Diese Fehlervermeidungsstrategie könnte sich aus einer proaktiven Strategie und einer Wartestrategie zusammensetzen. Der Ablauf der Hybridaufgabe kann gemäß eines Wahrscheinlichkeitsbaums betrachtet werden: jeder Versuch beginnt mit einer weißen Ellipse um ein mittig gelegenes Fixationskreuz. In der Folge besteht die Möglichkeit für drei verschiedene Ereignisse: inkongruentes Go, No-Go und kongruentes Go. Lediglich auf das kongruente Go folgt die weitere Möglichkeit eines Stopp-Signals. Eine vorteilhafte Strategie, um Aktionsfehler zu vermeiden wäre also im ersten Schritt sich nicht vollständig auf eine Go-Aktion vorzubereiten, sondern stattdessen nach Auftreten des Pfeils kurz zu pausieren und dann erst den Prozess

einer Go-Antwort zu initiieren. Dies hat auch Vorteile bezüglich kognitiven Anspruchs der Simon-Bedingung und der Stopp-Bedingung. Wäre stattdessen ein Bereitschaftspotenzial bereits vor Erscheinen des Pfeils aufgebaut worden, würde dies in jedem Versuch die Aktionsunterdrückung der nicht indizierten Seite erfordern. Die Fehlervermeidungsstrategie führt also im Beobachtungsergebnis zu einem reineren Simon und Stopp-Signal-Kontrast. Der Go/No-Go-Kontrast hingegen kann die Aktionsunterdrückung nicht mehr adäquat abbilden. Abgebildet wird in diesem Fall die Differenz der Go-Antwort von einer Art Baseline.

Weiterhin müssten die verschiedenen Versuche nicht einzeln betrachtet, sondern in ihrer Reihenfolge und Wechselwirkung berücksichtigt werden (van de Laar *et al.*, 2011; Skippen *et al.*, 2020). Weiterhin muss die Frage gestellt werden, ob die SSRT als Inhibitionsmaß geeignet ist. Denn auch in der SSRT schlagen sich verschiedene Effekte nieder, die über die eigentliche Inhibition hinausgehen (Diesburg *et al.*, 2021). Es muss sich daher kritisch mit der Frage auseinandergesetzt werden, welchen Reinheitsgrad die SSRT hinsichtlich der Aktionsabbruchfunktion wirklich besitzt. Als alternative Inhibitionsmaße führen Diesburg und Wessel (2021) unter anderem die Beta-Aktivität und Bursts, P3-Latenz oder -Amplitude, Partial Response EMG, MEPs, regionale BOLD-Aktivierungen. Bei all diesen Maßen fehlt jedoch ein externes Ankerkriterium, das zur Validierung genutzt werden kann, weshalb Huster und Kollegen vor einem Zirkelschluss warnen, wenn all die herangezogenen Alternativmaße doch nur auf Basis der SSRT identifiziert wurden (Huster *et al.*, 2022).

5.5. Implikationen

Die in dieser Studie genutzte Hybrid-Aufgabe bot den Vorteil, dass im Rahmen einer Aufgabe drei Subkomponenten der Reaktionsinhibition getestet werden konnten. Dies ermöglichte die direkte Gegenüberstellung der Subfunktionen und die Untersuchung des Einflusses Alter auf komponentenspezifische Aktivierungsmuster. Unklar bleibt, ob in diesem Aufgabendesign die Kriterien für die Subfunktion Aktionsunterdrückung erfüllt sind (Criaud und Boulinguez, 2013; Wessel, 2018). Sinnvoll wäre die Untersuchung, ob das Aufgabendesign ein Bereitschaftspotenzial im Sinne einer präpotenten motorischen Go-Antwort zulässt. Zudem sollte untersucht werden, ob die bimanuelle Vorbereitung, aber unilaterale Antwort einen Einfluss auf das Ergebnis des Go/No-Go-Kontrasts hat.

Diese Arbeit konnte zeigen, dass ältere Probanden im Vergleich zu jüngeren Probanden eine Minderaktivierung in Teilen des inhibitorischen Kernnetzwerks, sowie aufgabenspezifischen Regionen insbesondere bei schlechter Inhibitionsleistung zeigen. Zudem konnte gezeigt werden, dass ältere Probanden im Vergleich zu jüngeren Defizite in den behavioralen Maßen der Interferenzinhibition und dem Aktionsabbruch aufwiesen. Eine mögliche Erklärung dafür liegt in der Komplexität des Aufgabendesigns, was insbesondere bei älteren Probanden zu einer Erschöpfung der Kompensationsmechanismen führte.

Die Ursache des Zusammenhangs zwischen Aufgabenkomplexität und altersbedingter Rekrutierungerschöpfung beziehungsweise der Erhaltung der Leistung im Alter muss jedoch in weiteren wissenschaftlichen Studien untersucht werden. Im nächsten Schritt stellt sich dann die Frage, wie Lebensstilmodifikationen, medikamentöse Interventionen und neue Stimulationstechnologien eingesetzt werden können, um kognitive Leistung im Alter zu erhalten oder wiederherzustellen. Zukunftsrelevant ist auch die Frage, wie ein der kognitiven Leistungsfähigkeit förderliches oder kompensierendes Umfeld aussehen könnte.

Nach dem STAC-r-Modell führen diverse Einflüsse auf den verschiedensten Ebenen und zu verschiedenen Zeitpunkten über die Lebensspanne mit unterschiedlicher Effektstärke zum Aufbau und Verlust kognitiver Ressourcen, welche zu interindividuellen Unterschieden in der kognitiven Leistungsfähigkeit bis ins hohe Alter führen (Reuter-Lorenz und Park, 2014).

Erste Hinweise für Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen guter und schlechter Inhibitionsleistung lieferten bereits die in dieser Arbeit durchgeführten Analysen nach Mediansplit. In Anlehnung an die „HPOA“ und „Superager“-Forschung könnten weitere Untersuchungen und Vergleiche dieser Gruppen guter und schlechter Inhibitionsleistung Hinweise auf mögliche trainierbare und stimulierbare Zielregionen und modulierbare Einflüsse auf die kognitive Leistung liefern (Wolf et al., 2018).

Um dieses komplexe Modell zu durchdringen und Einflussgrößen zu messen, können insbesondere multidisziplinäre Ansätze helfen. Dafür scheint auch die erneute Hinterfragung der aktuell akzeptierten Messgrößen (z.B. Was wird durch das Maß der SSRT wirklich abgebildet? Gibt es ein reineres Maß des Aktionsabbruchs?), der experimentellen Aufgaben (z.B. Welche Prozesse bilde ich zusätzlich ab, wenn ich eine bimanuelle Go/No-Go-Aufgabe statt einer Go/No-Go-Aufgabe mit einfachem

Tastendruck nutze?) und der Methoden (z.B. Hat die veränderte vaskuläre Funktion im Alter Einfluss auf mein BOLD-Signal?; Hat der Zeitpunkt meiner Messung im Tagesverlauf einen Einfluss auf mein BOLD-Signal?) von Bedeutung zu sein (Criaud und Boulinguez, 2013; Vaisvilaite *et al.*, 2021; Huster *et al.*, 2022).

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit über altersassoziierte Veränderungen der Inhibitionsleistung ermöglicht weiterführende Erkenntnisse bezüglich einer über die gesamte Lebensspanne besonders wichtigen Exekutivfunktion (Jefferson *et al.*, 2006). Grundlage der Untersuchungen waren die behavioralen und fMRT-Daten von 113 gesunden Probanden im Alter zwischen 20 und 84 Jahren. Mithilfe einer Hybrid-Reaktionsinhibitionsaufgabe, die eine Kombination der bekannten Inhibitionsaufgaben Go/No-Go-Aufgabe, Simon-Aufgabe und Stopp-Signal-Aufgabe darstellt, konnten gleichzeitig die Subkomponenten der Inhibitionsleistung, Aktionsunterdrückung, Interferenzinhibition und Aktionsabbruch, getestet werden. Es wurden Verhaltensdaten und Hirnaktivierungsdaten in Hinblick auf Alterskorrelationen mit den behavioralen Inhibitionsmaßen und inhibitionskontrastspezifischen Hirnaktivierungen ausgewertet. Die Berechnungen wurden für die Gesamtstichprobe, sowie für Teilstichproben vorgenommen. Zum einen wurde durch Dichotomisierung mittels Mediansplit eine Aufteilung in Gruppen guter und schlechter Inhibitionsleistung vorgenommen. Zum anderen wurden anhand von Literaturdaten bezüglich der Hirndegeneration zwei Extremaltersgruppen definiert und verglichen.

Die Inhibitionsleistung im Sinne der Inhibitionsmaße, die auf Basis von Reaktionszeiten berechnet wurden, nahm mit dem Alter ab. Dies könnte auf eine allgemeine altersassoziierte Verlangsamung der Verarbeitungsgeschwindigkeit, den Inhibitionseffekt selbst und die hohe Komplexität der Hybrid-Aufgabe zurückgeführt werden. No-Go-Aktionsfehler hingegen traten äußerst selten auf. Zwischen den Inhibitionsmaßen bestand lediglich für die SSRT mit dem Simon-Interferenzeffekt eine positive starke Korrelation mit hoher Evidenz.

Bezüglich funktioneller Änderungen des alternden Gehirnes fanden sich für den Aktionsabbruch zunehmende Minderaktivierungen im IPL und im Gyrus supramarginalis. Im Kernnetzwerk zeigte sich für die Interferenzinhibition, als auch für den Aktionsabbruch, Minderaktivierungen mit zunehmendem Alter für den rechten IFG, zusätzlich für den Aktionsabbruch auch in der rechten Insula und der bilateralen

prä-SMA. Diese Ergebnisse könnten auf den ansteigenden Anspruch der inhibitorischen Subfunktionen und das Aufgabendesign zurückgeführt werden.

Die behavioralen und funktionellen MRT-Daten deuten auf eine Fehlervermeidungs- und Komplexitätsvereinfachungsstrategie hin. Ursächlich dafür könnten eine Überlastung der kognitiven Ressourcen bei erhöhtem kognitivem Anspruch sein. Teilte man die Probanden nach Inibitionsleistung auf, konnte das Muster der Hypoaktivierung mit zunehmendem Alter hauptsächlich in den Gruppen der schlechteren Inhibierer gefunden werden.

Auch im Extremgruppenvergleich fanden sich für die Interferenzinhibition altersassoziierte Minderaktivierung im Frontalkortex. Auch für den Stopp-Signal-Kontrast konnte im Extremaltersgruppenvergleich eine Rekrutierung frontaler Regionen, parietaler Regionen, sowie der Basalganglien in der jungen Gruppe gefunden werden, während bei älteren im Vergleich eine Minderaktivierung in diesen Regionen auftrat. Stieg die inhibitorische Anforderung, führte dies bei jüngeren Probanden zu einer vermehrten Aktivierung des Frontalkortex. Bei älteren Probanden trat im Vergleich jedoch eine Überforderung der Ressourcen auf. Dies resultierte in einer relativen frontalen Minderaktivierung, sowie einer schlechteren behavioralen Inhibitionsleistung. Ältere Probanden zeigten Defizite hinsichtlich der Reaktionsleistung in Interferenzinhibition und Aktionsabbruch im Rahmen der Hybrid-Aufgabe. Ursächlich dafür könnte der hohe kognitive Anspruch bedingt durch die Komplexität der Aufgabe sein. Dies spiegelte sich in einer im Vergleich zu den jungen Probanden netzwerkspezifischen Minderaktivierung und fehlenden Kompensation durch Rekrutierung wieder. Abweichende Ergebnisse hinsichtlich der Go/No-Go-Aufgabe sind möglicherweise in einer veränderten Antwortstrategie und dem bimanuellen Hybrid-Design begründet.

In Zusammenschau der Ergebnisse konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass mittels der Hybrid-Reaktionsinhibitionsaufgabe eine Replikation der Ergebnisse von Sebastian et al. (2013a) nur teilweise möglich ist: Es konnte ein Alterseffekt auf SSRT und Simon-Interferenzeffekt gefunden werden. Auf funktioneller Ebene konnten die von Sebastian et al. (2013a) gefundenen altersassoziierten Hypoaktivierungen hauptsächlich für den Stopp-Signal-Kontrast in parietalen Regionen, im rechten IFG, der rechten Insula und der prä-SMA repliziert

werden. Replizierbare altersassoziierte aktivierte ROIs für den Stopp-Signal-Kontrast unterschieden sich zwischen den Gruppen guter und schlechter Inhibitionsleistung. Nicht möglich war die Replikation der Ergebnisse von Sebastian et al. (2013a) bezüglich des Simon-Kontrasts und des Go/No-Go-Kontrasts. Zudem wurde sich damit auseinandersetzt, dass der Go/No-Go-Kontrast der Hybrid-Reaktionsinhibitionsaufgabe aufgrund des Aufgabendesigns eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit der Go/No-Go-Einzelaufgabe aufweist. Die Ergebnisse liefern einen Beitrag zur Erforschung von Leistungsunterschieden in der Inhibitionsfunktion über die Lebensspanne.

7. Anhang

Tabelle 20: Post-Hoc-Korrelation der No-Go-Aktionsfehler mit der medianen Go-RT

Post-Hoc-Bayes Pearson Korrelation

		Pearson's r	BF ₋₀
No-Go-Aktionsfehler	- Median_RT_kongruent_korrekt	-0.40	*** 3376.90

* BF₋₀ > 10, ** BF₋₀ > 30, *** BF₋₀ > 100

Anmerkung. Bei allen Tests besagt die Alternativhypothese, dass die Korrelation negativ ist.

In einer post-hoc-Korrelationsanalyse fand sich sehr starke Evidenz für eine moderate negative Korrelation zwischen No-Go-Aktionsfehlern und der medianen Reaktionszeit für kongruente Go-Ereignisse.

Tabelle 21: T-Test für unabhängige Stichproben bezüglich Unterschieden zwischen den Geschlechtern über die demographischen und behavioralen Maße

m vs. w	BF ₁₀	error %
Alter	0.22	0.01
Ausbildungsjahre	0.66	2.50e -5
Median_RT_kongruent_korrekt	0.21	0.01
Median_RT_inkongruent_korrekt	0.46	0.03
Go-Auslassungsfehler (kongruent)	0.22	0.01
Go-Auslassungsfehler (inkongruent)	0.82	1.10e -5
Go-Auslassungsfehler	0.21	0.01
Simon-Interferenzeffekt	0.78	1.14e -5
No-Go-Aktionsfehler	0.51	1.52e -5
logNo-Go-Aktionsfehler	0.71	1.21e -5
SSRT	0.41	0.03
SSD	0.25	0.02
Stopp-Aktionsfehler	0.21	0.01

Hinsichtlich der behavioralen Maße findet sich keine Evidenz für Unterschiede zwischen den Geschlechtern. RT= Reaktionszeit; SSRT= Stopp-Signal-Reaktionszeit; SSD= Stopp-Signal-Verzögerung

Tabelle 22: Post-Hoc-Analyse : Bayes T-Test für unabhängige Stichproben für die Altersextremgruppen

Jung>Alt	BF₊₀	error %
age	6.53e -4	NaN ^a
No-Go-Aktionsfehler	3.56	~ 1.59e -4

Anmerkung. Bei allen Tests gibt die Alternativhypothese an, dass Gruppe „jung“ größer ist, als Gruppe „alt“.

^a t-Wert ist groß. Zur Berechnung des Bayes-Faktors wurde eine Savage-Dickey-Approximation verwendet, aber es kann keine Fehlerschätzung angegeben werden.

T-Test für unabhängige Stichproben der beiden Extremaltersgruppen. Es findet sich moderate Evidenz für mehr No-Go-Aktionsfehler in der jungen Gruppe, als in der alten Gruppe.

Tabelle 23: Bayes T-Test für unabhängige Stichproben für die Altersextremgruppen

Alt>Jung	BF₋₀	error %
Ausbildungsjahre	1.77	~ 8.43e -5
Reaktionszeit in der kongruenten Go-Bedingung	55.40	~ 6.36e -5
Reaktionszeit in der inkongruenten Go-Bedingung	9.24e +6	NaN ^a
Auslassungsfehler in der kongruenten Go-Bedingung	1.84	~ 1.19e -4
Auslassungsfehler in der inkongruenten Go-Bedingung	7916.90	NaN ^a
Auslassungsfehler in allen Go-Bedingungen	112.10	~ 4.37e -8
Simon-Interferenzeffekt	263187.42	NaN ^a
Aktionsfehler in der No-Go-Bedingung	0.11	~ 3.50e -4
SSRT	15.01	~ 2.90e -4
Aktionsfehler in der Stopp-Bedingung	0.18	~ 2.18e -3

Anmerkung. Bei allen Tests gibt die Alternativhypothese an, dass Gruppe „alt“ größer ist, als Gruppe „jung“.

^a t-Wert ist groß. Zur Berechnung des Bayes-Faktors wurde eine Savage-Dickey-Approximation verwendet, aber es kann keine Fehlerschätzung angegeben werden.

Hinsichtlich der behavioralen Maße ergeben sich Evidenzen für Unterschiede zwischen den Altersextremgruppen für die Reaktionszeiten, Auslassungsfehler in der inkongruenten Go-Bedingung, Auslassungsfehler in allen Go-Bedingungen, Simon-Interferenzeffekt und SSRT. RT= Reaktionszeit; SSRT= Stopp-Signal-Reaktionszeit; SSD= Stopp-Signal-Verzögerung

Tabelle 24: Post-Hoc Bayes'sche Pearson Korrelation mit dem Alter für Probanden mit geringen Go-Auslassungsfehlern in der inkongruenten Bedingung nach Mediansplit

Bayes'sche Pearson Korrelation mit dem Alter	Pearson's r	BF₊₀
Auslassungsfehler in der inkongruenten Go-Bedingung	0,47	*** 458,39
Auslassungsfehler in der kongruenten Go-Bedingung	0,11	0,38
Reaktionszeit in der inkongruenten Go-Bedingung	0,51	*** 2831,59
Reaktionszeit in der kongruenten Go-Bedingung	0,20	0,96
Simon-Interfereneffekt	0,46	*** 342,72

* BF₊₀ > 10, ** BF₊₀ > 30, *** BF₊₀ > 100

Anmerkung. Bei allen Tests gibt die Alternativhypothese an, dass die Korrelation positiv ist.

Alterskorrelation mit behavioralen Maßen für die Probanden (N=63) mit geringen Go-Auslassungsfehlern in der inkongruenten Bedingung nach Mediansplit, BF₊₀ = Bayes-Faktor, Pearson's r = Pearson's Korrelationskoeffizient

Tabelle 25: Post-Hoc Bayes'sche Pearson Korrelation mit dem Alter für Probanden mit vielen Go-Auslassungsfehlern in der inkongruenten Bedingung nach Mediansplit

Bayes'sche Pearson Korrelation mit dem Alter	Pearson's r	BF₊₀
Auslassungsfehler in der inkongruenten Go-Bedingung	0,15	0,5
Auslassungsfehler in der kongruenten Go-Bedingung	-0,12	0,1
Reaktionszeit in der inkongruenten Go-Bedingung	0,18	0,67
Reaktionszeit in der kongruenten Go-Bedingung	-0,04	0,14
Simon-Interfereneffekt	0,24	1,35

* BF₊₀ > 10, ** BF₊₀ > 30, *** BF₊₀ > 100

Anmerkung. Bei allen Tests gibt die Alternativhypothese an, dass die Korrelation positiv ist.

Alterskorrelation mit behavioralen Maßen für die Probanden (N=50) mit vielen Go-Auslassungsfehlern (<Median) in der inkongruenten Bedingung nach Mediansplit, BF₊₀ = Bayes-Faktor, Pearson's r = Pearson's Korrelationskoeffizient

8. Danksagung

Wird nicht abgedruckt.

9. Tabellarischer Lebenslauf

Wird nicht abgedruckt.

10. Quellenverzeichnis

- Akkal, D., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2007). Supplementary Motor Area and Presupplementary Motor Area: Targets of Basal Ganglia and Cerebellar Output. *Journal of Neuroscience*, *27*(40), 10659–10673.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3134-07.2007>
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 266–271. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90107-L](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90107-L)
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *9*(1), 357–381.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Anderson, J. A. E., Grundy, J. G., Grady, C. L., Craik, F. I. M., & Bialystok, E. (2021). Bilingualism contributes to reserve and working memory efficiency: Evidence from structural and functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, *163*, 108071.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2021.108071>
- Anstey, K. J., Hofer, S. M., & Luszcz, M. A. (2003). Cross-sectional and longitudinal patterns of dedifferentiation in late-life cognitive and sensory function: The effects of age, ability, attrition, and occasion of measurement. *Journal of Experimental Psychology: General*, *132*(3), 470–487. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.132.3.470>
- Anstey, K. J., Lord, S. R., & Williams, P. (1997). Strength in the lower limbs, visual contrast sensitivity, and simple reaction time predict cognition in older women. *Psychology and Aging*, *12*(1), 137–144. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.12.1.137>
- Anstey, K. J., Luszcz, M. A., & Sanchez, L. (2001). A Reevaluation of the Common Factor Theory of Shared Variance Among Age, Sensory Function, and Cognitive Function in Older Adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *56*(1), P3–P11.
<https://doi.org/10.1093/geronb/56.1.P3>
- Aron, A. R. (2007). The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control. *The Neuroscientist*, *13*(3), 214–228. <https://doi.org/10.1177/1073858407299288>
- Aron, A. R. (2011). From Reactive to Proactive and Selective Control: Developing a Richer Model for Stopping Inappropriate Responses. *Biological Psychiatry*, *69*(12), e55–e68. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.024>

- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, *6*(2), 115–116. <https://doi.org/10.1038/nn1003>
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. *The Journal of Neuroscience*, *26*(9), 2424–2433. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4682-05.2006>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(4), 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Bäckman, L., Ginovart, N., Dixon, R. A., Wahlin, T. B., Wahlin, A., Halldin, C., & Farde, L. (2000). Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(4), 635–637. <https://doi.org/10.1176/ajp.157.4.635>
- Balota, D. A., Tse, C.-S., Hutchison, K. A., Spieler, D. H., Duchek, J. M., & Morris, J. C. (2010). Predicting conversion to dementia of the Alzheimer's type in a healthy control sample: The power of errors in stroop color naming. *Psychology and Aging*, *25*(1), 208–218. <https://doi.org/10.1037/a0017474>
- Baltes, P. B., & Lindenberger, U. (1997). Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: A new window to the study of cognitive aging? *Psychology and Aging*, *12*(1), 12–21. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.12.1.12>
- Barch, D. M. (2001). Anterior Cingulate Cortex and Response Conflict: Effects of Response Modality and Processing Domain. *Cerebral Cortex*, *11*(9), 837–848. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.9.837>
- Bartzokis, G., Beckson, M., Lu, P. H., Nuechterlein, K. H., Edwards, N., & Mintz, J. (2001). Age-Related Changes in Frontal and Temporal Lobe Volumes in Men: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Archives of General Psychiatry*, *58*(5), 461. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.461>
- Bem, D. J. (2011). Feeling the future: Experimental evidence for anomalous retroactive influences on cognition and affect. *Journal of Personality and Social Psychology*, *100*(3), 407–425. <https://doi.org/10.1037/a0021524>
- Bem, D. J., Utts, J., & Johnson, W. O. (2011). Must psychologists change the way they analyze their data? *Journal of Personality and Social Psychology*, *101*(4), 716–719. <https://doi.org/10.1037/a0024777>

- Bethancourt, H. J., Kenney, W. L., Almeida, D. M., & Rosinger, A. Y. (2020). Cognitive performance in relation to hydration status and water intake among older adults, NHANES 2011–2014. *European Journal of Nutrition*, *59*(7), 3133–3148. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02152-9>
- Bettens, K., Slegers, K., & Van Broeckhoven, C. (2013). Genetic insights in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *12*(1), 92–104. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70259-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70259-4)
- Bherer, L. (2015). Cognitive plasticity in older adults: Effects of cognitive training and physical exercise. *Ann N Y Acad Sci*, *1337*, 1–6. <https://doi.org/10.1111/nyas.12682>
- Birg, H. (2011). Soziale Auswirkungen der demografischen Entwicklung. *Bevölkerungsentwicklung, INFORMATIONEN ZUR POLITISCHEN BILDUNG (HEFT 282)*, 59. <https://www.bpb.de/izpb/55920/soziale-auswirkungen-der-demografischen-entwicklung?p=all>
- Boekel, W., Forstmann, B. U., & Keuken, M. C. (2017). A test-retest reliability analysis of diffusion measures of white matter tracts relevant for cognitive control: Test-retest reliability of diffusion measures. *Psychophysiology*, *54*(1), 24–33. <https://doi.org/10.1111/psyp.12769>
- Borelli, W. V., Carmona, K. C., Studart-Neto, A., Nitri, R., Caramelli, P., & Costa, J. C. da. (2018). Operationalized definition of older adults with high cognitive performance. *Dementia & Neuropsychologia*, *12*(3), 221–227. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-030001>
- Braskie, M. N., Wilcox, C. E., Landau, S. M., O'Neil, J. P., Baker, S. L., Madison, C. M., Kluth, J. T., & Jagust, W. J. (2008). Relationship of Striatal Dopamine Synthesis Capacity to Age and Cognition. *Journal of Neuroscience*, *28*(52), 14320–14328. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3729-08.2008>
- Braver, T. S. (2001). Anterior Cingulate Cortex and Response Conflict: Effects of Frequency, Inhibition and Errors. *Cerebral Cortex*, *11*(9), 825–836. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.9.825>
- Braver, T. S. (2012). The variable nature of cognitive control: A dual mechanisms framework. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(2), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.12.010>
- Braver, T. S., & Barch, D. M. (2002). A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*(7), 809–817. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00067-2](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00067-2)

- Braver, T. S., & Cohen, J. D. (1999). Chapter 19 Dopamine, cognitive control, and schizophrenia: The gating model. In *Progress in Brain Research* (Bd. 121, S. 327–349). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)63082-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63082-4)
- Braver, T. S., Paxton, J. L., Locke, H. S., & Barch, D. M. (2009). Flexible neural mechanisms of cognitive control within human prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(18), 7351–7356. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808187106>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*(1), 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Burianová, H., Lee, Y., Grady, C. L., & Moscovitch, M. (2013). Age-related dedifferentiation and compensatory changes in the functional network underlying face processing. *Neurobiology of Aging*, *34*(12), 2759–2767. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.016>
- Burianova, J., Ouda, L., Profant, O., & Syka, J. (2009). Age-related changes in GAD levels in the central auditory system of the rat. *Experimental Gerontology*, *44*(3), 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2008.09.012>
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85–100. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.1.85>
- Cabeza, R., & Dennis, N. A. (2013). Frontal Lobes and Aging. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Hrsg.), *Principles of Frontal Lobe Function* (S. 628–652). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199837755.003.0044>
- Cai, Z. (2014). Monoamine oxidase inhibitors: Promising therapeutic agents for Alzheimer's disease (Review). *Molecular Medicine Reports*, *9*(5), 1533–1541. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2040>
- Carp, J., Park, J., Polk, T. A., & Park, D. C. (2011). Age differences in neural distinctiveness revealed by multi-voxel pattern analysis. *NeuroImage*, *56*(2), 736–743. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.267>
- Cattell, R. B. (1943). The measurement of adult intelligence. *Psychological Bulletin*, *40*(3), 153–193. <https://doi.org/10.1037/h0059973>
- Chambers, C. D., Bellgrove, M. A., Stokes, M. G., Henderson, T. R., Garavan, H., Robertson, I. H., Morris, A. P., & Mattingley, J. B. (2006). Executive „Brake Failure“ following Deactivation of Human Frontal Lobe. *Journal of Cognitive Neuroscience*,

- 18(3), 444–455. <https://doi.org/10.1162/089892906775990606>
- Chen, W., de Hemptinne, C., Miller, A. M., Leibbrand, M., Little, S. J., Lim, D. A., Larson, P. S., & Starr, P. A. (2020). Prefrontal-Subthalamic Hyperdirect Pathway Modulates Movement Inhibition in Humans. *Neuron*, 106(4), 579-588.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.02.012>
- Chikazoe, J., Jimura, K., Asari, T., Yamashita, K. -i., Morimoto, H., Hirose, S., Miyashita, Y., & Konishi, S. (2009). Functional Dissociation in Right Inferior Frontal Cortex during Performance of Go/No-Go Task. *Cerebral Cortex*, 19(1), 146–152. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn065>
- Cho, H.-U., Kim, S., Sim, J., Yang, S., An, H., Nam, M.-H., Jang, D.-P., & Lee, C. J. (2021). Redefining differential roles of MAO-A in dopamine degradation and MAO-B in tonic GABA synthesis. *Experimental & Molecular Medicine*, 53(7), 1148–1158. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00646-3>
- Coffey, C. E., Lucke, J. F., Saxton, J. A., Ratcliff, G., Uritas, L. J., Billig, B., & Bryan, R. N. (1998). Sex Differences in Brain Aging: A Quantitative Magnetic Resonance Imaging Study. *Archives of Neurology*, 55(2), 169. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.2.169>
- Cojan, Y., Archimi, A., Cheseaux, N., Waber, L., & Vuilleumier, P. (2013). Time-course of motor inhibition during hypnotic paralysis: EEG topographical and source analysis. *Cortex*, 49(2), 423–436. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.09.013>
- Cook Maher, A., Makowski-Woidan, B., Kuang, A., Zhang, H., Weintraub, S., Mesulam, M. M., & Rogalski, E. (2021). Neuropsychological Profiles of Older Adults with Superior versus Average Episodic Memory: The Northwestern “SuperAger” Cohort. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1–11. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000837>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Coxon, J. P., Goble, D. J., Leunissen, I., Van Impe, A., Wenderoth, N., & Swinnen, S. P. (2016). Functional Brain Activation Associated with Inhibitory Control Deficits in Older Adults. *Cerebral Cortex*, 26(1), 12–22. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu165>
- Coxon, J. P., Van Impe, A., Wenderoth, N., & Swinnen, S. P. (2012). Aging and Inhibitory Control of Action: Cortico-Subthalamic Connection Strength Predicts Stopping Performance. *Journal of Neuroscience*, 32(24), 8401–8412.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6360-11.2012>

Craik, F. I. M., & Byrd, M. (1982). Aging and Cognitive Deficits. In F. I. M. Craik & S. Trehub (Hrsg.), *Aging and Cognitive Processes* (S. 191–211). Springer US.

https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4178-9_11

Criaud, M., & Boulinguez, P. (2013). Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(1), 11–23.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.003>

Cristofori, I., Cohen-Zimmerman, S., & Grafman, J. (2019). Executive functions. In *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 163, S. 197–219). Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2>

Cunnington, R., Windischberger, C., Deecke, L., & Moser, E. (2002). The Preparation and Execution of Self-Initiated and Externally-Triggered Movement: A Study of Event-Related fMRI. *NeuroImage*, *15*(2), 373–385.

<https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0976>

Cuyvers, E., & Sleegers, K. (2016). Genetic variations underlying Alzheimer's disease: Evidence from genome-wide association studies and beyond. *The Lancet Neurology*, *15*(8), 857–868. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00127-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00127-7)

Daselaar, S. M., Fleck, M. S., Dobbins, I. G., Madden, D. J., & Cabeza, R. (2005). Effects of Healthy Aging on Hippocampal and Rhinal Memory Functions: An Event-Related fMRI Study. *Cerebral Cortex*, *16*(12), 1771–1782.

<https://doi.org/10.1093/cercor/bhj112>

Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The Posterior-Anterior Shift in Aging. *Cerebral Cortex*, *18*(5), 1201–1209.

<https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>

Deary, I. J., Pattie, A., & Starr, J. M. (2013). The Stability of Intelligence From Age 11 to Age 90 Years: The Lothian Birth Cohort of 1921. *Psychological Science*, *24*(12), 2361–2368. <https://doi.org/10.1177/0956797613486487>

Deichmann, R. (2016). Principles of MRI and Functional MRI. In M. Filippi (Hrsg.), *fMRI Techniques and Protocols* (Bd. 119, S. 3–28). Springer New York.

https://doi.org/10.1007/978-1-4939-5611-1_1

Dekaban, A. S., & Sadowsky, D. (1978). Changes in brain weights during the span of human life: Relation of brain weights to body heights and body weights. *Annals of Neurology*, *4*(4), 345–356. <https://doi.org/10.1002/ana.410040410>

- Dempster, F. N. (1992). The rise and fall of the inhibitory mechanism: Toward a unified theory of cognitive development and aging. *Developmental Review*, 12(1), 45–75. [https://doi.org/10.1016/0273-2297\(92\)90003-K](https://doi.org/10.1016/0273-2297(92)90003-K)
- Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of healthy cognitive aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Hrsg.), *The Handbook of Aging and Cognition* (3. Auflage, S. Seiten 1-54). Psychology Press.
- Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2011). Age-related dedifferentiation of learning systems: An fMRI study of implicit and explicit learning. *Neurobiology of Aging*, 32(12), 2318.e17-2318.e30. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.004>
- Dennis, N. A., Gutches, A., & Thomas, A. K. (2020). Overview of Models of Cognitive Aging. In A. K. Thomas & A. Gutches (Hrsg.), *The Cambridge Handbook of Cognitive Aging* (1. Aufl., S. 5–31). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108552684.002>
- D’Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S., & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378(6554), 279–281. <https://doi.org/10.1038/378279a0>
- Deutsche Alzheimer Gesellschaft. (2019). *Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. Informationsblätter der Deutschen Alzheimer Gesellschaft 2019.* https://www.alzheimer-bayern.de/images/downloads/demenz/8_Zahlen/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Diesburg, D. A., Greenlee, J. D., & Wessel, J. R. (2021). Cortico-subcortical β burst dynamics underlying movement cancellation in humans. *ELife*, 10, e70270. <https://doi.org/10.7554/eLife.70270>
- Ding, L., & Gold, J. I. (2013). The Basal Ganglia’s Contributions to Perceptual Decision Making. *Neuron*, 79(4), 640–649. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.042>
- Dominguez, E. N., Stark, S. M., Ren, Y., Corrada, M. M., Kawas, C. H., & Stark, C. E. L. (2021). Regional Cortical Thickness Predicts Top Cognitive Performance in the Elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 751375. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.751375>
- Donders, F. C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, 30,

412–431. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(69\)90065-1](https://doi.org/10.1016/0001-6918(69)90065-1)

Duann, J.-R., Ide, J. S., Luo, X., & Li, C. -s. R. (2009). Functional Connectivity Delineates Distinct Roles of the Inferior Frontal Cortex and Presupplementary Motor Area in Stop Signal Inhibition. *Journal of Neuroscience*, 29(32), 10171–10179.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1300-09.2009>

Erika-Florence, M., Leech, R., & Hampshire, A. (2014). A functional network perspective on response inhibition and attentional control. *Nature Communications*, 5(1), 4073. <https://doi.org/10.1038/ncomms5073>

Erixon-Lindroth, N., Farde, L., Wahlin, T.-B. R., Sovago, J., Halldin, C., & Bäckman, L. (2005). The role of the striatal dopamine transporter in cognitive aging. *Psychiatry Research*, 138(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.09.005>

Fox, P. T. (2012). The coupling controversy. *NeuroImage*, 62(2), 594–601.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.103>

Frank, M. J., & Kong, L. (2008). Learning to avoid in older age. *Psychology and Aging*, 23(2), 392–398. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.23.2.392>

Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold Your Horses: Impulsivity, Deep Brain Stimulation, and Medication in Parkinsonism. *Science*, 318(5854), 1309–1312. <https://doi.org/10.1126/science.1146157>

Fratiglioni, L., Viitanen, M., von Strauss, E., Tontodonati, V., Herlitz, A., & Winblad, B. (1997). Very Old Women at Highest Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: Incidence Data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology*, 48(1), 132–138. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.1.132>

Garavan, H., Ross, T. J., & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: An event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(14), 8301–8306. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.8301>

Gazzaley, A., & D'Esposito, M. (2007). Top-Down Modulation and Normal Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1097(1), 67–83.

<https://doi.org/10.1196/annals.1379.010>

Gläscher, J. (2009). Visualization of Group Inference Data in Functional Neuroimaging. *Neuroinformatics*, 7(1), 73–82. <https://doi.org/10.1007/s12021-008-9042-x>

Gordon, B. A., Rykhlevskaia, E. I., Brumback, C. R., Lee, Y., Elavsky, S., Konopack, J. F., McAuley, E., Kramer, A. F., Colcombe, S., Gratton, G., & Fabiani, M. (2008). Neuroanatomical correlates of aging, cardiopulmonary fitness level, and education.

Psychophysiology, 825-838, <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2008.00676.x>

Gordon, B. A., Zacks, J. M., Blazey, T., Benzinger, T. L. S., Morris, J. C., Fagan, A. M., Holtzman, D. M., & Balota, D. A. (2015). Task-evoked fMRI changes in attention networks are associated with preclinical Alzheimer's disease biomarkers.

Neurobiology of Aging, 36(5), 1771–1779.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.01.019>

Gow, A. J., Johnson, W., Pattie, A., Brett, C. E., Roberts, B., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2011). Stability and change in intelligence from age 11 to ages 70, 79, and 87: The Lothian Birth Cohorts of 1921 and 1936. *Psychology and Aging*, 26(1), 232–240.

<https://doi.org/10.1037/a0021072>

Gow, A. J., Pattie, A., & Deary, I. J. (2017). Lifecourse Activity Participation From Early, Mid, and Later Adulthood as Determinants of Cognitive Aging: The Lothian Birth Cohort 1921. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 72(1), 25–37. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw124>

Greenhouse, I., Noah, S., Maddock, R. J., & Ivry, R. B. (2016). Individual differences in GABA content are reliable but are not uniform across the human cortex.

NeuroImage, 139, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.007>

Griciuc, A., Serrano-Pozo, A., Parrado, A. R., Lesinski, A. N., Asselin, C. N., Mullin, K., Hooli, B., Choi, S. H., Hyman, B. T., & Tanzi, R. E. (2013). Alzheimer's Disease Risk Gene CD33 Inhibits Microglial Uptake of Amyloid Beta. *Neuron*, 78(4), 631–643.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.04.014>

Grotz, C., Meillon, C., Amieva, H., Stern, Y., Dartigues, J.-F., Adam, S., & Letenneur, L. (2016). Why is later age at retirement beneficial for cognition? Results from a French population-based study. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 20(5), 514–519. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0599-4>

Habak, C., Seghier, M. L., Brûlé, J., Fahim, M. A., & Monchi, O. (2019). Age Affects How Task Difficulty and Complexity Modulate Perceptual Decision-Making. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 28. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00028>

Haddy, F. J., Vanhoutte, P. M., & Feletou, M. (2006). Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 290(3), R546–R552.

<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00491.2005>

Harlow, J. M. (1848). Passage of an Iron Rod through the Head. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 39(20), 389–393.

<https://doi.org/10.1056/NEJM184812130392001>

Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. *Psychology of learning and motivation*, 22, 193–225.

Hedman, A. M., van Haren, N. E. M., Schnack, H. G., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2012). Human brain changes across the life span: A review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, 33(8), 1987–2002.

<https://doi.org/10.1002/hbm.21334>

Hermans, L., Leunissen, I., Pauwels, L., Cuypers, K., Peeters, R., Puts, N. A. J., Edden, R. A. E., & Swinnen, S. P. (2018). Brain GABA Levels Are Associated with Inhibitory Control Deficits in Older Adults. *The Journal of Neuroscience*, 38(36), 7844–7851. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0760-18.2018>

Herrero, M. T., Barcia, C., & Navarro, J. M. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst*, 18(8), 386–404. <https://doi.org/10.1007/s00381-002-0604-1>

Hoshi, E., & Tanji, J. (2004). Differential Roles of Neuronal Activity in the Supplementary and Presupplementary Motor Areas: From Information Retrieval to Motor Planning and Execution. *Journal of Neurophysiology*, 92(6), 3482–3499. <https://doi.org/10.1152/jn.00547.2004>

Hua, T., Kao, C., Sun, Q., Li, X., & Zhou, Y. (2008). Decreased proportion of GABA neurons accompanies age-related degradation of neuronal function in cat striate cortex. *Brain Research Bulletin*, 75(1), 119–125.

<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.08.001>

Huster, R. J., Bundt, C., & Raud, L. (2022). Quo vadis, inhibition? A section commentary on the articles by Diesburg and Isherwood. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 132, 495–496.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.043>

Isaacs, B. R., Forstmann, B. U., Temel, Y., & Keuken, M. C. (2018). The Connectivity Fingerprint of the Human Frontal Cortex, Subthalamic Nucleus, and Striatum.

Frontiers in Neuroanatomy, 12, 60. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00060>

Isoda, M., & Hikosaka, O. (2007). Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nature Neuroscience*, 10(2), 240–248.

<https://doi.org/10.1038/nn1830>

Iversen, Susan D., & Mishkin, M. (1970). Perseverative interference in monkeys following selective lesions of the inferior prefrontal convexity. *Experimental Brain*

Research, 11(4). <https://doi.org/10.1007/BF00237911>

Jacoby, L. L., Bishara, A. J., Hessels, S., & Toth, J. P. (2005). Aging, Subjective Experience, and Cognitive Control: Dramatic False Remembering by Older Adults. *Journal of Experimental Psychology: General*, 134(2), 131–148.

<https://doi.org/10.1037/0096-3445.134.2.131>

JASP Team (2020). (2020). *JASP (Version 0.14.1)[Computer software]*. <https://jasp-stats.org>

Jefferson, A., Paul, R., Ozonoff, A., & Cohen, R. (2006). Evaluating elements of executive functioning as predictors of instrumental activities of daily living (IADLs). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(4), 311–320.

<https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.03.007>

Jodeiri Farshbaf, M., & Alviña, K. (2021). Multiple Roles in Neuroprotection for the Exercise Derived Myokine Irisin. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 649929.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.649929>

Johansen-Berg, H., Behrens, T. E. J., Robson, M. D., Drobnjak, I., Rushworth, M. F. S., Brady, J. M., Smith, S. M., Higham, D. J., & Matthews, P. M. (2004). Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(36), 13335–13340.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0403743101>

Kaasinen, V., Vilkmán, H., Hietala, J., Någren, K., Helenius, H., Olsson, H., Farde, L., & Rinne, J. (2000). Age-related dopamine D2/D3 receptor loss in extrastriatal regions of the human brain. *Neurobiology of Aging*, 21(5), 683–688.

[https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00149-4](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00149-4)

Karch, C. M., & Goate, A. M. (2015). Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis. *Biological Psychiatry*, 77(1), 43–51.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.006>

Keysers, C., Gazzola, V., & Wagenmakers, E.-J. (2020). Using Bayes factor hypothesis testing in neuroscience to establish evidence of absence. *Nature Neuroscience*, 23(7), 788–799. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0660-4>

Klířová, M., Voráčková, V., Horáček, J., Mohr, P., Jonáš, J., Dudysová, D. U., Kostýlková, L., Fayette, D., Krejčová, L., Baumann, S., Laskov, O., & Novák, T. (2021). Modulating Inhibitory Control Processes Using Individualized High Definition Theta Transcranial Alternating Current Stimulation (HD θ -tACS) of the Anterior Cingulate and Medial Prefrontal Cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15,

611507. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.611507>

Lappin, J. S., & Eriksen, C. W. (1966). Use of a delayed signal to stop a visual reaction-time response. *Journal of Experimental Psychology*, *72*(6), 805–811.

<https://doi.org/10.1037/h0021266>

Levine, D. A., Gross, A. L., Briceño, E. M., Tilton, N., Giordani, B. J., Sussman, J. B., Hayward, R. A., Burke, J. F., Hingtgen, S., Elkind, M. S. V., Manly, J. J., Gottesman, R. F., Gaskin, D. J., Sidney, S., Sacco, R. L., Tom, S. E., Wright, C. B., Yaffe, K., & Galecki, A. T. (2021). Sex Differences in Cognitive Decline Among US Adults. *JAMA Network Open*, *4*(2), e210169. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0169>

Lezak, M. D. (1982). The Problem of Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*, *17*(1–4), 281–297.

<https://doi.org/10.1080/00207598208247445>

Lieb, K., Frauenknecht, S., Brückner, A., Brunnhuber, S., Förstner, U., Huss, M., Jacob, G., Matthies, S. D., Mayer-Bruns, F., Retz, W., Schenkel, S., Turner, D., Tüscher, O., & Voderholzer, U. (Hrsg.). (2019). *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie* (9. Auflage). Elsevier.

Lim, U., Wang, S., Park, S., Bogumil, D., Wu, A. H., Cheng, I., Haiman, C. A., Le Marchand, L., Wilkens, L. R., White, L., & Setiawan, V. W. (2021). Risk of Alzheimer's disease and related dementia by sex and race/ethnicity: The Multiethnic Cohort Study. *Alzheimer's & Dementia*, *alz.12528*. <https://doi.org/10.1002/alz.12528>

Lin, A.-L., Fox, P. T., Hardies, J., Duong, T. Q., & Gao, J.-H. (2010). Nonlinear coupling between cerebral blood flow, oxygen consumption, and ATP production in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(18), 8446–8451. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909711107>

Logan, G. D. (1994). *On the ability to inhibit thought and action: A users' guide to the stop signal paradigm*.

Logan, G. D., & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, *91*(3), 295–327.

<https://doi.org/10.1037/0033-295X.91.3.295>

Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: A model and a method. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *10*(2), 276–291.

<https://doi.org/10.1037/0096-1523.10.2.276>

Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001).

- Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150–157. <https://doi.org/10.1038/35084005>
- Lu, M.-T., Preston, J. B., & Strick, P. L. (1994). Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. *The Journal of Comparative Neurology*, 341(3), 375–392. <https://doi.org/10.1002/cne.903410308>
- Lustig, C., Hasher, L., & Zacks, R. T. (2007). Inhibitory deficit theory: Recent developments in a „new view“. In D. S. Gorfein & C. M. MacLeod (Hrsg.), *Inhibition in cognition*. (S. 145–162). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/11587-008>
- Lustig, C., Snyder, A. Z., Bhakta, M., O'Brien, K. C., McAvoy, M., Raichle, M. E., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2003). Functional deactivations: Change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(24), 14504–14509. <https://doi.org/10.1073/pnas.2235925100>
- Maccora, J., Peters, R., & Anstey, K. J. (2021). Gender Differences in Superior-memory SuperAgers and Associated Factors in an Australian Cohort. *Journal of Applied Gerontology*, 40(4), 433–442. <https://doi.org/10.1177/0733464820902943>
- Macmillan, M. (1992). Inhibition and the control of behavior. *Brain and Cognition*, 19(1), 72–104. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(92\)90038-N](https://doi.org/10.1016/0278-2626(92)90038-N)
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., & Burdette, J. H. (2004). Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas. *NeuroImage*, 21(1), 450–455. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.032>
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A., & Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*, 19(3), 1233–1239. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00169-1](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00169-1)
- McAlister, C., & Schmitter-Edgecombe, M. (2016). Everyday functioning and cognitive correlates in healthy older adults with subjective cognitive concerns. *The Clinical Neuropsychologist*, 30(7), 1087–1103. <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1190404>
- McAlister, C., Schmitter-Edgecombe, M., & Lamb, R. (2016). Examination of Variables That May Affect the Relationship Between Cognition and Functional Status in Individuals with Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, acv089. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv089>
- Microsoft Corporation. (2021). *Microsoft Excel*. Microsoft Corporation.

<https://office.microsoft.com/excel>.

Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1994). Anatomical Evidence for Cerebellar and Basal Ganglia Involvement in Higher Cognitive Function. *Science*, 266(5184), 458–461.

<https://doi.org/10.1126/science.7939688>

Mitchell, K. J., Johnson, M. K., Raye, C. L., Mather, M., & D'Esposito, M. (2000). Aging and reflective processes of working memory: Binding and test load deficits.

Psychology and Aging, 15(3), 527–541. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.15.3.527>

Morgan, K. (2011). The three new pathways leading to Alzheimer's disease: Three new pathways leading to AD. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 37(4), 353–357. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2011.01181.x>

Morris, G. P., Clark, I. A., & Vissel, B. (2014). Inconsistencies and Controversies Surrounding the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 2(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s40478-014-0135-5>

Morris, M. C., Wang, Y., Barnes, L. L., Bennett, D. A., Dawson-Hughes, B., & Booth, S. L. (2018). Nutrients and bioactives in green leafy vegetables and cognitive decline: Prospective study. *Neurology*, 90(3), e214–e222.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004815>

Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(11), 856–869.

<https://doi.org/10.1038/nrn2478>

Narayanan, N. S., Wessel, J. R., & Greenlee, J. D. W. (2020). The Fastest Way to Stop: Inhibitory Control and IFG-STN Hyperdirect Connectivity. *Neuron*, 106(4), 549–551. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.04.017>

Naveh-Benjamin, M. (2000). Adult age differences in memory performance: Tests of an associative deficit hypothesis. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 26(5), 1170–1187. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.26.5.1170>

Naveh-Benjamin, M., Brav, T. K., & Levy, O. (2007). The associative memory deficit of older adults: The role of strategy utilization. *Psychology and Aging*, 22(1), 202–208. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.22.1.202>

Nosek, B. A., Alter, G., Banks, G. C., Borsboom, D., Bowman, S. D., Breckler, S. J., Buck, S., Chambers, C. D., Chin, G., Christensen, G., Contestabile, M., Dafoe, A., Eich, E., Freese, J., Glennerster, R., Goroff, D., Green, D. P., Hesse, B., Humphreys, M., ... Yarkoni, T. (2015). Promoting an open research culture. *Science*, 348(6242),

1422–1425. <https://doi.org/10.1126/science.aab2374>

Nosek, B. A., Hardwicke, T. E., Moshontz, H., Allard, A., Corker, K. S., Dreber, A., Fidler, F., Hilgard, J., Struhl, M. K., Nuijten, M. B., Rohrer, J. M., Romero, F., Scheel, A. M., Scherer, L. D., Schönbrodt, F. D., & Vazire, S. (2022). Replicability, Robustness, and Reproducibility in Psychological Science. *Annual Review of Psychology*, *73*(1), annurev-psych-020821-114157. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-020821-114157>

Nyberg, L., Salami, A., Andersson, M., Eriksson, J., Kalpouzos, G., Kauppi, K., Lind, J., Pudas, S., Persson, J., & Nilsson, L.-G. (2010). Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(52), 22682–22686. <https://doi.org/10.1073/pnas.1012651108>

Obeso, I., Robles, N., Marrón, E. M., & Redolar-Ripoll, D. (2013). Dissociating the Role of the pre-SMA in Response Inhibition and Switching: A Combined Online and Offline TMS Approach. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00150>

Obeso, I., Wilkinson, L., Teo, J. T., Talelli, P., Rothwell, J. C., & Jahanshahi, M. (2017). Theta burst magnetic stimulation over the pre-supplementary motor area improves motor inhibition. *Brain Stimulation*, *10*(5), 944–951. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.05.008>

Ogawa, S. (2012). Finding the BOLD effect in brain images. *Neuroimage*, *62*(2), 608–609. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.091>

Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *87*(24), 9868–9872. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>

Ohara, T., Honda, T., Hata, J., Yoshida, D., Mukai, N., Hirakawa, Y., Shibata, M., Kishimoto, H., Kitazono, T., Kanba, S., & Ninomiya, T. (2018). Association Between Daily Sleep Duration and Risk of Dementia and Mortality in a Japanese Community. *Journal of the American Geriatrics Society*, *66*(10), 1911–1918. <https://doi.org/10.1111/jgs.15446>

Olsen, R. K., Pangelinan, M. M., Bogulski, C., Chakravarty, M. M., Luk, G., Grady, C. L., & Bialystok, E. (2015). The effect of lifelong bilingualism on regional grey and white matter volume. *Brain Research*, *1612*, 128–139. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.02.034>

Olshansky, S. J., Beltrán-Sánchez, H., Carnes, B. A., Yang, C., Li, Y., & Willcox, B.

- (2020). Longevity and Health of U.S. Presidential Candidates for the 2020 Election. *Public Policy & Aging Report*, 30(2), 67–72. <https://doi.org/10.1093/ppar/praa007>
- Oschwald, J., Guye, S., Liem, F., Rast, P., Willis, S., Röcke, C., Jäncke, L., Martin, M., & Mérillat, S. (2019). Brain structure and cognitive ability in healthy aging: A review on longitudinal correlated change. *Reviews in the Neurosciences*, 31(1), 1–57. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0096>
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60(1), 173–196. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>
- Pauling, L. (1935). The Oxygen Equilibrium of Hemoglobin and Its Structural Interpretation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 21(4), 186–191. <https://doi.org/10.1073/pnas.21.4.186>
- Pellerin, L., & Magistretti, P. J. (1994). Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: A mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(22), 10625–10629. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.22.10625>
- Perri, R. L. (2020). Is there a proactive and a reactive mechanism of inhibition? Towards an executive account of the attentional inhibitory control model. *Behavioural Brain Research*, 377, 112243. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112243>
- Persson, J., & Nyberg, L. (2006). Altered brain activity in healthy seniors: What does it mean? In *Progress in Brain Research* (Bd. 157, S. 45–385). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)57004-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)57004-9)
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>
- Pike, C. J. (2017). Sex and the development of Alzheimer’s disease: Sex Differences in AD. *Journal of Neuroscience Research*, 95(1–2), 671–680. <https://doi.org/10.1002/jnr.23827>
- Pistollato, F., Iglesias, R. C., Ruiz, R., Aparicio, S., Crespo, J., Lopez, L. D., Manna, P. P., Giampieri, F., & Battino, M. (2018). Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer’s disease: A focus on human studies. *Pharmacological Research*, 131, 32–43. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.012>

Procyk, E., Fontanier, V., Sarazin, M., Delord, B., Goussi, C., & Wilson, C. R. E. (2021). The midcingulate cortex and temporal integration. In *International Review of Neurobiology* (Bd. 158, S. 395–419). Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.12.004>

Quetscher, C., Yildiz, A., Dharmadhikari, S., Glaubitz, B., Schmidt-Wilcke, T., Dydak, U., & Beste, C. (2015). Striatal GABA-MRS predicts response inhibition performance and its cortical electrophysiological correlates. *Brain Structure and Function*, *220*(6), 3555–3564. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0873-y>

Quintana, D. S., & Williams, D. R. (2018). Bayesian alternatives for common null-hypothesis significance tests in psychiatry: A non-technical guide using JASP. *BMC Psychiatry*, *18*(1), 178. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1761-4>

Rabbitt, P. (1979). *How old and young subjects monitor and control responses for accuracy and speed.*

Rabbitt, P., Scott, M., Lunn, M., Thacker, N., Lowe, C., Pendleton, N., Horan, M., & Jackson, A. (2007). White matter lesions account for all age-related declines in speed but not in intelligence. *Neuropsychology*, *21*(3), 363–370.

<https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.3.363>

Rabinovici, G. D., Carrillo, M. C., Forman, M., DeSanti, S., Miller, D. S., Kozauer, N., Petersen, R. C., Randolph, C., Knopman, D. S., Smith, E. E., Isaac, M., Mattsson, N., Bain, L. J., Hendrix, J. A., & Sims, J. R. (2017). Multiple comorbid neuropathologies in the setting of Alzheimer’s disease neuropathology and implications for drug development. *Alzheimer’s & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *3*(1), 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2016.09.002>

Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J. D. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676–1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>

Resnick, S. M., Pham, D. L., Kraut, M. A., Zonderman, A. B., & Davatzikos, C. (2003). Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies of Older Adults: A Shrinking Brain. *The Journal of Neuroscience*, *23*(8), 3295–3301.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-08-03295.2003>

Reuter-Lorenz, P. A. (2002). New visions of the aging mind and brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(9), 394–400. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)01957-5](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)01957-5)

Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the

- Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, 17(3), 177–182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x>
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How Does it STAC Up? Revisiting the Scaffolding Theory of Aging and Cognition. *Neuropsychology Review*, 24(3), 355–370. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9>
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The Role of the Medial Frontal Cortex in Cognitive Control. *Science*, 306(5695), 443–447. <https://doi.org/10.1126/science.1100301>
- Ritchie, S. J., Wiseman, R., & French, C. C. (2012). Failing the Future: Three Unsuccessful Attempts to Replicate Bem's 'Retrospective Facilitation of Recall' Effect. *PLoS ONE*, 7(3), e33423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033423>
- Rius-Pérez, S., Tormos, A. M., Pérez, S., & Taléns-Visconti, R. (2018). Vascular pathology: Cause or effect in Alzheimer disease? *Neurología (English Edition)*, 33(2), 112–120. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.07.008>
- Rohwedder, S., & Willis, R. J. (2010). Mental Retirement. *Journal of Economic Perspectives*, 24(1), 119–138. <https://doi.org/10.1257/jep.24.1.119>
- Roy, C. S., & Sherrington, C. S. (1890). On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *The Journal of Physiology*, 11(1–2), 85–158. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1890.sp000321>
- Rush, B. K., Barch, D. M., & Braver, T. S. (2006). Accounting for Cognitive Aging: Context Processing, Inhibition or Processing Speed? *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 13(3–4), 588–610. <https://doi.org/10.1080/13825580600680703>
- Saadipour, K. (2017). TREM1: A Potential Therapeutic Target For Alzheimer's Disease. *Neurotoxicity Research*, 32(1), 14–16. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9716-y>
- Sadigh-Eteghad, S., Talebi, M., & Farhoudi, M. (2012). Association of apolipoprotein E epsilon 4 allele with sporadic late onset Alzheimer's disease. A meta-analysis. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*, 17(4), 321–326.
- Saito, T., Murata, C., Saito, M., Takeda, T., & Kondo, K. (2018). Influence of social relationship domains and their combinations on incident dementia: A prospective cohort study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 72(1), 7–12. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-209811>
- Salminen, A., Kaarniranta, K., & Kauppinen, A. (2021). Hypoxia/ischemia impairs CD33 (Siglec-3)/TREM2 signaling: Potential role in Alzheimer's pathogenesis.

Neurochemistry International, 150, 105186.

<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105186>

Salthouse, T. A. (1991). Mediation of Adult Age Differences in Cognition by Reductions in Working Memory and Speed of Processing. *Psychological Science*, 2(3), 179–183. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1991.tb00127.x>

Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403–428. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403>

Saura, J., Andrés, N., Andrade, C., Ojuel, J., Eriksson, K., & Mahy, N. (1997). Biphasic and region-specific MAO-B response to aging in normal human brain. *Neurobiology of Aging*, 18(5), 497–507. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(97\)00113-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(97)00113-9)

Schad, L. R. (2002). [Functional magnetic resonance tomography (fMRI). 1: Basic principles and measuring techniques]. *Der Radiologe*, 42(8), 659–666; quiz 667–669. <https://doi.org/10.1007/s00117-002-0788-0>

Schaum, M., Pinzuti, E., Sebastian, A., Lieb, K., Fries, P., Mobascher, A., Jung, P., Wibrall, M., & Tüscher, O. (2021). Right inferior frontal gyrus implements motor inhibitory control via beta-band oscillations in humans. *ELife*, 10, e61679. <https://doi.org/10.7554/eLife.61679>

Schedin-Weiss, S., Inoue, M., Hromadkova, L., Teranishi, Y., Yamamoto, N. G., Wiehager, B., Bogdanovic, N., Winblad, B., Sandebring-Matton, A., Frykman, S., & Tjernberg, L. O. (2017). Monoamine oxidase B is elevated in Alzheimer disease neurons, is associated with γ -secretase and regulates neuronal amyloid β -peptide levels. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0279-1>

Sebastian, A., Baldermann, C., Feige, B., Katzev, M., Scheller, E., Hellwig, B., Lieb, K., Weiller, C., Tüscher, O., & Klöppel, S. (2013a). Differential effects of age on subcomponents of response inhibition. In *Neurobiology of Aging* (Bd. 34, Nummer 9, S. 2183–2193).

Sebastian, A., Pohl, M. F., Klöppel, S., Feige, B., Lange, T., Stahl, C., Voss, A., Klauer, K. C., Lieb, K., & Tüscher, O. (2013b). Disentangling common and specific neural subprocesses of response inhibition. *NeuroImage*, 64, 601–615. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.020>

Sebastian A, Schick A, Sandner M, Werzlau RM, Chmitorz A, Lieb K, Tüscher O.

Perceived threat modulates inhibitory performance. *Emotion*. 2021 Jun;21(4):801-811. doi: 10.1037/emo0000746. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32191091.

Sfera, A., Cummings, M., Inderias, L., & Osorio, C. (2016). Dehydration and Cognition in Geriatrics: A Hydromolecular Hypothesis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 3. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00018>

Shannon, C. R., Claire, L. S., & Duckwitz, T. (2018). Executive Functioning. In J. D. Jeffrey S. Kreutzer (Hrsg.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*.

Silveri, M. M., Sneider, J. T., Crowley, D. J., Covell, M. J., Acharya, D., Rosso, I. M., & Jensen, J. E. (2013). Frontal Lobe γ -Aminobutyric Acid Levels During Adolescence: Associations with Impulsivity and Response Inhibition. *Biological Psychiatry*, 74(4), 296–304. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.033>

Simmonds, D. J., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, 46(1), 224–232.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.015>

Simon, J. R., & Rudell, A. P. (1967). Auditory S-R compatibility: The effect of an irrelevant cue on information processing. *Journal of Applied Psychology*, 51(3), 300–304. <https://doi.org/10.1037/h0020586>

Skippen, P., Fulham, W. R., Michie, P. T., Matzke, D., Heathcote, A., & Karayanidis, F. (2020). Reconsidering electrophysiological markers of response inhibition in light of trigger failures in the stop-signal task. *Psychophysiology*, 57(10).

<https://doi.org/10.1111/psyp.13619>

Smittenaar, P., Rutledge, R. B., Zeidman, P., Adams, R. A., Brown, H., Lewis, G., & Dolan, R. J. (2015). Proactive and Reactive Response Inhibition across the Lifespan. *PLOS ONE*, 10(10), e0140383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140383>

Soricelli, A., Postiglione, A., Cuocolo, A., De Chiara, S., Ruocco, A., Brunetti, A., Salvatore, M., & Ell, P. J. (1995). Effect of Adenosine on Cerebral Blood Flow as Evaluated by Single-Photon Emission Computed Tomography in Normal Subjects and in Patients With Occlusive Carotid Disease: A Comparison With Acetazolamide. *Stroke*, 26(9), 1572–1576. <https://doi.org/10.1161/01.STR.26.9.1572>

Sowell, E. R., Thompson, P. M., & Toga, A. W. (2004). Mapping Changes in the Human Cortex throughout the Span of Life. *The Neuroscientist*, 10(4), 372–392. <https://doi.org/10.1177/1073858404263960>

Spieler, D. H., Balota, D. A., & Faust, M. E. (1996). Stroop performance in healthy

- younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 22(2), 461–479. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.22.2.461>
- Spreng, R. N., Dimas, E., Mwilambwe-Tshilobo, L., Dagher, A., Koellinger, P., Nave, G., Ong, A., Kernbach, J. M., Wiecki, T. V., Ge, T., Li, Y., Holmes, A. J., Yeo, B. T. T., Turner, G. R., Dunbar, R. I. M., & Bzdok, D. (2020). The default network of the human brain is associated with perceived social isolation. *Nature Communications*, 11(1), 6393. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20039-w>
- Spreng, R. N., & Turner, G. R. (2021). From exploration to exploitation: A shifting mental mode in late life development. *Trends in Cognitive Sciences*, 25(12), 1058–1071. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.09.001>
- Stahl, C., Voss, A., Schmitz, F., Nuszbaum, M., Tüscher, O., Lieb, K., & Klauer, K. C. (2014). Behavioral components of impulsivity. *Journal of Experimental Psychology: General*, 143(2), 850–886. <https://doi.org/10.1037/a0033981>
- Statistisches Bundesamt (Destatis). (2019). *Sterbetafel 2016/2018 Methoden- und Ergebnisbericht zur laufenden Berechnung von Periodensterbetafeln für Deutschland und die Bundesländer* (Nr. 5126203-18700–4). Statistisches Bundesamt. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Publikationen/Downloads-Sterbefaelle/periodensterbetafel-erlaeuterung-5126203187004.pdf?__blob=publicationFile
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, U. (2011). Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *NeuroImage*, 56(3), 1655–1665. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.070>
- Takano, T., Tian, G.-F., Peng, W., Lou, N., Libionka, W., Han, X., & Nedergaard, M. (2006). Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nature Neuroscience*, 9(2), 260–267. <https://doi.org/10.1038/nn1623>
- Tamnes, C. K., Walhovd, K. B., Dale, A. M., Østby, Y., Grydeland, H., Richardson, G., Westlye, L. T., Roddey, J. C., Hagler, D. J., Due-Tønnessen, P., Holland, D., & Fjell, A. M. (2013). Brain development and aging: Overlapping and unique patterns of change. *NeuroImage*, 68, 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.039>
- Tennakoon, A., Katharesan, V., Musgrave, I. F., Koblar, S. A., Faull, R. L. M., Curtis, M. A., & Johnson, I. P. (2021). Normal aging, motor neurone disease, and

- Alzheimer's disease are characterized by cortical changes in inflammatory cytokines. *Journal of Neuroscience Research*, jnr.24996. <https://doi.org/10.1002/jnr.24996>
- The Mathworks Inc. (2017). *MATLAB version 9.3.0.713579 (R2017b)*.
- Thesen, S., Heid, O., Mueller, E., & Schad, L. R. (2000). Prospective acquisition correction for head motion with image-based tracking for real-time fMRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(3), 457–465. [https://doi.org/10.1002/1522-2594\(200009\)44:3<457::AID-MRM17>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200009)44:3<457::AID-MRM17>3.0.CO;2-R)
- Thulborn, K. R., Waterton, J. C., Matthews, P. M., & Radda, G. K. (1982). Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 714(2), 265–270. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(82\)90333-6](https://doi.org/10.1016/0304-4165(82)90333-6)
- Tucker-Drob, E. M. (2011). Global and domain-specific changes in cognition throughout adulthood. *Developmental Psychology*, 47(2), 331–343. <https://doi.org/10.1037/a0021361>
- Tucker-Drob, E. M., Brandmaier, A. M., & Lindenberger, U. (2019). Coupled cognitive changes in adulthood: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 145(3), 273–301. <https://doi.org/10.1037/bul0000179>
- Turken, U., Whitfield-Gabrieli, S., Bammer, R., Baldo, J. V., Dronkers, N. F., & Gabrieli, J. D. E. (2008). Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: Convergent evidence from normal variation and lesion studies. *NeuroImage*, 42(2), 1032–1044. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.057>
- Turner, G. R., & Spreng, R. N. (2015). Prefrontal Engagement and Reduced Default Network Suppression Co-occur and Are Dynamically Coupled in Older Adults: The Default–Executive Coupling Hypothesis of Aging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(12), 2462–2476. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00869
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage*, 15(1), 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Udeh-Momoh, C., & Watermeyer, T. (2021). Female specific risk factors for the development of Alzheimer's disease neuropathology and cognitive impairment: Call for a precision medicine approach. *Ageing Research Reviews*, 71, 101459. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101459>

- United Nations General Assembly, D. of G. health and foreign policy. (2020). *United Nations Decade of Healthy Ageing (2021–2030): Resolution / adopted by the General Assembly* (Resolution Adopted by the General Assembly on 14 December 2020 A/RES/75/131 21 December 2020 A/RES/75/131; S. 4). United Nations General Assembly. <https://undocs.org/en/A/RES/75/131>
- Vaisvilaite, L., Hushagen, V., Grønli, J., & Specht, K. (2021). Time-of-Day Effects in Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging: Changes in Effective Connectivity and Blood Oxygenation Level Dependent Signal. *Brain Connectivity*, brain.2021.0129. <https://doi.org/10.1089/brain.2021.0129>
- van Belle, J., Vink, M., Durston, S., & Zandbelt, B. B. (2014). Common and unique neural networks for proactive and reactive response inhibition revealed by independent component analysis of functional MRI data. *NeuroImage*, 103, 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.014>
- van de Laar, M. C., van den Wildenberg, W. P. M., van Boxtel, G. J. M., & van der Molen, M. W. (2011). Lifespan Changes in Global and Selective Stopping and Performance Adjustments. *Frontiers in Psychology*, 2. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00357>
- van Dyck, C. H., Seibyl, J. P., Malison, R. T., Laruelle, M., Zoghbi, S. S., Baldwin, R. M., & Innis, R. B. (2002). Age-related decline in dopamine transporters: Analysis of striatal subregions, nonlinear effects, and hemispheric asymmetries. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 10(1), 36–43.
- Vanveen, V., & Carter, C. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: FMRI and ERP studies. *Physiology & Behavior*, 77(4–5), 477–482. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00930-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00930-7)
- Verbruggen, F., Aron, A. R., Band, G. P., Beste, C., Bissett, P. G., Brockett, A. T., Brown, J. W., Chamberlain, S. R., Chambers, C. D., Colonius, H., Colzato, L. S., Corneil, B. D., Coxon, J. P., Dupuis, A., Eagle, D. M., Garavan, H., Greenhouse, I., Heathcote, A., Huster, R. J., ... Boehler, C. N. (2019). A consensus guide to capturing the ability to inhibit actions and impulsive behaviors in the stop-signal task. *ELife*, 8, e46323. <https://doi.org/10.7554/eLife.46323>
- Verbruggen, F., Aron, A. R., Stevens, M. A., & Chambers, C. D. (2010). Theta burst stimulation dissociates attention and action updating in human inferior frontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(31), 13966–13971.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1001957107>

Verhaeghen, P., & Salthouse, T. A. (1997). Meta-analyses of age–cognition relations in adulthood: Estimates of linear and nonlinear age effects and structural models.

Psychological Bulletin, 122(3), 231–249. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.122.3.231>

Vince, M. A. (1948). THE INTERMITTENCY OF CONTROL MOVEMENTS AND THE PSYCHOLOGICAL REFRACTORY PERIOD¹. *British Journal of Psychology. General Section*, 38(3), 149–157. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1948.tb01150.x>

Vink, M., Kaldewaij, R., Zandbelt, B. B., Pas, P., & du Plessis, S. (2015). The role of stop-signal probability and expectation in proactive inhibition. *European Journal of Neuroscience*, 41(8), 1086–1094. <https://doi.org/10.1111/ejn.12879>

Volkow, N. D., Gur, R. C., Wang, G. J., Fowler, J. S., Moberg, P. J., Ding, Y. S., Hitzemann, R., Smith, G., & Logan, J. (1998). Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *The American Journal of Psychiatry*, 155(3), 344–349. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.3.344>

Volkow, N. D., Gur, R. C., Wang, G. J., Fowler, J. S., Moberg, P. J., Ding, Y. S., Hitzemann, R., Smith, G., & Logan, J. (1998). Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *The American Journal of Psychiatry*, 155(3), 344–349. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.3.344>

<https://doi.org/10.1176/ajp.155.3.344>

Volkow, N. D., Logan, J., Fowler, J. S., Wang, G.-J., Gur, R. C., Wong, C., Felder, C., Gatley, S. J., Ding, Y.-S., Hitzemann, R., & Pappas, N. (2000). Association Between Age-Related Decline in Brain Dopamine Activity and Impairment in Frontal and Cingulate Metabolism. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 75–80. <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.75>

<https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.75>

Voytek, B., Kramer, M. A., Case, J., Lepage, K. Q., Tempesta, Z. R., Knight, R. T., & Gazzaley, A. (2015). Age-Related Changes in 1/f Neural Electrophysiological Noise. *Journal of Neuroscience*, 35(38), 13257–13265. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2332-14.2015>

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2332-14.2015>

Wagenmakers, E.-J., Marsman, M., Jamil, T., Ly, A., Verhagen, J., Love, J., Selker, R., Gronau, Q. F., Šmíra, M., Epskamp, S., Matzke, D., Rouder, J. N., & Morey, R. D. (2018). Bayesian inference for psychology. Part I: Theoretical advantages and practical ramifications. *Psychonomic Bulletin & Review*, 25(1), 35–57. <https://doi.org/10.3758/s13423-017-1343-3>

<https://doi.org/10.3758/s13423-017-1343-3>

Wagenmakers, E.-J., Wetzels, R., Borsboom, D., & van der Maas, H. L. J. (2011). Why psychologists must change the way they analyze their data: The case of psi: Comment on Bem (2011). *Journal of Personality and Social Psychology*, 100(3), 426–432. <https://doi.org/10.1037/a0022790>

- Walker, K. A., Sharrett, A. R., Wu, A., Schneider, A. L. C., Albert, M., Lutsey, P. L., Bandeen-Roche, K., Coresh, J., Gross, A. L., Windham, B. G., Knopman, D. S., Power, M. C., Rawlings, A. M., Mosley, T. H., & Gottesman, R. F. (2019). Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA*, 322(6), 535. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10575>
- Welford, A. T. (1981). Signal, Noise, Performance, and Age. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*, 23(1), 97–109. <https://doi.org/10.1177/001872088102300109>
- Wessel, J. R. (2018). Prepotent motor activity and inhibitory control demands in different variants of the go/no-go paradigm. *Psychophysiology*, 55(3), e12871. <https://doi.org/10.1111/psyp.12871>
- West, R. (2004). The Effects of Aging on Controlled Attention and Conflict Processing in the Stroop Task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(1), 103–113. <https://doi.org/10.1162/089892904322755593>
- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, 120(2), 272–292. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.120.2.272>
- WHO. (2016). *ZUSAMMENFASSUNG: WELTBERICHT ÜBER ALTERN UND GESUNDHEIT*. WHO. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO_FWC_ALC_15.01_ger.pdf
- William Penny (ed.), K. F. (ed). (2006). *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images* (K. F. William Penny, Hrsg.).
- Wilson, R. S., Boyle, P. A., Segawa, E., Yu, L., Begeny, C. T., Anagnos, S. E., & Bennett, D. A. (2013). The influence of cognitive decline on well-being in old age. *Psychology and Aging*, 28(2), 304–313. <https://doi.org/10.1037/a0031196>
- Wolf, D., Fischer, F. U., & Fellgiebel, A. (2019). A methodological approach to studying resilience mechanisms: Demonstration of utility in age and Alzheimer’s disease-related brain pathology. *Brain Imaging and Behavior*, 13(1), 162–171. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9870-8>
- Wolf, D., Fischer, F. U., Riedel, D., Knaepen, K., Kollmann, B., Kocabayoglu, M., Brüggem, K., Teipel, S., Tüscher, O., Binder, H., Mierau, A., & Fellgiebel, A. (2020). The Impact of Age on the Association Between Physical Activity and White Matter Integrity in Cognitively Healthy Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12,

579470. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.579470>

Wolf, D., Tüscher, O., Teipel, S., Mierau, A., Strüder, H., Drzezga, A., Baier, B., Binder, H., & Fellgiebel, A. (2018). Mechanisms and modulators of cognitive training gain transfer in cognitively healthy aging: Study protocol of the AgeGain study. *Trials*, *19*(1), 337. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2688-2>

Wolters, F. J., Zonneveld, H. I., Hofman, A., van der Lugt, A., Koudstaal, P. J., Vernooij, M. W., & Ikram, M. A. (2017). Cerebral Perfusion and the Risk of Dementia: A Population-Based Study. *Circulation*, *136*(8), 719–728.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027448>

World Health Organisation (Hrsg.). (2019). *Dementia Factsheet*.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

Yaffe, K. (2019). Prevention of Cognitive Impairment With Intensive Systolic Blood Pressure Control. *JAMA*, *321*(6), 548. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0008>

Yarkoni, T., Poldrack, R. A., Van Essen, D. C., & Wager, T. D. (2010). Cognitive neuroscience 2.0: Building a cumulative science of human brain function. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(11), 489–496. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.08.004>

Young, M. F., Valaris, S., & Wrann, C. D. (2019). A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. *Progress in Cardiovascular Diseases*, *62*(2), 172–178.

<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.02.007>

Zaitsev, M., Hennig, J., & Speck, O. (2004). Point spread function mapping with parallel imaging techniques and high acceleration factors: Fast, robust, and flexible method for echo-planar imaging distortion correction. *Magnetic Resonance in Medicine*, *52*(5), 1156–1166. <https://doi.org/10.1002/mrm.20261>

Zhang, J., & Zhang, W. (2016). Can irisin be a linker between physical activity and brain function? *Biomolecular Concepts*, *7*(4), 253–258. <https://doi.org/10.1515/bmc-2016-0012>

Zhang, R., Geng, X., & Lee, T. M. C. (2017). Large-scale functional neural network correlates of response inhibition: An fMRI meta-analysis. *Brain Structure and Function*, *222*(9), 3973–3990. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1443-x>

Zlokovic, B. V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(12), 723–738. <https://doi.org/10.1038/nrn3114>