

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik

**Geschlechtseffekte auf die neurovaskuläre Kopplung
bei Älteren während Aktivierung im präfrontalen und
motorischen Kortex – eine simultane fNIRS-EEG-
Untersuchung**

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Schmidt, Jasmin Anna

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. J. Fallgatter

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Braun

Tag der Disputation: 21.10.2019

Meinen Eltern und meiner Schwester

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	7
1.1	Das alternde Gehirn und Geschlechtsunterschiede innerhalb dieses Prozesses	7
1.2	Neurovaskuläre Veränderungen im Alter allgemein	10
1.3	Der Motorkortex	11
1.3.1	Neurovaskuläre Veränderungen im Alter und Geschlechtseffekte im Motorkortex	12
1.4	Der präfrontale Kortex	15
1.4.1	Neurovaskuläre Veränderungen im Alter und Geschlechtseffekte im präfrontalen Kortex	15
1.5	Regionale Unterschiede neurovaskulärer Veränderungen	18
1.6	Elektroenzephalogramm (EEG)	18
1.7	Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)	19
1.8	Fragestellung und Zielsetzung	21
2	MATERIAL UND METHODEN	24
2.1	Studienübersicht	24
2.2	Fragebögen	24
2.3	Versuchsteilnehmer/-innen	25
2.4	Durchführung der simultanen NIRS-EEG-Messung	25
2.4.1	Versuchsaufbau	25
2.4.2	Aufgaben/ Paradigmen	29
2.5	Auswertung	31
2.5.1	EEG	31
2.5.2	NIRS	31
2.5.3	Korrelation der NIRS- und EEG-Daten	32
2.5.4	Statistische Auswertung	32
3	ERGEBNISSE	33
3.1	EEG	33
3.1.1	Ergebnisse bei Aktivierung des motorischen Kortex (tapping)	33
3.1.2	Ergebnisse bei Aktivierung des präfrontalen Kortex (n-back)	35
3.2	NIRS	37

3.2.1	Ergebnisse bei Aktivierung des motorischen Kortex (tapping).....	37
3.2.2	Ergebnisse bei Aktivierung des präfrontalen Kortex (n-back)	37
3.3	Korrelation von NIRS- und EEG-Daten.....	41
3.3.1	Ergebnisse bei Aktivierung des motorischen Kortex (tapping).....	41
3.3.2	Ergebnisse bei Aktivierung des präfrontalen Kortex (n-back)	41
3.4	Verhaltensdaten der n-back-Aufgabe.....	43
3.5	Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse.....	44
4	DISKUSSION	45
4.1	Motorkortex.....	45
4.1.1	Geschlechtseffekte im Motorkortex bei EEG-Daten	46
4.1.2	Geschlechtseffekte im Motorkortex bei NIRS-Daten	46
4.2	Präfrontaler Kortex	47
4.2.1	Geschlechtseffekte im präfrontalen Kortex bei EEG-Daten.....	48
4.2.2	Geschlechtseffekte im präfrontalen Kortex bei NIRS-Daten.....	49
4.2.3	Verhaltensdaten.....	50
4.3	Korrelation NIRS- und EEG-Daten	51
4.3.1	Motorkortex.....	51
4.3.2	Präfrontaler Kortex	51
4.4	Limitationen und Ausblick.....	53
4.5	Fazit	55
4.6	Zusammenfassung.....	57
5	ANHANG.....	59
5.1	Fragebögen	59
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	74
	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	82

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetyl-Salicylsäure („Aspirin“)
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	body mass index
BOLD-Signal	blood oxygen level dependent signal
CBSI	correlation based signal improvement (cui)
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
CMRO2	cerebral metabolic rate of oxygen consumption
DOT	diffuse optische Tomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
f-MRT	funktionelle Magnetresonanztherapie
fNIRS	funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
GDS	geriatrische Depressionsskala
HHB	deoxygeniertes Hämoglobin
ICA	independent component analysis
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
O2	Sauerstoff
O2HB	oxygeniertes Hämoglobin
PDSS	Parkinsons disease sleep scale
PFC	präfrontaler Kortex
ROI	region of interest
SMI	schema mode inventory
Sig.	Signifikanz
TREND	Tübingen evaluation of riskfactors for early detection of neurodegeneration

1 EINLEITUNG

1.1 Das alternde Gehirn und Geschlechtsunterschiede innerhalb dieses Prozesses

Das Älterwerden gehört zum Leben dazu und jeder geht mit dem Prozess seines eigenen Alterns und den damit verbundenen Veränderungen und auch Verschlechterungen der Gehirnleistung individuell um. Hat ein Mensch erst einmal das 60. Lebensjahr überschritten, so zeigen sich oft im Lebensalltag zwischen Personen, die zwar ungefähr gleich alt sind und noch in jüngeren Jahren ähnliche kognitive Leistungen erbringen konnten, Unterschiede in der Gedächtnisleistung, Reaktionsfähigkeit, in der Selbstständigkeit und dem Aufmerksamkeitsvermögen sowie im allgemeinen sozialen Verhalten. Bei manchen Menschen schreitet der kognitive Abbau langsam voran, bei anderen bemerkt man eine plötzliche, rapide Verschlechterung der Gehirnleistung und andere hingegen scheinen bis ins sehr hohe Alter kaum kognitive Einschränkungen zu entwickeln (vgl. Cabeza et al. 2017).

Neurowissenschaftler erklären das „normale“ Altern des Gehirns so, dass Gehirnzellen, Myelinscheiden und Synapsen im Laufe der Jahre zu Grunde gehen und das Gehirn einer Atrophie unterliegt (vgl. Cabeza et al. 2017). Auch hämodynamische und metabolische Aspekte sowie der Rückgang messbarer elektrischer Signale im Gehirn gehören zu der sog. Neurowissenschaft des Alterns (vgl. Cabeza et al. 2017; Raz et al. 2007). Die sog. psychologisch-kognitive Komponente des Alterns beschreibt das allgemeine Nachlassen der Gedächtnisfunktion, der Auffassungsgabe und des Aufmerksamkeitsvermögens etc. (vgl. Cabeza et al. 2017). Beide Gesichtspunkte stehen in einer engen Beziehung zueinander und sind gleichermaßen Ausdruck des Alterns.

Des Weiteren spielen genetische Dispositionen, der in jungen und mittleren Jahren geführte Lebensstil, Allgemein- und Begleiterkrankungen, unterschiedliche Dauer und Qualität der (Aus-)Bildung (vgl. Castro-Chavira et al. 2016; Gorelick 2004; Di Carlo et al. 2002; Foubert-Samier et al. 2012) oder auch der individuelle Umgang mit dem Nachlassen der Gehirnleistung (vgl. Buckner in Cabeza et al. 2017) eine wichtige Rolle.

Da in der Vergangenheit bereits zahlreiche Studien aufzeigten, dass Männer und Frauen, ungeachtet deren Alters, in weiten Teilen des Gehirns und dessen Funktionen Unterschiede aufweisen (vgl. Cahill L. 2005), stellt sich die naheliegende Frage, inwieweit das Geschlecht die Art und Weise und die Geschwindigkeit des Nachlassens der Gehirnleistung im Alter ebenfalls beeinflusst.

Es gibt bereits Erkenntnisse über Geschlechtsunterschiede bei der Veränderung des kognitiven Vermögens im physiologisch voranschreitenden Alterungsprozess. Zum Beispiel sind gesunde ältere Frauen (ab dem 60. Lebensjahr aufwärts) im Bereich Wortgedächtnis und Sprachkompetenz den Männern gegenüber überlegen (vgl. Zhang et al. 2017). Umgekehrt ist das ältere männliche Geschlecht (ebenfalls ab dem 60. Lebensjahr aufwärts) dem weiblichen überlegen, wenn es um visuospatiale Funktionen (vgl. Munro et al. 2012), Reaktionsvermögen oder um Aufmerksamkeit (vgl. Maller et al. 2007) geht.

Geht es um pathophysiologische Veränderungen der Gehirnleistung im Alter, so steht vor allem die Alzheimer-Erkrankung im Fokus. Auch dafür wurden bereits einige Studien über Geschlechtsdifferenzen durchgeführt. Grundsätzlich haben Frauen insgesamt ein höheres Risiko an der Alzheimer-Erkrankung zu erkranken als Männer (vgl. Sinforiani et al. 2010; Gorelick 2004). Zum Beispiel wurden in einer Studie aus dem Jahr 2005, 141 ältere Personen kurz vor deren Tod auf Alzheimer- Pathologien untersucht. Bei 57 Probanden fiel die Diagnose positiv aus, unter den Betroffenen befanden sich 60% Frauen (vgl. Barnes et al. 2005). Ähnliche Zahlen erzielte eine weitere Studie, bei der 148 Probanden eine Demenz- bzw. Alzheimer-Erkrankung entwickelten. In der Alterskategorie von 75 bis 79 Jahren lag die Inzidenz-Rate für eben genannte Krankheiten für Frauen bei 19,6 und für Männer bei 12,4 pro 1000 Personenjahre (vgl. Fratiglioni et al. 1997). Dieselbe Studie zeigte ferner auf, dass das Risiko an einer Form der Demenz zu erkranken bei Frauen - im Gegensatz zu Männern - noch weiter dramatisch ansteigt, wenn sie ein sehr hohes Alter erreichen. Denn in der Alterskategorie über 90 Jahren lag die Inzidenzrate für Frauen bei 86,7 und für Männer bei 15,0 pro 1000 Personenjahre (vgl. Fratiglioni et al. 1997).

Der Grund für das allgemein höhere Risiko für Frauen an der Alzheimer-Erkrankung zu erkranken, könnte deren im Durchschnitt höhere Lebenserwar-

tung sein. Im Gegensatz dazu steht die langsamer steigende Anzahl von Allgemeinerkrankungen bei Frauen im Vergleich zu Männern (vgl. Gambassi et al. 1999; Sinforiani et al. 2010).

Zu den relevanten Allgemeinerkrankungen, die verdächtigt werden, einen direkten Bezug zum Beginn einer vaskulär bedingten kognitiven Einschränkung zu haben, gehören vor allem Hypertonie sowie Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und vorangegangene Myokardinfarkte (vgl. Gorelick 2004). Auch regelmäßiger Tabakkonsum ist in diesem Zusammenhang nicht außer Acht zu lassen, auch wenn man dies nur im weiteren Sinne als Allgemeinerkrankung, sondern eher als Risikofaktor bezeichnen kann (vgl. Gorelick 2004).

Allgemeinerkrankungen einschließlich Risikofaktoren, die vaskuläre Erkrankungen begünstigen, stehen seit Langem in der Diskussion, direkten oder indirekten Einfluss auf die Entstehung einer Alzheimer-Erkrankung zu haben. Bereits bei der Verteilung und Häufigkeit dieser Risikofaktoren gibt es zwischen Mann und Frau Ungleichheiten.

Bis zum 60. Lebensjahr haben Männer ein größeres Risiko an systolischer Hypertonie zu erkranken, danach zeigt sich eine vermehrte Häufigkeit bei Frauen (vgl. Azad et al. 2007), und das Vorhandensein von Bluthochdruck wird als einer der ausschlaggebendsten Risikofaktoren für die Ausbildung der vaskulären Demenz und der Alzheimer-Erkrankung angesehen (vgl. Gorelick 2004). Beim weiblichen Geschlecht resultiert aus der Existenz von Bluthochdruck ein höheres Risiko für eine zerebrale Ischämie und Veränderungen in der Substantia alba des Gehirns, ebenso durch das Vorhandensein der Erkrankung Diabetes mellitus (vgl. Azad et al. 2007; Vivancos-Mora J. 2003). Nicht nur das Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken (vgl. Sowers JR. 2004), sondern auch die Wahrscheinlichkeit, dass diese Krankheit negative Auswirkungen auf die Gesundheit der Gefäße hat, ist für Frauen höher als für Männer (vgl. Kannel WB. 2001). Daraus lässt sich die Konsequenz ziehen, dass der Risikofaktor Übergewicht bei Frauen das Entstehen von Gefäßerkrankungen negativer beeinflusst als bei Männern, denn Hypertonie und Diabetes mellitus resultieren in vielen Fällen aus einem zu hohen Körpergewicht (vgl. Azad et al. 2007; Whitmer et al. 2005). Ein weiterer Gesichtspunkt, der sich negativ auf den vas-

kulären Zustand im Gehirn der älteren Frauen auswirken könnte, ist die Tatsache des postmenopausalen Abfalls des Östrogenspiegels. Dieses Hormon ist in der Lage, über biochemische Prozesse eine Vasodilatation und somit eine bessere Durchblutung im Gehirn anzuregen (vgl. Shepherd 2001). Der Abfall des Östrogenspiegels, während und nach der hormonellen Wechselphase, kann sich daher negativ auf die Gehirndurchblutung bei Frauen auswirken.

Ebenfalls bei der Häufigkeit des Vorhandenseins einer Hyperlipidämie stehen Frauen im Vergleich zu Männern schlechter da, weil diese Erkrankung, die die vaskuläre Gesundheit negativ beeinflusst, ab dem 75. Lebensjahr und aufwärts bei Frauen häufiger diagnostiziert wird (vgl. Azad et al. 2007). Jahrelanger, regelmäßiger Tabakkonsum hingegen hat bei beiden Geschlechtern in derselben Weise negative Konsequenzen für die Perfusion des Gehirns (vgl. Ott et al. 2004; Azad et al. 2007). Ebenfalls haben beide Geschlechter gleichermaßen das Risiko an der Alzheimer-Erkrankung oder einer vaskulären Demenz zu erkranken, wenn bei Verwandten 1. Grades eine solche Erkrankung diagnostiziert wurde (vgl. van Duijn et al. 1991). Der Gesichtspunkt Genetik spielt in der Erfassung von Geschlechtsunterschieden im Bezug auf das Auftreten der Alzheimer-Erkrankung also eine eher untergeordnete Rolle (vgl. Gatz et al. 2003).

Insgesamt ist der größte Risikofaktor die Alzheimer-Erkrankung zu entwickeln, das Altern selbst (vgl. Azad et al. 2007; Hebert 1995) und die damit verbundene Zunahme an eben erläuterten Allgemeinerkrankungen und Risikofaktoren. Dadurch lässt sich letztlich die größere Häufigkeit der Alzheimer-Erkrankungen bei älteren Frauen erklären, da deren durchschnittlich höhere Lebenserwartung oft mit einer steigenden Anzahl von Erkrankungen und Risikofaktoren, die die Gefäßgesundheit beeinträchtigen, einhergeht, und somit das Auftreten einer Alzheimer-Erkrankung begünstigt wird.

1.2 Neurovaskuläre Veränderungen im Alter allgemein

Für pathologische Veränderungen der Blutgefäße im Gehirn haben Knox et al. (1980) und Masawa et al. (1994) bereits vor einigen Jahren ebenfalls das voranschreitende Alter als den wichtigsten Risikoaspekt eingestuft. Der Zusammenhang zwischen unversehrten Blutgefäßen im Gehirn und dessen Leistung

liegt nahe. Kommen zu dem Faktor Alter noch weitere, eben erläuterte Risikorerkrankungen wie Bluthochdruck etc. hinzu, so steigt die Gefahr von arteriosklerotischen Veränderungen (vgl. Furuta et al. 1991) und dadurch die verminderte Blutversorgung des Gehirns. Das ausreichende Angebot von Blut steht aber in Zusammenhang mit der neuronalen Gehirnleistung. Genauer gesagt lassen sich bei neuronaler Aktivierung von Gehirnarealen, durch verschiedene Messmethodiken, lokal eine gesteigerte Blutflussrate (= CBF, engl.: cerebral blood flow), ein erhöhtes Blutvolumen (= CBV, engl.: cerebral blood volume) und eine erhöhte metabolische Rate an Sauerstoffverbrauch (= CMRO₂, engl.: cerebral metabolic rate of oxygen consumption) ermitteln (vgl. Buxton und Frank 1997). Durch die neuronale Aktivierung resultiert ein lokaler Anstieg von oxygeniertem Hämoglobin in den entsprechenden Arealen. Man nennt diese Wechselbeziehung auch „Neurovaskuläre Kopplung“ (vgl. Gazzaley et al. in Cabeza et al. 2017).

Aufgrund dieser Erkenntnisse zeigt sich die Wichtigkeit der Einbeziehung von Erkrankungen oder Risikofaktoren, die einen Einfluss auf die Funktionalität der Blutgefäße im Gehirn haben, wenn man Veränderungen der Gehirnfunktion bei älteren Menschen untersuchen und beurteilen möchte.

Bei der Anwendung verschiedener Messmethodiken, wie zum Beispiel der diffusen optischen Tomographie (= DOT), gibt es bereits Erkenntnisse darüber, dass normale Gehirnstrukturen und -funktionen eng mit arterieller Gesundheit korrelieren und eine neuronale Aktivierung in entsprechenden Kortexarealen einen erhöhten Blutfluss bewirken (vgl. Gratton et al. 2017).

1.3 Der Motorkortex

Der motorische Kortex ist Bestandteil des Frontallappens des menschlichen Gehirns (vgl. Thier 2006). Zu ihm gehören zum einen der primär motorische Kortex (Gyrus praecentralis) und zum anderen der prämotorische Kortex.

Lokalisiert ist der primär motorische Kortex vor dem Sulcus centralis, von wo aus motorische Projektionsbahnen abgehen (vgl. Schünke et al. 2012). Der Gyrus praecentralis hat einen deutlichen Anteil daran, willentlich ausgeführte Bewegungen zu steuern (vgl. Schmidt 1999). Verschiedene Körperteile bean-

spruchen unterschiedlich große Kortexareale, so ist zum Beispiel die Innervationsdichte der Handmuskulatur größer als die des Rumpfes, daher nimmt dieses Areal einen weitaus größeren Teil des Gyrus praecentralis ein als der Rumpf (vgl. Schünke et al. 2012).

Der Verschaltungsweg der Reizbahnen beginnt im Gyrus praecentralis, hier liegt das erste Neuron. Über die sog. pyramidalen Fasern führt die Strecke bis zum Rückenmark, wo die zweite Verschaltung im zweiten Neuron, dem α -Motorneuron, stattfindet. Innerhalb dieses Wegs finden jedoch noch die sog. „Pyramidenkreuzungen“ statt. Führt eine Person Bewegungen zum Beispiel mit der rechten Hand aus, so ist die kontralaterale (linke) Hemisphäre des motorischen Kortex aktiv und umgekehrt.

Insgesamt ist das motorische System in seiner Gesamtheit sehr komplex. Um eine zielgerichtete Bewegung korrekt ausführen zu können, sind neben den bereits erläuterten Strukturen vor allem auch der präfrontale Assoziationskortex zur Planung der Bewegungsausführung beteiligt (vgl. Schünke et al. 2012).

1.3.1 Neurovaskuläre Veränderungen im Alter und Geschlechtseffekte im Motorkortex

Ähnlich wie in Kapitel 1.2 beschrieben, macht auch die Studie von D'Esposito et al. (1999) deutlich, dass die arterielle Gesundheit von Gehirnstrukturen eine Voraussetzung für eine physiologische neuronale Aktivierung ist und umgekehrt. Hier wurde das sogenannte BOLD-Signal (engl.: blood oxygen level dependent signal) in einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei jüngeren und älteren Probanden im sensomotorischen Kortex ermittelt und verglichen. Das BOLD-Signal ist eine Messgröße bei der fMRT, die in Abhängigkeit der Menge an deoxygenierten Hämoglobin im gemessenen Gehirnareal steht. Jedoch kann das BOLD-Signal nicht in direkte Beziehung mit neuronal aktiven Arealen gebracht werden. Vielmehr ist es ein Wert, der die Veränderung der Blutflussrate (CBF) in Gehirngefäßen ermittelt (vgl. Gazzaley et al. in Cabeza et al. 2017). Im zweiten Schritt lässt ein erhöhtes BOLD-Signal im fMRT auf eine erhöhte oder erniedrigte neuronale Aktivierung schließen. Bei eben genannter Studie von D'Esposito et al. (1999) wurde innerhalb beider Al-

tersgruppen eine annähernd gleiche neuronale Aktivität vorausgesetzt (vgl. Cunnington 1997). Jene Unterschiede bezüglich der BOLD-Signale, die zwischen Jungen und Alten ermittelt wurden, wurden auf die Gefäßveränderungen im Motorkortex bei normal alternden Personen zurückgeführt (vgl. Gazzaley et al. in Cabeza et al. 2017).

Dafür ist es interessant zu wissen, dass Hypothesen existieren, die besagen, dass es während des physiologischen Alterungsprozesses des Gehirns kaum einen neuronalen Rückgang im motorischen Kortex (Gyrus praecentralis) gibt (vgl. Haug 1989). Innerhalb verschiedener EEG-Studien, die ihre Auswertungen über Bereitschaftspotenzialmuster erwirkten, kam man auf kontroverse Ergebnisse, was die altersbedingte Veränderung von elektrischen Aktivierungsbereichen im motorischen Kortex betrifft. Manche Auswertungen zeigten eine verbesserte Aktivierung (vgl. Derambure et al. 1993), andere eine schlechtere (vgl. Barrett et al. 1986) und weitere ermittelten gleichbleibende Erregungen (vgl. Singh et al. 1990) im Motorkortex älterer Patienten verglichen mit jüngeren.

Im Jahr 2000 legte eine Untersuchung, die sich ebenso mit der Veränderung der elektrischen Signale des Motorkortex im Alter beschäftigte deutlich dar, dass ältere Probanden eine weitaus verstärkte und regional ausgedehntere In-kraftsetzung neuronaler Strukturen aufbringen mussten, um bei motorischen Aufgaben gleiche Leistungen wie die jüngeren aufbringen zu können, was als Kompensation bezeichnet wird (vgl. Sailer et al. 2000). Sailer et al. (2000) bewerteten die EEG-Messungen innerhalb folgender vier Frequenzbereiche: Niedrig-Alpha („low-Alpha“) -Frequenzband (10 bis 11 Hz), hoch-Alpha („high-Alpha“) -Frequenzband (12 bis 13 Hz), niedrig-Beta („low-Beta“) -Frequenzband (16 bis 17 Hz) und hoch-Beta („high-Beta“) -Frequenzband (22 bis 23 Hz).

Die Autoren kamen in dieser Arbeit zu dem Ergebnis, dass bei älteren Personen sowohl im hoch- als auch im niedrig-Alpha-Frequenzband eine bilaterale neuronale Aktivierung motorischer Kortexareale vorliegt. Im hoch-Beta-Frequenzbereich rekrutierten sie außerdem nicht Motorareale wie den mesialen frontozentralen Kortex (vgl. Sailer et al. 2000). Anhand dieser Ergebnisse wurde geschlussfolgert, dass die neuronale Aktivierung des alternden Gehirns während motorischer Aufgaben vor allem einer topographischen Veränderung un-

terliegt – im Sinne einer Mehraktivierung (vgl. Sailer et al. 2000). Vergleicht man Motorkortices von jungen Personen mit denen älterer, so findet im Alter ein Wandel von der asymmetrischen- hin zur beidseitigen Hemisphärenaktivierung statt (vgl. Vallesi et al. 2010). Das Gehirn kompensiert somit altersbedingte Defizite.

Es liegen im normalen Alterungsprozess des Motorkortex also einerseits nur ein geringer Rückgang neuronaler Strukturen und andererseits eine elektrophysiologische Mehraktivierung neuronaler Gehirnteile bei der Bewältigung von Motoraufgaben vor.

Trotz dieser Erkenntnisse fanden Taoka et al. (1998) und Hesselmann et al. (2001) in ihren Studien eine mit dem Altern in Verbindung zu bringende Verschlechterung des BOLD-Signals im Gyrus praecentralis vor. Beide führten dies auf die altersbedingten arteriellen Veränderungen und somit die schlechtere Blutversorgung im Gehirn zurück.

Betrachtet man eine Studie, die sich mit Geschlechtsunterschieden in der Hämodynamik unterschiedlicher Kortexareale (bei gesunden, jungen Probanden) befasste, wird deutlich, dass es diesbezüglich keine kennzeichnenden Unterschiede zwischen Frauen, die sich in einer Menstruationszyklusphase mit niedrigem Östrogenspiegel befinden, und Männern gibt (vgl. Dietrich et al. 2001). War das weibliche Geschlecht hingegen in einer Phase, in der der Östrogenspiegel hoch ist, zeigte sich, dass Gehirnareale, die bei kognitiven Leistungen beansprucht werden, stärker durchblutet wurden als die der Männer. Der Motorkortex hingegen wies in dieser Zyklusphase kaum auffällige Veränderungen in der Hämodynamik, wie zum Beispiel einer verbesserten Durchblutung und einem erhöhtem Blutvolumen auf (vgl. Dietrich et al. 2001). Dadurch liegt die Annahme nahe, dass die in Kapitel 1.1 beschriebene vasodilatatorische Wirkung des Geschlechtshormons Östrogen bereits für Frauen vor Ihrer Menopause im Bezug auf die hämodynamischen Leistungen des motorischen Kortex kaum eine Rolle spielt – folglich für ältere Frauen ab 60 Jahren vermutlich ebenso nicht.

Der Autor erklärt diese Ungleichheit innerhalb von Kortexarealen anhand der unterschiedlichen Konzentration von endothelialen und neuronalen Östrogenre-

zeptoren, divergierenden Synapsenzahlen und anatomisch bedingten Differenzen in der Anzahl und Dichte von Gefäßen (Dietrich et al. 2001).

1.4 Der präfrontale Kortex

Auch der präfrontale Kortex gehört wie der Motorkortex zum Frontallappen des menschlichen Gehirns (vgl. Thier 2006). Der Frontallappen beginnt an der Zentralfurche (Sulcus centralis) und erstreckt sich bis zum vordersten Teil des Kortex. In diesem Bereich befindet sich der präfrontale Kortex (PFC), der auch Teil des „Assoziationskortex“ ist (vgl. Fuster 2002).

Der PFC lässt sich grob in den dorsolateralen Präfrontalkortex und den orbitofrontalen Kortex unterteilen, wobei der dorsolaterale Teil des präfrontalen Kortex vor allem für eine gerichtete Aufmerksamkeit, die Unterdrückung von Störfaktoren, die Organisation komplexer Handlungen, die Planung zeitlicher Abläufe und die Überwachung der Funktion des Arbeitsgedächtnisses zuständig ist. Emotionale sowie motivationsabhängige Handlungen und Entscheidungen werden vor allem durch den orbitofrontalen Teil des präfrontalen Kortex gesteuert (vgl. Förstl 2005). Im Gesamten ist der präfrontale Kortex ausschlaggebend für die sogenannten Exekutivfunktionen des menschlichen Gehirns (vgl. Kopp et al. 2008).

Schädigungen des PFC können schwerwiegende Beeinträchtigungen oder gar Ausfälle der Fähigkeit des „Planens, des Problemlösens, der Initiierung und der Inhibition von Handlungen sowie der Handlungskontrolle“ (Kopp et al. 2008) eines Individuums mit sich ziehen. Ferner besteht die Möglichkeit des Auftretens schwerer Persönlichkeitsveränderungen (vgl. Goebel 2008).

1.4.1 Neurovaskuläre Veränderungen im Alter und Geschlechtseffekte im präfrontalen Kortex

Im Gegensatz zum Motorkortex konnten im präfrontalen Kortex schon vor einigen Jahren Zusammenhänge zwischen dem fortschreitenden Alter und dem Rückgang der Neuronen- (vgl. Creasey und Rapoport 1985), Dendriten- (vgl. Jacobs et al. 1993) und Synapsenanzahl (vgl. Huttenlocher 1979) beschrieben

werden. Bei neuropsychologischen Tests kam man ebenfalls auf das Ergebnis, dass bei älteren Patienten mit kognitiver Einschränkung oft Veränderungen im präfrontalen Kortex vorliegen (vgl. McDowd und Oseas-kreger 1991).

Auch innerhalb elektrophysiologischer Testungen zeigte Chao (1997), dass bei älteren Probanden eine deutliche Schwäche der hemmenden Funktionen des präfrontalen Kortex vorliegt, da sie bei den auszuführenden Aufgaben leicht abzulenken waren und sich deutlich schwerer taten, einer Angelegenheit die ungeteilte Aufmerksamkeit entgegenzubringen.

Eine weitere beachtliche Erkenntnis über den präfrontalen Kortex im vorangeschrittenen Alter ist dessen bilaterale Aktivierung während der Lösung kognitiver Aufgaben. Bei jüngeren Personen hingegen liegt normalerweise eine unilaterale Aktivierung vor (vgl. Cabeza 2002). Dieser verstärkte Einsatz des präfrontalen Kortex bei Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses, des Wahrnehmungs- und Erinnerungsvermögens, der Aufmerksamkeit und der Exekutivfunktionen (vgl. Spreng et al. 2010) wird mit dem eben genannten Abbau neuronaler Strukturen im Alter in Beziehung gebracht. Auf diese Weise wird versucht, den neuronalen Rückgang im Gehirn auszugleichen (vgl. Cabeza 2002). Veränderungen im Sinne des Rückgangs der Gehirnzellenanzahl, der Atrophie der Gehirnmasse und molekularer Umwandlungen entstehen bereits lange (bis zu 7 Jahre), bevor sich klinisch kognitive Einschränkungen beobachten lassen (vgl. Carrillo et al. 2013).

Durch Kompensationsmechanismen kann also ein bereits länger bestehender neuronaler Rückgang eine gewisse Zeit lang ausgeglichen werden, bis sich klinische Pathologien bemerkbar machen. Mit dieser Thematik haben sich auch Castro-Chavira et al. (2016) in einer MRT-EEG-Studie näher beschäftigt und zwar unter anderem mit strukturellen Veränderungen im präfrontalen Kortex bei klinisch asymptomatischen, älteren Probanden. Bei der Datenauswertung des EEGs waren folgende Frequenzbänder relevant (vgl. Castro-Chavira et al. 2016): Das Delta-Frequenzband (1.5 bis 3.5 Hz), das Theta-Frequenzband (4 bis 7.5 Hz), das Alpha-Frequenzband (8 bis 12.5 Hz) sowie das Beta-Frequenzband (13 bis 19 Hz).

Vermeij et al. (2014) zeigte während einer Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) Studie auf, dass bei älteren Probanden insgesamt ein zunehmender Wert an oxygeniertem Hämoglobin im Bereich des präfrontalen Kortex zu messen sei, sobald eine komplexe Gedächtnisaufgabe gestellt werde. Weiterhin konnte mittels einer fMRT Untersuchung (vgl. Rieck et al. 2017) gezeigt werden, dass zunehmendes Alter eng mit einer schlechter werdenden Anpassung des BOLD-Signals, unter anderem im ventromedialen, präfrontalen Kortex, korreliert (vgl. Rieck et al. 2017).

Es lässt sich also annehmen, dass schlechter werdende kognitive Leistungen im Alter, die den Aufgaben des präfrontalen Kortex zuzuordnen sind, ihre Ursache sowohl im Rückgang neuronaler als auch vaskulärer Strukturen haben können.

Zudem wurde im Bereich des präfrontalen Kortex bereits erforscht, ob dieser durch die Konzentration des weiblichen Sexualhormons Östrogen in seiner Funktion beeinflusst wird. Studien zeigen, dass Frauen, die nach der Menopause kein Östrogen substituiert bekommen, stärker von exekutiven Fehlfunktionen und Verschlechterungen in den Leistungen des präfrontalen Kortex betroffen sind (vgl. Keenan et al. 2001; Duff und Hampson 2000). Des Weiteren gibt es bereits fMRT-Studien, die sich mit den Geschlechtseffekten auf das Arbeitsgedächtnis während n-back-Aufgaben beschäftigt haben (vgl. Haut und Barch 2006; Schmidt et al. 2009; Speck et al. 2000). Diese Studien ermittelten kontroverse, nicht eindeutige Ergebnisse bezüglich der Frage, ob es Geschlechtsunterschiede im BOLD-Signal gibt.

Eine andere fMRT-Studie aus dem Jahr 2007 erzielte bezüglich der unterschiedlichen Aktivierung der Gehirnhemisphären eindeutigere Resultate. Man zeigte hier auf, dass bei jungen Frauen vor allem die kognitive Leistung des linken präfrontalen Kortex von zyklusabhängigen Veränderungen des Östrogenspiegels beeinflusst wird (vgl. Schöning et al. 2007).

Innerhalb einer funktionellen Nahinfrarotspektroskopie-Studie (fNIRS-Studie) aus dem Jahr 2010 konnten jene Annahmen bezüglich der hämodynamischen Aktivierung der Hemisphären bestärkt werden. Junge Frauen zeigten während einer n-back-Aufgabe einen signifikant erhöhten Anstieg der Konzentration an

oxygeniertem Hämoglobin innerhalb des linken präfrontalen Kortex (vgl. Li et al. 2010). Junge Männer hingegen zeigten einen bilateralen Anstieg von oxygeniertem Hämoglobin im präfrontalen Kortex und mussten, um vergleichbare Leistungen auf Verhaltensebene zu zeigen, eine höhere hämodynamische Aktivierung erbringen (vgl. Li et al. 2010).

Die hämodynamische Leistung des weiblichen präfrontalen Kortex unterliegt also stark dem Vorhandensein von Östrogen, egal ob es sich um zyklusabhängige oder altersbedingte Veränderungen der Östrogenkonzentration handelt. Insbesondere für die linke Hemisphäre zeigen die Befunde signifikante Geschlechtseffekte.

1.5 Regionale Unterschiede neurovaskulärer Veränderungen

Bemerkenswert ist ferner die Feststellung durch Buckner et al. (2000), dass es innerhalb von Gehirnregionen eines Individuums Unterschiede bei neurovaskulären Veränderungen im Alter gibt. In dieser Studie wurden der visuelle- und der Motorkortex gleichzeitig betrachtet und auf Veränderungen des BOLD-Signals vergleichend bewertet. Es wurde insgesamt keine Veränderung der BOLD-Signal-Amplitude im Gyrus praecentralis, jedoch eine Verschlechterung des BOLD-Signals im visuellen Kortex beobachtet. Neben der Begründung, dass es regionale Unterschiede in neurovaskulären Veränderungsprozessen des alternen Gehirns gibt, erläutern die Autoren diese Differenzen so, dass der visuelle, im Gegensatz zum motorischen Kortex, im Alter zunehmend einem neuronalen Abbau unterliegt (vgl. Buckner et al. 2000), welcher Einfluss auf die Ermittlungen der BOLD-Signal-Werte hatte.

1.6 Elektroenzephalogramm (EEG)

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist eine Messmethodik, die sich für die Ermittlung elektrischer Gehirnströme eignet. Genauer werden mit Hilfe von Elektroden, die in einer einheitlichen, reproduzierbaren Anordnung am Kopf angebracht werden, Spannungsschwankungen auf der Kopfhaut gemessen. Diese Schwankungen entstehen durch elektrische Potenzialveränderungen synchron

erregter Gehirnzellen und deren Synapsen. Durch die Verstärkung der messbaren Signale kann ein Makropotenzial ermittelt werden. Potenzienschwankungen können bei einer Frequenz zwischen 0 bis 80 Hz gemessen werden und liegen zwischen 5 bis 150 μV (vgl. Hartje et al. 2002). Mit Hilfe des EEGs kann eine genaue zeitliche Auflösung der elektrischen Aktivität von Hirnarealen ermittelt werden. Eine räumliche Analyse der Potenziale lässt sich hingegen nicht genau messen. Auch für diese Arbeit fand das EEG Anwendung, um die elektrische Aktivierung des motorischen und präfrontalen Kortex zu ermitteln.

1.7 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Auch die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) kam in dieser Studie, gleichzeitig mit dem EEG zum Einsatz. Da die NIRS eine bessere räumliche Auflösung als das zeitlich sehr gut aufgelöste EEG hat, ergänzen sich beide Methoden gut in simultanen Messungen.

Für die Ermittlung von NIRS-Daten werden Optoden auf bestimmte, reproduzierbare Messpunkte am Kopf befestigt. Dabei gibt es Optoden, die das nahinfrarote Licht aussenden (Emitter) und Optoden, die dieses wieder aufnehmen (Detektoren). Das nahinfrarote Licht, welches im Bereich von ca. 700 bis 1000 nm Wellenlänge liegt, durchdringt dabei die Kopfhaut, subkutanes Fett, den Schädelknochen usw. bis es an äußere Kortexstrukturen gelangt und dort absorbiert, sowie teilweise auch im Gewebe zerstreut wird (vgl. Ferrari et al. 2004). Der Detektor ist ca. 40-50mm vom Emitter entfernt und nimmt das nicht durch Gewebe absorbierte Licht wieder auf (vgl. Fallgatter et al. 2004) (siehe Abb. 1). Hier wird dann der Grad der Lichtabsorption in dem gemessenen Gehirnareal berechnet. Der Grad der Absorption wird unter anderem dadurch bestimmt, ob sich in dem betroffenen Kortexareal die Chromophoren oxygeniertes (O_2HB) oder deoxygeniertes (HHB) Hämoglobin befinden. Das Vorhandensein und die Konzentration von oxygenierten oder deoxygenierten Hämoglobin in den Gefäßen wird wiederum von der Aktivität des Gehirnareals bestimmt, weshalb man mittels der NIRS-Messung Rückschlüsse auf die räumliche Aktivierung von bestimmten Gehirnteilen ziehen kann.

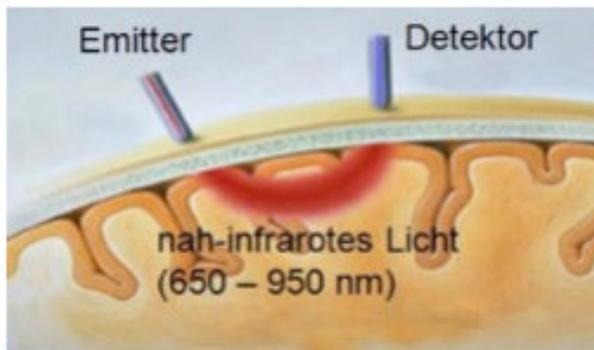


Abb. 1: Vorgang der Nahinfrarotspektroskopie:

Die Emitter-Optode sendet das nahinfrarote Licht ab, die ca. 40-50mm entfernte Detektor-Optode nimmt das Licht, das nicht absorbiert wurde wieder auf (vgl. Fallgatter et al. 2004).

Wird ein Kortexareal während der Lösung von kognitiven Aufgaben beansprucht und steigt somit die neuronale Aktivierung, so sinkt hier zunächst einmal die Sauerstoffsättigung, da O₂ verbraucht wird, die Konzentration von deoxygeniertem Hämoglobin hingegen steigt. Mit Hilfe von Rückkopplungsmechanismen stellt der Organismus, mit gewisser zeitlicher Latenz, in der aktiven Gehirnregion mehr Sauerstoff bereit (siehe Abb. 2). Diese Überkompensation stellt die adäquate Sauerstoffversorgung des aktiven Hirnteils sicher (vgl. Fallgatter et al. 2004).

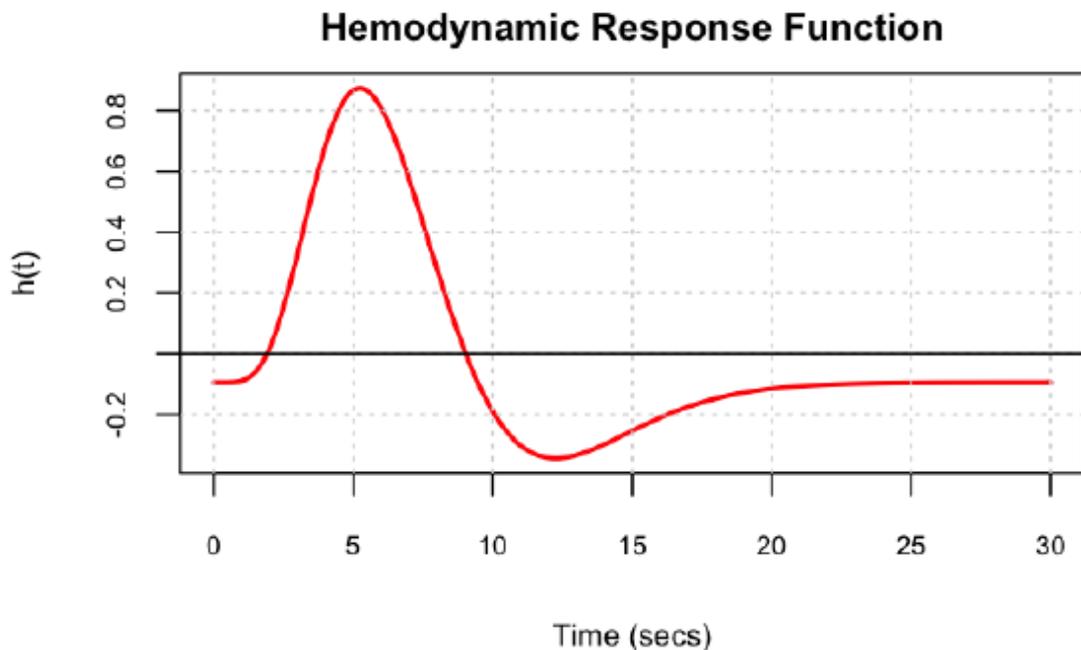


Abb. 2: Hämodynamische Antwortfunktion (vgl. Stocco 2014)

Mit zeitlicher Latenz stellt der Organismus in der aktiven Gehirnregion mehr Sauerstoff bereit. ($h(t)$ entspricht der hämodynamischen Signalstärke).

Beleuchtet man vorangegangene Messergebnisse, die mit Hilfe der NIR-Spektroskopie bezüglich des präfrontalen und motorischen Kortex gefunden wurden, so zeigt sich, dass während der Beanspruchung des präfrontalen Kortex bei den meisten gesunden Probanden ein lokaler Anstieg des O₂HB stattfindet, während das H₂HB abfällt (vgl. Hoshi und Tamura 1993; Villringer et al. 1993). Im motorischen Kortex gesunder, rechtshändiger Probanden, ist der Anstieg von O₂HB im kontralateralen Gehirnareal bemerkenswert (vgl. Hirth et al. 1996; Kleinschmidt et al. 1996).

1.8 Fragestellung und Zielsetzung

Vorbefunde zeigen, dass sich das Altern in verschiedenen Gehirnarealen unterschiedlich auf die neurovaskuläre Kopplung auswirkt. Der daran beteiligte arterielle Blutfluss wird jedoch durch einige Erkrankungen, die im Alter signifikant ansteigen, maßgeblich beeinflusst. Dementsprechend ist zu erwarten, dass der

kognitive Rückgang im Alter durch den Abbau neuronaler und vaskulärer Strukturen bedingt ist. Wie in Kapitel 1.1 beschrieben, gibt es innerhalb dieser neurovaskulären Risikofaktoren und -Erkrankungen sowie der daraus resultierenden Beschaffenheit der Blutgefäße im Gehirn, nicht zu vernachlässigende Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Diese Geschlechtsunterschiede werden bei der Ermittlung von neurovaskulären Veränderungen im Alter in gegenwärtigen Studien aber kaum bzw. nur selten mit einbezogen. Jedoch liegt die Annahme von anwesenden Geschlechtsdifferenzen, aufgrund der bereits erörterten Aspekte in Kapitel 1.1, 1.3.1 und 1.4.1, auch bei neurovaskulären Wandlungen im Alter nahe.

Hypothese 1: Bezüglich der neurovaskulären Kopplung im Alter zeigen Frauen, aufgrund der zu erwartenden schlechteren Durchblutung, insgesamt negativere Ergebnisse als Männer. Der Zusammenhang zwischen Hämodynamik und elektrischer Aktivierung wird somit schlechter.

Aufgrund des in Kapitel 1.5 dargelegten Gesichtspunktes der regionsspezifischen neurovaskulären Veränderung im Alter, wurden im Rahmen dieser Studie unterschiedliche Gehirnbereiche untersucht. Wegen Erkenntnissen vorangegangener Studien, die besagen, dass der präfrontale Kortex während des physiologischen Alterungsprozesses einem neuronalen Abbau unterliegt (siehe Kapitel 1.4.1), der Motorkortex jedoch nicht (siehe Kapitel 1.3.1), wurden regionsspezifische Unterschiede in der neurovaskulären Kopplung untersucht.

Hypothese 2: Der motorische Kortex unterliegt während des Alterungsprozesses sowohl bei Männern als auch bei Frauen einer geringeren pathologischen Veränderung der neurovaskulären Kopplung als der präfrontale Kortex.

Hypothese 3: Bei der Lösung der n-back-Aufgabe wird die neuronale und hämodynamische Aktivität des präfrontalen Kortex verursacht, dabei wird bei 2-back eine höhere neurovaskuläre Aktivierung erwartet als bei 1-back.

Hypothese 4: Während der Finger-Tapping-Aufgabe wird vor allem eine elektrische oder hämodynamische Aktivierung des rechten oder linken Motorkortex erfolgen, wobei eine kontralaterale Hemisphärenaktivierung zu erwarten ist.

Innerhalb dieser Arbeit wurden die Daten aus simultanen Messungen der neuronalen Aktivität und der hämodynamischen Antwort des präfrontalen- und motorischen Kortex erfasst. In vorangegangenen Studien wurden neuronale oder hämodynamische Veränderungen im Alter getrennt betrachtet. Auch Geschlechtsunterschiede in der Hämodynamik und Elektrophysiologie bei jungen Probanden wurden bereits recherchiert. Jedoch gibt es kaum bis keine Erkenntnisse, inwiefern das Geschlecht neuronale und hämodynamische, also neurovaskuläre Veränderungen der Gehirnfunktion, im Alter beeinflusst. Um neuronale Funktionen aufzeichnen zu können, bietet sich die Verwendung des EEGs an, für die hämodynamischen Aspekte kann die Nahinfrarotspektroskopie herangezogen werden. Um beide Faktoren gleichzeitig und im Bezug zueinander bewerten zu können, liegt eine simultane Verwendung beider Messmethodiken nahe.

Das Thema dieser Arbeit befasst sich mit Geschlechtseffekten auf die neurovaskuläre Kopplung bei Älteren während Aktivierung im präfrontalen und motorischen Kortex, während einer simultanen fNIRS-EEG-Untersuchung.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienübersicht

Die Messungen fanden im Zeitraum von Oktober 2014 bis November 2015 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Abteilung Psychophysiologie und Optische Bildgebung, statt.

In der Studie wurden männliche und weibliche Probanden/-innen ab 60 Jahren und aufwärts eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren psychische (z.B. Schizophrenie, bipolare Störung, Depression) oder neurologische Erkrankungen (z.B. Epilepsie, Parkinson), die bereits im Rahmen eines Telefonscreenings erfasst wurden. Ein weiteres Ausschlusskriterium war die regelmäßige Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten (ASS), sowie deren unmittelbare Einnahme vor der Messung. Zusätzlich wurde die Anzahl der neurovaskulären Risikofaktoren bereits vor Einladung zur Studie erfasst. Dabei wurden folgende Faktoren berücksichtigt: arterielle Hypertonie, Arteriosklerose, Diabetes mellitus (Typ 1 und 2), Übergewicht (BMI ≥ 30), Hypercholesterinämie sowie Tabakkonsum.

2.2 Fragebögen

Jede/-r Proband/-in musste vor Beginn der Messung mehrere Fragebögen ausfüllen. Dazu gehörten der BDI (Beck Depressions Inventar), GDS (geriatrische Depressionsskala), SMI (Schema Mode Inventory), PDSS (Parkinson's Disease Sleep Scale) sowie Fragen über das Schlafverhalten und wie oft und welche Art von Sport der Versuchsteilnehmer treibt.

Bevor die Teilnehmer/-innen die kombinierte NIRS-EEG-Messung absolvierten, nahmen sie ca. eine Stunde lang an einer neuropsychologischen Testung zur Untersuchung der Exekutivfunktionen und Gedächtnisleistung teil, die durch eine ausgebildete Psychologin durchgeführt wurde. Die Auswertung der neuropsychologischen Testung geht jedoch nicht in die Auswertung der vorliegenden Arbeit mit ein.

2.3 Versuchsteilnehmer/-innen

Der Großteil der Teilnehmer/-innen wurde über den bereits vorhandenen Probandenpool der vorangegangenen TREND-Studie rekrutiert (TREND= „Tübingen evaluation of Risk factors for Early detection of NeuroDegeneration“). Der restliche Teil über Flyer und Rekrutierungsrundmails innerhalb der Universität Tübingen sowie über Mund-zu-Mund Werbung unter den Probanden.

Insgesamt haben an der vorliegenden-Studie 71 Personen teilgenommen, alle im Alter von 60 Jahren und älter. Nach Auswertung der EEG- und NIRS-Daten der tapping-Aufgabe mussten, aufgrund technischer Probleme und hoher Artefaktbelastung, neunzehn Probandendatensätze aus dem Ergebnisteil ausgeschlossen werden. Damit konnten für das tapping-Paradigma letztlich 33 Datensätze weiblicher und 19 Datensätze männlicher Probanden/-innen ausgewertet und mit in die Ergebnisse einbezogen werden (gesamt 52 Datensätze).

Ähnliche Probleme zeigten sich bei der Auswertung der Daten der n-back-Aufgabe. Ebenfalls aufgrund von Artefakten und technischen Problemen während der Datenerhebung mussten hier zwölf Probandendatensätze ausgeschlossen werden. Insgesamt konnten für die Auswertung der n-back-Aufgabe 38 weibliche Datensätze und 21 männliche Datensätze verwendet werden (gesamt 59 Datensätze).

Bei der Rekrutierung der Versuchsteilnehmer/-innen wurde darauf geachtet, dass innerhalb der einzelnen Risikogruppen stets die Anzahl an männlichen und weiblichen Probanden/-innen nahezu gleich war.

Das durchschnittliche Alter der weiblichen Versuchsteilnehmerinnen betrug 67,4 Jahre (SD= 6.8), das der männlichen 68,4 Jahre (SD= 6.2). Es unterschied sich nicht signifikant ($t= 0.49$, $p= 0.590$).

2.4 Durchführung der simultanen NIRS-EEG-Messung

2.4.1 Versuchsaufbau

Die Probanden/-innen wurden alle einzeln terminiert. Nachdem der/die Proband/-in die neuropsychologische Testung absolviert hat, wurde der zweite Teil der Datenerhebung begonnen, nämlich die kombinierte NIRS-EEG-Messung.

Dafür nahm der/die Proband/-in auf einem bequemen Stuhl, vor einem Präsentationsrechner, Platz. Im gleichen Raum befanden sich auch das NIRS-Gerät (Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan) und der EEG-Rechner.

Um die Kombinationsdaten erheben zu können, wurde eine sog. Kombinationshaube (Easycap GmbH, München, Deutschland) verwendet, die je nach Kopfumfang des/der Probanden/-in ausgewählt wurde. Der entscheidende Vorteil dieser Kombihaube besteht darin, dass sowohl die EEG-Elektroden als auch die NIRS-Optoden gleichzeitig an dem Kopf des/der Versuchsteilnehmers/-in angebracht werden können. Die 21 Elektroden wurden alle, bereits vor der Anbringung der Haube auf dem Kopf des/der Proband/-in, auf die Haube gesteckt. Die Haube wurde anhand von Cz und Fpz, die Elektrodenpositionen anhand des 10-20 Systems (vgl. Jasper, 1958) ausgerichtet (siehe Abb. 3).

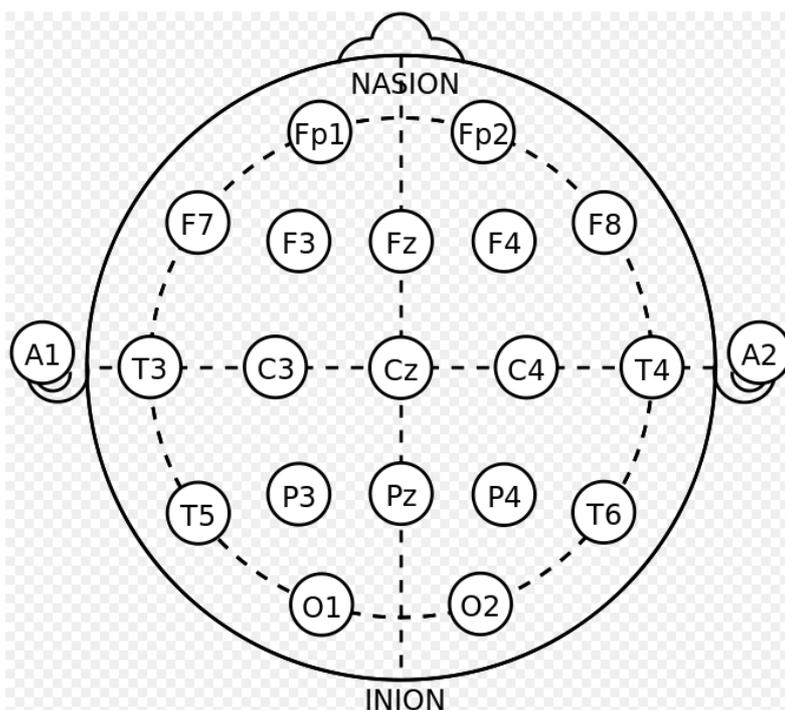


Abb. 3: Elektrodenpositionen.

Anordnung der Elektroden nach dem 10-20 System

(Bildquelle: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:21_electrodes_of_International_10-20_system_for_EEG.svg (abgerufen am 05.06.2018))

Die EEG-Elektroden wurden so angebracht, dass der Widerstand aller Elektroden $< 5k\Omega$ war. Um horizontale Augenartefakte korrigieren zu können, wurden zusätzlich zwei Elektroden links und rechts neben den Augen angebracht, für die Berichtigung vertikaler Augenartefakte eine Elektrode unterhalb des rechten Auges.

Mithilfe eines 64-Kanal DC-Verstärker und der „Vision Recorder“-Software (Brain Products, München, Deutschland) wurden die EEG-Daten aufgezeichnet. Nachdem die Vorbereitungsschritte für das EEG-Signal durchgeführt wurden, konnten die Optoden des NIRS-Geräts auf die Kombihaube gesteckt werden.

Die Anordnung der Optoden gestaltete sich wie folgt: pro Gehirnhälfte wurde ein 22-Kanalsystem angeordnet, innerhalb dessen sich acht Optoden, die das nahinfrarote Licht aussenden (Emitter) und sieben Optoden, die dieses aufnehmen (Detektoren), befanden. Die Distanz zwischen den Emitter- und Detektor-Optoden betrug je 30mm. Insgesamt wurden die Optoden auf dem fronto-temporo-parietalen Bereich der beiden Hemisphären angebracht (siehe Abb. 4).



Abb. 4: Kombihaube mit aufgesteckten Optoden und Elektroden.

Zu sehen ist die Kombinationshaube mit den integrierten Optoden (rot und blau mit schwarzen Kabeln) und den Elektroden (weiß mit bunten Kabeln).

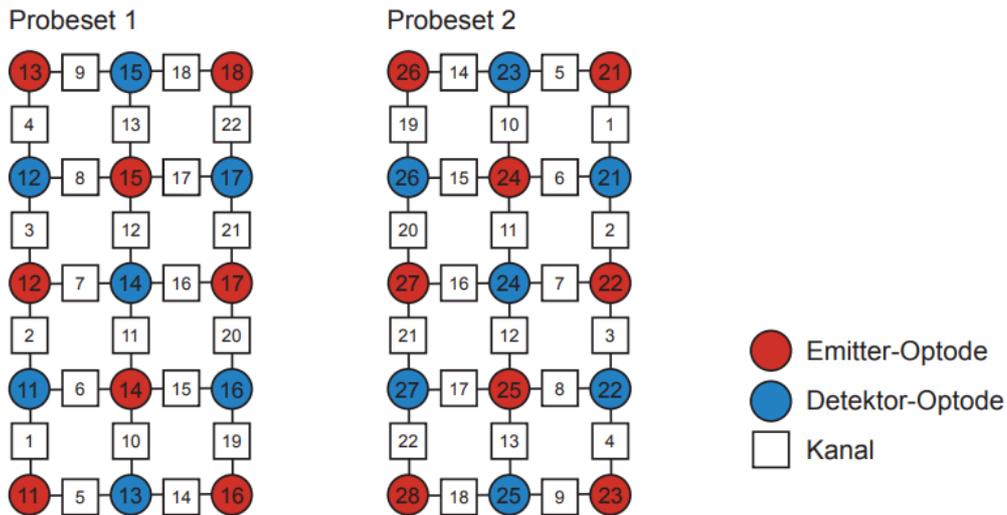


Abb. 5: Optodenaufbau im Probeset 1 (linke Hemisphäre) und Probeset 2 (rechte Hemisphäre).

Insgesamt 30 Optoden zeichnen die Signale von 44 Kanälen auf, die die hämodynamische Aktivität in den darunter liegenden kortikalen Arealen abbilden (vgl. Soennichsen 2017). Die Kanäle lagen über unseren beiden Regions-of-Interest, dem **dorsolateralen PFC** (Kanäle links: **16 17 18 21 22**, rechts: **15 16 19 20**) und den **Motorkortex** (Kanäle links: **2 7 11 15 20**, rechts: **7 12 21**)

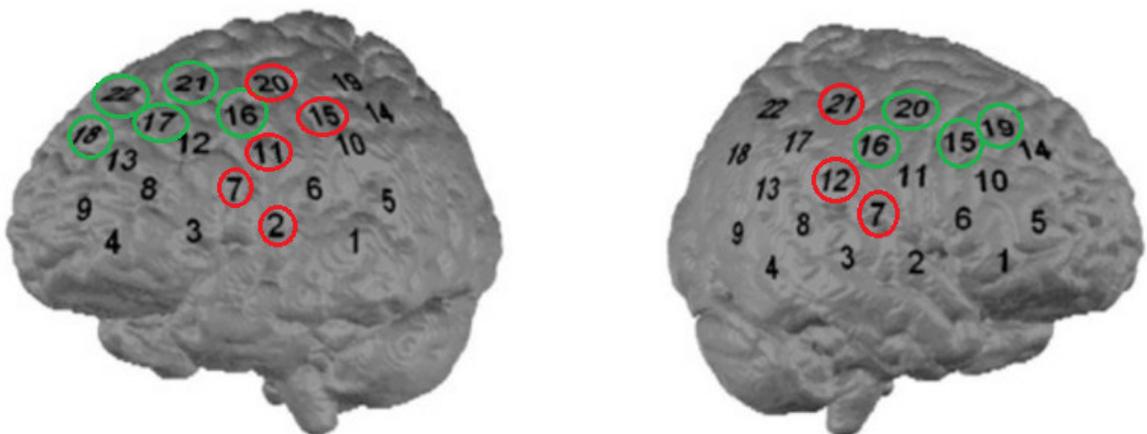


Abb. 6: Projektion der Kanäle auf die Gehirnregionen.

links: linke Hemisphäre, rechts: rechte Hemisphäre (vgl. Soennichsen 2017)

Kanäle in den ROIs grün (**dorsolateraler PFC**) und rot (**Motorkortex**) eingekreist.

Für die NIRS-Optoden wurde ein Signal-Check durchgeführt um sicher zu stellen, dass das Licht die Kopfhaut passiert. Die Probanden/-innen wurden instruiert, sich während der Untersuchung zu entspannen, um Muskelartefakte zu minimieren. Die Messung erfolgte in einem abgedunkelten Raum, um Lichtinterferenzen zu vermeiden, wobei die Lösung der Aufgaben über dem beleuchteten Präsentationsrechner erfolgte.

2.4.2 Aufgaben/ Paradigmen

Zu Beginn des Experiments erfolgte eine 5-minütige Resting-State-Messung. Im Anschluss erfolgten drei weitere Paradigmen (Finger-tapping, Stroop, n-back), die nacheinander in randomisierter Reihenfolge gestellt wurden. Vor jeder Aufgabe wurde eine 15 Sekunden lange Baseline-Messung durchgeführt, währenddessen der/die Proband/-in weder schlucken noch sprechen durfte. Danach ging es nahtlos über zu den jeweiligen Aufgaben, die im Weiteren näher erläutert werden.

Resting-State-Messung: Während dieser Ruhemessung sollte der/die Versuchsteilnehmer/-in sieben Minuten lang die Augen geschlossen halten, sich entspannen und die Gedanken schweifen lassen. Zusätzlich erfolgte der Hinweis, dabei nicht einzuschlafen. Die Ruhemessung dient der allgemeinen Beurteilung der Hirnaktivierung während kognitiver Entspannung.

Finger-tapping-Aufgabe: Auf dem Präsentationsbildschirm wurde in einem gleichmäßigen Takt ein leuchtendes Quadrat eingeblendet. Der/die Proband/-in sollte im gleichen Takt mit dem Zeigefinger auf den Tisch tippen. Es erfolgte ein Übungsdurchgang, um sicher zu stellen, dass der/die Proband/-in die Aufgabe verstanden hatte. Die Aufgabe wurde in 30-Sekunden Blöcken abwechselnd zwischen linker und rechter Hand dargeboten und jeweils durch 30-sekündige Ruhepausen unterbrochen. Kurz vor dem Beginn des jeweiligen Blocks wurde auf dem Präsentationsbildschirm angezeigt, welche Hand der/die Proband/-in zum Tippen verwenden sollte. Der erste Block begann immer mit der rechten Hand.

n-back-Aufgabe: Nach der Instruktion gab es eine Übungsphase, um sicherzustellen, dass der/die Proband/-in die Aufgabenstellung verstanden hat. Innerhalb dieses Paradigmas gab es zwei Bedingungen, 1-back und 2-back. Es wurden nacheinander Buchstaben von A bis Z eingeblendet. In der 2-back Bedingung sollte der/die Proband/-in so schnell wie möglich die Leertaste drücken, wenn der aktuell eingeblendete Buchstabe dem vorletzten Buchstaben entsprach. In der 1-back Bedingung sollten die Probanden/-innen die Leertaste drücken, wenn der aktuell eingeblendete Buchstabe dem letzten Buchstaben entsprach. Beide Bedingungen wurden in 20-Sekunden Blöcken abgewechselt, beginnend mit der 2-back Aufgabe. Für jede der beiden Bedingungen gab es drei Blöcke. Die Buchstaben wurden innerhalb eines Blocks alle 5 Sekunden präsentiert.

Stroop-Aufgabe: Innerhalb der Stroop-Aufgabe wurden auf dem Bildschirm, in randomisierter Reihenfolge, nacheinander die Wörter „grün“, „gelb“, „blau“ und „rot“ präsentiert. Die einzelnen Wörter waren in den Farben grün, gelb, blau oder rot geschrieben. Dabei gab es zwei Bedingungen: In der kongruenten Bedingung entsprach der Wortinhalt der Schriftfarbe. In der inkongruenten Bedingung gab es keine Übereinstimmung zwischen Wortinhalt und Schriftfarbe. Der/die Proband/-in sollte so schnell und so richtig wie möglich die Schriftfarbe (nicht den Wortinhalt) durch einen Tastendruck angeben. Dafür legte er/sie die Zeige- und Mittelfinger der linken und rechten Hand auf vier Tasten einer Tastatur, die jeweils einer der vier Farben entsprach. Während des Übungsdurchlaufs wurde die Farbkodierung der vier Tasten angezeigt, damit sich der/die Proband/-in diese einprägen konnte. Nach dem Übungsdurchgang wurde sichergestellt, dass der/die Proband/-in die Aufgabenstellung verstanden hatte. Während des Experiments wurde die Tastenbelegung nicht mehr eingeblendet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden nur die Ergebnisse für die Finger-tapping- und die n-back-Aufgabe betrachtet. Dementsprechend wird die Auswertung der beiden Paradigmen im weiteren Verlauf näher beschrieben.

2.5 Auswertung

2.5.1 EEG

Für die Auswertung der EEG-Daten wurde der „BrainVision Analyzer“ verwendet. Nach einem Bandpass-Filter (0,01-40 Hz) erfolgte eine Rereferenzierung an den Mittelwert der Elektroden. Die ursprüngliche Referenz wurde an der Elektrodenposition FCz weiter verwendet.

Zur weiteren Artefaktkorrektur physiologischer Signale (Augenartefakte, Kauartefakte) wurde eine ICA (Independent Component Analysis) angewandt. Für die Finger-tapping- und die n-back Aufgabe wurden die EEG-Daten in 20 Sekunden-Epochen segmentiert und eine 5-Sekunden Baseline-Korrektur durchgeführt. Im Anschluss erfolgte ein Downsampling der Daten auf 512 Hz.

Für die Finger-Tapping-Aufgabe wurde anschließend die Zeitreihe an C3-/C4-, für die n-back-Aufgabe die Zeitreihe an F3 in „MATLAB“ (Version R2017a) exportiert. C3/C4 entsprach dem motorischen Kortex, während F3 für die Auswertung des präfrontalen Kortex hinzugezogen wurde. Anschließend erfolgte eine Frequenzbandanalyse für die oben genannten Elektrodenpositionen.

Folgende Frequenzbänder gingen in die Analyse mit ein (vgl. Sailer et al. 2000 und Castro-Chavira et al. 2016):

- **Delta (1,5 - 3,5 Hz)** (vgl. Castro-Chavira et al. 2016)
- **Theta (4 - 7,5 Hz)** (vgl. Castro-Chavira et al. 2016)
- **low-Alpha (10 - 11 Hz)** (vgl. Sailer et al. 2000)
- **high-Alpha (12 - 13 Hz)** (vgl. Sailer et al. 2000)
- **low-Beta (16 - 17 Hz)** (vgl. Sailer et al. 2000)
- **high-Beta (22 – 23 Hz)** (vgl. Sailer et al. 2000)

Die Power in den jeweiligen Frequenzspektren wurde in Relation zum Baseline Segment berechnet.

2.5.2 NIRS

Die fNIRS Daten wurden mittels Matlab (Version R2017a) ausgewertet. Zunächst wurde ein Bandpassfilter (0,008 bis 0,5 Hz) verwendet. Anschließend

erfolgte eine Korrektur der Bewegungsartefakte mittels CBSI (correlation based signal improvement (vgl. Cui et al. 2010)). Für beide blockbasierten Paradigmen (tapping und n-back) wurden die Zeitreihen des cui-korrigierten, oxygenierten Hämoglobins jeder Bedingung in vier 20s Bins unterteilt.

2.5.3 Korrelation der NIRS- und EEG-Daten

Die Korrelation der NIRS- und EEG-Bins in den Zeitreihen dient dazu, Zusammenhänge zwischen neuronaler Aktivierung und vaskulärer Antwort zu veranschaulichen und zu ermitteln. Geschlechtseffekte auf dieses Korrelationsmaß wurde durch unabhängige T-Tests auf Signifikanz geprüft.

2.5.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der „SPSS“-Version 21 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Es wurde ein $\alpha = 0.05$ für die Signifikanztestung festgelegt. Um die Daten auf Normalverteilung zu prüfen, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test (vgl. Janssen und Laatz 2017) durchgeführt. Mithilfe des χ^2 -Tests, wurde ermittelt, ob sich die Geschlechtergruppen (Männer und Frauen) bezüglich der vaskulären Risikofaktoren untereinander signifikant unterscheiden. Um Mittelwertunterschiede der Gruppen und der Bedingung zu erfassen, wurden T-Tests angewandt. Die Daten wurden nach Greenhouse-Geisser korrigiert, bei Missachtung der Sphärizitätsannahme.

Die EEG- und NIRS- Daten wurden zunächst einzeln vorverarbeitet. Es erfolgte dann eine statistische Auswertung auf Ebene der einzelnen Messmethodiken sowie deren Korrelationskoeffizienten für die tapping- und n-back-Aufgabe. Diese Korrelationen wurden anschließend mittels T-Test auf Geschlechtereffekte für die ROIs (präfrontaler Kortex, Motorkortex) geprüft. Für die n-back Daten wurden zusätzlich die Verhaltensdaten analysiert. Hierbei wurden Fehlerquoten zwischen den Gruppen mittels T-Tests überprüft. Für die Finger-tapping-Aufgabe lagen keine Verhaltensdaten vor.

3 ERGEBNISSE

Alle Probanden/-innen wurden im Vorfeld nach der Anzahl ihrer Risikofaktoren in Gruppen eingeteilt. Für die vorliegende Arbeit wird diese Einteilung allerdings nicht weiter berücksichtigt, da der Fokus auf mögliche Effekte bezüglich des Geschlechts gelegt wird. Wichtig ist jedoch, dass kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der vaskulären Risikofaktoren zwischen den Geschlechtern vorliegt ($\chi^2= 1.3$; $p= 0.72$).

3.1 EEG

3.1.1 Ergebnisse bei Aktivierung des motorischen Kortex (tapping)

Die Daten der männlichen und weiblichen Probanden/-innen wurden jeweils auf Signifikanz innerhalb der Frequenzbänder Delta, Theta, low-Alpha, high-Alpha, low-Beta, high-Beta getestet.

Die Auswertung der EEG-Daten aller Probanden/-innen für die tapping-Aufgabe zeigt einen signifikanten Seiteneffekt (Hemisphäreneffekt) im low-Alpha-Frequenzband. Dabei stellt sich für die linke Hemisphäre ein größerer Mittelwert ($M= 8.327$; $SD= 5.877$) als für die rechte dar ($M= 0.019$; $SD= 0.008$). Der $F(1, 50)$ -Wert beträgt 98.482, der p -Wert ist $<0,001$, der Determinationskoeffizient η^2 beträgt 0.663. Dieses Ergebnis lässt sich daher als hoch signifikant einstufen.

Bei der Auswertung der Daten des **low-Beta-Frequenzbandes** zeigt sich ein $F(1, 50)$ -Wert von 13.013, p beträgt 0.001 bei einem η^2 von 0.21. Somit liegt ein signifikanter **Geschlechtseffekt** vor.

Das **low-Beta-Frequenzband** hat sowohl links als auch rechts bei **Frauen** einen signifikant höheren Anteil am Signal während der Lösung der tapping-Aufgabe (im Vergleich zu Männern). Der Mittelwert bei Frauen liegt bei 0.018 mit einer Standardabweichung von 0.005 ($n=33$), der Mittelwert bei Männern beträgt 0.014 bei einer Standardabweichung von 0.003 ($n=19$). (Gesamt: Mittelwert= 0.016, Standardabweichung= 0.005, $n=52$)

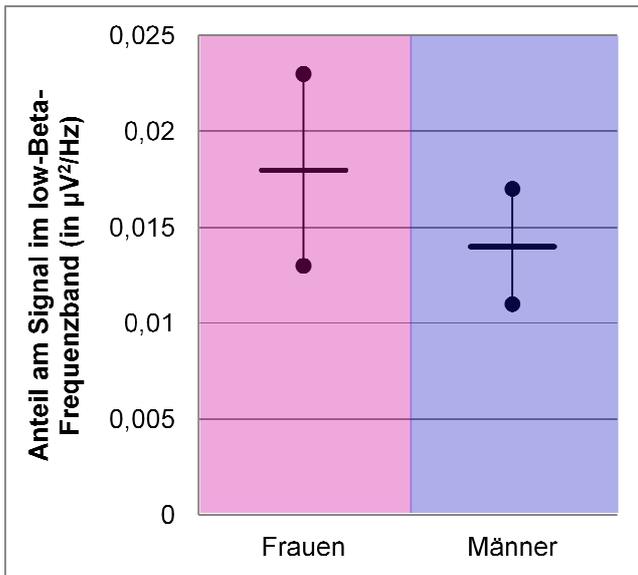


Abb. 7: Balkendiagramm, Standardabweichung als Fehlerbalken dargestellt, Frauen violett unterlegt, Männer blau unterlegt:

$M = 0.018, SD = 0.005 > M = 0.014, SD = 0.003$

Sowohl im Delta- als auch im Theta-Frequenzband ließen sich weder für die männlichen, noch für die weiblichen Datensätze signifikante Effekte ermitteln. Gleiches gilt für das high-Alpha- sowie das high-Beta-Frequenzband.

3.1.2 Ergebnisse bei Aktivierung des präfrontalen Kortex (n-back)

Die Auswertungen der EEG-Daten, die während der n-back-Aufgabe ermittelt wurden, ergeben keine signifikanten Geschlechtseffekte im high- und low-Alpha sowie im low-Beta-Frequenzband.

Für das Delta-Frequenzband gibt es einen Zeiteffekt, der jedoch knapp nicht signifikant wird. $F(1, 57)$ beträgt 2.945, p liegt bei 0.057, η^2 bei 0.049. Für die 1-back-Daten ergibt sich ein Mittelwert von 0.060 mit einer Standardabweichung von 0.017. Die ausgewerteten 2-back-Daten zeigen gerundet gleiche Ergebnisse bei einem Mittelwert von 0.060 und einer Standardabweichung von 0.017.

Im **Theta-Frequenzband** lässt sich ein signifikanter **Bedingungseffekt** – unabhängig vom Geschlecht – ermitteln. Bei folgenden Werten spielt also die Art der Aufgabe und nicht das Geschlecht eine Rolle für das ermittelte Ergebnis. $F(1, 57)$ beträgt 4.590 bei einem p -Wert von 0.036. Der Determinationskoeffizient η^2 liegt bei 0.075.

Das **Theta-Frequenzband** hat einen signifikant höheren Anteil am Signal während der **1-back-Aufgabe**. Nimmt man den Durchschnitt der Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Bedingungswiederholungen der 1- und 2-back-Aufgabe, so lässt sich der höhere Anteil der 1-back-Aufgabe am Signal übersichtlich darstellen.

Theta-Band Power

	Geschlecht	Ø Mittelwert	Ø Standardabweichung	H
1-back	Männer und Frauen	,077	,030	59
2-back	Männer und Frauen	,074	,027	59

Tab. 1: Theta-Frequenzband (in $\mu V^2/Hz$), deskriptive Daten.

Durchschnittswerte der einzelnen 1-back und 2-back Sequenzen, männliche und weibliche Werte zusammengefasst.

Für das **high-Beta-Frequenzband** zeigt sich eine signifikante Interaktion zwischen dem **Geschlecht** und der **Bedingung**. Der $F(1, 57)$ -Wert ergibt 6,357, p ist 0,015 und η^2 beträgt 0.1.

Bei **Frauen** hat das **high-Beta-Frequenzband** einen signifikant höheren Anteil am Signal während der **1-back-Aufgabe**: $t(37) = 2.452, p = 0.019$

Der Durchschnitt der Mittelwerte und Standardabweichungen der jeweils drei Bedingungswiederholungen der 1- und 2-back- Aufgabe zeigen übersichtlich, dass bei Frauen während der 1-back-Aufgabe das high-Beta-Frequenzband einen höheren Anteil am Signal hat.

High-Beta Band Power

	Geschlecht m/w	Mittelwert	Standardabweichung	H
1-back	Frau	.023	.005	38
	Mann	.019	.008	21
	Gesamtsumme	.022	.006	59
2-back	Frau	.022	.005	38
	Mann	.021	.006	21
	Gesamtsumme	.022	.005	59

Tab. 2: high-Beta-Frequenzband (in $\mu V^2/Hz$) , deskriptive Daten.

Durchschnittswerte der einzelnen 1-back und 2-back Sequenzen.

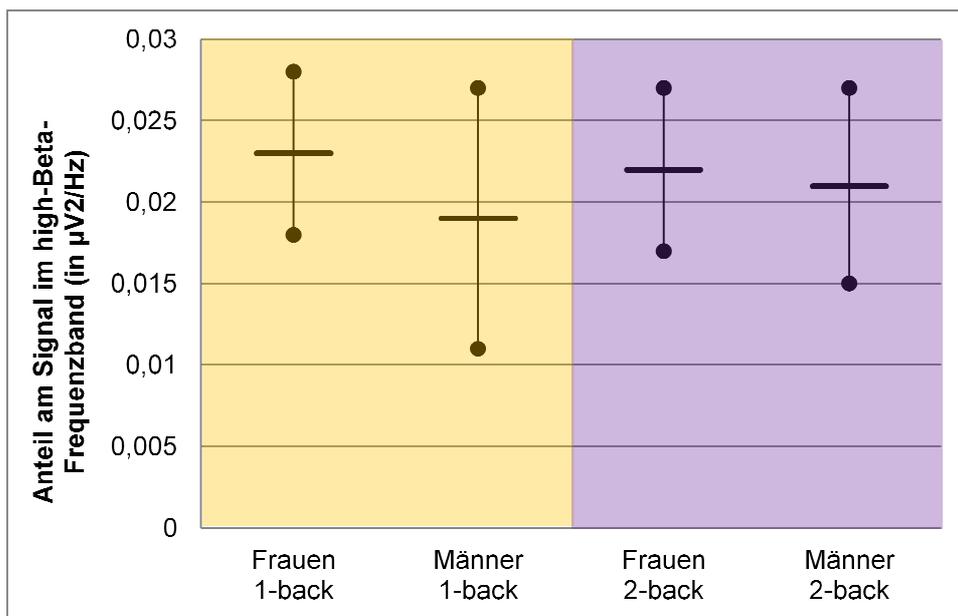


Abb. 8: high-Beta-Frequenzband bei Frauen und bei Männern.

3.2 NIRS

3.2.1 Ergebnisse bei Aktivierung des motorischen Kortex (tapping)

Die Auswertung der NIRS-Daten der tapping-Aufgabe zeigt ausschließlich einen Seiteneffekt der rechten Hemisphäre. $F(1, 61)$ beträgt 155.948, p ist kleiner als 0.001 bei einem η^2 von 0.719. Der Wert ist somit hoch signifikant.

In der Bedingung tapping rechts ist die Aktivität links ($M= 0.018$, $SD= 0.007$) höher als rechts ($M= 0.001$, $SD= 0.007$).

3.2.2 Ergebnisse bei Aktivierung des präfrontalen Kortex (n-back)

Linke Hemisphäre:

In der **linken Hemisphäre** in **Kanal 16** zeigt sich ein signifikanter **Bedingungseffekt**. $F(1, 57)$ ist 8.486, p beträgt 0.005 während η^2 bei 0.130 liegt.

Die Oxygenierung der linken Hemisphäre im Kanal 16 in der **2-back Bedingung** ($M= 0.016$, $SD= 0.011$) ist im Vergleich zur 1-back Bedingung ($M= 0.012$, $SD= 0.007$) erhöht. Dabei ergibt sich **kein** signifikanter Geschlechtseffekt:

($F(1, 57)= 0.029$, $p= 0.865$, $\eta^2= 0.772$).

Der Haupteffekt liegt somit in der Art der Aufgabe.

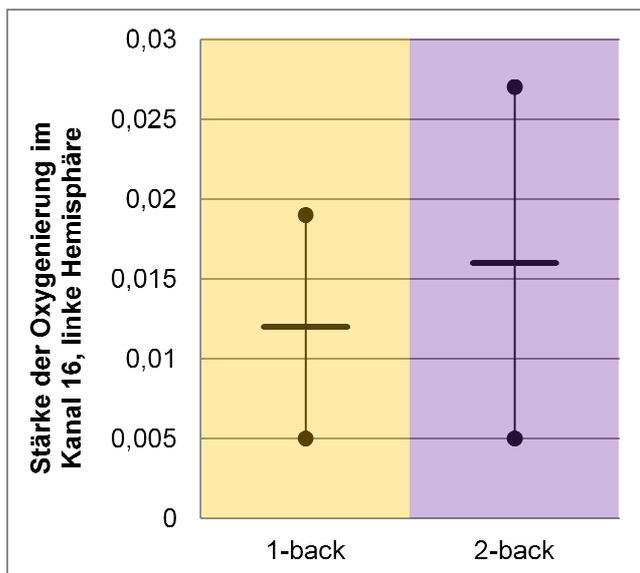


Abb. 9: Kanal 16, linke Hemisphäre.

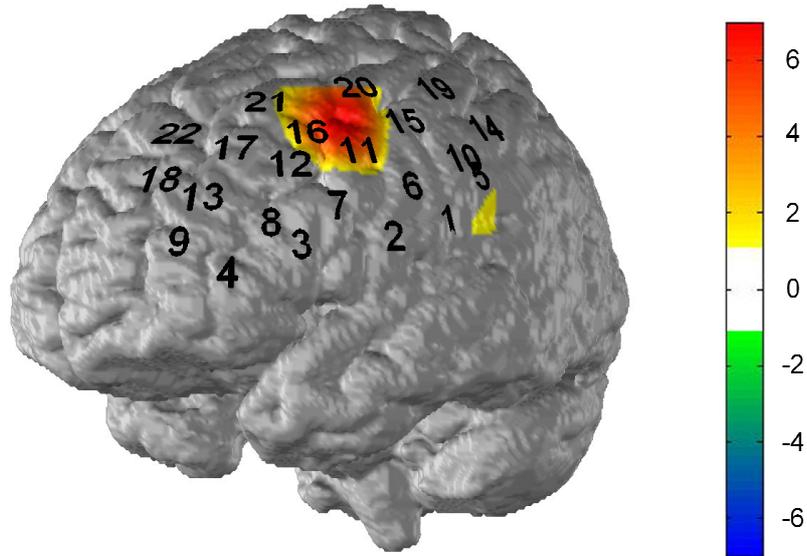


Abb. 10: Linke Hemisphäre.

Dargestellt sind die T-Werte für den Kontrast der 2-back-Aufgabe gegenüber der 1-back-Aufgabe. Während der 2-back-Aufgabe ist die Oxygenierung erhöht.

Kanal 11, 16 und 20: $p < 0.05$

Die Kanäle 11 und 20 werden Teilen des prämotorischen und supplementären Motorkortex zugeordnet, Kanal **16** und 21 dem **dorsolateralen PFC**.

Rechte Hemisphäre:

Es gibt einen signifikanten Geschlechtseffekt **im rechten dorsolateralen PFC** im **Kanal 19**. Hier liegt der $F(1)$ bei 5.133, p ist 0.027 und η^2 beträgt 0.544.

Bei Frauen ($M= 0.007$, $SD= 0.001$) ist die Konzentration des oxygenierten Hämoglobins in Kanal 19 signifikant erhöht im Vergleich zu Männern ($M= 0.004$, $SD= 0.001$).

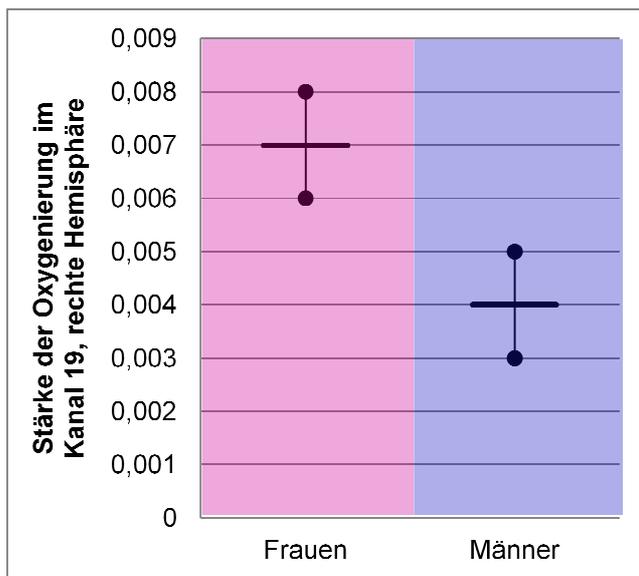


Abb. 11: Kanal 19, rechte Hemisphäre.

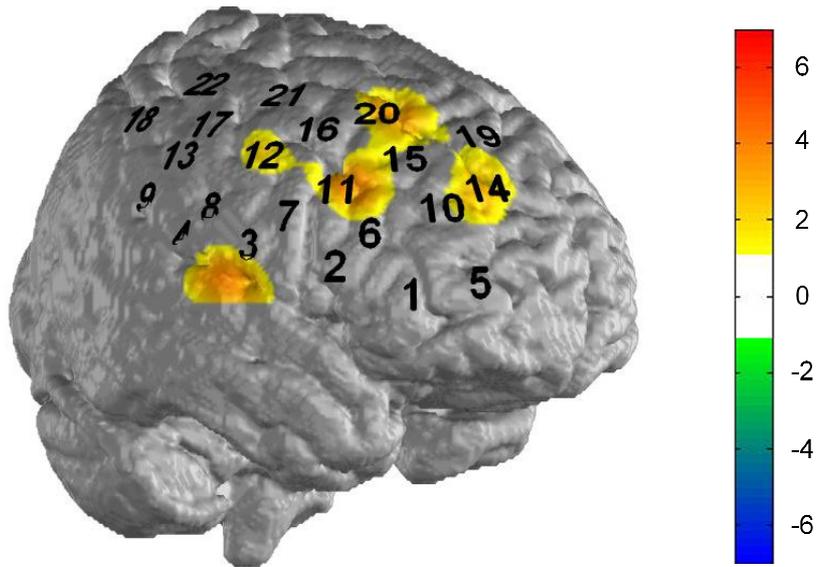


Abb. 12: Rechte Hemisphäre.

Dargestellt sind die T-Werte für den Kontrast Frauen gegenüber Männern. Die Oxygenierung ist bei Frauen im Kanal 19 erhöht.

Kanal 19: $p= 0.027$

Die Kanäle 14, 15, **19**, 20 werden Teilen des **dorsolateralen PFC** zugeordnet.

Kanal 12 wird dem prämotorischen und motorischen Kortex, Kanal 14 dem pars opercularis der Broca Area zugeordnet.

3.3 Korrelation von NIRS- und EEG-Daten

3.3.1 Ergebnisse bei Aktivierung des motorischen Kortex (tapping)

Bei der Korrelation der ausgewerteten NIRS- und EEG-Daten für die tapping-Aufgabe ergeben sich keine signifikanten Effekte: $F(49) = 0.885$, $p = 0.351$

3.3.2 Ergebnisse bei Aktivierung des präfrontalen Kortex (n-back)

Die Power im **Delta-Frequenzband** korreliert mit der Oxygenierung im **Kanal 9, links**.

Dabei gibt es einen signifikanten Haupteffekt für das **weibliche Geschlecht**, die Korrelation ist **positiv**: $t(57) = 2.125$, $p = 0.038$.

Delta-Frequenzband, Kanal 9 links

	H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
Korrelation EEG-NIRS, Frau	38	.122	.426	.069
Korrelation EEG-NIRS, Mann	21	-.113	.370	.081

Tab. 3: Korrelation Delta-Frequenzband mit Kanal 9, links, deskriptive Daten.

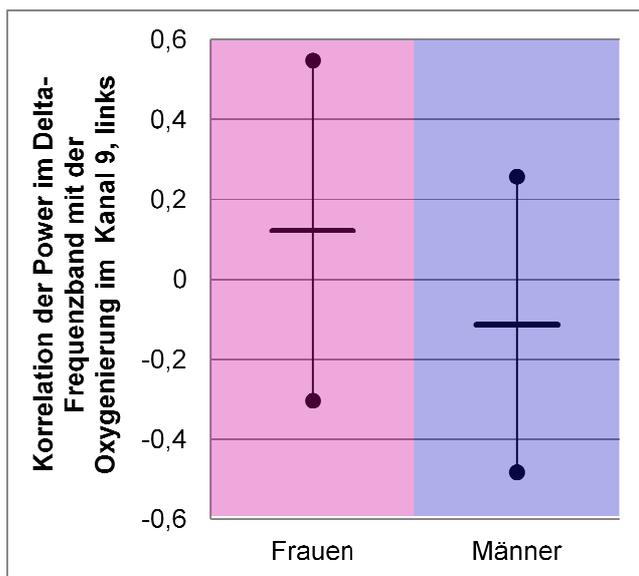


Abb. 13: Korrelation Delta-Frequenzband mit Kanal 9, links

Die Power im **Theta-Frequenzband** korreliert mit der Oxygenierung im **Kanal 16, links**.

Dabei gibt es einen signifikanten Haupteffekt für das **männliche** Geschlecht, die Korrelation ist **negativ**: $t(20) = -2.753$, $p = 0.012$

Theta-Frequenzband, Kanal 16, links

	H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
Korrelation EEG-NIRS, Frau	38	-.008	.436	.071
Korrelation EEG-NIRS, Mann	21	-.178	-.297	.065

Tab. 4: Korrelation Theta-Frequenzband mit Kanal 16, links, deskriptive Daten.

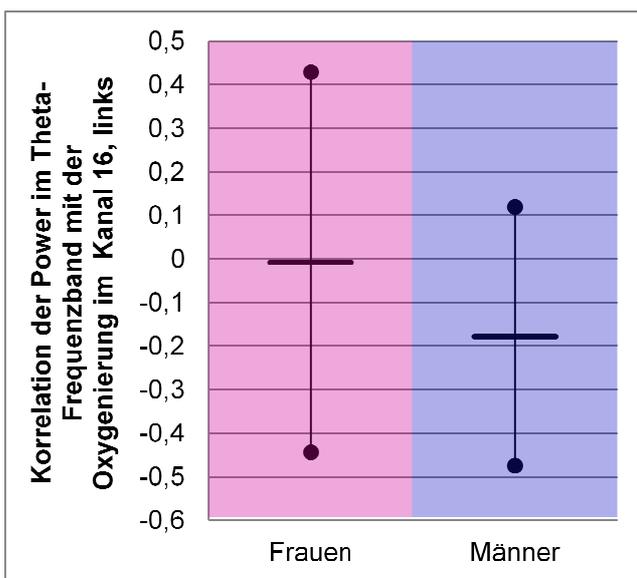


Abb. 14: Korrelation Theta-Frequenzband mit Kanal 16, links

Bei Frauen gibt es zusätzlich eine Tendenz, dass die Korrelation vom High-Beta-Frequenzband und die Oxygenierung von Kanal 16 von 0 abweicht, der Wert wird jedoch **nicht** signifikant: $t(37) = -1.881$, $p = 0.068$

3.4 Verhaltensdaten der n-back-Aufgabe

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern ($M= 6.250$, $SD= 9.123$) und Frauen ($M= 6.194$, $SD= 9.630$) in der Fehlerzahl während der Bearbeitung der 1-back- und 2-back-Aufgabe (1-back: $F(55)= 0.005$, $p= 0.941$; 2-back: $F(55)= 0.197$, $p= 0.659$).

Oben genannte Mittelwerte und Standardabweichungen der 1-back- und 2-back-Aufgabe sind im Mittel aufgezeigt.

3.5 Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse

	Motorkortex	präfrontaler Kortex
EEG	<ul style="list-style-type: none"> • Hemisphäreneffekt im low-Alpha-Frequenzband: F(1, 50)= 98.482, p< 0.001 • low-Beta-Frequenzband: hat bei Frauen höheren Anteil am Signal → Geschlechtseffekt F(1, 50)= 13.013, p= 0.001 	<ul style="list-style-type: none"> • Theta-Frequenzband: hat bei 1-back-Aufgabe höheren Anteil am Signal → Bedingungseffekt F(1, 57)= 4.590, p= 0.036 • high-Beta-Frequenzband: hat bei Frauen höheren Anteil am Signal bei 1-back-Aufgabe → Geschlechts- t(37)= 2.452, p= 0.019 und Bedingungseffekt F(1, 57)= 6.357, p= 0.015
NIRS	<ul style="list-style-type: none"> • Hemisphäreneffekt rechts F(1, 61)= 155.948, p< 0.001 	<ul style="list-style-type: none"> • linke Hemisphäre, Kanal 11, 16, 20: höhere Oxygenierung bei 2-back → Bedingungseffekt F(1, 57)= 8.486, p= 0.005 • rechte Hemisphäre, Kanal 19: höhere Oxygenierung bei Frauen → Geschlechtseffekt F(1, 57)= 8.486, p= 0.027
Korrelation NIRS - EEG	Keine signifikanten Ergebnisse F(49)= 0.885, p= 0.351	<ul style="list-style-type: none"> • Delta-Frequenzband mit Kanal 9 (links): positive Korrelation bei Frauen → Geschlechtseffekt t(57)= 2.125, p= 0.038 • Theta-Frequenzband mit Kanal 16 (links): negative Korrelation bei Männern → Geschlechtseffekt t(20)= -2.753, p= 0.012

Tab. 5: Zusammenfassung und Übersicht der signifikanten Ergebnisse.

4 DISKUSSION

In dieser Arbeit wurden Geschlechtsunterschiede in der neurovaskulären Kopplung während der Aktivierung im präfrontalen und motorischen Kortex bei Älteren untersucht. Bezogen auf vorangegangene Studien ließ sich vermuten, dass Frauen aufgrund der zu erwartenden schlechteren Durchblutung insgesamt negativere Ergebnisse aufzeigen als Männer. Ebenso basierend auf früheren Studien erwartete man, dass der Motorkortex eine geringere Verschlechterung der neurovaskulären Kopplung zeigt als der präfrontale Kortex. Zwei weitere Hypothesen dieser Arbeit lauteten, dass für die tapping-Aufgabe eine kontralaterale Hemisphärenaktivierung erwartet wird und dass während der 1-back-Aufgabe weniger kognitive Aufmerksamkeit als für die 2-back-Aufgabe aufgebracht werden muss.

Es stellten sich signifikante Ergebnisse für den präfrontalen Kortex dar, sowohl für die EEG-Daten als auch die NIRS-Daten sowie die Korrelation der EEG- und NIRS-Daten.

Für den Motorkortex ergaben sich bei der Korrelation beider Datensätze keine Signifikanzen. Dafür ergaben sich sowohl in den EEG- als auch in den NIRS-Daten Seiteneffekte.

4.1 Motorkortex

Die motorische Aufgabe wurde in die vorliegende Arbeit einbezogen, um die regionale Spezifität der von uns erwarteten Geschlechtseffekte im PFC zu kontrollieren. Wie erwartet konnten wir einen Lateralisierungseffekt finden. Sowohl Hämodynamik als auch Teile der EEG-Power (low-Alpha-Frequenzband) waren kontralateral erhöht. Damit kann die Hypothese 4 dieser Arbeit gestützt werden, dass die Aktivierung des Motorkortex während der Finger-tapping-Aufgabe in der jeweiligen kontralateralen Gehirnhemisphäre stattfindet. Hervorzuheben ist dabei, dass der Lateralisierungseffekt unabhängig vom Geschlecht ermittelt wurde.

4.1.1 Geschlechtseffekte im Motorkortex bei EEG-Daten

Haug stellte bereits im Jahr 1989 die Hypothese auf, dass es während des physiologischen Alterungsprozesses kaum neuronale Veränderungen im motorischen Kortex gebe. Dabei wurden nur ältere Personen in Ihrer Gesamtheit beurteilt und nicht eventuelle Geschlechterunterschiede geprüft. Auch die wissenschaftlichen Arbeiten, in denen sich mit elektrischen Aktivierungsbereichen im Gehirn während der Lösung motorischer Aufgaben durch Ältere befasst wurde (vgl. Barrett et al. 1986; Derambure et al. 1993; Sailer et al. 2000; Singh et al. 1990), ließen Unterschiede zwischen Männern und Frauen außer Acht. Sailer et al. (2000) zeigten auf, dass bei älteren Personen im high-Beta-Frequenzbereich neben dem Motorkortex zusätzlich noch der mesiale frontozentrale Kortex aktiviert wird, um motorische Aufgaben lösen zu können. Es findet also eine Kompensation im Sinne einer Mehraktivierung durch andere Hirnareale statt. Auch eine bilaterale Aktivierung der Motorkortices konnte in einer Studie ermittelt werden (vgl. Vallesi et al. 2010). Interessant ist, dass man in der vorliegenden Arbeit unter anderem zu dem Ergebnis kam, dass es innerhalb des low-Beta-Frequenzbandes während der tapping-Aufgabe Geschlechtseffekte gibt. Bei Frauen zeigte sich demzufolge eine Verstärkung der low-Beta-Frequenz während der Lösung der motorischen Aufgabe und zwar mehr als bei Männern. Bezieht man sich auf die Untersuchungen von Sailer et al. (2000), so ist eine mögliche Interpretation, dass bei Frauen und Männern diese Kompensation unterschiedlich stark auftritt (bei Frauen stärker als bei Männern) und dadurch die Geschlechtsunterschiede im elektrischen Signal erscheinen. Laut Gmehlin (2012) und Miller (2007) dominieren low-Beta-Wellen bei Aufmerksamkeit und entstehen durch Synchronisierung verschiedener Kortices. Damit lässt sich erklären, wieso ausgerechnet die low-Beta-Wellen bei möglichen Kompensationsmechanismen durch andere Kortices einen höheren Anteil am Signal hatten.

4.1.2 Geschlechtseffekte im Motorkortex bei NIRS-Daten

Die Studien von Hesselmann et al. (2001) und Taoka et al. (1998) sagen, dass der Gyrus praecentralis im Alter – ungeachtet des Geschlechts – einer Verschlechterung der Blutversorgung aufgrund von Gefäßveränderungen unter-

liegt. Laut Dietrich et al. (2001) gibt es bei gesunden, jungen Männern und Frauen keine Unterschiede in der Hämodynamik des Motorkortex. Diese Feststellungen lassen sich mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit in einen Konsens bringen: Die ermittelten NIRS-Daten während der tapping-Aufgabe erbringen keine signifikanten Divergenzen zwischen älteren Frauen und Männern in der hämodynamischen Antwort. Im Alter verändert sich die Durchblutung des motorischen Kortex scheinbar für beide Geschlechter gleichermaßen. Auch die Erkenntnis durch Dietrich et al. (2001), dass ein hoher Östrogenspiegel (Östrogen hat generell eine gefäßdilatorische Wirkung (vgl. Shepherd 2001)) bei Frauen vor der Menopause keinen gewichtigen Einfluss auf die Durchblutung und das Blutvolumen im Motorkortex hat (anders als beim PFC), passt mit einem der Ergebnisse dieser Arbeit zusammen. Es gab keinen Anhalt auf Geschlechtseffekte in der Hämodynamik des Motorkortex, was durch die Daten der aktuellen Studie so bestätigt wird.

4.2 Präfrontaler Kortex

Grundlegend wurde bei der Datenauswertung der n-back-Aufgabe eine Aktivierung des PFC erwartet. Dabei stellte die 1-back-Aufgabe, welche deutlich einfacher ist, eine Kontrollbedingung dar. Somit war zu erwarten, dass die Probanden/-innen während der 1-back-Aufgabe eine geringere Konzentration und Aufmerksamkeit aufbringen mussten als bei der 2-back-Aufgabe. Auch Hypothese 3 dieser Arbeit greift diese Theorie auf. Die Auswertung der vorliegenden Arbeit erzielte dazu passende Ergebnisse. Das Theta-Frequenzband hatte sowohl bei Männern als auch bei Frauen bei der 1-back-Aufgabe einen höheren Anteil am Signal. Theta-Wellen treten bei Erwachsenen bei Minderung von Aufmerksamkeit auf (vgl. Buzsáki 2005; Buszaki 2006; Gmehlin 2012).

Die NIRS-Daten ergaben im linken dorsolateralen PFC eine höhere Oxygenierung während der 2-back-Aufgabe. Also fand hier (wie zu erwarten) sowohl für Frauen als auch für Männer eine größere Oxygenierung während der komplexeren 2-back-Aufgabe statt. Auch Teile des prämotorischen Kortex waren während der 2-back Aufgabe erhöht oxygeniert. Dies zeigt, dass die komplexere 2-back-Aufgabe somit nicht nur das Planungs- und Assoziationsge-

dächtnis (PFC) stärker beanspruchte, sondern auch die feinregulatorischen, motorischen Fähigkeiten, weshalb sich vermuten lässt, dass die Probanden/-innen nicht nur mehr Konzentration für die 2-back-Aufgabe aufbrachten, sondern auch für die Bedienung der Tastatur, obwohl sowohl bei der 1-back- als auch bei der 2-back-Aufgabe nur eine Leertaste bedient werden musste. Schöning et al. (2007) fanden in ihrer Studie heraus, dass die Oxygenierung der linken, weiblichen Hemisphäre Schwankungen, abhängig von der Konzentration des Östrogenspiegels, unterliegt. In der Studie von Li et al. (2010) zeigten junge Frauen bei Lösung einer n-back-Aufgabe auch einen Anstieg des oxygenierten Hämoglobins in der linken Hemisphäre. Dazu passen die Resultate der vorliegenden Arbeit. Hier konnte, wie bereits erwähnt, kein geschlechtsspezifischer Effekt in der linken Hemisphäre ermittelt werden. Grund dafür könnte der niedrige Östrogenspiegel bei älteren Frauen nach der Menopause (bei allen Probandinnen in der vorliegenden Studie trifft das zu) sein, weshalb die stärkere Oxygenierung der linken Hemisphäre bei älteren Frauen nicht mehr vorliegt. Folglich stützt die vorliegende Studie die Annahme, dass die Konzentration des Sexualhormons Östrogen Einfluss auf die Oxygenierung der linken Hemisphäre bei Frauen hat.

4.2.1 Geschlechtseffekte im präfrontalen Kortex bei EEG-Daten

Viele Studien stellten bereits vor einigen Jahren fest, dass der präfrontale Kortex im Alter neuronalen Veränderungen und Degenerationen unterliegt (vgl. Cabeza et al. 2017; Creasey und Rapoport 1985; Huttenlocher 1979; Jacobs et al. 1993; McDowd und Oseas-Kreger 1991; Chao 1997). Diese Untersuchungen betrachteten keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Es handelt sich also um geschlechtsneutrale, altersbezogene Ergebnisse. Interessant ist daher die Erkenntnis vorliegender Arbeit, dass ein Unterschied zwischen dem präfrontalen Kortex der Frauen und der Männer innerhalb des high-Beta-Frequenzbandes besteht. Bei Frauen hatte das high-Beta-Frequenzband einen höheren Anteil am Signal während der 1-back-Aufgabe. Beta-Rhythmen lassen sich über zentralen und frontalen Kortexarealen messen, sie treten bei allgemeiner Aufmerksamkeit auf (vgl. Gmehlin 2012; Miller 2007). Dies scheint zu-

nächst ungewöhnlich, da hohe mentale Aktivität eher bei der 2-back-Aufgabe zu erwarten gewesen wäre. Es stellt sich die Frage, warum sich dieses Ergebnis nur für Frauen zeigte. Aus einer Arbeit von Ihl et al. (1992) geht hervor, dass sich bei älteren Patienten, die sich bereits in einem sehr frühen Demenzstadium befinden, deutliche Veränderungen in der Beta-Aktivität zeigen. Da die weiblichen Verhaltensdaten der vorliegenden Arbeit jedoch unauffällig waren, kann eine Pathologie im Sinne einer Demenz nicht gezeigt werden. Vielmehr lässt sich vermuten, dass Frauen sowohl bei der 1-back- als auch bei der 2-back-Aufgabe eine erhöhte Aufmerksamkeit aufbringen mussten. Männer hingegen nur bei der 2-back Aufgabe. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die weiblichen Probandinnen eine größere mentale Aktivität benötigen, um auf gleiche Ergebnisse in den Verhaltensdaten zu kommen wie die männlichen Probanden.

4.2.2 Geschlechtseffekte im präfrontalen Kortex bei NIRS-Daten

Betrachtet man die Auswertung der NIRS-Daten der vorliegenden Arbeit, so wird deutlich, dass sowohl in der linken (siehe 4.2) als auch in der rechten Hemisphäre Veränderungen in der Oxygenierung des präfrontalen Kortex existieren. Auch Vermeij et al. (2014) erbrachten ähnliche Erkenntnisse in deren NIRS-Studie, in der ältere Probanden komplexe Aufgaben lösen mussten.

In der rechten Hemisphäre zeigte sich sowohl während der 1-back als auch der 2-back-Aufgabe ein Effekt für das weibliche Geschlecht im dorsolateralen PFC. Die Oxygenierung während der 1- und 2-back-Bedingung war bei Frauen also insgesamt höher als bei Männern. Es lässt sich vermuten, dass Frauen das Assoziationsgedächtnis stärker beanspruchen mussten als Männer und somit die Oxygenierung im PFC anstieg. Dadurch, dass Männer und Frauen in den Verhaltensdaten gleiche Ergebnisse erzielten, lässt sich eine schlechtere oder geringere Kognition und eine damit verbundene schlechtere Oxygenierung der Männer ausschließen. Es lässt sich eher anders herum interpretieren, dass Frauen für gleiche Ergebnisse in den Verhaltensdaten eine höhere Oxygenierung benötigten. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde bereits bei den EEG-Daten unter 4.2.1 erörtert.

Eine weitere Interpretation des Geschlechtseffekts der rechten Hemisphäre könnte man mit Hilfe einer Arbeit von Li et al. (2010) aufzeigen. Li et al. (2010) fand heraus, dass bei jungen Frauen während der Lösung einer n-back-Aufgabe die linke Hemisphäre im Vergleich zur rechten eine stärkere Oxygenierung aufwies. Junge Männer wiesen hingegen einen bilateralen Anstieg an oxygeniertem Hämoglobin im präfrontalen Kortex auf. Es lässt sich vermuten, dass Frauen nach der Menopause die Mehraktivierung in der linken Hemisphäre verlieren, dies jedoch mit einer Mehraktivierung in der rechten Hemisphäre kompensieren.

Auch in diesem Ergebnisteil konnten erneut für den präfrontalen Kortex mehr signifikante Daten ermittelt werden als für den Motorkortex. Es liegen also, bezüglich altersbedingter Veränderungen der vaskulären Strukturen, Unterschiede zwischen präfrontalen- und motorischen Kortex vor. Dies passt zu den Erkenntnissen der Studie Buckners et al. (2000), die darlegte, dass es innerhalb von Gehirnregionen eines Individuums Unterschiede bei neurovaskulären Veränderungen im Alter gibt.

Die 2. Hypothese dieser Arbeit, die besagt, dass der motorische Kortex während des Alterungsverlaufs in geringeren Maße einer Verschlechterung der neurovaskulären Kopplung unterliegt als der präfrontale Kortex, kann hiermit weiter untermauert werden.

4.2.3 Verhaltensdaten

Die Auswertung der Verhaltensdaten der n-Back-Aufgabe erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. Das bedeutet, wie viele richtige oder fehlerhafte Antworten durch die Probanden/-innen erzielt wurden, spielt bezüglich der Betrachtung von Geschlechtseffekten keine bedeutsame Rolle. Man kann also davon ausgehen, dass die Probanden/-innen in der Gesamtheit ähnliche Ergebnisse erzielten. Dies war auch zu erwarten, da es sich bei allen Probanden/-innen um nicht kognitiv eingeschränkte Personen handelte. Die Probanden/-innen waren also mehr oder weniger gleichermaßen in der Lage die Anforderungen der n-back-Aufgabe zu erfüllen. Den unauffälligen Verhaltensdaten, sowohl bei Frauen als auch bei Männern, stehen die in der Auswertung ermittelten Verände-

rungen der elektrischen und hämodynamischen Aktivität bei Frauen gegenüber. Wie bereits erörtert, lässt sich vermuten, dass die Probandinnen der vorliegenden Studie bei der n-back-Aufgabe höhere kognitive Aufmerksamkeit und damit verbundene höhere Oxygenierung bzw. elektrische Aktivität benötigten als die Männer, um auf gleiche Ergebnisse in den Verhaltensdaten zu kommen.

4.3 Korrelation NIRS- und EEG-Daten

4.3.1 Motorkortex

Bei der Korrelation der NIRS- und EEG-Daten zeigten sich in der neurovaskulären Kopplung im Motorkortex keine Geschlechtseffekte. Dies spiegelt erneut wider, dass es auch auf den einzelnen Ebenen der NIRS und des EEGs keine Geschlechtseffekte gab. Der Motorkortex unterliegt demnach im Alter laut Haug (1989) kaum einem neuronalen Rückgang, Veränderungen in der elektrischen Aktivität gibt es nur im Sinne einer Umstrukturierung der aktivierbaren Areale (vgl. Sailer et al. 2000). In der Hämodynamik hingegen gibt es im Alter Veränderungen im Motorkortex (vgl. Hesselmann et al. 2001; Taoka et al. 1998). Trotzdem konnten in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Korrelation der NIRS- und EEG- Daten ermittelt werden. Theoretisch wäre, im Hinblick auf die zitierte Literatur, zu erwarten gewesen, dass aufgrund der Divergenz zwischen Veränderung elektrischer Aktivität und Hämodynamik im Alter, ein Effekt auftritt, der diesen Gegensatz in der neurovaskulären Kopplung widerspiegelt. Da dies nicht passiert ist, liegt die Annahme nahe, dass eben beschriebene Veränderungen in der Hämodynamik und der elektrischen Aktivierung bei unseren Probanden/-innen entweder nicht ausgeprägt genug vorhanden waren, oder bestimmte Limitationen in der Datenerhebung und -auswertung vorlagen.

4.3.2 Präfrontaler Kortex

Laut der Ergebnisse dieser Arbeit korreliert die Aktivität des Delta-Frequenzbandes mit der Oxygenierung des linken präfrontalen Kortex bei Frauen. Stärkere Oxygenierung im linken dorolateralen PFC hing mit mehr Aktivität

im Delta Frequenzband zusammen. Delta-Wellen treten bei der Verarbeitung komplexer Informationen auf, sie lassen sich ableiten während höherer Kognition und Aufmerksamkeit (vgl. Buzsaki 2006; Gmehlin 2012; Kolev et al. 1997). Das bedeutet, erhöhte dorsolaterale-PFC Aktivierung hing mit intensiveren kognitiven Prozessen zusammen. Für die 2-back-Aufgabe muss eine deutlich höhere Aufmerksamkeit entgegengebracht werden, da diese Aufgabe deutlich komplexer ist. Bei den weiblichen Probandinnen der vorliegenden Studie lag also eine höhere Oxygenierung in Teilen des linken präfrontalen Kortex und eine höhere Stärke des Delta-Frequenzbandes vor. Beide Aspekte zeigten sich bei den Frauen mehr als bei Männern. Die Frauen wurden während der n-back-Aufgabe kognitiv gefordert, dabei entstand vermutlich eine höhere Power des Deltafrequenzbandes und gleichzeitig nahm die Oxygenierung in einem Teil des präfrontalen Kortex zu. Es lässt sich vermuten, dass die Oxygenierung bei Frauen eine bedeutsame Rolle für die elektrische Aktivität spielt und umgekehrt. Die funktionierende hämodynamische Antwort scheint ein wichtigerer Mechanismus für Frauen zu sein. Es ist interessant, dass signifikante Ergebnisse bei den weiblichen Probandinnen in der linken Hemisphäre ermittelt wurden. Die linke Hemisphäre spielt bei Frauen laut Schöning et al. (2007) und Li et al. (2010) eine beachtliche Rolle, jedoch sind diese Ergebnisse auf jüngere Frauen bezogen, die von periodischen oder menopausalen Schwankungen des Östrogenspiegels betroffen sind. In der vorliegenden Studie haben ausschließlich Probandinnen teilgenommen, bei denen aufgrund ihres höheren Alters (60 Jahre und aufwärts) davon ausgegangen werden kann, dass eben erwähnte Schwankungen nicht mehr vorliegen. Trotzdem konnte man ein signifikantes Ergebnis in der linken Hemisphäre bei Frauen ermitteln, was zeigt, dass die linke Hemisphäre bei Frauen eine sensible Region ist, die in verschiedenen Situationen Veränderungen aufweist.

Ein weiteres Resultat dieser Arbeit zeigt eine negative Korrelation bei Männern zwischen dem Theta-Frequenzband und dem Kanal 16 der linken Hemisphäre. Erhöhte Aktivität im Theta Bereich hing mit niedriger Aktivität im dorsolateralen PFC links zusammen. Theta-Wellen werden bei Erwachsenen abgeleitet, wenn eine Minderung von Aufmerksamkeit vorliegt (vgl. Buszaki 2005; Buszaki 2006;

Gmehlin 2012). Somit war bei verstärkter Aufmerksamkeitsminderung der männlichen Probanden eine geringere Oxygenierung in Teilen des PFC die Folge. Diese Korrelation erscheint einleuchtend und war zu erwarten. Während der 1-back-Aufgabe, bedarf es keiner hohen Konzentration und Aufmerksamkeit, daher lässt sich vermuten, dass der höhere Anteil der Theta-Wellen bei Männern in diesen Teilaufgaben auftrat und gleichzeitig die Oxygenierung herabsank.

Jedoch stellt sich die Frage, wieso dies nur bei Männern zu einem signifikanten Ergebnis führte. Eventuell hielten Frauen ihr Aufmerksamkeitslevel stetig auf gleichem Niveau, um nicht aus der Beantwortung der Fragen „herauszukommen“, und nicht Gefahr zu laufen, falsche Ergebnisse zu erzielen.

Die Hypothese 1 dieser Arbeit besagte, dass bezüglich der neurovaskulären Kopplung Frauen im Alter, insgesamt negativere Ergebnisse als Männer zeigen und das wegen der zu erwartenden schlechteren Durchblutung. Diese Ergebnisse lassen keine Rückschlüsse auf die Quantität der Durchblutung ziehen, jedoch, dass bei älteren Frauen während der Lösung einer komplexen Aufgabe die Kopplung zwischen elektrischer Aktivität und Oxygenierung eine bedeutsame Rolle spielt und sehr eng miteinander verknüpft sind. Dies scheint Voraussetzung für die weiblichen Probandinnen zu sein, um komplexe Aufgaben richtig lösen zu können. Vermutlich kompensieren sie durch verstärkte Oxygenierung oder elektrische Aktivität etwaige Defizite wie zum Beispiel Veränderungen in der linken Hemisphäre.

4.4 Limitationen und Ausblick

Diese Arbeit unterliegt manchen Limitationen, die Einfluss auf die Endergebnisse genommen haben können.

So ist nicht von der Hand zu weisen, dass aufgrund der Schwierigkeit der Probandenrekrutierung, vor allem gegen Ende der Datenerhebung, es nicht möglich war gleich viele Frauen wie Männer in diese Studie mit einzubeziehen. Demnach sind 21 männliche (35,6%) und 38 weibliche (64,4%) Datensätze in die Auswertung der n-back-Aufgabe eingeflossen. Die Ergebnisse der tapping-Aufgabe wurden anhand von 19 männlichen (36,5%) und 33 weiblichen (63,5%)

Datensätzen ermittelt. In beiden Fällen lagen weniger männliche als weibliche Werte vor. Da aufgrund von Artefakten innerhalb der tapping-Daten einige Datensätze ausgeschlossen werden mussten, konnte nicht eine gemeinsame Zahl an Probandendaten für die tapping- und die n-back-Aufgabe in die Ergebnisse mit einfließen. Dies könnte sich problematisch bei gesamten Bewertungen zwischen präfrontalem Kortex und Motorkortex ausgewirkt haben. Da aber die Geschlechterverteilung binnen der beiden Aufgaben (tapping und n-back) prozentual annähernd gleich war, konnten vergleichende Erörterungen von Geschlechtseffekten zwischen dem präfrontalen- und motorischen Kortex nichtsdestotrotz vorgenommen werden.

Eine weitere mögliche Limitation stellte sich während der Datenerhebung dar. Auch wenn sowohl bei der n-back- als auch bei der tapping-Aufgabe kaum bis keine hohen Anforderungen für die Handhabung eines Computers bestanden, entstand zeitweise der Eindruck, dass die Probanden/-innen bei der Aussicht darauf, den Computer bedienen zu müssen, eine gewisse Überforderung eintrat. Dies könnte die Daten mancher Probanden/-innen eventuell beeinflusst haben.

Ferner stellte die Zusammenführung der NIRS- und EEG-Daten eine Schwierigkeit dar. Es wurde mit Korrelationen aus Maßen der Zeitreihen gearbeitet, dies erfordert eine sehr gute Datenqualität und präzise Korrekturmethode, was ein gewisses Fehlerpotenzial darstellt.

Multimodale Messungen wie sie in der beschriebenen Arbeit angewandt wurden, senken die mögliche Einflussnahme der Messmethodik selbst auf das Ergebnis herab (vgl. Campbell et al. 1959)

Eine weitere Anregung für zukünftige Studien wäre auf der Ebene einzelner Trials auszuwerten (engl.: „single-trial-analysis“). Dadurch, dass das Signal nicht gemittelt wird, besteht keine hohe Anforderung an die Datenqualität, andererseits können individuelle kognitive Prozesse besser exploriert werden (vgl. Pernet et al. 2011).

4.5 Fazit

Für den Motorkortex konnte die zu erwartende kontralaterale Hemisphärenaktivierung während der tapping-Aufgabe aufgezeigt und bestätigt werden. Teile der EEG-Aktivität und die Hämodynamik erbrachten deutliche Lateralisierungseffekte. Zudem konnte gezeigt werden, dass während der tapping-Aufgabe eine höhere Aufmerksamkeit und Synchronisierung von Kortexarealen bei Frauen stattfand als bei Männern. Es lässt sich vermuten, dass Frauen eine Art Kompensation durchführen im Sinne einer Mehraktivierung verschiedener Kortices.

Für die n-back-Aufgabe erwartete man in den einzelnen Bedingungen unterschiedliche Aktivierungen, sowohl in der Oxygenierung als auch in der elektrischen Aktivität. Während der 1-back-Aufgabe wurde erwartet, dass die Probanden/-innen eine deutlich geringere Aufmerksamkeit aufbringen mussten als bei der 2-back-Aufgabe, um in den Verhaltensdaten gleiche Ergebnisse zu erzielen. Die Einzelauswertung der NIRS- und EEG-Daten brachte dazu wichtige, geschlechtsunspezifische Erkenntnisse. Männer und Frauen zeigten eine erhöhte Theta-Aktivität (Theta-Wellen treten bei geringerer Aufmerksamkeit auf) während der einfacheren 1-back-Aufgabe. Ebenfalls Männer und Frauen wiesen im linken PFC eine erhöhte Oxygenierung während der komplexeren 2-back-Aufgabe auf. Somit konnte sowohl der Zusammenhang der Oxygenierung als auch der elektrischen Aktivität mit dem Schwierigkeitsgrad der n-back-Aufgabe in Zusammenhang gebracht werden. Dies gilt für männliche und weibliche Personen gleichermaßen.

Es zeigten sich aber auch Geschlechtsunterschiede. Die reinen EEG-Daten der weiblichen Probandinnen zeigten intensivierete Aufmerksamkeitsprozesse bei der 1-back-Aufgabe im Vergleich zu Männern. Die reinen NIRS-Daten brachten ebenfalls einen Geschlechtseffekt. Im rechten dorsolateralen PFC der Frauen zeigte sich sowohl während der 1-back- als auch der 2-back-Aufgabe eine erhöhte Oxygenierung im Vergleich zu den Männern. Dadurch, dass die weiblichen und männlichen Probanden/-innen gleiche Resultate in den Verhaltensdaten erzielten, wird deutlich, dass Frauen sowohl erhöhte elektrische Aktivität als auch eine gesteigerte Oxygenierung benötigten, um ähnlich richtige Antworten

während der n-back-Aufgabe erbringen zu können. Dadurch werden eventuelle Defizite kompensiert.

Eine negativere neurovaskuläre Kopplung bei Frauen aufgrund einer schlechteren Durchblutung konnte nicht direkt belegt werden. Aber man konnte aufzeigen, dass während der n-back-Aufgabe bei Frauen eine erhöhte Kognition und Aufmerksamkeit mit einer erhöhten Oxygenierung im linken dorsolateralen PFC einherging und das deutlich mehr als bei Männern. Für Männer zeigte man in der n-back-Aufgabe, dass bei Aufmerksamkeitsminderung eine geringere Oxygenierung im linken PFC stattfand. Diese Geschlechtseffekte lassen vermuten, dass die Oxygenierung bei Frauen eine bedeutsame Rolle für die elektrische Aktivität spielt und umgekehrt. Die einwandfreie Kopplung beider Funktionen miteinander (hämodynamische Antwort) scheint bei Frauen ein sensiblerer Mechanismus zu sein als bei Männern. Schon kleine pathologische Veränderungen in der Oxygenierung könnten bei Frauen einen großen Ausschlag für deren neurovaskuläre Kopplung und somit deren kognitive Aktivität haben.

Der Motorkortex und der präfrontale Kortex erbrachten in dieser Arbeit sowohl in der Quantität als auch der Art der Ergebnisse deutliche Unterschiede. Dies zeigt, dass es regionale Unterschiede neurovaskulärer Veränderungen während des Alterungsprozesses gibt.

4.6 Zusammenfassung

Das Älterwerden und die damit einhergehenden Veränderungen der Gehirnleistung betreffen jeden Menschen, gleichgültig ob Frau oder Mann. Die Pathologie des alternden Gehirns wird vorrangig mit Demenzen, insbesondere mit der Alzheimer-Erkrankung in Verbindung gebracht. Hierzu gibt es bereits viele wissenschaftliche Arbeiten und Erkenntnisse, die Unterschiede zwischen Frauen und Männern erarbeitet haben. Frauen erkranken demnach insgesamt häufiger an der Alzheimer-Erkrankung oder anderen Demenzen als Männer (vgl. Barnes et al. 2005). Dafür wird hauptsächlich die höhere Lebenserwartung der Frauen verantwortlich gemacht, womit gleichzeitig eine steigende Anzahl und Intensität von Allgemeinerkrankungen einhergeht (vgl. Azad et al. 2007; Gorelick 2004). Dass Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Arteriosklerose, Tabakkonsum, hormonelle Veränderungen oder arterielle Hypertonie, einen Einfluss auf die vaskuläre Gesundheit haben, ist ebenfalls bereits bekannt. Die Gesundheit der Gefäße ist wichtig für die Perfusion des Gehirns und somit auch ein wichtiger Maßstab für dessen Funktion. Da es hinsichtlich der Risikofaktoren beziehungsweise Allgemeinerkrankungen Unterschiede zwischen den Geschlechtern gibt, jedoch noch kaum Erkenntnisse darüber, inwiefern das Geschlecht selbst ein Risikofaktor für pathologische Prozesse im alternden Gehirn ist, befasst sich diese Arbeit mit Geschlechtseffekten auf die neurovaskuläre Kopplung im motorischen und präfrontalen Kortex. Sinnvolle Messmethodiken stellen hierfür das Elektroenzephalogramm und die Nahinfrarotspektroskopie dar, die simultan angewendet, sowohl elektrische Aktivität als auch die Perfusion von Gehirnarealen ermitteln können.

Für diese Studie konnten für den Teil, der sich auf den Motorkortex bezieht, 52 Datensätze von Probanden (n= 19) und Probandinnen (n= 33) – im Alter von 60 Jahren und älter – in die Ergebnisse mit einbezogen werden. Für den Teil, der sich auf den präfrontalen Kortex bezieht, konnten die Datensätze von 38 Frauen und 21 Männern berücksichtigt werden. Für die Aktivierung des Motorkortex wurde eine Finger-tapping-Aufgabe gestellt, für den präfrontalen Kortex eine n-back-Aufgabe. Während der Lösung der Aufgaben wurde eine kombinierte Aufzeichnung von EEG- und NIRS-Daten durchgeführt.

Es stellten sich sowohl für die reinen EEG- und NIRS-Daten des präfrontalen und motorischen Kortex als auch für die Korrelation beider Kortexareale signifikante Ergebnisse dar.

Für den Motorkortex ließen sich hauptsächlich signifikante Lateralisierungseffekte ermitteln. Des Weiteren stellte man einen Effekt für das weibliche Geschlecht hinsichtlich der Aufmerksamkeit und der Synchronisierung von verschiedenen Kortexbereichen während der Lösung der tapping-Aufgabe fest. Es lässt sich vermuten, dass Frauen eine Art Kompensation durchführen, im Sinne einer Kopplung verschiedener Kortexareale. Die signifikanten Ergebnisse für den präfrontalen Kortex stellten sich wie folgt dar: allgemein konnte gezeigt werden, dass beide Geschlechter für die 2-back-Aufgabe eine höhere Aufmerksamkeit und Oxygenierung aufbringen mussten als in der 1-back-Aufgabe. Frauen zeigten in manchen Bereichen höhere Oxygenierungs- und Aufmerksamkeitswerte als Männer, bei gleichen Verhaltensdaten, was vermuten lässt, dass Frauen eine höhere elektrische Aktivität und Oxygenierung im präfrontalen Kortex benötigen, um auf gleiche Ergebnisse in den Verhaltensdaten zu kommen. Die Korrelation der NIRS- und EEG-Daten brachte Geschlechtseffekte bezüglich der Hämodynamik zum Vorschein. Bei Frauen zeigte sich demnach, dass mit einer höheren kognitiven Aufmerksamkeit eine deutlich höhere Oxygenierung einherging als bei Männern. Bei Männern hingegen war bei Aufmerksamkeitsminderung eine offensichtlich sinkende Oxygenierung zu beobachten.

Die neurovaskuläre Kopplung scheint also bei Frauen deutlich sensibler zu sein als bei Männern. Die Aufrechterhaltung der Oxygenierung ist bei Frauen vermutlich besonders wichtig für deren kognitive Leistung. Schon kleine pathologische Veränderungen in der Oxygenierung könnten bei Frauen einen großen Ausschlag für die neurovaskuläre Kopplung haben.

5 ANHANG

5.1 Fragebögen

Code: I D Messdatum: 1 1 1 2 2 0 1 5

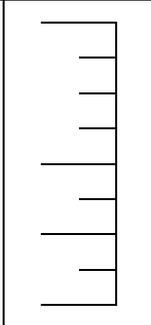
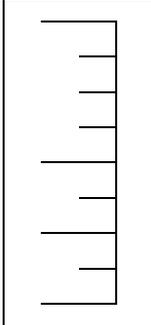
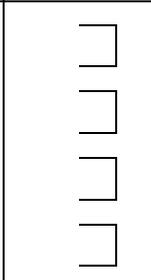
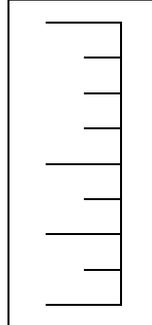
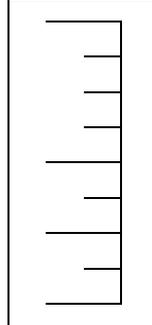
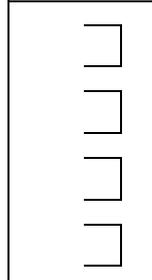
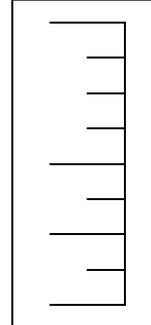
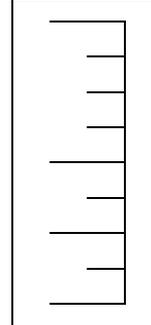
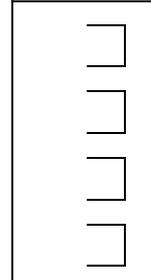
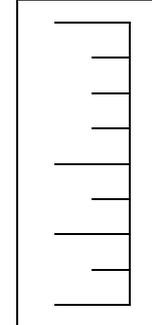
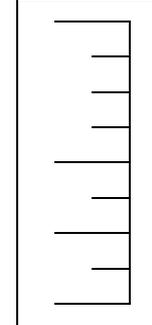
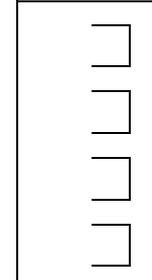
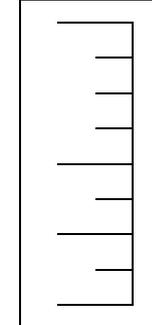
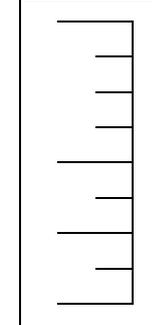
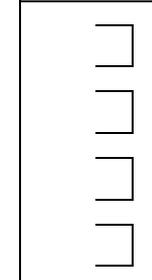
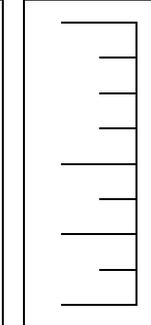
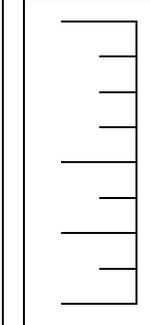
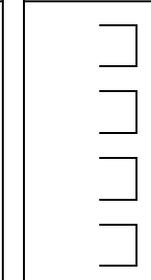
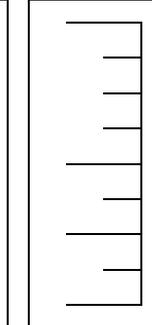
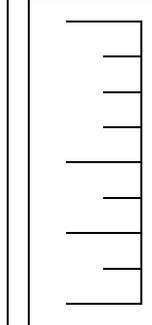
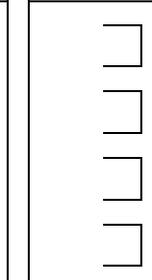
Vaskuläre Risikofaktoren

			Kriterien	Informationen
Rauchen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	aktuell	
Adipositas	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	BMI > 30kg/m ²	
Diabetes	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	Medizinische Diagnose und/oder Medikamente	
Arteriosklerose	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	Medizinische Diagnose irgendwo im Körper, mit oder ohne Intervention oder Ischämie	
Hypercholesterinämie	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	Medizinische Diagnose und/oder Medikamente	
Bluthochdruck	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	Medizinische Diagnose und/oder Medikamente	
Gesamt				

Code: I D

Messdatum: 1 1 1 2 2 0 1 5

Medikation

Indikation	Handelsname	Beginn	Ende	Dosierung	Einheit	Applikationsform
						
						
						
						
						
						
						

Code: I D Messdatum: 1 1 1 2 2 0 1 5

Kombinationsmessung NIRS & EEG

durchgeführt

nicht durchgeführt

Bemerkung EEG: _____

Bemerkung NIRS: _____

1. Resting state

Kommentar: _____

. n-back

	<i>Pause</i>									

Kommentar: _____

. Tapping

	<i>Pause</i>									

Kommentar: _____

. Stroop

Kommentar: _____

Code: I D Messdatum: 1 1 1 2 2 0 1 5

Körperliche Aktivität

Bitte denken Sie bei den Fragen zur körperlichen Aktivität nur an **die letzten drei Monate**.

1. Wie oft treiben Sie Sport?

- regelmäßig, mehr als 4 Stunden in der Woche
- regelmäßig, 2 – 4 Stunden in der Woche
- regelmäßig, 1 – 2 Stunden in der Woche
- weniger als 1 Stunde in der Woche
- keine sportliche Betätigung

2. Welchen Sport betreiben Sie?

Sportart	ja	nein
1. Walking oder Nordic Walking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Jogging	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Schwimmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Radfahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ballsportart Falls ja, welche: a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)		
6. Andere Sportart Falls ja, welche: a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)		
c)		
d)		

3. Geraten Sie (normalerweise) außer Atem bzw. ins Schwitzen, wenn Sie 3 Stockwerke Treppen steigen?

- ja
- nein
- 3 Stockwerke zu steigen ist mir nicht möglich

Code: I D | Messdatum: 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 1 | 5

Subjektive Gedächtnisstörung (SMI)

1. Haben Sie den Eindruck, dass Ihr Gedächtnis schlechter geworden ist?

- Nein.
- Ja, aber ich mache mir darüber keine Sorgen.
- Ja, und das macht mir Sorgen.

2. Seit wann haben Sie die Gedächtnisschwierigkeiten?

- Ich habe keine Schwierigkeiten.
- seit _____ (ungefähr in Jahren)

3. Haben Sie vermehrt Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern, die erst vor kurzem passiert sind?

- Nein.
- Ja, ein bisschen schlechter.
- Ja, sehr viel schlechter.

4. Haben Sie vermehrt Schwierigkeiten, sich daran zu erinnern, wo Sie Sachen aufbewahren?

- Nein.
- Ja, ein bisschen schlechter.
- Ja, sehr viel schlechter.

5. Haben Sie vermehrt Schwierigkeiten, sich an den Inhalt von Gesprächen zu erinnern, die erst wenige Tage her sind?

- Nein.
- Ja, ein bisschen schlechter.
- Ja, sehr viel schlechter.

6. Haben Sie vermehrt Schwierigkeiten, sich an Termine und Vereinbarungen zu erinnern?

- Nein
- Ja, ein bisschen schlechter
- Ja, sehr viel schlechter

Code: I D

Messdatum:

1 1 1 2 2 0 1 5

BDI

Bitte lesen Sie jeweils die Aussagen einer Gruppe sorgfältig durch. Kreuzen Sie dann die Aussage an, die am besten beschreibt, wie Sie sich in den vergangenen 2 Wochen gefühlt haben. Sie können auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie bitte immer alle Aussagen einer Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.

Code: I D Messdatum:

1	1	1	2	2	0	1	5
---	---	---	---	---	---	---	---

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen größten Teil verloren.
- 5 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

4

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr. Ich esse absichtlich weniger um abzunehmen

ja nein

Code: I D | Messdatum:

1	1	1	2	2	0	1	5
---	---	---	---	---	---	---	---

M

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.
- 3 Ich finde mich hässlich.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

S

- 0 Ich hab in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

Code: I D | **Messdatum:** 1 1 1 2 | 2 0 1 5

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Gesamtpunktzahl:
(bitte nicht ausfüllen)

Code: I D **Messdatum:** 1 1 1 2 2 0 1 5

GDS

		Ja	Nein
01	Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden?		
02	Haben Sie viele Ihrer Interessen oder Aktivitäten aufgegeben?		
03	Haben Sie das Gefühl, Ihr Leben sei leer?		
04	Ist Ihnen oft langweilig?		
05	Sind Sie die meistens guter Laune?		
06	Befürchten Sie, dass Ihnen etwas Schlimmes zustoßen könnte?		
07	Fühlen Sie sich meistens glücklich?		
08	Fühlen Sie sich oft hilflos?		
09	Sind Sie lieber zu Hause, anstatt auszugehen und etwas zu unternehmen?		
10	Haben Sie das Gefühl, mit dem Gedächtnis mehr Schwierigkeiten zu haben als andere Leute?		
11	Finden Sie, es sei schön am Leben zu sein?		
12	Haben Sie im Moment das Gefühl, wertlos zu sein?		
13	Fühlen Sie sich kraftvoll?		
14	Finden Sie, ihre Lage sei hoffnungslos?		
15	Haben Sie das Gefühl, dass es den meisten Leuten Ihres Alters besser geht als Ihnen?		
	Gesamtpunktzahl:	(bitte nicht ausfüllen)	

Code: I D Messdatum: 1 1 1 2 2 0 1 5

ADS-L

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Aussagen immer die Antwort an, die Ihrem Befinden während der letzten Woche am besten entspricht oder entsprochen hat.

	selten oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag)	Manchmal (1 bis 2 Tage lang)	öfters (3 bis 4 Tage lang)	meistens, die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)
Während der letzten Woche...	0	1	2	3
1. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen	0	1	2	3
2. hatte ich kaum Appetit.	0	1	2	3
3. konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde/Familie versuchten, aufzumuntern	3	2	1	0
4. kam ich mir genau so gut vor wie andere.	0	1	2	3
5. hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren.	0	1	2	3
6. war ich deprimiert/niedergeschlagen.	0	1	2	3
7. war alles anstrengend für mich.	3	2	1	0
8. dachte ich voller Hoffnung an die Zukunft.	0	1	2	3
9. dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag.	0	1	2	3
10. hatte ich Angst.	0	1	2	3
11. habe ich schlecht geschlafen.	3	2	1	0
12. war ich fröhlich gestimmt.	0	1	2	3
13. habe ich weniger als sonst geredet.	0	1	2	3
14. fühlte ich mich einsam.	0	1	2	3
15. waren die Leute unfreundlich zu mir.	3	2	1	0
16. habe ich das Leben genossen.	0	1	2	3
17. musste ich weinen.	0	1	2	3
18. war ich traurig.	0	1	2	3
19. hatte ich das Gefühl, dass mich die Leute nicht leiden können.	0	1	2	3
20. konnte ich mich zu nichts aufraffen.	0	1	2	3
Gesamtpunktzahl: (bitte nicht ausfüllen)				

Code: I D Messdatum: 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 1 | 5

Neuropsychologische Testung

Alter :	Geschlecht:	RW	PR alterskorrigiert	PR alterskorrigiert	PR<16?
Blidungsjahre:					
<i>Tower of London</i>					ja <input type="checkbox"/>
<i>Rey Complex Figure Test (RCFT)</i>					
Copy					ja <input type="checkbox"/>
Immediate Recall					ja <input type="checkbox"/>
Delayed Recall					ja <input type="checkbox"/>
Total Recognition					ja <input type="checkbox"/>
<i>Uhrentest</i>					
<i>FCSRT</i>					
Free recall – Trial 1					ja <input type="checkbox"/>
Free recall - Total					ja <input type="checkbox"/>
Total recall (free recall + cued recall)					ja <input type="checkbox"/>
Delayed free recall					ja <input type="checkbox"/>
Delayed total recall					ja <input type="checkbox"/>
Total delayed recall/Trial 3 total recall					ja <input type="checkbox"/>
<i>MMST</i>					ja <input type="checkbox"/>
<i>CERAD- Testatterie</i>					TREND <input type="checkbox"/>
TMT A					ja <input type="checkbox"/>
TMT B					ja <input type="checkbox"/>
TMT B/A					ja <input type="checkbox"/>
<i>Wechsler-Gedächtnistest revidierte Fassung</i>					
Logisches Gedächtnis I					ja <input type="checkbox"/>
Logisches Gedächtnis II					ja <input type="checkbox"/>
Zahlenspanne vorwärts					ja <input type="checkbox"/>
Zahlenspanne rückwärts					ja <input type="checkbox"/>

Code: I D | **Messdatum:** 1 1 1 2 | 2 0 1 5

Kommentar: _____

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Azad, Nahid A.; Al Bugami, Muneerah; Loy-English, Inge (2007): Gender differences in dementia risk factors. In: *Gender Medicine* 4 (2), S. 120–129. DOI: 10.1016/S1550-8579(07)80026-X.
- Barnes, Lisa L.; Wilson, Robert S.; Bienias, Julia L.; Schneider, Julie A.; Evans, Denis A.; Bennett, David A. (2005): Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. In: *Archives of general psychiatry* 62 (6), S. 685–691. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.685.
- Barrett, G.; Shibasaki, H.; Neshige, R. (1986): Cortical potentials preceding voluntary movement. Evidence for three periods of preparation in man. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 63 (4), S. 327–339. DOI: 10.1016/0013-4694(86)90017-9.
- Buckner, R. L.; Snyder, A. Z.; Sanders, A. L.; Raichle, M. E.; Morris, J. C. (2000): Functional brain imaging of young, nondemented, and demented older adults. In: *Journal of cognitive neuroscience* 12 Suppl 2, S. 24–34. DOI: 10.1162/089892900564046.
- Buxton, R. B.; Frank, L. R. (1997): A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. In: *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 17 (1), S. 64–72. DOI: 10.1097/00004647-199701000-00009.
- Buzsáki, G. (2006): Rhythms of the Brain.
- Buzsáki, György (2005): Theta rhythm of navigation. Link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. In: *Hippocampus* 15 (7), S. 827–840. DOI: 10.1002/hipo.20113.
- Cabeza, Roberto (2002): Hemispheric asymmetry reduction in older adults. The HAROLD model. In: *Psychology and Aging* 17 (1), S. 85–100. DOI: 10.1037/0882-7974.17.1.85.
- Cabeza, Roberto; Nyberg, Lars; Park, Denise C. (Hg.) (2017): Cognitive neuroscience of aging. Linking cognitive and cerebral aging. Second edition. New York, NY: Oxford University Press.
- Cahill L. (2005): His brain, her brain. In: *Sci Am* (292), S. 40–47.
- Campbell, D. T.; Fiske, D. W. (1959): Convergent and discriminant validation by the multitrait-multimethod matrix. In: *Psychological Bulletin* (56), S. 81–105.
- Carrillo, Maria C.; Dean, Robert A.; Nicolas, François; Miller, David S.; Berman, Robert; Khachaturian, Zaven et al. (2013): Revisiting the framework of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association diagnostic criteria. In: *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 9 (5), S. 594–601. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.05.1762.

- Castro-Chavira, Susana A.; Barrios, Fernando A.; Pasaye, Erick H.; Alatorre-Cruz, Graciela C.; Fernández, Thalía (2016): Compensatory larger cortical thickness in healthy elderly individuals with electroencephalographic risk for cognitive decline. In: *NeuroReport* 27 (9), S. 710–715. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000602.
- Chao, L. (1997): Prefrontal deficits in attention and inhibitory control with aging. In: *Cerebral Cortex* 7 (1), S. 63–69. DOI: 10.1093/cercor/7.1.63.
- Creasey, H.; Rapoport, S. I. (1985): The aging human brain. In: *Annals of neurology* 17 (1), S. 2–10. DOI: 10.1002/ana.410170103.
- Cui, Xu; Bray, Signe; Reiss, Allan L. (2010): Functional near infrared spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. In: *NeuroImage* 49 (4), S. 3039–3046. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.050.
- Cunnington, R. (1997): Movement-related potentials in Parkinson's disease. Motor imagery and movement preparation. In: *Brain* 120 (8), S. 1339–1353. DOI: 10.1093/brain/120.8.1339.
- Derambure, P.; Defebvre, L.; Dujardin, K.; Bourriez, J. L.; Jacquesson, J. M.; Destee, A.; Guieu, J. D. (1993): Effect of aging on the spatio-temporal pattern of event-related desynchronization during a voluntary movement. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 89 (3), S. 197–203. DOI: 10.1016/0168-5597(93)90133-A.
- D'Esposito, M.; Zarahn, E.; Aguirre, G. K.; Rypma, B. (1999): The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response. In: *NeuroImage* 10 (1), S. 6–14. DOI: 10.1006/nimg.1999.0444.
- Di Carlo, Antonio; Baldereschi, Marzia; Amaducci, Luigi; Lepore, Vito; Bracco, Laura; Maggi, Stefania et al. (2002): Incidence of Dementia, Alzheimer's Disease, and Vascular Dementia in Italy. The ILSA Study. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 50 (1), S. 41–48. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50006.x.
- Dietrich, T.; Krings, T.; Neulen, J.; Willmes, K.; Erberich, S.; Thron, A.; Sturm, W. (2001): Effects of blood estrogen level on cortical activation patterns during cognitive activation as measured by functional MRI. In: *NeuroImage* 13 (3), S. 425–432. DOI: 10.1006/nimg.2001.0703.
- Duff, S. J.; Hampson, E. (2000): A beneficial effect of estrogen on working memory in postmenopausal women taking hormone replacement therapy. In: *Hormones and behavior* 38 (4), S. 262–276. DOI: 10.1006/hbeh.2000.1625.
- Fallgatter, A. J.; Ehlis, A. Ch; Wagener, A.; Michel, T.; Herrmann, M. J. (2004): Nah-Infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie. In: *Der Nervenarzt* 75 (9), S. 911–916. DOI: 10.1007/s00115-002-1457-2.
- Ferrari, Marco; Mottola, Leonardo; Quaresima, Valentina (2004): Principles, Techniques, and Limitations of Near Infrared Spectroscopy. In: *Can. J. Appl. Physiol.* 29 (4), S. 463–487. DOI: 10.1139/h04-031.

Förstl, Hans (Hg.) (2005): Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen. 2., neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.

Foubert-Samier, Alexandra; Catheline, Gwenaëlle; Amieva, Hélène; Dilharreguy, Bixente; Helmer, Catherine; Allard, Michèle; Dartigues, Jean-François (2012): Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. In: *Neurobiology of aging* 33 (2), 423.e15-25. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.023.

Fratiglioni, L.; Viitanen, M.; Strauss, E. von; 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. In: *Neurology* 48 (1), S. 132–138. DOI: 10.1212/WNL.48.1.132.

Furuta, A.; Ishii, N.; Nishihara, Y.; Horie, A. (1991): Medullary arteries in aging and dementia. In: *Stroke* 22 (4), S. 442–446. DOI: 10.1161/01.STR.22.4.442.

Fuster, Joaquin M. (2002): Frontal lobe and cognitive development. In: *Journal of neurocytology* 31 (3-5), S. 373–385.

Gambassi, G.; Lapane, K. L.; Landi, F.; Sgadari, A.; Mor, V.; Bernabei, R.; Group, for the Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology Study (1999): Gender differences in the relation between comorbidity and mortality of patients with Alzheimer's disease. In: *Neurology* 53 (3), S. 508–516. DOI: 10.1212/WNL.53.3.508.

Gatz, Margaret; Fiske, Amy; Reynolds, Chandra A.; Wetherell, Julie Loebach; Johansson, Boo; Pedersen, Nancy L. (2003): Sex Differences in Genetic Risk for Dementia. In: *Behavior Genetics* 33 (2), S. 95–105. DOI: 10.1023/A:1022597616872.

Gmehlin, Dennis (2012): Altersabhängige Veränderungen des EEGs in Kindheit und Adoleszenz. Dissertationsschrift, Heidelberg. Experimentelle Psychopathologie und Neurophysiologie.

Goebel, Simone (2008): Klinische und experimentelle Neuropsychologie der strategischen Fähigkeiten: Eine Untersuchung metakognitiver Funktionen mit Hilfe der funktionellen ... (fMRT) und klinischen Läsionsstudien Broschiert – Februar 2008. Kapitel 4: Anatomie und Funktionalität des Frontalhirns.

Gorelick, Philip B. (2004): Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. In: *Stroke* 35 (11 Suppl 1), S. 2620–2622. DOI: 10.1161/01.STR.0000143318.70292.47.

Gratton, Gabriele; Chiarelli, Antonio M.; Fabiani, Monica (2017): From brain to blood vessels and back: a noninvasive optical imaging approach. In: *Neurophotonics* 4 (3), S. 31208. DOI: 10.1117/1.NPh.4.3.031208.

Hartje, Wolfgang; Poeck, Klaus; Büchel, Christian; Engelen, Almut; Goldenberg, Georg (2002): Klinische Neuropsychologie. 5., überarb. und erw. Aufl. Hg. v. Wolfgang Hartje. Stuttgart u.a.: Thieme.

Haug, H. (1989): The Aging Human Cerebral Cortex: Morphometry of Areal Differences and Their Functional Meaning. In: Dieter Platt (Hg.): Gerontology.

4th International Symposium Present State and Research Perspectives in the Experimental and Clinical Gerontology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 139–158.

Haut, Kristen M.; Barch, Deanna M. (2006): Sex influences on material-sensitive functional lateralization in working and episodic memory: men and women are not all that different. In: *NeuroImage* 32 (1), S. 411–422. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.044.

Hebert, Liesi E. (1995): Age-Specific Incidence of Alzheimer's Disease in a Community Population. In: *JAMA* 273 (17), S. 1354. DOI: 10.1001/jama.1995.03520410048025.

Hesselmann, Volker; Zaro Weber, Olivier; Wedekind, Christoph; Krings, Timo; Schulte, Oliver; Kugel, Harald et al. (2001): Age related signal decrease in functional magnetic resonance imaging during motor stimulation in humans. In: *Neuroscience Letters* 308 (3), S. 141–144. DOI: 10.1016/S0304-3940(01)01920-6.

Hirth, Christina; Obrig, Hellmuth; Villringer, Kersten; Thiel, Andeas; Bernarding, Johannes; M?hlnickel, Werner et al. (1996): Non-invasive functional mapping of the human motor cortex using near-infrared spectroscopy. In: *NeuroReport* 7 (12), S. 1977–1981. DOI: 10.1097/00001756-199608120-00024.

Hoshi, Yoko; Tamura, Mamoru (1993): Detection of dynamic changes in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in man. In: *Neuroscience Letters* 150 (1), S. 5–8. DOI: 10.1016/0304-3940(93)90094-2.

Huttenlocher, Peter R. (1979): Synaptic density in human frontal cortex — Developmental changes and effects of aging. In: *Brain Research* 163 (2), S. 195–205. DOI: 10.1016/0006-8993(79)90349-4.

Ihl, R.; Dierks, T.; Martin, E. M.; Frölich, L.; Maurer, K. (1992): Die Bedeutung des EEG bei der Früh- und Differentialdiagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ. In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 60 (12), S. 451–459. DOI: 10.1055/s-2007-1000668.

Jacobs, B.; Schall, M.; Scheibel, A. B. (1993): A quantitative dendritic analysis of Wernicke's area in humans. II. Gender, hemispheric, and environmental factors. In: *The Journal of comparative neurology* 327 (1), S. 97–111. DOI: 10.1002/cne.903270108.

Janssen, Jürgen; Laatz, Wilfried (2017): Statistische Datenanalyse mit SPSS. Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests. 9., überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Gabler. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-53477-9>.

Jasper, H. H. (1958): The ten±twenty electrode system of the InternationalFederation. In: *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (10), S. 371–375.

Kannel WB. (2001): Risk factors for cardiovascular disease in women. In: *Cardiol Rev.* (18), S. 11–16.

- Keenan, P.A; Ezzat, W.H; Ginsburg, K.; Moore, G.J (2001): Prefrontal cortex as the site of estrogen's effect on cognition. In: *Psychoneuroendocrinology* 26 (6), S. 577–590. DOI: 10.1016/S0306-4530(01)00013-0.
- Kleinschmidt, A.; Obrig, H.; Requardt, M.; Merboldt, K. D.; Dirnagl, U.; Villringer, A.; Frahm, J. (1996): Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. In: *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 16 (5), S. 817–826. DOI: 10.1097/00004647-199609000-00006.
- Knox, Craig A.; Yates, Robert D.; Chen, I-li; Klara, Peter M. (1980): Effects of aging on the structural and permeability characteristics of cerebrovasculature in normotensive and hypertensive strains of rats. In: *Acta Neuropathol* 51 (1), S. 1–13. DOI: 10.1007/BF00688844.
- Kolev, V.; Demiralp, T.; Yordanova, J.; Ademoglu, A.; Isoglu-Alkac U. (1997): Time-frequency analysis reveals multiple functional components during oddball P300. In: *NeuroReport* (8(8)), 2061-2065.
- Kopp, B.; Tabelaing, S.; Moschner, C.; Wessel, K. (2008): Kognitive Hirnleistungen des präfrontalen Kortex. Neurowissenschaft und Klinik. In: *Der Nervenarzt* 79 (2), S. 143–152. DOI: 10.1007/s00115-007-2319-8.
- Li, Ting; Luo, Qingming; Gong, Hui (2010): Gender-specific hemodynamics in prefrontal cortex during a verbal working memory task by near-infrared spectroscopy. In: *Behavioural brain research* 209 (1), S. 148–153. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.01.033.
- Maller, Jerome J.; Anstey, Kaarin J.; Réglade-Meslin, Chantal; Christensen, Helen; Wen, Wei; Sachdev, Perminder (2007): Hippocampus and amygdala volumes in a random community-based sample of 60-64 year olds and their relationship to cognition. In: *Psychiatry research* 156 (3), S. 185–197. DOI: 10.1016/j.psychres.2007.06.005.
- Masawa, N.; Yoshida, Y.; Yamada, T.; Joshita, T.; Sato, S.; Mihara, B. (1994): Morphometry of structural preservation of tunica media in aged and hypertensive human intracerebral arteries. In: *Stroke* 25 (1), S. 122–127. DOI: 10.1161/01.STR.25.1.122.
- McDowd, J. M.; Oseas-kreger, D. M. (1991): Aging, Inhibitory Processes, and Negative Priming. In: *Journal of Gerontology* 46 (6), P340-P345. DOI: 10.1093/geronj/46.6.P340.
- Miller, Robert (2007): Theory of the normal waking EEG. From single neurones to waveforms in the alpha, beta and gamma frequency ranges. In: *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 64 (1), S. 18–23. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2006.07.009.
- Munro, Cynthia A.; Winicki, Jessica M.; Schretlen, David J.; Gower, Emily W.; Turano, Kathleen A.; Munoz, Beatriz et al. (2012): Sex differences in cognition in healthy elderly individuals. In: *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition* 19 (6), S. 759–768. DOI: 10.1080/13825585.2012.690366.

- Ott, A.; Andersen, K.; Dewey, M. E.; Letenneur, L.; Brayne, C.; Copeland, J. R.M. et al. (2004): Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. In: *Neurology* 62 (6), S. 920–924. DOI: 10.1212/01.WNL.0000115110.35610.80.
- Pernet, Cyril R.; Sajda, Paul; Rousselet, Guillaume A. (2011): Single-trial analyses. Why bother? In: *Frontiers in psychology* 2, S. 322. DOI: 10.3389/fpsyg.2011.00322.
- Raz, Naftali; Rodrigue, Karen M.; Haacke, E. Mark (2007): Brain aging and its modifiers: insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1097, S. 84–93. DOI: 10.1196/annals.1379.018.
- Rieck, Jenny R.; Rodrigue, Karen M.; Boylan, Maria A.; Kennedy, Kristen M. (2017): Age-related reduction of BOLD modulation to cognitive difficulty predicts poorer task accuracy and poorer fluid reasoning ability. In: *NeuroImage* 147, S. 262–271. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.022.
- Sailer, Alexandra; Dichgans, Johannes; Gerloff, Christian (2000): The influence of normal aging on the cortical processing of a simple motor task. In: *Neurology* 55 (7), S. 979–985. DOI: 10.1212/WNL.55.7.979.
- Schmidt, Heike; Jogia, Jigar; Fast, Kristina; Christodoulou, Tessa; Haldane, Morgan; Kumari, Veena; Frangou, Sophia (2009): No gender differences in brain activation during the N-back task: an fMRI study in healthy individuals. In: *Human brain mapping* 30 (11), S. 3609–3615. DOI: 10.1002/hbm.20783.
- Schmidt, Robert F. (1999): Motorisches Nervensystem. In: Robert F. Schmidt (Hg.): *Physiologie kompakt*. 3., komplett überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch), S. 39–52.
- Schöning, S.; Engelen, A.; Kugel, H.; Schäfer, S.; Schiffbauer, H.; Zwitserlood, P. et al. (2007): Functional anatomy of visuo-spatial working memory during mental rotation is influenced by sex, menstrual cycle, and sex steroid hormones. In: *Neuropsychologia* 45 (14), S. 3203–3214. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.011.
- Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo; Voll, Markus; Wesker, Karl (2012): *Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 123 Tabellen. 3., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme (Prometheus, LernAtlas der Anatomie / Michael Schünke; Erik Schulte; Udo Schumacher. Ill. von Markus Voll; Karl Wesker).
- Shepherd, Janet E. (2001): Effects of Estrogen on Cognition, Mood, and Degenerative Brain Diseases. In: *Journal of the American Pharmaceutical Association* (1996) 41 (2), S. 221–228. DOI: 10.1016/S1086-5802(16)31233-5.
- Sinforiani, E.; Citterio, A.; Zucchella, C.; Bono, G.; Corbetta, S.; Merlo, P.; Mauri, M. (2010): Impact of gender differences on the outcome of Alzheimer's disease. In: *Dementia and geriatric cognitive disorders* 30 (2), S. 147–154. DOI: 10.1159/000318842.
- Singh, Jaswinder; Knight, Robert T.; Woods, David L.; Beckley, Dennis J.; Clayworth, Clay (1990): Lack of age effects on human brain potentials

preceding voluntary movements. In: *Neuroscience Letters* 119 (1), S. 27–31. DOI: 10.1016/0304-3940(90)90747-W.

Soennichsen, Astrid (2017): fNIRS-Neurofeedback-Training bei adulten ADHSPatienten: Eine Untersuchung der Auswirkungen auf Aufmerksamkeit und Impulsinhibition. Dissertation. Eberhard-Karls-Universität, Tübingen. Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen.

Sowers JR. (2004): Diabetes in the elderly and in women: Cardiovascular risks. In: *Cardiol Clin.* (22), S. 541–551.

Speck, Oliver; Ernst, Thomas; Braun, Jochen; Koch, Christoph; Miller, Eric; Chang, Linda (2000): Gender differences in the functional organization of the brain for working memory. In: *NeuroReport* 11 (11), S. 2581–2585. Online verfügbar unter http://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/2000/08030/Gender_differences_in_the_functional_organization.46.aspx.

Spreng, R. Nathan; Wojtowicz, Magdalena; Grady, Cheryl L. (2010): Reliable differences in brain activity between young and old adults: a quantitative meta-analysis across multiple cognitive domains. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 34 (8), S. 1178–1194. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.01.009.

Stocco, Andreas (2014): Coordinate-Based Meta-Analysis of fMRI Studies with R. In: *The R Journal*, 2014 (6/2), S. 5–15.

Taoka, Toshiaki; Iwasaki, Satoru; Uchida, Hideo; Fukusumi, Akio; Nakagawa, Hiroyuki; Kichikawa, Kimihiko et al. (1998): Age Correlation of the Time Lag in Signal Change on EPI-fMRI. In: *Journal of Computer Assisted Tomography* (22), S. 514–517.

Thier, Peter (2006): Die funktionelle Architektur des präfrontalen Kortex. In: Hans-Otto Karnath, Peter Thier und Karnath-Thier (Hg.): *Neuropsychologie. Mit 24 Tabellen ; [Neu: Glossar]. 2., aktualisierte und erw. Aufl.* Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch), S. 471–478.

Vallesi, Antonino; McIntosh, Anthony R.; Kovacevic, Natasa; Chan, Sam C. C.; Stuss, Donald T. (2010): Age effects on the asymmetry of the motor system: evidence from cortical oscillatory activity. In: *Biological psychology* 85 (2), S. 213–218. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2010.07.003.

van Duijn, C. M.; Clayton, D.; Chandra, V.; Fratiglioni, L.; Graves, A. B.; Heyman, A. et al. (1991): Familial Aggregation of Alzheimer's Disease and Related Disorders. A Collaborative Re-Analysis of Case-Control Studies. In: *International Journal of Epidemiology* 20 (Supplement 2), S13-S20. DOI: 10.1093/ije/20.Supplement_2.S13.

Vermeij, Anouk; van Beek, Arenda H. E. A.; Reijts, Babette L. R.; Claassen, Jurgen A. H. R.; Kessels, Roy P. C. (2014): An exploratory study of the effects of spatial working-memory load on prefrontal activation in low- and high-performing elderly. In: *Frontiers in aging neuroscience* 6, S. 303. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00303.

Villringer, A.; Planck, J.; Hock, C.; Schleinkofer, L.; Dirnagl, U. (1993): Near infrared spectroscopy (NIRS). A new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. In: *Neuroscience Letters* 154 (1-2), S. 101–104. DOI: 10.1016/0304-3940(93)90181-J.

Vivancos-Mora J. (2003): Women and strokes. Morin-Martin M, Gonzalez-Santiago R, Gil- Nunez AC,.Hospital epidemiology in Spain [in Spanish]. In: *Rev. Neurol.* (37), S. 701–705.

Whitmer, Rachel A.; Gunderson, Erica P.; Barrett-Connor, Elizabeth; Quesenberry, Charles P., JR; Yaffe, Kristine (2005): Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 330 (7504), S. 1360. DOI: 10.1136/bmj.38446.466238.E0.

Zhang, Jie; Zhou, Wenjun; Wang, Lijun; Zhang, Xiangyang (2017): Gender differences of neuropsychological profiles in cognitively normal older people without amyloid pathology. In: *Comprehensive psychiatry* 75, S. 22–26. DOI: 10.1016/j.comppsy.2017.02.008.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Abteilung Psychophysiologie und optische Bildgebung der Universitätsklinik Tübingen, unter Betreuung von Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter, durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. Florian G. Metzger (Oberarzt) und Dr. Ann-Christine Ehlis (Dipl. Psychologin).

Die Versuche wurden - nach Einarbeitung durch die Labormitglieder Betti Schopp (MTA) und Ramona Täglich (MTA-F) - von mir, mit Unterstützung durch Agnes Kroczek, durchgeführt. Die neuropsychologische Testung wurde durch Agnes Kroczek und Stefanie Kettner durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte, unter Anleitung von Agnes Kroczek, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

München, den

Jasmin Schmidt