

---

Belohnungsassoziiertes Lernen und kortikale Dicke bei Patienten mit  
Morbus Alzheimer

---

**Inauguraldissertation**  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Philosophie  
(Dr. phil.)

am Fachbereich Erziehungswissenschaft und Psychologie  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Dipl.-Psych.  
Nora Schneider (geb. Klinkowski)

Berlin, 2010

Erstgutachter: Prof. Dr. R. Schwarzer  
Zweitgutachter: Prof. Dr. F. M. Reischies  
Tag der Disputation: 19.10.2010

---

## Abkürzungsverzeichnis

---

|           |   |
|-----------|---|
| ACC       | anterior cingulate cortex = anteriores Cingulum                           |
| AD        | Alzheimer Demenz  |
| ADAS      | Alzheimer's Disease Assessment Scale                                      |
| ADRDA     | Alzheimer's Disease and Related Disorders Association                     |
| ApoE      | Apolipoprotein-E  |
| BA        | Brodman Areal   |
| BASE      | Berliner Altersstudie   |
| CCT       | kraniale Computertomographie  |
| CERAD     | Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease                |
| CES-D     | Center for Epidemiologic Studies Depression Scale                         |
| CKV       | Computergestützte Kartensortierverfahren                                  |
| cMRT      | kraniale Magnetresonanztomographie  |
| CR        | conditioned response  |
| CS        | conditioned stimulus = konditionierter Reiz                               |
| CT        | Computertomographie   |
| DGPPN     | Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde |
| dIPFC     | dorsolateraler präfrontaler Kortex  |
| DLT       | Digit Letter Test = Buchstaben-Zahlen-Test                                |
| DRS       | Dementia Rating Scale   |
| DSM-IV-TR | Diagnostic and Statistical Manual (4th edition, text revision)            |
| DZA       | Deutschen Zentrums für Altersfragen                                       |
| EC        | Entorhinaler Kortex   |
| EEG       | Elektroenzephalographie   |

---

|              |   |
|--------------|---|
| EKG          | Elektrokardiogramm  |
| FA           | flip angle = Anregungswinkel  |
| FA           | flip angle = Anregungswinkel  |
| FC           | Funktionelle Konnektivität  |
| FEF          | frontal eye field = frontales Augenfeld   |
| fMRT         | funktionelle Magnetresonanztomographie  |
| FOV          | field of view = Bildfeld  |
| FWT          | Farb-Wort-Test  |
| HAMD         | Hamilton Despressions Skala   |
| ICD          | International Classification of Disease   |
| IST          | Intelligenz-Struktur-Test   |
| IQ           | Intelligenzquotient   |
| KG           | Kontrollgruppe  |
| LPS          | Leistungsprüfsystem   |
| MANOVA       | Multivariate Analyses of Variances  |
| MAS          | multiaxialer Diagnoseschlüssels   |
| MCI          | Mild Cognitive Impairment   |
| MPRAGE       | Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo  |
| MRT          | Magnetresonanztomographie   |
| NAc          | Nucleus Accumbens   |
| NAI          | Nürnberger Altersinventar   |
| NIH          | National Institutes of Health   |
| NINCDS-ADRDA | National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer Disease and Related Disorders Association |
| NFT          | neurofibrillary tangles = neurofibrilläre Bündel  |
| NPI          | Neuropsychiatrisches Inventar   |
| OFC          | Orbitofrontaler Kortex  |
| PET          | Positronen-Emissions-Tomographie  |
| PFC          | Präfrontaler Kortex   |
| pORT         | probabilistic object reversal task  |
| PVLV         | primary-value-learned-value   |
| QDEC         | Query, Design, Estimate, Contrast = FreeSurfer Application  |
| SPECT        | Single Photon Emission Computed Tomography  |
| SPSS         | Statistical Package for the Social Sciences   |
| S-R          | Stimulus-Response   |
| TC           | trials to criterion   |
| TD           | Temporal Difference   |



---

|      |   |
|------|---|
| TE   | time to echo = Echozeit                                 |
| TI   | inversion time = Inversionszeit                         |
| TMT  | Reitan Trail Making Test                                |
| TR   | time of repition = Repetitionszeit                      |
| UR   | unconditioned response                                  |
| US   | unconditioned stimulus = unconditionierter Reiz         |
| VTA  | ventrales tegmentales Areal/ Area tegmentalis ventralis |
| WCST | Wisconsin Card Sorting Task                             |
| ZNS  | Zentralnervensystem                                     |

---

## Tabellenverzeichnis

---

|    |   |     |
|----|---|-----|
| 1  | Nicht-assoziatives und assoziatives Lernen . . . . .  | 30  |
| 2  | Altersassoziierte Atrophie verschiedener Hirnregionen . . . . .                             | 56  |
| 3  | Diagnosekriterien für Morbus Alzheimer . . . . .  | 64  |
| 4  | Demenzdiagnostik (Empfehlungen nach Leitlinien der DGPPN) . . . . .                         | 66  |
| 5  | Braak-Stadien der Alzheimer-Demenz . . . . .  | 71  |
| 6  | Atrophie kortikaler Dicke in unterschiedlichen Hirnregionen . . . . .                       | 78  |
| 7  | Forschungsfragen und Hypothesen . . . . .   | 81  |
| 8  | Variablen der Studie . . . . .  | 83  |
| 9  | Beispiel altes Bewertungsschema pORT . . . . .  | 88  |
| 10 | Deskriptive Statistik Pilotstudie 1 . . . . .   | 89  |
| 11 | Häufigkeiten gelernte Blöcke pORT und Fragebogen zum pORT (Pilot1)                          | 91  |
| 12 | Gegenüberstellung altes und modifiziertes Bewertungsschema pORT .                           | 92  |
| 13 | Deskriptive Statistik Pilotstudie 2 . . . . .   | 93  |
| 14 | Häufigkeiten gelernte Blöcke pORT und Fragebogen zum pORT (Pilot2)                          | 94  |
| 15 | Stichprobencharakteristika Hauptstudie . . . . .  | 97  |
| 16 | Gruppenvergleich kognitive Leistung und Depressivität . . . . .                             | 111 |
| 17 | Gruppenvergleich pORT . . . . .   | 113 |
| 18 | Gruppenvergleich Fragebogen pORT . . . . .  | 114 |
| 19 | Gruppenvergleich strukturelle MRT . . . . .   | 115 |
| 20 | Differenz kortikaler Dicke (OFC) . . . . .  | 118 |
| 21 | Signifikante Korrelationen ( $p < 0,05$ ) kortikale Dicke & kognitive<br>Leistung . . . . . | 120 |
| 22 | Signifikante Korrelationen ( $p < 0,05$ ) kortikale Dicke & pORT . . . . .                  | 123 |

---

## Abbildungsverzeichnis

---

|    |   |     |
|----|---|-----|
| 1  | Kortex . . . . .  | 6   |
| 2  | Brodman Areale des Kortex . . . . .   | 7   |
| 3  | Der Fall Phineas P. Gage . . . . .  | 10  |
| 4  | Den klinischen Präfrontalsyndromen zugeordnete kortikosubkortikale<br>Regelkreise . . . . .   | 12  |
| 5  | Theoretische Einbettung von belohnungsassoziiertem Lernen . . . . .   | 18  |
| 6  | FC-Veränderungen während des Lernens . . . . .  | 24  |
| 7  | Darstellung unterschiedlicher Kontiguitäten und Kontingenzen . . . . .  | 27  |
| 8  | Belohnungskomponenten und belohnungsassoziiertes Lernen . . . . .   | 29  |
| 9  | Lage des OFC . . . . .  | 34  |
| 10 | Brodman Areale, Sulci und Gyri des OFC . . . . .  | 35  |
| 11 | Durchschnittliche neuronale Aktivität im medialen (BA 10) und late-<br>ralen (BA 47) OFC bei unterschiedlichen Belohnungswerten . . . . . | 39  |
| 12 | Drei Hauptformen von OFC-Aktivität bei belohnungsassoziierten Lern-<br>prozessen bei Primaten . . . . .                                   | 40  |
| 13 | Mesolimbisches Dopamin-System . . . . .   | 41  |
| 14 | Belohnungsverarbeitung und Dopamin . . . . .  | 42  |
| 15 | Belohnungsverarbeitung im Striatum . . . . .  | 45  |
| 16 | Demographische Struktur der deutschen Bevölkerung . . . . .   | 53  |
| 17 | Zusammenhänge ( $r$ ) zwischen Alter und Volumina verschiedener Hirn-<br>regionen . . . . .   | 57  |
| 18 | Alois Alzheimer und seine Patientin Auguste Deter . . . . .   | 62  |
| 19 | Braak-Stadien der Alzheimer-Demenz . . . . .  | 72  |
| 20 | Beispiel Ablauf pORT . . . . .  | 102 |
| 21 | Kortikale Dicke . . . . .   | 107 |

---

|    |  |     |
|----|--|-----|
| 22 | Dicke des entorhinalen Kortex (EC; y-Achse) in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit (x-Achse) . . . . . | 112 |
| 23 | Gruppenunterschiede lateraler OFC . . . . .  | 116 |
| 24 | Gruppenunterschiede medialer OFC . . . . .   | 116 |
| 25 | Gruppenunterschiede Gyrus rectus . . . . .   | 116 |
| 26 | Gruppenunterschiede Gyrus orbitalis . . . . .  | 117 |
| 27 | Gruppenunterschiede lateraler orbitaler Sulcus . . . . .   | 117 |
| 28 | Gruppenunterschiede medialer orbitaler Sulcus . . . . .  | 118 |
| 29 | Beispiel-Streudiagramme zum Zusammenhang zwischen pORT-Maßen und OFC-Strukturen. . . . .                 | 122 |

---

# Inhaltsverzeichnis

---

|     |  |    |
|-----|--|----|
| I   | Einleitung   | 5  |
| 1   | Überblick Kortex und Frontalhirn . . . . .   | 5  |
| 1.1 | Aufbau des Kortex . . . . .  | 5  |
| 1.2 | Anatomie des Frontalhirns/Präfrontalen Kortex . . . . .                              | 7  |
| 1.3 | Funktionen des Frontalhirns/Präfrontalkortex . . . . .                               | 8  |
| 1.4 | Der Fall Phineas P. Gage und Schädigungen des Frontalhirns . . . . .                 | 9  |
| II  | Theoretischer Hintergrund  | 17 |
| 2   | Belohnungsassoziertes Lernen . . . . .   | 18 |
| 2.1 | Belohnung und Konditionierung aus lerntheoretischer Perspektive                      | 19 |
| 2.2 | Neuere lerntheoretische Modelle belohnungsassozierten Lernens                        | 26 |
| 2.3 | Belohnungsassoziertes Lernen aus neuronaler Perspektive . . . . .                    | 31 |
| 3   | Neurologische Korrelate der Belohnungsverarbeitung . . . . .                         | 33 |
| 3.1 | Orbitofrontaler Kortex (OFC) . . . . .   | 34 |
| 3.2 | Mittelhirn (v.a. Area tegmentalis ventralis) und Dopamin-<br>Neurone . . . . .       | 40 |
| 3.3 | Weitere Strukturen des Belohnungssystems . . . . .                                   | 43 |
| 3.4 | Zusammenfassung Zusammenspiel der Strukturen . . . . .                               | 46 |
| 4   | Belohnungsassoziertes Lernen aus Maschinenlern-Perspektive . . . . .                 | 47 |
| 4.1 | Temporal-Difference-Modell . . . . .   | 47 |
| 5   | Zusammenführung Perspektiven . . . . .   | 48 |
| 6   | Methoden zur Erfassung von belohnungsassoziertem Lernen . . . . .                    | 50 |
| 7   | Altern und altersbedingte Veränderungen . . . . .                                    | 52 |
| 7.1 | Statistik zur Demographie . . . . .  | 52 |
| 7.2 | Altersbedingte kognitive, funktionelle und strukturelle Verän-<br>derungen . . . . . | 53 |

|            |  |            |
|------------|--|------------|
| 7.3        | Normales versus pathologisches kognitives Altern . . . . .   | 59         |
| 8          | Morbus Alzheimer und neuropsychiatrische Veränderungen im Alter .  | 60         |
| 8.1        | Morbus Alzheimer - Ein historischer Abriss . . . . .   | 60         |
| 8.2        | Definition, Klassifikation und Diagnostik . . . . .  | 63         |
| 8.3        | Epidemiologie . . . . .  | 66         |
| 8.4        | Ätiologie und Risikofaktoren . . . . .   | 67         |
| 8.5        | Komorbidität . . . . .   | 68         |
| 8.6        | Verlauf und Prognose . . . . .   | 68         |
| 8.7        | Pathologie und Alzheimer-assoziierte kognitive, funktionelle<br>und strukturelle Veränderungen . . . . . | 69         |
| 9          | Forschungsfragen und Hypothesen . . . . .  | 79         |
| 9.1        | Zusammenfassung Theorie und Ziel der Studie . . . . .  | 79         |
| 9.2        | Forschungsfragen und Hypothesen . . . . .  | 80         |
| <b>III</b> | <b>Methodik</b>  | <b>82</b>  |
| 10         | Studiendesign . . . . .  | 82         |
| 11         | Ethische Überlegungen . . . . .  | 84         |
| 11.1       | Risiken und Nutzen . . . . .   | 84         |
| 11.2       | Maßnahmen zur Risikobeherrschung . . . . .   | 85         |
| 11.3       | Abbruchkriterien . . . . .   | 85         |
| 11.4       | Ein- und Ausschlusskriterien . . . . .   | 86         |
| 12         | Pilotstudien . . . . .   | 86         |
| 12.1       | Pilot 1 . . . . .  | 87         |
| 12.2       | Modifikation des pORT-Paradigmas . . . . .   | 91         |
| 12.3       | Pilot 2 . . . . .  | 93         |
| 12.4       | Fallzahlschätzung . . . . .  | 95         |
| 13         | Hauptstudie . . . . .  | 96         |
| 13.1       | Probanden und Patienten . . . . .  | 96         |
| 13.2       | Verfahren . . . . .  | 96         |
| 14         | Untersuchungsablauf . . . . .  | 104        |
| 15         | Auswertung und Statistische Analysen . . . . .   | 105        |
| <b>IV</b>  | <b>Ergebnisse</b>  | <b>109</b> |
| 16         | Validitätsüberprüfung . . . . .  | 109        |
| 16.1       | Kognitive Leistung und Depressivität . . . . .   | 109        |
| 16.2       | Kortikale Dicke entorhinaler Kortex . . . . .  | 110        |

---

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 17   | Studienhypothesen . . . . .  | 112 |
| 17.1 | Belohnungsassoziiertes Lernen . . . . .  | 112 |
| 17.2 | Dicke des gesamten Kortex und des OFC . . . . .  | 114 |
| 17.3 | Zusammenhang Testperformanz und kortikale Dicke . . . . .                                | 118 |
| V    | Diskussion   | 124 |
| 18   | Diskussion Methodik . . . . .  | 125 |
| 18.1 | Repräsentativität, Generalisierbarkeit und Vergleichbarkeit der<br>Stichproben . . . . . | 125 |
| 18.2 | Untersuchungsinstrumente und -methoden . . . . .   | 126 |
| 18.3 | Statistik . . . . .  | 128 |
| 19   | Diskussion Ergebnisse . . . . .  | 129 |
| 20   | Zusammenfassung . . . . .  | 137 |
| 21   | Limitationen und Ausblick . . . . .  | 138 |
|      | Literaturverzeichnis   | 141 |
|      | Anhang   | 156 |

---

## Zusammenfassung

---

**Theoretischer Hintergrund und Ziel der Studie:** Die zerebrale Belohnungsverarbeitung ist essentiell für Verhaltenssteuerung und zielgerichtetes Handeln. Empirische Untersuchungen weisen sowohl im tier- als auch humanexperimentellen Bereich auf eine kritische Involvierung des orbitofrontalen Kortex (OFC) in Prozesse des belohnungsassoziierten Lernens hin. Die Frage, ob Atrophien des OFC als Teil des zerebralen Belohnungssystems eine Rolle bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD) spielen, ist derzeit noch unklar. Studien an Patienten mit AD liefern jedoch erste Beschreibungen zu Veränderungen in dieser Hirnregion (z.B. Präfrontaler Kortex: Salat, Kaye und Janowsky, 2001; Tau-Ablagerungen im OFC: Van Hoesen, Parvizi und Chu, 2000) im Vergleich zu gesunden Personen. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, belohnungsassoziiertes Lernen bei Patienten mit AD im Vergleich zu alters- und bildungsübereinstimmenden Kontrollpersonen zu untersuchen, Unterschiede bezüglich kortikaler Dicke, v.a. im Bereich des OFC, zu überprüfen sowie Zusammenhänge zwischen belohnungsassoziiertem Lernen auf Verhaltensebene und den hirnstrukturellen Daten zu betrachten.

**Methodik:** Insgesamt konnten 33 Patienten mit AD, sechs Patienten mit Depression sowie 38 Kontrollpersonen (KG) in zwei Pilotstudien und eine Hauptuntersuchung eingeschlossen werden. Die Probanden wurden anhand von halbstrukturierten Interviews auf psychiatrische Störungen hin untersucht. Kognitive Leistung wurde mittels neuropsychologischer Testbatterie, belohnungsassoziiertes Lernen mit Hilfe des probabilistic Object Reversal Task (pORT; Reischies, 1999), einem Umlernparadigma, erfasst. Die kortikale Dicke konnte über strukturelle Magnetresonanztomographie und anschließende Hirnrekonstruktion bestimmt werden.

**Ergebnisse:** Die Ergebnisse zeigten erwartungsgemäß deutliche Gruppenunterschiede



in der kognitiven Leistung und im belohnungsassoziierten Lernen, keine Unterschiede in der Dicke des gesamten Kortex, mittlere bis starke Effekte bezüglich signifikanter Differenzen in der kortikalen Dicke des OFC und einige Zusammenhänge zwischen belohnungsassoziiertem Lernen und den untersuchten OFC-Strukturen, v. a. laterale und mediale Anteile bei Patienten mit AD bzw. laterale und frontale Anteile bei der KG.

**Diskussion:** In bisherigen Studien wurden in Bezug auf das Störungsbild der AD vor allem Gedächtnisdefizite in Assoziation zu temporalen und temporoparietalen Hirnstrukturen berichtet. Die vorliegende Arbeit liefert jedoch Hinweise, dass bereits in frühen Stadien der AD ein Abbau der kortikalen Dicke orbitofrontaler Strukturen beobachtbar ist. Insbesondere mediale und laterale Anteile konnten für Patienten mit AD in Zusammenhang mit Defiziten im belohnungsassoziierten Lernen gebracht werden, was für Schwierigkeiten in der Unterdrückung zuvor belohnter Reaktionen sowie in der Assoziation zuvor nicht belohnter mit aktuell belohnten Stimuli sprechen könnte. Die Ergebnisse stehen in Einklang mit behavioralen und funktionalen Befunden zu alters- und krankheitsbedingt eingeschränktem Belohnungslernen. Für differenziertere Interpretationen der Ergebnisse sind weiterführende Untersuchungen an größeren Stichproben unerlässlich.

---

## Abstract

---

**Background and Objectives:** Cerebral reward processing is essential in behavioural control and goal-directed behaviour. Empirical findings indicate that the orbitofrontal cortex (OFC) is critically involved in reward-dependent learning. The role of atrophies in the OFC as part of the cerebral reward system in patients with Alzheimer's disease (AD) remains unclear. Few studies have reported on patients with changes in this region of the brain (e.g. prefrontal cortex: Salat et al., 2001; Tau deposition in the OFC: Van Hoesen et al., 2000) compared to healthy control participants. The purpose of the presented work was therefore to examine reward-dependent learning in patients with AD as well as in both age-matched and education-matched control participants, to examine differences in cortical thickness, particularly in the OFC, and the relationship between reward-dependent learning on a behavioural level and brain imaging data.

**Methods:** A total of 33 patients with AD, six patients with depression, and 38 control participants were included in two pilot studies and the main study. All participants were interviewed for psychiatric disturbances. Cognitive performance was assessed by a neuropsychological test battery; reward-dependent learning by a probabilistic object reversal task (pORT; Reischies, 1999). Cortical thickness was determined using structural magnet resonance tomography and subsequent brain reconstruction.

**Results:** As expected the results showed significant group differences with regard to cognitive performance and reward-dependent learning, however no differences in the thickness of the entire cortex, moderate to strong effects for significant differences in OFC thickness and some correlations between reward-dependent learning and OFC structures were found, particularly in the lateral and medial regions in patients with

AD and in the lateral and frontal regions in control participants respectively.

**Discussion:** Many previous studies mainly focused on memory dysfunctions with regard to AD and reported associations to temporal and temporoparietal brain structures. This work however suggests a decline in cortical thickness of orbitofrontal areas in early stages of AD. The medial and lateral regions were found to correlate with deficits in reward-dependent learning, which may implicate difficulties to suppress previously rewarded reactions as well as in associating previously unrewarded stimuli with currently rewarded ones. The results are in line with behavioral and fMRI data on disturbed reward learning due to age or pathological processes. Further studies on larger samples are necessary in order to interpret the presented findings properly.

# KAPITEL I

---

## Einleitung

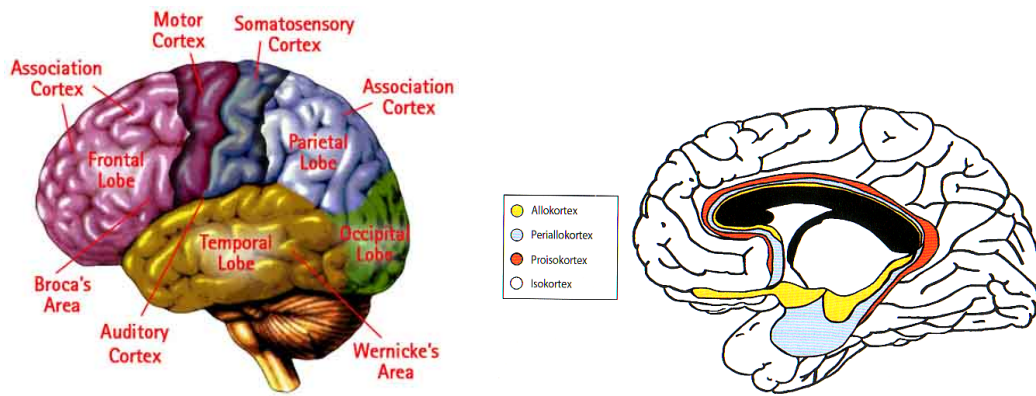
---

### 1 Überblick Kortex und Frontalhirn

Zum besseren Verständnis der vorliegenden Untersuchung belohnungsassozierten Lernens, d.h. der zentralnervösen Verarbeitung positiver Rückmeldungsstimuli, und dessen Zusammenhang mit kortikaler Dicke soll eingangs zunächst ein Überblick zu den für die Arbeit wesentlichen zerebralen Strukturen Kortex und Frontalhirn gegeben werden. Hierfür werden im Folgenden der Aufbau des Kortex, die Anatomie, Funktionen und Dysfunktionen des Frontalhirns sowie der Fall des Phineas P. Gage erläutert. Letzterer soll als anschauliches Beispiel zur Verdeutlichung der Rolle des Frontalhirns dienen.

#### 1.1 Aufbau des Kortex

Das menschliche Großhirn wird von der im Durchschnitt 3 mm dicken Großhirnrinde (Amunts & Zilles, 2007), dem Kortex (auch Cortex cerebri), umgeben. Dieser hebt sich durch Windungen (Gyri), Furchen (Sulci) und Spalten (Fissurae) hervor und kann anhand letzterer in vier Hirnlappen (Lobi) untergliedert werden. Diese Differenzierung in einen Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitallappen (s. Abb. 1) geht auf das Jahr 1807 und Francois Chaussier (1746-1828), einen französischen Mediziner, zurück (Förstl, 2005).



(a) Gliederung des menschlichen Kortex. Aus: Bownds (2007)

(b) Einteilung des Kortex (Medianansicht). Aus: Amunts und Zilles (2007, S. 14.)

**Abbildung 1:** Kortex

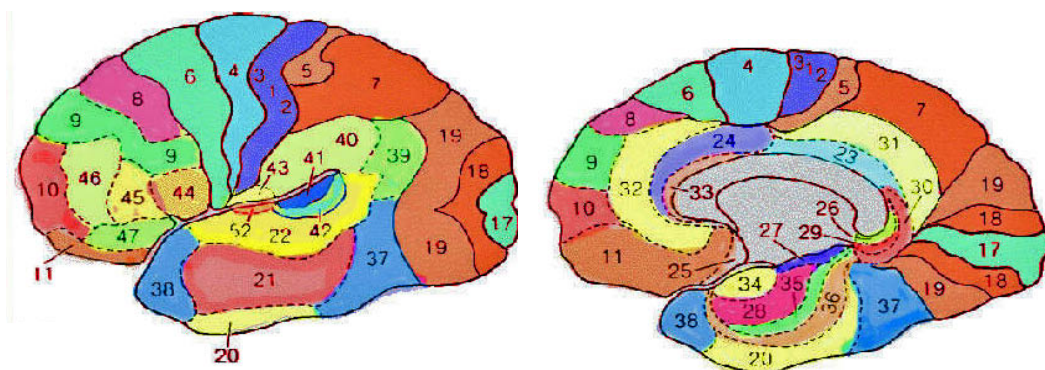
Der Kortex lässt sich in den phylogenetisch jüngeren und erst bei tetrapoden Wirbeltieren auftretenden Neokortex (Isokortex) und den phylogenetisch älteren Allokortex, bestehend aus Paläo- und Archikortex, unterteilen (s. Abb. 1b; Amunts & Zilles, 2007). Für vorliegende Arbeit ist lediglich der Neokortex von Interesse. Funktionell unterscheidet man neokortikale Primär-, Sekundär-/Tertiär- und Assoziationsgebiete, die letztlich essentielle Grundlage und Voraussetzung komplexen und flexiblen Verhaltens darstellen (Amunts & Zilles, 2007). Primärgebiete sind Repräsentationsgebiete für Sinnessysteme und Ursprung motorischer Pyramidenbahnen, wohingegen Sekundär-/Tertiärgebiete Informationen aus den Primärgebieten erhalten und spezielle Aspekte einer spezifischen Modalität analysieren. Assoziationsgebiete erhalten wiederum Afferenzen aus den zuvor genannten Gebieten und integrieren verschiedene Modalitäten (Doccheck Medical Services GmbH, 2006; Amunts & Zilles, 2007). Histologisch unterscheidet man sechs Schichten des Neokortex mit in Größe und Form unterschiedlichen Neuronen: Lamina molecularis (I; v. a. Fortsätze tiefer gelegener Neuronen), Lamina granularis externa (II; viele kleine Pyramidenzellen), Lamina pyramidalis externa (III; viele große Pyramidenzellen), Lamina granularis interna (IV; Pyramidenzellen und Nicht-Pyramidenzellen), Lamina pyramidalis interna (V; besonders große Pyramidenzellen) und Lamina multiformis (VI; morphologisch unterschiedliche Zellen) (Amunts & Zilles, 2007). Anhand der Schichten können Kortexformen unterschieden werden: Der granuläre Kortex besitzt im Gegensatz zum agranulären Kortex eine nur schwach ausgeprägte III. und V. Schicht, hingegen eine sehr gut ausgebildete II. und IV. Schicht. Die II. Schicht ist wiederum beim

agranulären Kortex eher schwach ausgebildet.

## 1.2 Anatomie des Frontalhirns/Präfrontalen Kortex

Der vordere Teil des Großhirns, das Frontalhirn, kann in einen vorderen, präfrontalen und frontal-limbischen Sektoren umfassenden Anteil und einen hinteren, aus motorischem, prämotorischem und supplementär-motorischem Kortex bestehenden Anteil untergliedert werden (Ullsperger & von Cramon, 2006; Thier, 2006). Das Frontalhirn ist lateral durch den Sulcus centralis und posterior durch den Parietallappen abgegrenzt. Medial sind Gyrus frontalis medialis sowie der anteriore Gyrus cinguli zugehörig. Ventral besteht der Lobus frontalis aus Gyrus orbitalis und Gyrus rectus (Gall, Kerschreiter & Mojzisch, 2002). Der vordere Teil des Frontalhirns wurde 1868 erstmals von dem britischen Naturwissenschaftler Richard Owen (1804-1892) als Präfrontalkortex (PFC) bezeichnet (Förstl, 2005) und beinhaltet die Brodmann Areale 8-14 sowie 44-47 (Gall et al., 2002, s. Abb. 2).

Der PFC kann in den dorsolateralen PFC (dlPFC), das frontale Augenzentrum (frontal eye field; FEF) sowie den ventralen, oberhalb der Augenhöhle liegenden Orbitofrontalkortex (OFC) unterteilt werden. Letzterer beinhaltet die Gyri rectus, orbitalis medius, orbitalis anterior, orbitalis posterior sowie orbitalis lateralis (Gall et al., 2002) und wird in Abschnitt 3.1 als Bestandteil des Belohnungssystems genauere Beschreibung finden. Der PFC ist Ziel von Projektionen des Neokortex (u.a. parietaler und inferotemporaler Kortex), des Thalamus (u.a. dorsomedialer Kern, Pulvinar, Nucleus ventralis anterior und rostrale intralaminare Kerne) sowie des Hirnstammes



**Abbildung 2:** Brodmann Areale des Kortex. Aus: Mayer (2007)

(noradrenerge Eingänge aus dem Locus coeruleus, serotoninerge Eingänge aus den Raphe-Kernen und dopaminerge Eingänge aus dem ventralen Tegmentum des Mittelhirns; Thier, 2006; Rolls, Yaxley & Sienkiewicz, 1990; Rolls, 2000). Die Verbindungen des PFC mit anderen Hirnregionen sind sehr intensiv und zumeist reziprok. Eine Ausnahme bildet die Projektion des PFC in die Basalganglien, welche ihrerseits nicht zurück projizieren. Aufgrund der beschriebenen starken und reziproken Verschaltung des PFC wird er auch als der „menschlichste Teil des Gehirns [betrachtet], insofern er seine maximale relative Ausdehnung beim Menschen erreicht“ (Thier, 2006, S. 472). Diese Ausdehnung umfasst beim Menschen etwa 29% des Gesamtkortex, 16,9% bei Schimpansen und lediglich 6,9% bei Hunden bzw. 3,5% bei Katzen (Thier, 2006; Markowitsch & Kessler, 2000) und unterstreicht somit die Annahme, maßgeblich an den teils differierenden Fähigkeiten von Mensch und Tier bezüglich beispielsweise (Selbst-)Bewusstsein und Entwicklung von Perspektiven beteiligt zu sein. Eindeutige wissenschaftliche Belege stehen bislang aus. Empirisch konnte bisher zumindest der Zuwachs an kognitiven Fähigkeiten bei höheren Primaten auf die im Laufe der Evolution zunehmende Gesamtgröße des Gehirns im Verhältnis zur Körpergröße zurückgeführt werden (Kringelbach & Rolls, 2004).

### 1.3 Funktionen des Frontalhirns/Präfrontalkortex

Die oben genannte anatomische Gliederung in Teilgebiete des Frontalhirns entspricht vermutlich auch funktionellen Unterschieden. Einen ersten Schritt der Zuordnung von beobachtbaren sensomotorischen Reaktionen zu höheren geistigen Leistungen wagten 1870 Fritsch und Hitzig, zwei deutsche Hirnforscher und Anatomen, indem sie aus ihren tierexperimentell erfassten Beobachtungen schlossen, dass der PFC für intellektuelle Leistung, abstraktes Denken sowie Aufmerksamkeit zuständig sei (Förstl, 2005). Weitere Annahmen über den PFC betrafen motorische Aufgaben (Munk, 1877 & Goltz, 1877 zitiert nach Förstl, 2005), die Verbindung von Wahrnehmung und Emotionen (Bianchi, 1994) sowie die tierexperimentell nachgewiesenen Gedächtnisleistungen (Franz, 1915 zitiert nach Förstl, 2005). Modernere Forschung unterstreicht vor allem eine starke Interaktion verschiedener Hirnregionen. Auch „das Frontalhirn erfüllt seine Aufgabe immer im Verbund mit anderen Hirnstrukturen im Rahmen neuronaler Netze“ (Ullsperger & von Cramon, 2006, S. 479). Daher bedingt diese zerebrale Region vor allem integrative Funktionen und ist maßgeblich

an der Ausführung höherer kognitiver Prozesse, so genannter Exekutivfunktionen, beteiligt. „Unter dem Begriff der Exekutivfunktionen wird eine heterogene Gruppe von Mechanismen zusammengefasst, die flexibles, intentionales Verhalten ermöglichen“ (Ullsperger & von Cramon, 2006, S. 480). Sie umfassen Handlungsplanung, -überwachung (monitoring), Aufmerksamkeitskontrolle und das Arbeitsgedächtnis. Aufgrund ihrer Heterogenität und Komplexität stellen Exekutivfunktionen die Basis für eine schnelle, erfolgreiche Anpassung an neue Situationen im Rahmen einer Person-Umwelt-Interaktion dar. Das Frontalhirn spielt des Weiteren eine wesentliche Rolle für Enkodierungs- und Abrufprozesse des Langzeitgedächtnisses (Ullsperger & von Cramon, 2006) und ist in Lernprozesse, v.a. in Assoziation mit Rückmeldungsstimuli, involviert (Rolls, 2000; Hornak et al., 2004; Izquierdo, Suda & Murray, 2004; Boettinger & D’Esposito, 2005). Neuere Erkenntnisse hinsichtlich der Rolle des Frontalhirns basieren auf dessen onto- und phylogenetisch recht jungen Entwicklung sowie der späten neuronalen Reifung, daher wird hier die anatomische Grundlage für Ich- bzw. Selbstbewusstsein, Metagedächtnis sowie bewusste Reflexion angenommen (Markowitsch & Kessler, 2000). Es bleibt zu betonen, dass die Funktionalität des Frontalhirns und seiner Regionen zumeist auf Schlüssen aus theoretischen Modellen oder Dysfunktionen in Folge von Läsionen beruht.

#### 1.4 Der Fall Phineas P. Gage und Schädigungen des Frontalhirns

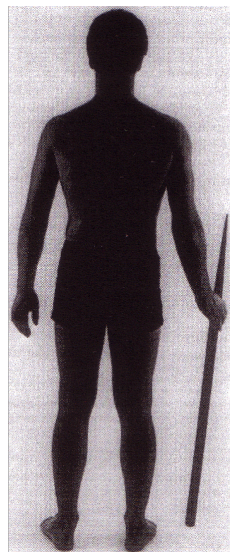
Medizingeschichtlich wurden Funktionen des Gehirns häufig über auf Verletzungen basierende Dysfunktionen bestimmter Hirnregionen aufgedeckt. Diese Beobachtungen beziehen sich zumeist auf Einzelfälle. So wurden beispielsweise 1315 zwei Soldaten mit Gedächtnisstörungen nach Frontalhirnläsionen, 1614 ein Patient mit demenzähnlichen Symptomen in Folge eines Tumors im Frontalhirn und 1829 Patienten mit Aphasien und Verwirrheitszuständen nach Verletzungen im Frontalhirnbereich beschrieben (Förstl, 2005). Wesentliche Merkmalsbereiche, für die aufgrund von Frontalhirnläsionen Rückschlüsse auf Funktionalität gezogen wurden, sollen im Folgenden dargestellt werden.



### 1.4.1 Wesensänderung

Bezüglich des Frontalhirns ist der 1848 von Dr. John M. Harlow beschriebene Fall des Nordamerikaners Phineas P. Gage besonders interessant. Gage, als Vorarbeiter beim Bau von Eisenbahnstrecken beschäftigt, wurde im Alter von 25 Jahren Opfer eines Unfalls, bei dem ihm ein zum Stopfen von explosiver Füllmenge genutzter Eisenstab (tamping iron) den Frontalkortex durchbohrte (MacMillan, 1986; Neylan, 1999; Kammer & Karnath, 2006). Die Stange, die in der Länge etwa der Hälfte seiner eigenen Körpergröße entsprach (Abb. 3a), trat unter dem linken Wangenknochen ein und an der Mittellinie des Schädels, anterior zum Bregma wieder aus (Neylan, 1999, Rekonstruktion s. Abb. 3b).

Trotz eines 3cm breiten Penetrationskanals überlebte Gage diesen Unfall mit unbeeinträchtigt Motorik, Sensorik, Koordination und Sprache (Kammer & Karnath, 2006). In Folge der Verletzung verlor er sein Augenlicht auf der linken Seite und, neurologisch relevanter, entwickelte Veränderungen der Züge seiner Persönlichkeit, die Harlow (zitiert nach Neylan, 1999) wie folgt beschrieb: "He is fitful, irreverent, indulging at times in the grossest profanity [. . .], manifesting but little deference for



(a) 18-jähriger Mann mit Phineas P. Gage's Statur und einer Replica des Eisenstabes. Aus: Albertella und Boakes (2006)



(b) Frontalhirnläsion Phineas P. Gage. Aus: Kammer und Karnath (2006)

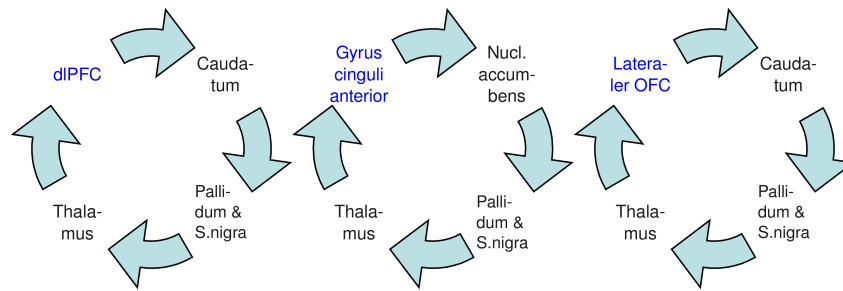
**Abbildung 3:** Der Fall Phineas P. Gage

his fellows, impatient of restraint or advice when it conflicts with his desires, at times pertinaciously obstinate, yet capricious and vacillating, devising many plans of future operation [. . .]. [H]e was 'no longer Gage'" (S. 280). Der Fall des Phineas P. Gage und seine Wesensänderung zeigt exemplarisch die Folgen präfrontaler Schädigungen und lässt den Zusammenhang zwischen der Unversehrtheit präfrontaler Strukturen und Vernunft, vorausschauendem sowie Sozialverhalten deutlich werden. Auch in aktueller Literatur werden mit präfrontalen Schädigungen primär Änderungen der Persönlichkeit, d.h. Wesensänderungen, in Beziehung gestellt. Für solche Wesensänderungen beschreiben Kammer und Karnath (2006) zwei Hauptrichtungen von Merkmalen, namentlich den akinetischen Mutismus (Regungslosigkeit trotz Wachzustands) und die Enthemmung des Verhaltens (labile Stimmung, Witzelsucht, Frechheit und Anpassungsschwierigkeiten durch Rigidität). Andernorts findet man für diese Syndrome auch die Bezeichnungen apathisch-pseudodepressives und pseudopsychopathisches Syndrom (Reischies, 2005; Förstl, 2005), zwei Begriffe, die ursprünglich von Benson und Blumer (1975) eingeführt wurden. Eine Dekade später führte Cummings die heute noch gängige Unterscheidung dreier Syndrome nach Frontalhirnläsionen ein (s. Förstl, 2005, S. 9):

1. Konvexitätssyndrom: mit Apathie, Gleichgültigkeit, psychomotorischer Retardierung, Haltlosigkeit und Stimulusabhängigkeit sowie verminderter Abstraktionsfähigkeit
2. mediales Frontalhirnsyndrom: mit reduzierter Motorik und eingeschränkten Sprach- und Gefühlsäußerungen
3. orbitofrontales Syndrom: mit Enthemmung, Ablenkbarkeit, Impulsivität sowie emotionaler Labilität bei eingeschränkter Einsichts- und Urteilsfähigkeit.

Diesen Syndromen ordneten Alexander, DeLong und Strick (1986) und Förstl (2005) kortikosubkortikale Regelkreise zu (Abb. 4).

Eine solche Vereinfachung der Symptomatik von Frontalhirnläsionen mittels weniger Merkmale ist jedoch aufgrund der Komplexität problematisch. Des Weiteren ist auch der experimentelle Zugang zu solchen Änderungen des Wesens, die in Betroffenheit von Antrieb, Emotionalität und Sozialverhalten resultieren, nach Frontalhirnschädigungen sehr schwer (Kammer & Karnath, 2006), weswegen vor allem



**Abbildung 4:** Den klinischen Präfrontalsyndromen zugeordnete kortikosubkortikale (dorsolateral präfrontaler, anterior cingulärer und lateraler orbitofrontaler) Regelkreise nach Alexander et al. (1986)

Anmerkung: dIPFC = dorsolateraler Präfrontalkortex; S.nigra = Substantia nigra; Nucl. = Nucleus; OFC = orbitofrontaler Kortex

auf Fallbeschreibungen (z.B. Saver & Damasio, 1991; Neylan, 1999; Markowitsch & Kessler, 2000) zurückgegriffen wird. Für Wesensänderungen in Folge traumatischer Hirnverletzungen im Kindes- und Jugendalter wurden vor allem Läsionen des dorsalen PFC als Prädiktor identifiziert (Max et al., 2005). Auch nicht-traumatische Schädigungen des Frontalhirns wie bei Alzheimer-Demenz auftretende Plaque-Ablagerungen oder neurofibrilläre Faserbündel (s. Abschnitt 8.7) können zu Veränderungen von Persönlichkeitszügen führen.

#### 1.4.2 Affekte, Empathie und Wertattributionen

Neben Wesensänderung ist die affektive Ebene eine wesentliche Dimension bei der Betrachtung von Schädigungen des Frontalhirns. Läsionen können vor allem bei Betroffenheit des orbitofrontalen Bereiches zu einer Störung der Emotionalität führen (Berlin, Rolls & Kischka, 2004; Reischies, 2005). Hierbei spielen primär zwei Mechanismen eine Rolle: eine defizitäre Aktivierung sowie die verminderte Kontrolle von Emotionen. Ersteres umfasst eine Verminderung der Affekte in Bezug auf Reaktion, Intensität und Spontaneität. Reischies (2005) berichtet ein Beispiel eines „Patienten mit großem inoperablem Schmetterlingsgliom der Frontallappen: Im Gespräch über die Gefährdung seines Lebens durch den Tumor zeigte er keine emotionale Reaktion, die darauf hinweisen würde, dass er die Bedeutung der Erkrankung für sich emotional verarbeitet hat“ (S. 92). Eine Studie von Berlin et al. (2004) fand zu subjektivem Empfinden von Emotionen bei Patienten mit Läsionen des OFC mehr Wut und

weniger Freude als bei Kontrollgruppen, hingegen keine Unterschiede hinsichtlich Traurigkeit, Angst und Ekel. Es scheint daher möglich, dass eine Unterscheidung zwischen emotionalem Ausdruck und subjektivem Empfinden unter Umständen sinnvoll wäre. Allerdings waren ein Großteil der Patienten in der Studie von Berlin et al. nur unilateral geschädigt, was die Unversehrtheit der subjektiven Empfindung der meisten Emotionen erklären könnte. Für die gesteigerte Wut und die verminderte Freude schlussfolgern die Autoren einen möglichen Zusammenhang mit beobachtetem impulsivem und unangemessenem Verhalten, aufgrund dessen die Patienten kein angemessenes soziales Feedback bekämen, was wiederum zu Frustration führe (Berlin et al., 2004, S. 1123). Impulsivität hängt eng mit mangelnder Affektkontrolle zusammen. Dieses Kontrolldefizit, für das vor allem der PFC von Bedeutung ist, kann sich auch in Form von Affektlabilität im Sinne von schnellerer Reizbarkeit und stärkerer Sentimentalität sowie als Verlust der Fähigkeit, den emotionalen Ausdruck zu steuern, äußern (Reischies, 2005). Betroffene mit Frontalhirnschädigung sprechen daher schneller, intensiver und lang anhaltender emotional an, als sie dies vor ihrer Verletzung taten. Eine vergleichende intraindividuelle Betrachtung des Verhaltens vor und nach der Verletzung ist wesentlich, um eine Änderung statuieren zu können (vgl. Reischies, 2005).

Weitere Beeinträchtigungen durch Läsionen des Frontalhirns betreffen die Theory of Mind. Damit wird nach Premack und Woodruff (1978, zitiert nach Kammer & Karnath, 2006) die Fähigkeit beschrieben, „mentale Zustände einer anderen Person, z.B. Intentionen, Wünsche oder Überzeugungen, einzuschätzen und zu verstehen“ (S. 495). Dies impliziert Empathie, der vor allem zerebrale Prozesse des medialen OFC sowie ventral striataler Strukturen zu Grunde liegen (Rankin et al., 2006). Sind diese Strukturen verletzt, kann es zu Einschränkungen des Einfühlungsvermögens kommen.

Auch bezüglich der Attribution von Werten treten Veränderungen nach Schädigungen des Frontalhirns auf. So rufen beispielsweise Läsionen des OFC Störungen der Abspeicherung und des Abrufs von Wertattributionen hervor, d.h., dass beispielsweise die Bewertung von Belohnungen gestört ist. Dies kann auch als organische Verstärkerverlustdepression bezeichnet werden (Reischies, 2005), da Belohnungen nicht mehr als solche bewertet werden. Frontalhirnschädigungen können somit zu einer gestörten Belohnungsverarbeitung führen.

### 1.4.3 Exekutivfunktionen

Bezüglich der Exekutivfunktionen, die vor allem der Planung mehrerer Teilschritte zur Erreichung eines übergeordneten Ziels bei Unterdrückung inadäquater, irrelevanter Handlungen dienen (Kammer & Karnath, 2006), werden im Folgenden vor allem aktives Verhalten und Verbindungen zum Arbeitsgedächtnis betrachtet. Letzteres umfasst fundamentale Prozesse zur Lenkung spontanen oder zielgerichteten Verhaltens (Du Boisgueheneuc et al., 2006) durch das Behalten und Manipulieren von Informationen im Kurzzeitgedächtnis (Cabeza & Nyberg, 2000). Die zerebrale Grundlage dieser Funktion ist ein komplexes Netzwerk (sub-)kortikaler Strukturen, die je nach Informationsmenge mehr oder weniger stark aktiviert sind (Gall et al., 2002). Für die Arbeitsgedächtnisfunktion des passiven Behaltens von Informationen kann der ventrolaterale PFC angenommen werden, wohingegen der dorsolaterale Anteil des PFC für die aktive Manipulation grundlegend scheint (Cabeza & Nyberg, 2000). Verbale Aufgaben innervieren dabei primär das Brodmann Areal 44 im linken PFC sowie Areal 40 im linken Parietallappen, objektbezogene Aufgaben temporal-occipitale Regionen (Areal 37) und räumliche Aufgaben parietal-occipitale Bereiche (Areale 7 und 19; Cabeza & Nyberg, 2000). Eine weitere essentielle Frontalhirn-Struktur für das Arbeitsgedächtnis ist der superiore Gyrus frontalis. Patienten mit linksseitiger Verletzung dieser Region sind beeinträchtigt bei der Erfüllung von Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis beanspruchen, und zwar zunehmend mit Anstieg der Aufgabenkomplexität (Du Boisgueheneuc et al., 2006). Diese Defizite sind besonders im räumlichen, hingegen weniger oder gar nicht im verbalen und visuellen Arbeitsgedächtnis ausgeprägt (Du Boisgueheneuc et al., 2006; Kammer & Karnath, 2006).

Einen weiteren Hauptbereich der Psychopathologie des Frontalhirns stellen Handlungsstörungen bzw. Störungen des aktiven Verhaltens dar. Hierbei können drei Störungsdimensionen, namentlich die Initiierung, die Kontrolle sowie die Flexibilität von Handlungen bzw. Verhaltensweisen, unterschieden werden. Hinzu kommen Probleme mit exekutiven Aspekten wie Planung und Ausführung von Handlungen (Reischies, 2005; Kammer & Karnath, 2006). Ein defizitärer Eigenantrieb (mangelnde Handlungsinitiierung) kann im Extremfall in akinetischen Mutismus resultieren. Eine leichtere Form ist die Abulie, die den Verlust willkürlicher Motorik bezeichnet (Reischies, 2005). Erklärungsansätze für die Störung des Eigenantriebs können im

Motivationssystem, der Prämotorik, d.h. in der motorischen Planung, oder Anstrengung, mit der eine Handlung durchgeführt wird, liegen (vgl. Reischies, 2005). Eine Beeinträchtigung der Kontrolle von Handlung und Verhaltensweisen kann sich bei Störungen der Exekutivfunktionen in Form mangelnder Fähigkeit zeigen, bereits gefasste Pläne aufgrund umweltbedingter Veränderungen zu modifizieren oder durch Alternativstrategien zu ersetzen. Andererseits kann es bei Betroffenen zu einer Enthemmung des Verhaltens kommen. Dies kann sich sowohl auf Impulse des Zugreifens im Sinne von zwanghaftem Greifen nach Objekten im Greifraum (utilization behaviour) als auch auf Enthemmung von regelverletzendem Verhalten oder inadäquater Verhaltenswiederholung beziehen. Patienten mit Frontalhirnläsionen zeigen somit kein sozial angepasstes Verhalten. Sie neigen zur Witzelsucht, der so genannten Moria, sowie zu frechen, teils moralisch verwerflichen Handlungen. Reischies (2005) beschreibt als Beispiel einen Patienten, der ein Referat einer anderen Person als eigenes ausgibt, ohne sich dadurch gestört zu fühlen. Die dritte Störungsdimension betrifft die Flexibilität oder auch Plastizität von Verhaltensweisen, die dazu führen, dass Betroffene mit Frontalhirnschädigungen nicht in der Lage sind, genutzte Verhaltensschemata aufgrund von Veränderungen zu wechseln. Hierbei können zum einen Defizite in Strategie- bzw. Aufmerksamkeitswechsel als auch Defizite bezüglich des Lernens neuer Verhaltensweisen unterschieden werden. Letztere hängen bei Frontalhirnläsionen mit einer gestörten Verarbeitung des Abgleichs von Belohnungserwartung und Rückmeldung, die grundlegend für das Umlernen von Verhaltensweisen ist, zusammen (Reischies, 2005). Solch eine auf Frontalhirnläsionen basierende Verhaltensrigidität wird als Folge einer Kontrollstörung, d.h. einer Störung der Fähigkeit zu Hemmung und Änderung des Verhaltens interpretiert (Kammer & Karnath, 2006). Hierunter können auch die weiter oben bereits erwähnten Regelverstöße, also das Missachten von Instruktionen oder auch ein Defizit im Erlernen neuer Regeln, kategorisiert werden (Reischies, 2005; Kammer & Karnath, 2006). Gomez-Beldarrain et al. (2004) fanden vor allem bei Patienten mit kombiniert rechts dorsolateralen und orbitofrontalen Läsionen eine Unfähigkeit, Hinweise von Ratgebern zu beurteilen und zu nutzen. Weiterhin stellten sie bei dieser Patientengruppe Defizite bei der Entscheidungsfindung und dem Treffen von Vorhersagen fest. Stark beeinträchtigte Verhaltensflexibilität wird auch von Markowitsch und Kessler (2000) im Falle einer 27-Jährigen Frau mit bilateral präfrontalen Schädigungen beschrieben. Über die verminderte Fähigkeit in exekutiven Funktionen, die Inflexibilität und fehlende Krankheitseinsicht hinaus wurden hingegen die kognitiven Funktionen der Frau als unversehrt beobachtet. Typischerweise werden Personen mit Frontalhirnläsionen auf

der Verhaltensebene oft als „interessenlos, gleichgültig und dadurch gelegentlich auch sorglos [beschrieben]. Sie wenden sich seltener neuen Reizen zu [...] und ihre Handlungen scheinen häufig nicht durch Ziele motiviert und geordnet zu sein. Die Fähigkeit abzuschätzen, mit Hilfe welcher Teilschritte ein übergeordnetes Ziel erreicht werden kann, ist vermindert“ (Kammer & Karnath, 2006, S. 492).

Mit Hilfe unterschiedlicher und vielfältiger Läsionsstudien wurden verschiedene Dysfunktionen, die Bereichen des Frontalhirns/PFC zugeordnet werden konnten, deutlich. Das Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung hängt auch vom Ausmaß der Läsion und vor allem von uni- versus bilateraler Schädigung ab. Dennoch kann anhand der Pathologie ein ungefähres Bild über die Funktionalität des Frontalhirns gewonnen werden. Hierzu zählen zusammenfassend vor allem Exekutivfunktionen, Emotionalität, Sozialverhalten, personenbezogene Aspekte und die Integration der diesen Dimensionen zugrunde liegenden Prozesse. Wie beschrieben, liegt eine wesentliche Funktion der frontalen Strukturen auch in der Verhaltenssteuerung. Diese wird maßgeblich über Belohnung und Bestrafung sowie darauf basierender Informationsverarbeitung beeinflusst. Im Folgenden soll daher auf das zum Teil anatomisch im Frontalhirn befindliche Belohnungssystem, belohnungs-assoziiertes Lernen und Belohnungsverarbeitung eingegangen werden.

# KAPITEL II

---

## Theoretischer Hintergrund

---

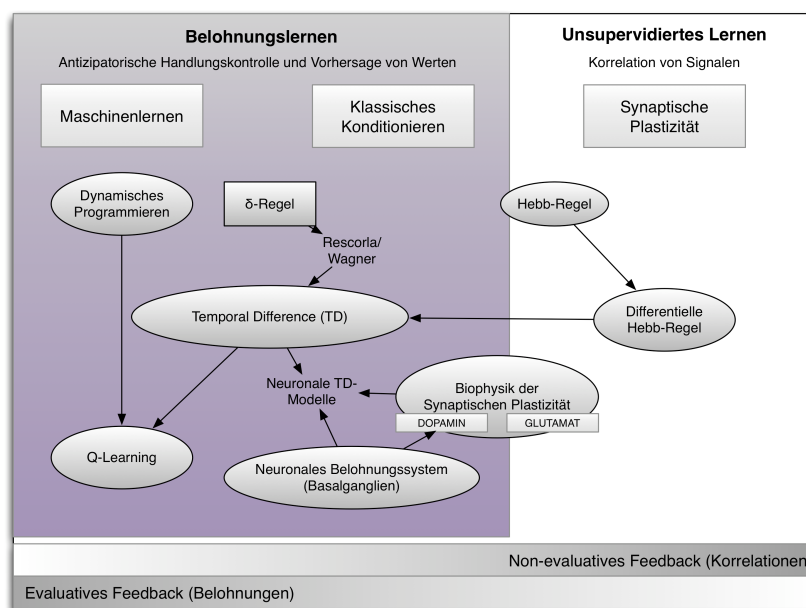
„Die wichtigste Funktion des Gehirns ist die Verarbeitung von Informationen über den Organismus und die Umwelt mit dem Ziel der optimalen Verhaltensanpassung“ (Lachnit, 1993, S. 19). Zur Überprüfung dieser Informationsverarbeitung bedarf es der Analyse von Prozessen im Zentralnervensystem. Dies kann experimentell auf unterschiedliche Art und Weise geschehen, beispielsweise über die Messung des Verhaltens nach Manipulation des Gehirnzustands, über Erfassung von Gehirnaktivität nach Verhaltensmanipulation oder über modellorientierte Ansätze. Diesen Ansätzen liegt das Ziel einer Ursache-Wirkungs-Analyse zugrunde. Mit der Entdeckung von Reiz-Reaktions-Verbindungen, die maßgeblich auf den Physiologen I. P. Pawlow (1849 - 1936) und auf seinen Impulsen aufbauende neurophysiologische Forschung zurückgehen, ergab sich „eine physiologisch greifbare Basis für internale Repräsentationen“ (Lachnit, 1993, S. 19). Mit Hilfe solcher Reiz-Reaktions-Verbindungen wird versucht, wissenschaftlich die Verarbeitung komplexer zerebraler Informationsverarbeitungsprozesse sowie Lernprozesse und Verhaltensanpassung zu erklären. Für Lernprozesse, die einer optimalen Verhaltensanpassung vorausgehen, sind vor allem Reize wichtig, die an eine positive Rückmeldung gekoppelt sind. Daher stellt Belohnung einen wesentlichen Faktor für eine optimale Verhaltensanpassung dar. Im Folgenden werden Belohnung, belohnungsassoziiertes Lernen sowie Belohnungsverarbeitung betrachtet, und zwar unter Herausstellung vor allem klassisch-lerntheoretischer, kognitionspsychologischer und neurowissenschaftlicher, aber auch mathematischer Aspekte.



## 2 Belohnungsassoziertes Lernen

Belohnungsassoziertes Lernen bezieht sich auf die Fähigkeit, prädiktive Stimuli der Umwelt für die Antizipation von Belohnungsstimuli zu nutzen, indem eine Assoziation zwischen beiden Stimuli erlernt wird.

Eine theoretische Einbettung belohnungsassozierten Lernens bedarf der Betrachtung dreier großer Forschungsfelder und deren Verschaltung: Maschinenlernen (klassische Perspektive), Konditionierungslernen (lerntheoretische Perspektive) und synaptische Plastizität (Neuronale Perspektive; s. Abb. 5).



**Abbildung 5:** Theoretische Einbettung von belohnungsassoziertem Lernen. Modifiziert nach: Wörgötter und Porr (2007)

Aus den verschiedenen Forschungsrichtungen haben vor allem Probleme optimaler Regelung (optimal control), die mittels Dynamischen Programmierens (Bellmann, 1957) angegangen werden, sowie Konditionierungslernen zur Theorie des belohnungsassozierten Lernens beigetragen. Dabei spielen algorithmisch-mathematische Herangehensweisen wie Temporal Difference (TD)-Modelle (z.B. Q-Learning als eine Form modellfreien belohnungsassozierten Lernens; Watkins & Dayan, 1992) und der Vorhersagefehler ( $\delta$ -Rule des Rescorla-Wagner-Modells) zur Beschreibung der Diskrepanz zwischen erwartetem und tatsächlichem Ergebnis eine wesentliche Rolle. TD-Lernen ähnelt differentiellem Hebb-Lernen, welches assoziativ auf neuronaler

Ebene stattfindet.

Im Folgenden werden nun die genannten und für die vorliegende Arbeit relevanten Perspektiven ausführlicher betrachtet und zusammengeführt.

## 2.1 Belohnung und Konditionierung aus lerntheoretischer Perspektive

Belohnung kann als Stimulus definiert werden, der Verhalten positiv verstärkt, indem er auf eine Reaktion folgt und somit ihre Auftrittswahrscheinlichkeit erhöht (Pervin, 2000; McClure, York & Montague, 2004). Belohnungen werden zumeist als positiv wahrgenommen und initiieren aufgrund ihrer verstärkenden Wirkung einen Lernprozess, der das Gefallen an dem belohnenden Ziel festigt, zum Erlernen von belohnungsprädiktiven Hinweisen sowie zur Zuordnung eines Wertes zu einem Belohnungsstimulus führt (Hyman, Malenka & Nestler, 2006). Belohnungsstimuli werden nach primären und sekundären Stimuli unterschieden, wobei ersteres jene Belohnungen umfasst, die Verhalten verstärken, ohne dass dies gelernt werden musste. Hierzu zählen Wasser, Nahrung oder sexuelle Reize, durch die biologisch Nahrungsaufnahme und Sexualverhalten sichergestellt werden. Sekundäre Belohnungsstimuli, wie beispielsweise Geld (materieller Verstärker) oder abstrakt-symbolische Gewinne (Noten, Punkte), beinhalten gelernte Assoziationen zu den primären Belohnungen. Hierzu zählen auch Drogen mit Suchtpotential, wie beispielsweise Heroin, die eine drogenassoziierte Belohnung hervorrufen.

Um zu erläutern, wie ein belohnender Aspekt eines Stimulus erlernt und dadurch Verhaltensweisen beeinflusst werden können, werden nachstehend einige Lernmodelle der klassischen Lerntheorie überblicksartig dargestellt.

### 2.1.1 Klassisches Konditionieren (Pawlow)

Die Bildung einer Assoziation zwischen zwei Reizen wird nach dem Physiologen I. P. Pawlow (1849 - 1936) in der Lerntheorie als klassisches Konditionieren bezeichnet. „Einer der beiden Reize ist dabei der sog. [...] unconditionierte Reiz (unconditioned stimulus, US), der eine angeborene Reaktion auslöst, die sog. [...] unconditionierte Reaktion (unconditioned response, UR). Wird ein gewöhnlicher neutraler Reiz

mehrmals gemeinsam mit dem US [zeitlich eng gepaart - N.S.] präsentiert, kann die Reaktion, die gewöhnlich durch den US ausgelöst wird, auch allein durch den vormals neutralen Reiz ausgelöst werden, der nun [...] konditionierter Reiz (conditioned stimulus, CS) genannt wird. Die durch den CS ausgelöste Reaktion wird als [...] konditionierte Reaktion (conditioned response, CR) bezeichnet“ (Gall et al., 2002, S. 125). Die zeitlich enge Paarung (Kontinguität) von US und CS ist besonders wichtig. Als optimales Zeitintervall werden 200-500 ms beschrieben (Birbaumer & Schmidt, 2003). Pawlow untersuchte vor allem drei Prozesse, die in Zusammenhang mit der Konditionierung stehen: Generalisierung, Diskrimination und Löschung/Extinktion. So beobachtete er Verallgemeinerungstendenzen für Reiz-Reaktions-Verbindungen, wobei die Konditionierung von Reaktionen nicht nur durch einen einzigen vormals neutralen Reiz bedingt wurde, sondern auch durch ähnliche Reize (Generalisierung). Weiterhin fand Pawlow eine Unterscheidungsfähigkeit (Diskrimination, z.B. zwischen verschiedenen Geräuschen oder Gerüchen) bei Aufeinanderfolge mehrerer Stimuli, wenn nur einige von denen an einen unkonditionierten Stimulus gebunden sind. Zur Schwächung oder Unterlassung (Löschung) von Assoziationen und somit von Reaktionen führt eine gehäuft losgelöste Präsentation des konditionierten vom unkonditionierten Stimulus (Pervin, 2000).

### 2.1.2 Operantes Konditionieren (Skinner)

Der Psychologe B. F. Skinner erweiterte die Lerntheorie der klassischen Konditionierung zur operanten (instrumentellen) Konditionierung. Im Gegensatz zur Pawlowschen Konditionierung werden Reize nicht gekoppelt, sondern neue Reaktionen mit Hilfe von Verstärkern (auf eine Reaktion folgender Stimulus, der die zukünftige Auftrittswahrscheinlichkeit der Reaktion erhöht) aufgebaut: „Bei der [...] operanten Konditionierung folgt unmittelbar auf die zu lernende Reaktion ein belohnender oder bestrafender Reiz; dies führt zu positiver Verstärkung oder Bestrafung des Verhaltens“ (Birbaumer & Schmidt, 2003, S. 575). Lernen findet somit durch Verhaltensverstärkung statt. Diese kann aufgrund von positiven Verstärkern (Belohnung), dem Entzug dergleichen (Bestrafung), negativen Verstärkern (Bestrafung) oder dem Entzug dieser (Belohnung) stattfinden. Neben der Trennung nach positiven und negativen Verstärkern, werden diese auch nach primär (angeboren) und sekundär (mit primären Verstärkern gepaart) klassifiziert. Ein weiterer Unterschied zwischen operanter und klassischer Konditionierung ist die Kausalität: während bei der klassi-

schen Konditionierung der Stimulus der Reaktion vorausgeht, geht bei der operanten Konditionierung eine spontane Reaktion dem Verstärker zeitlich voraus (Bruehlmeier, 2007). „In gewisser Weise stellt das operante Lernen eine differenzierte Formulierung der Prinzipien einer Tierdressur dar. Ein komplexes Verhalten wird durch den Prozeß der allmählichen Annäherung geformt, das heißt, komplexes Verhalten wird durch die Verstärkung von Verhaltensweisen entwickelt, die dem angestrebten Zielverhalten ähnlich sind“ (Pervin, 2000, S. 310). Insgesamt führt somit die unmittelbare zeitliche Paarung von Verstärker und vorausgegangener Reaktion zur Erhöhung der Auftrittswahrscheinlichkeit des Verhaltens.

### 2.1.3 Reiz-Reaktions-Theorie (Hull, Dollard & Miller)

Die Reiz-Reaktions-Theorie (auch Stimulus-Response-(S-R)-Theorie) wurde vor allem von C. L. Hull (1884 - 1952) und seinen Schülern J. Dollard (1900 - 1980) und N. E. Miller (1909 - 2002) entwickelt. Es handelt sich hierbei um einen Ansatz des instrumentellen Lernens, in dessen Mittelpunkt „erlernte Reaktionen als Instrumente zur Erzeugung erwünschter Situationen (z.B. Belohnung, Flucht vor Schmerz, Vermeidung von Schmerz) [stehen]“ (Pervin, 2000, S. 322). Hull formulierte dies als Axiom, in dem das Reaktionspotential (RP), also die Tendenz, eine Reaktion auszuführen, sich aus dem multiplikativen Verhältnis von Gewohnheitsstärke (G) und Trieb (T) bildet:  $RP = G \times T$  (vgl. Lück & Miller, 1999). Gewohnheit definiert sich dabei als erlernte S-R-Ketten und wird zumeist über die Belohnungshäufigkeit für die Ausführung einer Reaktion operationalisiert. Trieb bzw. Antrieb wird als verhaltensaktivierender Reiz (z.B. Schmerz, Hunger, Angst) mit unterschiedlicher Intensität verstanden. In typischen Experimenten zu Lernverhalten werden beide Faktoren (Stärke des Antriebs sowie Grad der Belohnung) manipuliert (Pervin, 2000).

Die Darstellung verschiedener Effekte und Komponenten von Konditionierungs- bzw. assoziativem Lernen verdeutlicht die Komplexität des theoretischen Hintergrunds zu belohnungsassoziertem Lernen. Vor allem aber ziehen diese Effekte zahlreiche verschiedene Operationalisierungsmöglichkeiten für die empirische Untersuchung nach sich. Experimentelle Befunde (s. folgender Abschnitt) zu belohnungsassoziertem Lernen stehen somit stark in Abhängigkeit der zugrunde liegenden theoretischen Konzepte sowie deren Umsetzung basierend auf speziell betrachteten Komponenten

von Lerntheorien.

#### 2.1.4 Experimentelle Befunde zum Konditionierungslernen

Aus dem oben dargestellten theoretischen Hintergrund leitet sich ab, dass Tierexperimente vor allem auf Konditionierung nach klassisch-lerntheoretischer Auffassung aufbauen, während experimentelle Untersuchungen mit Menschen vorrangig in assoziationspsychologischer Tradition stehen. Nachstehend wird ein Überblick über Befunde zu belohnungsassoziertem Lernen und v.a. Verhalten als Indikator von Konditionierungsprozessen präsentiert. Befunde aus Studien mit bildgebenden Verfahren werden unter Abschnitt 2.3.1 dargestellt.

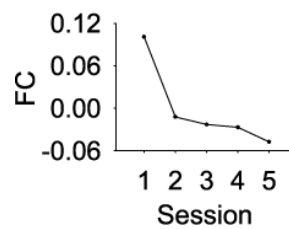
##### Tierexperimentelle Befunde

Tierexperimentelle Befunde bezüglich belohnungsassozierten Lernens legen nahe, dass Verhaltensänderung durch das Erlernen von Assoziationen wie oben beschrieben initiiert werden können. Pawlow beobachtete bei Hunden, dass sich bei bestimmten Reizen bereits vor der Fütterung Speichelfluss bei den Tieren bildete und belegte diese Reiz-Reaktions-Beziehung mit Hilfe von Glockenklingeln als Stimulus, auf den die Hunde mit Speichelfluss reagierten (Klassische Konditionierung s. Abschnitt 2.1.1). Thorndike (1874 - 1949) überprüfte experimentell das Trial-and-Error-Lernen, d.h. das Lernen durch Versuch und Irrtum, indem er Katzen in einem Käfig beobachtete. Beim Befreiungsversuch der Tiere aus dem Käfig fiel auf, dass sie zunächst nur zufällig einen Hebel betätigten, sich bei erneutem Einsperren jedoch die Zeitspanne bis zur Nutzung des Hebels erheblich verringerte. Thorndike analysierte dabei, dass dieser Lernprozess eine Bedürfnisspannung (z.B. Hunger) voraussetzt, die die Katzen zum Befreiungsversuch motiviert (Bruehlmeier, 2007). Bei erfolgreicher Befreiung erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit, das Verhalten in ähnlichen Situationen ebenfalls zu zeigen. Diese Verstärkerfunktion wurde später von Skinner vor allem an Tauben und Ratten weiter beforscht. In der so genannten Skinner-Box untersuchte er anhand des Tierverhaltens Reaktionen in Beziehung zur Zeit. So gab er beispielsweise Ratten bzw. Tauben entweder nach bestimmten Zeitintervallen (z.B. jede Minute) oder nach bestimmten Reaktionsintervallen (z.B. Tastenpicken bei Tauben oder Hebelbetätigung bei Ratten; Pervin, 2000) Verstärker in solch einer Box. Derartige Verstärkungsprogramme stabilisieren kontrolliert bestimmtes Verhalten. Mittels Variation der

Größe von belohnenden Verstärkern überprüften Lauwereyns und Wisniewski (2006) belohnungsassozierte Verzerrungen bei Ratten. Diese wurden darauf konditioniert, mit der Nase in bestimmte, mit Belohnungen versehene Löcher zu stupsen (nose poke paradigm). Die Autoren fanden schnellere Reaktionszeiten in Abhängigkeit der Größe der Belohnung. Bei größerer Belohnung blieb die Reaktionszeit darüber hinaus unbeeinflusst durch Ablenkungen, während bei der kleineren Belohnung die Reaktionszeit mit zunehmender Anzahl an Ablenkungen anstieg. Diesen Zusammenhang von CR und Größe des US fanden auch Morris und Bouton (2006) bei Experimenten mit Ratten. Darüber hinaus fanden sie eine Relation zwischen US und CR hinsichtlich des Auftretens der CR: diese ereignete sich umso früher, je größer der US. In einer bilateralen Läsionsstudie an Affen lädierten Jones und Mishkin (1972) limbische Strukturen (OFC, Amygdala, Hippocampus), um deren Rolle beim object und place discrimination reversal learning, also dem Erlernen von Differenzen unterschiedlicher Reize sowie dem Umlernen von Reiz-Belohnungs-Assoziation, zu überprüfen. Sie fanden sowohl bei der Gruppe mit den OFC-Läsionen als auch der Gruppe mit den Amygdala-Läsionen Beeinträchtigungen in der Performanz beider Aufgaben. Läsionen am Hippocampus führten zu Schwierigkeiten bei der place-, nicht aber der object- Aufgabe. OFC-Läsionen führten zu einer erschwerten Unterdrückung von Reiz-Verstärker-Assoziationen während Verletzungen der Amygdala mit Schwierigkeiten bei der Bildung solcher Assoziationen einhergingen. Hieraus wird deutlich, dass vormals neutralen Reizen durch Belohnungsassoziationen ein Wert zuteil wird. Bei Verletzungen genannter Hirnregionen werden Probleme beim Umlernen sowie bei adäquater Verhaltensanpassung beobachtbar.

Modernere tierexperimentelle Forschung versucht, solche Befunde auf Verhaltensebene neurologisch zu bestätigen und zu konsolidieren. Baeg et al. (2007) fanden bei der Untersuchung von Ratten mit Hilfe eines belohnungsassozierten Lernparadigmas Veränderungen der funktionellen Konnektivität (FC) von PFC Neuronen in Zusammenhang mit Lernen. FC bezieht sich hierbei auf die Verbindung zwischen zwei Neuronen, die durch den Grad der Synchronizität des Feuerns zwischen zwei spike trains erfasst werden kann. Die Befunde zeigten, dass sich die FC parallel zum behavioralen Lernen sowie auch wiederholt während mehrerer Lerndurchgänge verändert. Diese Veränderungen erwiesen sich als zeitlich relativ stabil. Die Autoren schlussfolgerten: "FC may be an important component [...] of associative mechanisms underlying negatively accelerated learning" (Baeg et al., 2007, S. 917), da große neuronale Veränderungen während früher Lernphasen sowie eine starke Abnahme

der Veränderung bei minimaler Lernrate auftraten (s. Abb. 6).



**Abbildung 6:** FC-Veränderungen während des Lernens

Anmerkung: Beispiel eines Neuronenpaares während 5 Aufnahmen. Aus: Baeg et al. (2007, S. 912)

Tremblay und Schultz (2000) untersuchten bei Primaten neuronale OFC-Aktivität während einer assoziativen Lernaufgabe und fanden vor allem quantitative und adaptive Veränderungen (an Belohnungserwartung) der Neurone beim Lernen. Ähnlich wie Baeg et al. fanden Tremblay und Schultz ebenfalls eine abnehmende Aktivierung der Neurone mit fortwährendem Lernen. Aufgrund ihrer Ergebnisse sehen sie die Rolle orbitofrontaler Neurone in der Konsolidierung gelernter Reaktionen durch die Nutzung von Belohnungsinformationen.

Zusammengefasst wird belohnungsassoziertes Lernen tierexperimentell zumeist anhand primärer Belohnungen wie Wasser oder Futter (z.B. Izquierdo et al., 2004; Harris & Thein, 2005; Albertella & Boakes, 2006; Morris & Bouton, 2006) überprüft. Die Befunde belegen bei zerebraler Unversehrtheit Verhaltensänderungen, die auf Belohnungsassoziationen zurückgehen sowie auf Lernen nach dem Schema der Konditionierung. Einige zerebrale Läsionen führen zu Beeinträchtigungen derartigen Lernens. Neurologisch werden hierbei vor allem den Neuronen des PFC/OFC eine Relevanz zugesprochen (genauer s. Abschnitt 3.1).

#### Humanexperimentelle Befunde

Analog zu Skinners Tierexperimenten können auch menschliche Verhaltensweisen mittels Verstärker beeinflusst werden. In Anlehnung an Skinner geht die behavioristische Auffassung vor allem hinsichtlich der Einschätzung und Behandlung auffälligen/psychopathologischen Verhaltens von drei Punkten bei der Betonung bestimmten Verhaltens aus: 1. Identifizierung des Zielverhaltens, 2. Identifizierung verstärkender Umweltfaktoren und 3. manipulierbare Umweltfaktoren, die zur Verhaltensänderung herangezogen werden können (Pervin, 2000). Eine von L.A. Pervin (2000) diesbezüg-

lich berichtete Studie zu Verhaltensänderung bei Wutausbrüchen eines 4-Jährigen zeigte unter Einsatz der Skinnerschen Eigenkontroll-Forschungsmethode (d.h. Vergleich einer Versuchsperson, die innerhalb verschiedener Phasen mit sich selbst verstärkt wurde, anstatt eines Vergleiches der Versuchsperson mit einer, die nicht verstärkt wurde) messbare Veränderungen in der Auftrittshäufigkeit der unerwünschten Verhaltensweisen. Nachdem in der Mutter-Kind-Interaktion die mütterliche Aufmerksamkeit als den Ungehorsam des Jungen aufrechterhaltender Faktor identifiziert wurde, wurden auf erwünschte Verhaltensweisen direkt folgende Verstärker (z.B. Aufmerksamkeit und Lob seitens der Mutter bei gehorsamen Verhalten) eingeführt. Nachdem das Kind das erwünschte Verhalten, also Gehorsam, in gewünschter Häufigkeit gezeigt hatte, kam es zum Verstärkerentzug, so dass folglich nicht weiter verstärktes Verhalten mit den ursprünglichen Verhaltensweisen in vergleichender Weise betrachtet werden konnte. Obgleich das Kind sich in der Studie erneut auffällig verhielt, erreichte dies nicht das Ausgangsniveau an Ungehorsam. Jene Art von Studien wird vor allem in der Verhaltenspsychotherapie zur Einschätzung sowie zur Behandlung und anschließenden Überprüfung von Verhaltensänderungen herangezogen. Eine weitere Möglichkeit der Überprüfung belohnungsassozierten Lernens beinhaltet discrimination reversal learning tasks, d.h. Aufgaben, in denen die Differenzierung unterschiedlich stark belohnender Stimuli sowie das Umlernen von Reiz-Belohnungs-Assoziationen bei Umkehrung des Belohnungswertes bzw. der Stimulus-Zuordnung zur Belohnung erforderlich sind. Mit Hilfe eines solchen Paradigmas wurden beispielsweise Defizite im Umlernen anhand wechselnder Reiz-Belohnungs-Assoziationen sowie risikoreichere Entscheidungen bei psychopathischen Gefängnisinsassen im Vergleich zu unauffälligen Kontrollpersonen gefunden (Mitchell et al., 2002). Ebenso zeigten Personen mit bilateralen präfrontalen Läsionen (orbital/medial) Beeinträchtigungen in der Anpassung ihres Verhaltens an Belohnungs-Rückmeldungen im Rahmen eines probabilistischen discrimination reversal learning tasks (Hornak et al., 2004). Die Patienten hatten Schwierigkeiten, einen belohnenden Stimulus fortwährend zu wählen sowie bei Umkehrung der Belohnung umzulernen. Diese Beeinträchtigung von Umlernprozessen wurde lediglich bei bilateral geschädigten, nicht jedoch bei unilaterale geschädigten Personen beobachtet. Ein Alterseffekt beim Unterscheidungs- und Umlernen wurde von Mell et al. (2004) zuungunsten älterer Erwachsener gefunden. Weiterhin untersuchten Üngör und Lachnit (2006) mit Hilfe eines discrimination reversal learning Paradigmas die kontextabhängige Steuerung von Reaktionen, wobei sie den Annahmen der Relevanz assoziativer Stärke der präsentierten Stimuli für die Performanz einerseits (vgl. Rescorla-Wagner-Modell), sowie der Bestimmung durch



Belohnungswert eines Stimulus innerhalb eines Kontextes andererseits nachgingen. Die Autoren fanden einen starken Einfluss des Kontextes auf die Performanz bei assoziativem, prädiktivem Lernen.

Zusammenfassend ist Lernen aus Sicht der klassischen Lerntheorie das Ergebnis von Konditionierungsprozessen und kann anhand von Verhaltensänderungen beobachtet werden. Verhalten besteht nach dieser verhaltenspsychologischen Betrachtung (Behavioristischer Ansatz<sup>1</sup>) aus S-R-Einheiten, wobei ein Reiz jeglicher Energie mit Wirkung auf die Sinnesorgane entspricht. Ein Komplex von Reizen stellt eine Situation dar, ein Komplex von Reaktionen eine Handlung (Lück & Miller, 1999).

## 2.2 Neuere lerntheoretische Modelle belohnungsassozierten Lernens

Belohnungsassoziertes Lernen basiert nach klassischer Auffassung auf der Bildung einer Assoziation zwischen einem unkonditionierten und einem konditionierten Stimulus, wobei der unkonditionierte dem konditionierten zeitlich vorausgehen (Kontiguität) und einen Belohnungswert haben muss (Gall et al., 2002). Das oben dargestellte klassische Konditionieren lässt sich vor allem auf einen physiologischen Reflexansatz zurückführen. Demgegenüber stehen modernere Betrachtungen (z.B. Kontingenztheorie, s. Abschnitt 2.2.1): „Die neueren Auffassungen [...] stehen eher in einer assoziationspsychologischen Tradition. Sie beschreiben klassisches Konditionieren als das Lernen von Relationen zwischen Ereignissen“ (Lachnit, 1993, S. 29), d.h. nicht mehr nur zwischen einzelnen Stimuli. Im Folgenden werden neuere Auffassungen zur Konditionierung, die vor allem im humanexperimentellen Bereich von essentieller Bedeutung sind, erläutert. Dazu soll exemplarisch zunächst die weit verbreitete Rescorla-Wagner-Theorie, oder auch Kontingenztheorie, dargestellt werden und anschließend das TD-Modell von Sutton und Barto (1998) sowie das primary-

---

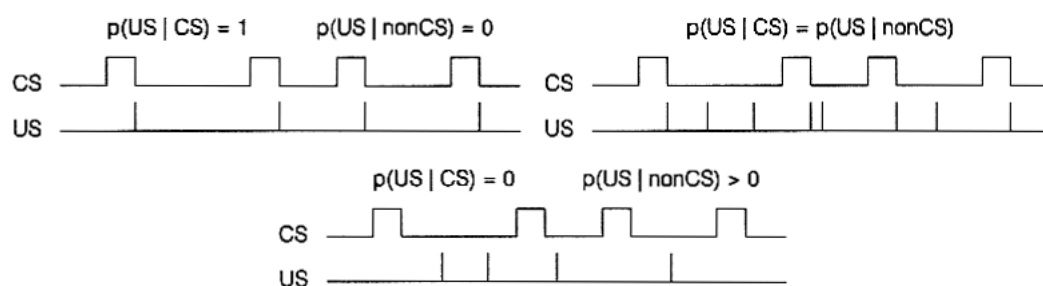
1 Behaviorismus: „Der Behaviorismus ist ein wissenschaftstheoretischer Standpunkt, der zugrunde legt, dass das Verhalten von Menschen und Tieren mit den Methoden der Naturwissenschaft untersucht werden kann. Er versteht sich somit als eine [...] Verhaltenswissenschaft [...]. Er wurde nach wichtigen Vorarbeiten durch Edward Thorndike von John B. Watson zu Beginn des 20. Jahrhunderts begründet und in den 1950er Jahren vor allem von Burrhus Frederic Skinner gleichermaßen popularisiert wie radikalisiert. Als Vorläufer des Behaviorismus können Iwan Petrowitsch Pawlow und seine Experimente zur Konditionierung von Verhalten angesehen werden. [...] Behaviorismus ist nicht gleichzusetzen mit Klassischer oder Operanter Konditionierung, wengleich diese Gesetze von Behavioristen entdeckt wurden“ (Definition aus Wikipedia, 2007 ).

value-learned-value(PVLV)-Modell von O'Reilly et al. (2007).

### 2.2.1 Kontingenztheorie (Rescorla & Wagner)

Laut Lachnit (1993) haben Restriktionen der Konditionierung wie beispielsweise Kontinguität und Reaktionsdefinition nach assoziationspsychologischer Auffassung im Gegensatz zur klassischen Konditionierung zwar noch Relevanz, stellen jedoch keine Notwendigkeit mehr dar. Birbaumer und Schmidt (2003) bezeichnen eine Verhaltensänderung unabhängig von Reiz-Reaktions-Kontinguität hingegen als nichtassoziatives Lernen, da sie die zeitliche Paarung von Reiz und Reaktion als Kennzeichen assoziativen Lernens verstehen. Lachnit schließt dies zwar nicht aus, rückt jedoch die Kontingenz, d.h. den Informationsgehalt eines konditionierten über das Auftreten eines unkonditionierten Reizes, sowie die Korrelation zwischen Reizen (unkonditioniert mit konditioniert) gegenüber der Kontinguität in den Vordergrund. Dies bildet auch den Kern der so genannten Kontingenztheorie nach Rescorla und Wagner (1968, 1972 zitiert nach Lachnit, 1993), aus der sich zwei Konditionierungsformen ergeben, namentlich die inhibitorische Konditionierung, bei der die bedingte Auftrittswahrscheinlichkeit eines US bei Vorliegen eines CS kleiner ist als die bedingte Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Auftreten desselben, sowie die exzitatorische Konditionierung, bei der die genannte Auftrittswahrscheinlichkeit größer als die Wahrscheinlichkeit des Nicht-Auftretens ist (s. Abb. 7).

Rescorla und Wagner gehen davon aus, dass Assoziationen zwischen internen Reprä-



**Abbildung 7:** Darstellung unterschiedlicher Kontinguitäten und Kontingenzen. Aus: Lachnit (1993, S. 31)

Anmerkung: US = unconditioned stimulus; CS = conditioned stimulus; nonCS = Nicht-Auftreten des CS; p = Wahrscheinlichkeit

sentationen und externen Ereignissen in Abhängigkeit der assoziativen Stärke auf das Verhalten abgebildet werden: „Für die Abbildung der assoziativen Stärken auf Verhalten wird angenommen, dass die Rangreihen der Assoziationsstärken den Rangreihen auf der Verhaltensebene (z.B. Größe oder Häufigkeit der CR) entsprechen“ (Lachnit, 1993, S. 34). Ihr lineares Modell zur Beschreibung der Veränderung der Assoziationsstärke zwischen CS und US impliziert drei Hauptprinzipien:

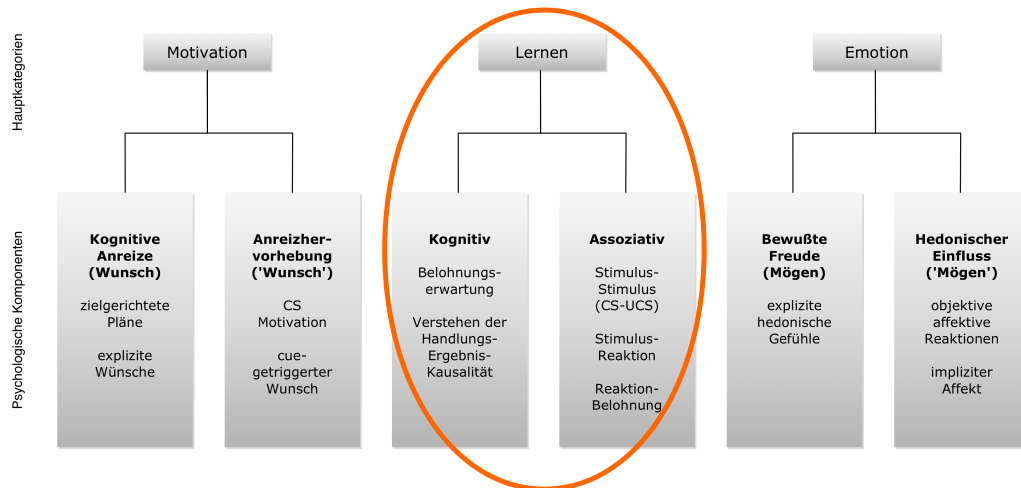
1. Abhängigkeit des Ausmaßes der Konditionierung in einem Lerndurchgang von insgesamt maximal möglicher Konditionierung
2. Abhängigkeit des Ausmaßes der Konditionierung von Stärke des US
3. Abhängigkeit der Assoziationsstärke eines einzelnen Elements von der Assoziationsstärke aller trainierten Elemente

Die Kontingenztheorie kann zusammenfassend als Modell verstanden werden, in dem es nicht mehr nur um die Konditionierung von einzelnen Stimuli geht, sondern von Reizkomplexen bzw. Ereignissen. Bestimmte individuelle Erwartungen werden durch einen Reizkomplex initiiert und verändern sich bei nicht erwartungsgemäßen Ereignissen, die auf solch eine Erwartung folgen (vgl. Lachnit, 1993, S. 34). Somit stellt das Rescorla-Wagner-Modell ein error-correction Modell dar, in welchem der Organismus einen Fehler zwischen den anhand des CS antizipierten US und dem tatsächlich auftretenden US wahrnimmt. Die Stärke der Konditionierung hängt daher nicht per se vom US ab, sondern von der Diskrepanz zwischen antizipiertem und tatsächlich auftretendem US (Rescorla, 2006).

### 2.2.2 Kognitives versus assoziatives Lernen

Ein weiterer Unterschied der von Lachnit als neuere bezeichneten Auffassung zur klassischen findet sich in der Unterscheidung zwischen Wissensstruktur und Verhalten, ähnlich der kognitionspsychologischen Betrachtung, wobei Konditionierung „nicht als eigenständige Form des Lernens, sondern als ein generelles Beispiel assoziativen Lernens betrachtet [wird]“ (Lachnit, 1993, S. 30). Dies wird auch bei Berridge und Robinson (2003) deutlich, die aus psychologischer Perspektive der Belohnung drei Hauptkomponenten zuordnen: Lernen, Emotion und Motivation. Sie gehen davon aus,

dass es zunächst wichtig ist, die Beziehung zwischen zwei Stimuli und den Handlungskonsequenzen zu lernen, dass, zweitens, Belohnung auf Affektebene Lust produzieren kann sowie dass, drittens, ein Individuum zum Lernen und Handeln motiviert sein muss. Dabei kann Lernen als kognitiver (nichtassoziativer) oder assoziativer Prozess aufgefasst werden (s. Abb. 8), wobei für die vorliegende Arbeit sowohl ersteres im Sinne von Erwerb, Repräsentation und Verarbeitung von Informationen als auch letzteres, d.h. assoziatives, auf Konditionierung basierendes Lernen, von Interesse sind.



**Abbildung 8:** Belohnungskomponenten und belohnungsassoziertes Lernen. Modifiziert nach: Berridge und Robinson (2003)

Anmerkung: CS = conditioned stimulus; UCS = unconditioned stimulus

Die divergierenden Auffassungen von Lernen (und Gedächtnis) können auch als implizit-prozedural (assoziativ/Konditionierung) einerseits und explizit-deklarativ (nichtassoziativ/kognitiv) andererseits bezeichnet werden und trennen vor allem nach der unbewussten bzw. bewussten Wiedergabe der Gedächtnisinhalte (Birbaumer & Schmidt, 2003). Prinzipiell spielen Assoziationen sowohl beim assoziativen als auch nichtassoziativen Lernen eine Rolle, bei letzterem jedoch keine ausschlaggebende. Ein zusammenfassender Überblick sowie die Gegenüberstellung von nichtassoziativem und assoziativem Lernen (Gedächtnis) sei in Tabelle 1 dargestellt.

Zusammenfassend beschreibt belohnungsassoziertes Lernen somit eine auf individueller Erkennung und Verarbeitung von positiven Rückmeldungsstimuli der Umwelt basierende kognitive Leistung, bei der eine Assoziation zwischen Reiz und Belohnung bzw. positiver Rückmeldung verknüpft wird. Hierbei spielen die Erwartungshaltung

**Tabelle 1:** Nicht-assoziatives und assoziatives Lernen. Modifiziert nach: Birbaumer und Schmidt (2003, S. 573 und 605)

|                                 | <b>Nicht-assoziatives Lernen<br/>(Explizit-deklaratives Gedächtnis)</b>  | <b>Assoziatives Lernen<br/>(Implizit-prozedurales Gedächtnis)</b>   |
|---------------------------------|--|---|
| <b>verantwortlich für:</b>      | bewusste Wiedergabe von Fakten und Ereignissen   | nicht bewusste Wiedergabe von Fertigkeiten, Gewohnheiten, Bewegungsfolgen und Regeln sowie für Konditionierung  |
| <b>Ort:</b>                     | Hippocampus, dorsomedialer Nucleus des Thalamus, sekundäre sensorische Areale PFC  | motorischer, prämotorischer und lateraler PFC, extra-pyramidale Kerne (Striatum), Zerebellum, limbische und diencephale Verstärkerstrukturen  |
| <b>Kodierung:</b>               | Konfiguration von Reizen und Reaktionen - kognitiv (episodische und semantische Inhalte); speichert Fakten, Episoden und Daten; kann in einem Durchgang gelernt werden | Stimulus-Reaktions- und Stimulus-Stimulus-Assoziationen (Wahrscheinlichkeitslernen) - behavioral (Verhaltensakte, Gewohnheiten); speichert gezielte Bewegungsfolgen und Regeln; benötigt Wiederholungen |
| <b>Wiedergabe:</b>              | nur nach Konsolidierung und über aktiven, intentionalen Suchprozess zugänglich - „reflektiv“: Wiedergabe stark von Kontext und elaborierter Verarbeitung abhängig      | keine Konsolidierung, kein aktiver Suchprozess notwendig „reflexiv“: Wiedergabe weniger stark von Kontext abhängig; elaborierte Verarbeitung nicht notwendig  |
| <b>Auslöser für Wiedergabe:</b> | Hinweisreize   | CS und diskriminative Reize   |
| <b>Behalten:</b>                | zielgerichtete Erwartungen werden aufgebaut und bestätigt bzw. verworfen; für viele Verarbeitungssysteme zugänglich; der bewussten Erinnerung zugänglich               | Verstärkung stabilisiert Gewohnheit; in den Verarbeitungssystemen selbst enthalten; der bewussten Erinnerung schwer zugänglich  |

Anmerkung: PFC = Präfrontaler Kortex; CS = conditioned stimulus

und das Erfüllen bzw. Nicht-Erfüllen derselben eine wesentliche Rolle. Lernen basiert folglich auf der Diskrepanz zwischen tatsächlich erhaltenen Belohnungen und davon abhängigen Vorhersagen, also insgesamt dem Belohnungsvorhersagefehler (engl.: reward prediction error; O'Reilly et al., 2007). Daher impliziert solch ein assoziatives Lernen auch die Notwendigkeit zu flexiblem Umlernen im Sinne einer Korrekturfunktion für Belohnungsassoziationen. Und zwar immer dann, wenn zufällige, somit auch unerwartete, umweltbedingte Änderungen der Stimulus-Belohnungs-Beziehung auftreten.

## 2.3 Belohnungsassoziertes Lernen aus neuronaler Perspektive

### 2.3.1 Neuronale Korrelate von Lernen (Hebb-Synapsen)

Die vorangestellten Erläuterungen zu belohnungsassoziertem Lernen und Konditionierung beziehen sich zumeist auf behaviorale Hinweise zur belohnungsassozierten Wahrnehmung, -erkennung und -verarbeitung, also auf Indikatoren auf Verhaltenesebene. Der eigentliche, unterliegende Prozess findet jedoch im Zentralnervensystem statt. Bevor nun auf Belohnungsverarbeitung und deren neurologische Korrelate eingegangen wird, soll zunächst ein Überblick über zelluläre Korrelate von Lernen gegeben werden.

Die neurophysiologische Grundlage von Lernen und Gedächtnis sind die vor allem im Neokortex (Schicht I und II) befindlichen plastischen, so genannten Hebb-Synapsen, die nach dem Psychologen D. O. Hebb benannt wurden. Diese Synapsen sind simultan aktiv und reagieren daher bevorzugt aufeinander. Im Gegensatz zu den meisten Neuronen des Zentralnervensystems (ZNS) verstärkt gleichzeitige Erregung bzw. Aktivierung von Hebb-Synapsen deren Verbindung, und zwar durch Wachstumsprozesse und/oder Stoffwechseländerungen (Birbaumer & Schmidt, 2003). Ein Beispiel zu Konditionierungslernen im Sinne des klassischen Konditionierens auf neuronaler Ebene liefern Birbaumer und Schmidt anhand des Blinkreflexes: „Nehmen wir an, Synapse 1 wird durch einen neutralen Ton erregt, der allein nicht ausreicht, die postsynaptische Zelle, an der sowohl Synapse 1 wie Synapse 2 konvergieren, zum Feuern bringen. Nun wird Synapse 2, die z.B. aus einer somatosensorischen Zelle im Auge erregt wird, kurz nach oder gleichzeitig mit Synapse 1 durch einen Luftstoß auf das Auge erregt, der in der postsynaptischen Zelle die Aktivierung eines Blinkreflexes auslöst. Dieser Akt des Feuerns der postsynaptischen Zelle, ausgelöst durch Synapse 2, verstärkt nun die Aktivität aller Synapsen, die an dieser postsynaptischen Zelle gleichzeitig aktiv waren, so auch die Erregbarkeit der 'schwachen' Synapse 1. Nach mehreren zeitlichen Paarungen der beiden Reize, genügt dann der Ton allein, um die postsynaptische Zelle zum Feuern zu bringen und damit einen Blinkreflex auszulösen [...]“ (Birbaumer & Schmidt, 2003, S. 584). Es wird somit deutlich, dass bereits wenige Zellverbindungen für einfache Formen der Konditionierung genügen. Auf zellulärer Ebene entstehen Assoziationen durch Aktivierung plastischer Hebb-Synapsen.

### 2.3.2 Belohnungsverarbeitung

Die zentralnervöse Verarbeitung positiver Rückmeldungsstimuli, die ein Individuum als Reaktion auf eine Handlung von der Umwelt erhält, wird zumeist vereinfacht als Belohnungsverarbeitung bezeichnet. Eine solche Rückmeldung aus der Umwelt kann vom Individuum mit unterschiedlicher Wertigkeit (positiv, negativ oder neutral) interpretiert werden. In Abhängigkeit von der individuellen Bewertung findet eine Modifikation der Motivation und des Verhaltens bei zukünftigen Handlungen statt. Ein Lernprozess wird somit in Gang gesetzt (vgl. Kronfeldt, 2005). Belohnungsverarbeitung spielt daher eine wesentliche Rolle bei der Anpassung an Umweltveränderungen und selektiert das profitabelste Verhalten für die Zukunft. Die Organisation eines solchen zielgerichteten Verhaltens erfordert die Fähigkeit, Belohnung zu erkennen sowie die Motivation, diese auch erhalten zu wollen. Des Weiteren ist die Fähigkeit, Vorhersagen über das Auftreten von Belohnungen auf Basis vergangener Erfahrungen treffen zu können sowie die Nutzung dieser Informationen für zukünftiges Verhalten notwendig. Die effiziente Kontrolle zielgerichteten Verhaltens erfordert das Erlernen und, bei Ungültigkeit bestimmter Belohnungsassoziationen, das flexible Umlernen dieser Stimulusbeziehungen. Belohnungsverarbeitung ist daher von essentieller Bedeutung für das alltägliche Leben. Elementare Prozesse wie Nahrungsaufnahme und Fortpflanzungsverhalten werden maßgeblich durch die Erkennung von Belohnungen, deren Verarbeitung, aber auch das flexible Umlernen bei Änderung der Belohnungskontingenzen dirigiert.

Das zerebrale Belohnungssystem (engl. reward system) spielt dabei eine wesentliche Rolle. Die Verbindung prädiktiver Reize mit angemessenen Reaktionen bedarf der Speicherung bestimmter Informationsmuster im Gehirn sowie der internalen Repräsentation von belohnungsassozierten Stimuli, ihrer Wertigkeit sowie einer Reihe von Handlungsabläufen zur Reaktion auf Verhaltensebene (Hyman et al., 2006). Das zerebrale Belohnungssystem ist keine abgegrenzte Struktur des Gehirns, sondern stellt vielmehr ein komplexes zerebrales System von verschiedenen Kerngebieten und kortikalen Bereichen sowie deren Verbindungen dar. Die wesentlichsten an der Belohnungsverarbeitung beteiligten neurologischen Substrate werden nun im Folgenden beschrieben.

### 3 Neurologische Korrelate der Belohnungsverarbeitung

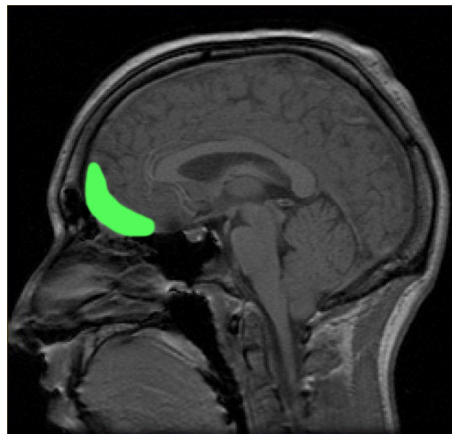
Dem zerebralen Belohnungssystem, d.h. der neuronalen Verarbeitung positiver Rückmeldungsstimuli, werden vor allem die dopaminergen Neurone des Mittelhirns mit der Area tegmentalis ventralis (VTA), der OFC als Subregion des PFC, das ventrale Striatum mit dem Nucleus accumbens (NAc.), die Amygdala, der Hypothalamus, der Hippocampus, septale Kerne, der vordere Gyrus cinguli sowie Kerngebiete des basalen Vorderhirns zugeordnet (Amunts & Zilles, 2007). Für die zerebrale Verarbeitung von positiven Rückmeldungsstimuli wird angenommen, dass bei Auftreten eines Verstärkers zunächst die Amygdala aktiviert wird und ein Lernsignal in das ventrale Striatum sendet, so dass die Belohnung zukünftig besser vorhergesagt werden kann. Der Wert der Belohnung wird dann im OFC erfasst, woraufhin der PFC entscheidungsführend für eine mit der aktuellen Zielsetzungen konsistenten Handlungsrichtung ist (McClure et al., 2004). Als Hauptkomponenten können daher VTA, OFC, ventrales Striatum/NAc und Amygdala betrachtet werden (Marschner et al., 2005). Primatenstudien unterstreichen die wesentliche Rolle der Neurone des Striatums/NAc, des OFC sowie der dopaminergen Neurone des Mittelhirns mit der VTA bei der Verarbeitung positiver Rückmeldungsstimuli und verdeutlichen unterschiedliche neuronale Aktivierung in Abhängigkeit der Belohnungsverarbeitung (Schultz, Tremblay & Hollermann, 2000). Das weiter oben beschriebene PVLV-Modell legt der inhibitorischen PV-Komponente sowie der inhibitorischen LV-Komponente biologisch die Neurone des ventralen Striatums/NAc zugrunde, der exhibitorischen PV-Komponente den lateralen Hypothalamus und der exhibitorischen LV-Komponente den zentralen Kern der Amygdala. Zusammenfassend kristallisieren sich in der Literatur VTA, OFC, ventrales Striatum/NAc, Amygdala und Hypothalamus als für belohnungsassoziiertes Lernen wesentliche neuronale Strukturen heraus, daher werden diese in den nächsten Abschnitten näher beschrieben bevor deren Netzwerke und Interaktionen verdeutlicht werden. Im Fokus der Aufmerksamkeit steht dabei der OFC, der in vorliegender Arbeit als wesentlich in Hinblick auf die Hypothesengenerierung betrachtet wird.



## 3.1 Orbitofrontaler Kortex (OFC)

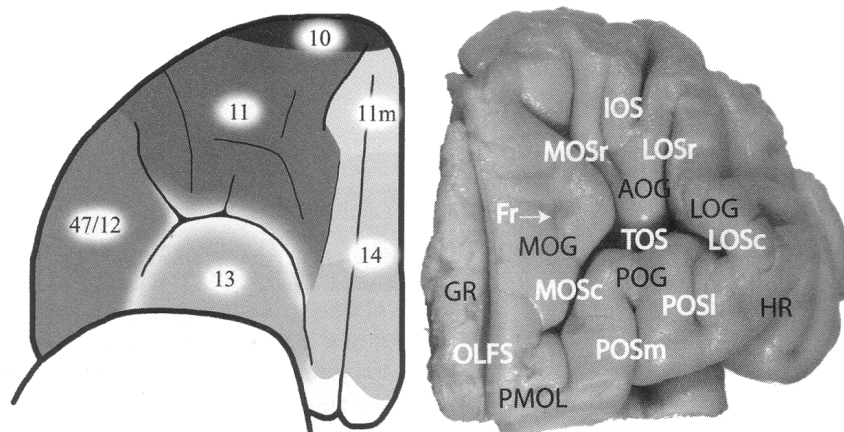
### 3.1.1 Architektur und Phylogenese

Der ventral oberhalb der Augenhöhlen liegende Abschnitt des PFC wird als OFC bezeichnet (s. Abb. 9, grün gekennzeichnetes Areal). Er ist eine bei Primaten gut entwickelte Hirnstruktur und umfasst die Brodmann Areale 10,11 (frontaler Pol), 13, 14 (zentral and rostral) und 47/12 (lateral) (Rolls, 2000; Gall et al., 2002; Zald & Rauch, 2006). Hinsichtlich der Anatomie tritt sowohl bei Affen als auch bei Menschen eine beträchtliche Variabilität auf, aus der sich drei sulcale Muster extrahieren lassen (Kringelbach & Rolls, 2004). Die vier als Hauptsulci identifizierten Furchen: olfaktorischer, medialer, lateraler und transverser orbitaler Sulcus, formen typischerweise ein „H“, „K“ oder „X“. Die wesentlichsten durch die Sulci unterteilten Gyri sind die Gyri rectus, orbitalis medius, orbitalis anterior, orbitalis posterior und orbitalis lateralis (s. Abb. 10).



**Abbildung 9:** Lage des OFC (wurde mit 1.5T GE Scanner erfasst). Aus: Wicks (2007)

Der OFC ist ein granulärer Kortex mit schwach ausgebildeten Schichten III und V, weshalb große Pyramidenzellen im OFC weitestgehend fehlen (Thier, 2006). Dieses zytoarchitektonische Merkmal wird als Hinweis gesehen, dass der OFC innerhalb des phylogenetisch recht jungen PFC zu den eher älteren Hirnstrukturen zählt (Kringelbach & Rolls, 2004). Darüber hinaus beginnt im OFC sowohl phylo- als auch ontogenetisch vergleichsweise spät die Myelinierung der Axone.



**Abbildung 10:** Brodmann Areale (links), Sulci und Gyri (rechts) des OFC. Aus: Zald und Rauch (2006)

Anmerkung: AOG = anteriorer orbitaler Gyrus; HR = horizontaler Ramus der Fissura Sylvii (lateraler Sulcus); GR = Gyrus rectus; Fr = Sulcus fragmentosus; IOS = intermediärer orbitaler Sulcus; MOG = medialer orbitaler Gyrus; MOSc = caudaler Ramus des medialen orbitalen Sulcus; MOSr = rostraler Ramus des MOS; LOG = lateraler orbitaler Gyrus; LOSc = caudaler Ramus des lateralen orbitalen Sulcus; LOSr = rostraler Ramus des LOS; OLFS = olfaktorischer Sulcus; PMOL = posteromediales orbitales Läppchen; POG = posteriorer orbitaler Gyrus; POS = posteriore orbitale Sulci; TOS = transverser orbitaler Sulcus.

### 3.1.2 Konnektionen und Projektionen

Der OFC stellt eine sehr komplexe kortikale Region mit extensiven Verbindungen zu anderen kortikalen und subkortikalen Strukturen dar. Wie im Folgenden beschrieben, erhält er Inputs von jenen Arealen, die mit einem Großteil des sensorischen Systems assoziiert sind, und integriert diese Informationen relativ zur Bewertung von Nahrung und Belohnung (Zald & Rauch, 2006). Zu den sensorischen Inputs gehören gustatorische, olfaktorische, somatosensorische sowie visuelle und auditive Modalitäten. Die Neurone des OFC reagieren vor allem auf multimodale, nahrungsbezogene Stimuli und kodieren beispielsweise Geschmack. Rolls et al. (1990) entdeckten Geschmacks-responsive Neurone im caudolateralen Anteil des OFC, welcher v. a. Projektionen aus dem primären Geschmackskortex (Rolls, 2000) sowie aus dem ventroposterioren medialen Nucleus des Thalamus erhält (Zald & Rauch, 2006). Im medialen OFC befindet sich ein olfaktorisches Areal, das Projektionen aus dem posterioren OFC erhält, der wiederum direkt mit dem primären Geruchskortex assoziiert ist (Rolls, 2000). Sensorische Informationen über die visuelle Form und

Farbe eines Objekts werden direkt aus dem inferioren Temporalkortex zum OFC projiziert sowie vom temporalen Pol und dem anterioren Anteil des Sulcus temporalis superior (Rolls, 2000; Zald & Rauch, 2006). Im OFC befinden sich darüber hinaus Gesichts-responsive Neurone, von denen einige auf Individualität und andere auf Gesichtsausdrücke reagieren (Rolls et al., 2006). Somatosensorischen Input erhält der OFC aus den somatosensorischen Kortexarealen des frontalen und perizentralen Operculum sowie der Insula, auditorische Inputs aus dem superioren Temporalkortex (Rolls, 2000).

Zusätzlich zu den sensorischen Eingängen ist der OFC mit verschiedenen limbischen Strukturen, wie Amygdala, Hippocampus und entorhinaler Kortex verschaltet (Zald & Rauch, 2006).

Die meisten Verbindungen zum OFC sind reziprok, daher projiziert dieser seinerseits zu zahlreichen kortikalen (inferioren Temporalkortex, entorhinaler Kortex, cingulärer Kortex) und subkortikalen Strukturen (Amygdala, lateraler Hypothalamus, VTA, Nucleus caudatus) zurück (Rolls, 2000).

### 3.1.3 Funktionen

#### Allgemeine Funktionen

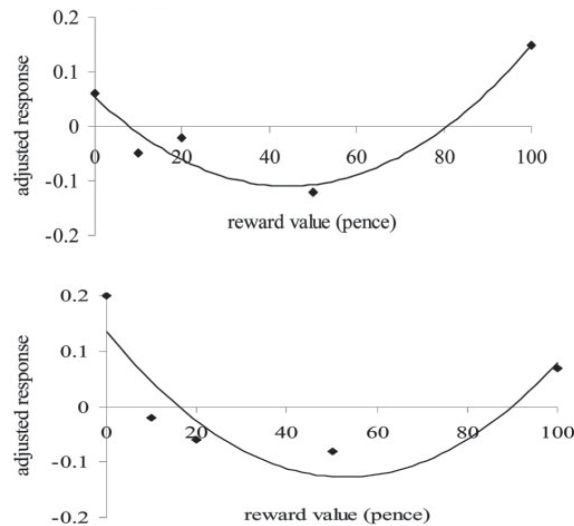
Die zahlreichen Verbindungen zu kortikalen und subkortikalen Strukturen stellen den OFC als komplexes Netzwerk heraus. Er erhält sensorische Informationen direkt von den sensorischen Assoziationskortexen und ist maßgeblich an der Verarbeitung und Integration von Signalen der Umwelt beteiligt (Barbas & Zikopoulos, 2006). Läsionsstudien am menschlichen OFC weisen auf Funktionen desselben in den Bereich Emotion, Persönlichkeit und soziales Verhalten hin (MacMillan, 1986; Markowitsch & Kessler, 2000; Berlin et al., 2004; Kringelbach & Rolls, 2004; Berlin, Rolls & Iversen, 2005; Kammer & Karnath, 2006). Funktionell ist er darüber hinaus für Motivation, Gedächtnis, Entscheidungsprozesse und die Enkodierung von Informationen von Bedeutung (Rogers et al., 1999; Frey & Petrides, 2000; Gall et al., 2002; Frey & Petrides, 2002; Gomez-Beldarrain et al., 2004). Die anatomische Verbindung zu den lateral und medial präfrontalen Sektoren bietet eine Basis für die Interaktion von kognitiven und emotionalen Prozessen. Störungen dieser Verbindungen haben starke

Auswirkungen auf das Verhalten (Berlin et al., 2005; Barbas & Zikopoulos, 2006, s. auch Einleitung). Weiterhin scheint u. a. die reziproke Verbindung zwischen OFC und Amygdala zu einer wesentlichen Rolle des OFC für schnelles emotionsbasiertes Lernen (Kringelbach & Rolls, 2004) und Reaktionsselektion (Baxter et al., 2000) beizutragen. Die Autoren, Kringelbach und Rolls, betrachten dabei Emotionen als durch Belohnung oder Bestrafung hervorgerufene Zustände (Rolls, 2004).

### Belohnungsbezogene Funktionen

Für die vorliegende Arbeit ist die maßgebliche Involvierung des OFC in belohnungsassoziiertes Lernen, flexibles Umlernen und Entscheidungsfindung von besonderem Interesse. Eine wesentliche orbitofrontale Funktion ist das Lernen als Reaktion auf positive Rückmeldungsstimuli der Umwelt und die Korrektur der Belohnungsassoziationen bei Veränderung der Belohnungskontingenzen (Rolls, 2004; Rolls et al., 2006). Somit können Entscheidungen in Abhängigkeit von Belohnungen flexibel getroffen werden. Damit dies möglich ist, sind Repräsentationen primärer Verstärker im OFC notwendig. Wie oben beschrieben, sind ebendiese in Form von sensorischen Stimuli repräsentiert und werden von OFC-Neuronen dekodiert. Im OFC sind sowohl belohnungsassoziierte Werte primärer Verstärker, wie Geschmack, Berührungen und Schmerz, als auch visuelle und olfaktorische Stimuli, die auf neuronaler Ebene mit primären Verstärkern assoziiert werden, repräsentiert (Kringelbach & Rolls, 2004). OFC-Neurone sind neben schnellem Erlernen genannter Assoziationen auch in die Umkehrungen bzw. das Umlernen (engl.: reversal learning) derselben involviert, indem sie gleichfalls Nicht-Belohnungen (non-rewards) dekodieren können (Rolls et al., 2006). Diese error-detection Neurone werden vermutlich durch ein Ungleichgewicht zwischen der Stimulus-induzierten Erwartung und dem tatsächlich erhaltenden primären Verstärker, von denen beides im OFC repräsentiert ist, ausgelöst (Rolls et al., 2006, vgl. Rescorla-Wagner Lernalgorithmus, Abschnitt 2.2.1). Studien zu Umlernprozessen konnten aufzeigen, dass beispielsweise Patienten mit bilateralen Schädigungen des OFC starke Beeinträchtigungen in den Umlern-Aufgaben aufwiesen, was in geringeren Geldgewinnen Ausdruck fand (Hornak et al., 2004). Die Patienten konnten zumeist ihre Stimuluswahl auch nach großen Verlusten nicht ändern und wechselten häufig die Strategie, obwohl eine Belohnung erhalten wurde. Mitchell et al. (2002) fanden ebenfalls deutliche Beeinträchtigungen im Umlernen von Reaktionen bei einer Gruppe psychopathischer Individuen. Die Beeinträchtigungen werden in Zusammenhang mit OFC- und Amygdaladysfunktionen

gebracht. Eine Metaanalyse (Kringelbach & Rolls, 2004) zu Studien mit Anwendung bildgebender Verfahren (Positronen-Emissions-Tomographie, PET und funktionelle Magnetresonanztomographie, fMRT) zur Erfassung orbitofrontaler Aktivität ergab eine Klassifikation derselben zu 1) Repräsentation von Verstärkern, die unabhängig von Belohnungs-/Bestrafungsausprägung sind, 2) Repräsentationen, die die Ausprägung des hedonistischen Wertes oder der Annehmlichkeit widerspiegeln sowie 3) Bestrafungen, die zu Verhaltensänderungen führen. Weiterhin wurden funktionelle Unterschiede zwischen medialen vs. lateralen sowie posterioren vs. anterioren Anteilen des OFC aufgedeckt. Im medialen Anteil lässt sich neuronale Aktivität in Bezug auf Überwachung (monitoring) des Belohnungswertes der Verstärker nachweisen, während im lateralen OFC Aktivität im Zusammenhang mit dem Wert einer Bestrafung, welcher zu Verhaltensänderung führen kann, deutlich wird. Der laterale Anteil ist darüber hinaus in die Entscheidungsfindung auf Basis von Reaktionsunterdrückung involviert, d.h. in die Suppression der Wahl vormals belohnter Reaktionen, wenn diese nicht mehr adäquat sind (Elliott, Dolan & Frith, 2000). Bei der posterior-anterior-Untergliederung scheint eine hierarchische Verarbeitung belohnungsassoziierter Stimuli reflektiert zu werden. Während einfache und primäre Verstärker weiter posterior im OFC lokalisiert sind, scheinen abstrakte Verstärker, wie Verlust von Geld vornehmlich anterior repräsentiert zu sein. Somit ist der OFC des Weiteren in die Repräsentation des Ausmaßes bzw. der Menge abstrakter Verstärker (z.B. Geld) involviert (O'Doherty et al., 2001). Befunde belegen darüber hinaus eine wesentliche Involvierung des OFC in die Kodierung relativer im Gegensatz zu absoluten Belohnungswerten. Denn interessanterweise reagieren die belohnungsaktiven Neurone nicht auf alle Belohnungsstimuli gleichermaßen. Eine stärkere neuronale Aktivierung ließ sich im OFC bei sehr niedrigen und sehr hohen Belohnungen im Vergleich zu intermediären Belohnungen nachweisen (s. Abb. 11; Elliott et al., 2003). Darüber hinaus besteht eine relative und individuelle Belohnungsbevorzugung, d.h. die Neurone können in Abhängigkeit der zur Verfügung stehenden Alternativen mehr oder weniger stark bei einer Belohnung aktiviert sein (Tremblay & Schultz, 1999; Schultz & Tremblay, 2006). OFC Neurone können somit gut zwischen verschiedenen Belohnungen unterscheiden und reagieren in unterschiedlichen Phasen der Stimulus-Belohnungs-Assoziation. Tremblay und Schultz (1999, 2000) identifizierten drei Formen der OFC-Neuronen-Aktivität bei Primaten: als Reaktion auf belohnungsprädiktive Signale, während der Belohnungserwartung sowie nach dem Erhalten der Belohnung (s. Abb.12).

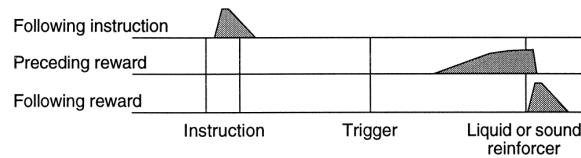


**Abbildung 11:** Durchschnittliche neuronale Aktivität im medialen (BA 10) und lateralen (BA 47) OFC bei unterschiedlichen Belohnungswerten

Anmerkung: Die Aufgabe bestand im Erkennen vorgegebener Stimuli (während der computergestützten Präsentation verschiedenfarbiger Rechtecke, sollte immer dann eine Taste gedrückt werden, wenn ein blaues oder ein grünes Rechteck erschien). Die Belohnung konnte 10 Pence, 20 Pence, 50 Pence oder 1 Pfund umfassen. Aus: Elliott et al. (2003, S. 305)

Belohnungserwartung und -vorhersage spielen eine wesentliche Rolle in der Entscheidungsfindung. Um Entscheidungen treffen zu können, ist es erforderlich, zwischen Handlungen zu wählen, die zu unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten und Mengen Belohnungen einbringen. Es ist notwendig, die erwartete zukünftige Belohnung, die einer gewählten Handlung folgen wird, zu antizipieren und diese geschätzten Werte für die Handlungselektion zu nutzen (O'Doherty & Dolan, 2006). Belohnungsvorhersage bzw. -erwartung entsteht laut Theorie des klassischen Konditionierens, indem ein CS einen prädiktiven Wert durch die Assoziation mit einem anschließend auftretenden US annimmt, der seinerseits belohnend (appetitiv) oder bestrafend (aversiv) sein kann (O'Doherty & Dolan, 2006). Auf neuronaler Ebene sind prädiktive Stimuli im medialen und zentralen OFC repräsentiert, der Erhalt einer Belohnung in weiteren medialen OFC-Regionen ohne vorhersagebezogene Aktivität (O'Doherty & Dolan, 2006).

Es bleibt bezogen auf den OFC festzuhalten, dass Tierexperimente, Läsionsstudien und bildgebende Verfahren Hinweise auf die Involvierung des OFC in belohnungsassoziiertes Lernen und Umlernen liefern, wobei die meiste belohnungsassoziierte



**Abbildung 12:** Drei Hauptformen von OFC-Aktivität bei belohnungsassoziierten Lernprozessen bei Primaten

Anmerkung: Instruction = Aufgabeninstruktion, die in der Präsentation einer von drei farbigen Instruktionbildern bestand; Trigger = Stimulus, der nach der Instruktion folgte und die Reaktion auslösen sollte; Liquid or sound reinforcer = Verstärker: Apfelsaft wurde als Belohnung, das Geräusch als konditionierter auditorischer Verstärker eingesetzt. Aus: Schultz et al. (2000, S. 279)

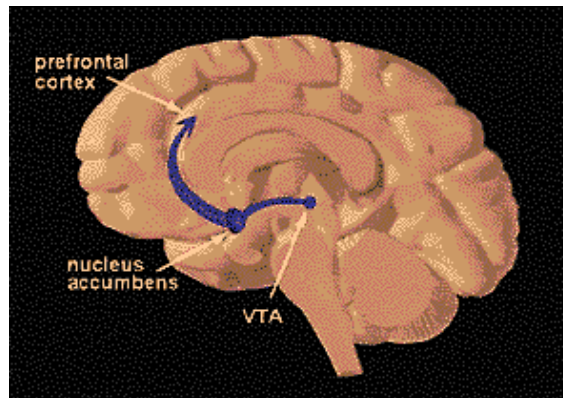
OFC-Aktivität dem Auftreten von Belohnungen vorausgeht und somit mit Vorhersage bzw. Belohnungserwartung in Zusammenhang steht. Des Weiteren können OFC-Neurone zusammenfassend den Belohnungswert von Stimuli kodieren, zwischen Belohnung und Bestrafung, unterschiedlichen Belohnungen, Belohnungsmengen sowie Belohnung und Nicht-Belohnung unterscheiden (vgl. Schultz et al., 2000; Schultz & Tremblay, 2006; O'Doherty & Dolan, 2006). In der Literatur findet sich hinsichtlich des OFC übereinstimmend die Annahme über dessen Kontrollfunktion für belohnungsassoziiertes Verhalten wieder (Rolls, 2000, 2004; Hornak et al., 2004; McClure et al., 2004) und seine Beteiligung an der Reaktionsselektion basierend auf vorhergesagten belohnenden Ereignissen (Izquierdo et al., 2004). Der OFC kann aufgrund seiner komplexen zerebralen Verschaltung durchaus als prädestiniert für diese Funktion angesehen werden.

### 3.2 Mittelhirn (v.a. Area tegmentalis ventralis) und Dopamin-Neurone

#### Allgemeines

Das Mittelhirn (Mesencephalon) befindet sich als Teil des Hirnstamms zwischen Pons und Zwischenhirn. Es umfasst vor allem Tectum und Tegmentum (Gall et al., 2002). Im ventroanterioren Anteil dieser Hirnregion ist ein Großteil der Neurone lokalisiert, die den Neurotransmitter Dopamin beinhalten (Schultz, 2002). Die Axone dopaminergener Neurone projizieren vor allem zum ventralen Striatum (einschließlich NAc) sowie zu den meisten Arealen des Neokortex, insbesondere dem PFC (Schultz, 1998, 2002). Die dopaminergen Neurone des Mittelhirns zeigen phasische Aktivierungen, die mit

Belohnung und Belohnungsvorhersage in Zusammenhang zu stehen scheinen und sind daher für die Belohnungsverarbeitung von besonderem Interesse. (Schultz, 1986, 2002) beschrieb 1986 erstmals eine diesbezüglich starke Antworttendenz der Neurone des medialen Mittelhirns, d.h. der VTA (BA 10), bei nicht-menschlichen Primaten. Diese Kerngruppe bildet den größten Teil des mesolimbischen Dopamin-Systems (s. Abb. 13) und projiziert v.a. zum limbischen System (NAc, Amygdala, Hippocampus, Septum; Gall et al., 2002).

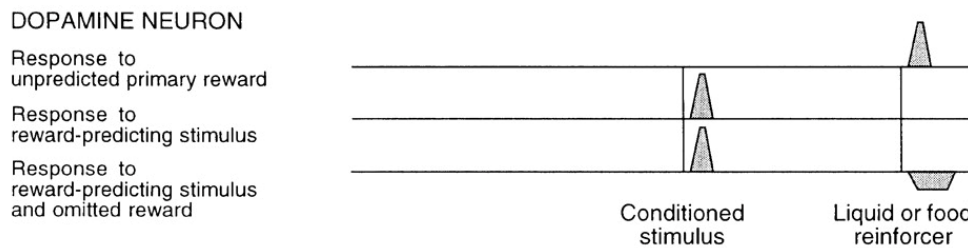


**Abbildung 13:** Mesolimbisches Dopamin-System: Dopaminerge Neurone der VTA aktivieren den NAc. Aus: Heidbreder und Feldon (1998)

#### Belohnungsbezogene Funktionen

Das dopaminerge System spielt eine wesentliche Rolle bei der Auswahl adäquaten Verhaltens unter Berücksichtigung der jeweiligen Situation. Ergibt sich aufgrund von Änderungen in der Umwelt die Notwendigkeit, das bisherige Verhalten im Zuge von Anpassungsversuchen zu wechseln, so wird dies mittels eines dopaminergen Signals angezeigt (Thier, 2006). Das Dopaminsystem des Mittelhirns ist in die neuronale Verarbeitung von Belohnungen und Lernverhalten involviert. Physische belohnungsassoziierte Dopamin-Aktivität involviert ca. 70 - 80% der Dopamin-Neurone, die mit Latenzen von 50 - 100ms reagieren (Schultz, 2002). Dabei scheint die zerebrale Aktivität in Reaktion auf Belohnungen von der Vorhersagbarkeit der Belohnungen bzw. Ereignisse abzuhängen (Schultz, 1998; Schultz et al., 2000; Berns et al., 2001). Dopamin-Neurone sind vor allem aktiviert, wenn mehr Belohnung in Folge einer Handlung erhalten wird als zuvor für diese Handlung antizipiert wurde, d.h. bei unvorhersehbaren Belohnungen. Sie bleiben unbeeinflusst von Belohnungen, die der Vorhersage entsprechen, d.h. bei komplett vorhersehbaren Belohnungen, und zeigen erniedrigte Aktivität bei Ausbleiben bzw. schlechterer Belohnung als vorhergesagt wurde (Schultz, 1998; Schultz et al., 2000, s. Abb. 14).





**Abbildung 14:** Belohnungsverarbeitung und Dopamin. Aktivierung der Dopamin-Neurone bei unvorhergesagten Belohnungen und belohnungsprädiktiven Stimuli; Minderaktivierung bei ausgebliebener Belohnung. Aus: Schultz et al. (2000, S. 279)

Fiorillo, Tobler und Schultz (2003) manipulierten experimentell die Belohnungswahrscheinlichkeit und fanden ebenfalls eine Abnahme der phasischen Dopamin-Aktivität mit steigender Belohnungswahrscheinlichkeit sowie steigende Aktivität mit zunehmender Unsicherheit der Belohnung. Diese Charakteristik der Signalisierung von Belohnungen entspricht auf neuronaler Ebene einer korrelaten Aktivität zur Discrepanz zwischen erwarteter und tatsächlicher Belohnung, wie sie in Verbindung mit der Rescorla-Wagner-Regel in Abschnitt 2.2.1 Erwähnung fand. Diese phasische Aktivität dopaminerger Neurone wird als Vorhersagefehler bezeichnet und kann als Lernsignal interpretiert werden: Schultz (1998, 2002) formalisiert dies zu:

$$\text{DopamineResponse (Reward)} = \text{RewardOccurred} - \text{RewardPredicted}.$$

Der Vorhersagefehler wird nicht ausschließlich von Dopamin-Neuronen des Mittelhirns kodiert (hier befinden sich allerdings sehr viele). Vergleichbare Dopamin-Aktivität wurde auch in anderen Strukturen des zerebralen Belohnungssystems nachgewiesen (z.B. OFC s. Oya et al., 2005 sowie O'Doherty und Dolan, 2006; ventrales Striatum s. Schultz und Tremblay, 2006 und Bray und O'Doherty, 2007).

Dopamin-Aktivität folgt zumeist belohnenden bzw. appetitiven Stimuli, hingegen selten aversiven Stimuli und wird sowohl durch primäre als auch sekundäre, belohnungsprädiktive Belohnungsstimuli (Mirenowicz & Schultz, 1996; Schultz, 1998; Schultz et al., 2000) initiiert. Während tierexperimentelle Befunde sich vorrangig auf sensorische Stimuli beziehen, konnten Elliott et al. (2000) dies auch humanexperimentell für abstrakte monetäre Belohnungen mit Hilfe bildgebender Verfahren belegen. Während des Lernens kann ein Transfer der Aktivierung stattfinden, so dass Reaktionen der Dopamin-Neurone auf primäre Belohnungen sukzessive nachlassen,

Reaktionen auf belohnungsprädiktive Stimuli hingegen graduell zunehmen. Zeitweise tritt daher während der Lernphase sowohl eine Aktivierung in Folge primärer, als auch sekundärer Belohnung auf (Mirenowicz & Schultz, 1996; Schultz, 1998, 2002).

Zusammenfassend gehören zu den belohnungsassoziierten Funktionen der Dopamin-Neurone des Mittelhirns vor allem die Kodierung von Belohnungsstimuli sowie die Belohnungsvorhersage. Hierbei spielt vor allem der Vorhersagefehler eine wesentliche Rolle für gerichtetes Verhalten: Er signalisiert den belohnenden Wert eines Ereignisses in Relation zur Vorhersage, kann jedoch nicht zwischen verschiedenen Stimuli (Nahrung, Flüssigkeit) oder deren sensorischer Modalität (visuell, auditiv usw.) diskriminieren.

### 3.3 Weitere Strukturen des Belohnungssystems

#### 3.3.1 Ventrales Striatum und Nucleus accumbens

##### Allgemeines

Das Striatum zählt zu den Kerngebieten der Basalganglien und umfasst Nucleus caudatus, Putamen und in den ventralen Anteilen den Nucleus accumbens (NAc). Nucleus caudatus und Putamen bilden dabei das dorsale in Abgrenzung zum NAc beinhaltenen ventrale Striatum. Aufgrund der Projektionen lassen sich drei Regionen des Striatums unterteilen: die sensomotorische (Projektionen von den somatosensorischen und motorischen Kortexen v.a. zum Putamen), die assoziative (Projektionen der präfrontalen, temporalen, parietalen und cingulären Assoziationskortexen v.a. zum Nucleus caudatus) und die limbische Region (Projektionen limbischer Strukturen v.a. zum ventralen Striatum; Gall et al., 2002). Somit projiziert ein Großteil des zerebralen Kortex zum Striatum, woraus sich auch funktionelle komplexe Funktionen ergeben. Das Striatum ist beispielsweise in die neuronale Integration von motivationalen Prozessen und behavioralem Output sowie kognitiven und Verhaltensfunktionen involviert (Nakano et al., 2000).

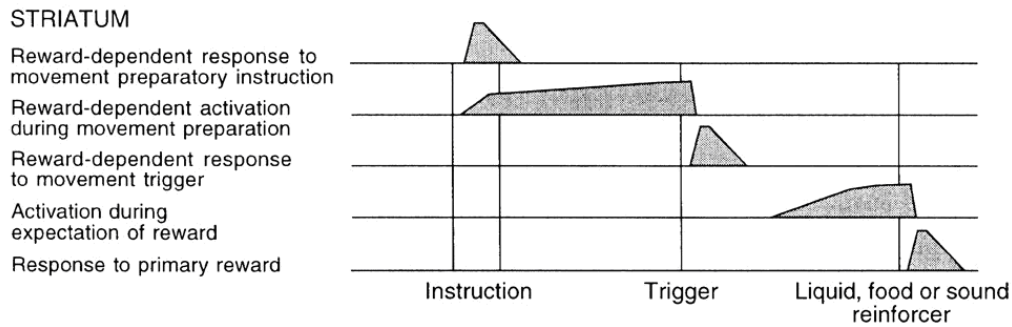
Der NAc kann anatomisch sowie funktionell in eine ventromediale shell-Region und eine dorsolaterale core-Region unterteilt werden. Er wird als besonders wichtige Schnittstelle zwischen dem limbischen und dem motorischen System angesehen und

erhält u.a. Projektionen vom medialen PFC/ OFC, dopaminerge Projektionen von der VTA sowie glutamaterge Projektionen von der Amygdala (Gall et al., 2002; Herrero, Barcia & Navarro, 2002). Funktionell wird dem NAc Bedeutung für Emotion, soziale Kognition und Gedächtnis sowie die Integration motivationaler Informationen für zielgerichtetes Verhalten (Schoenbaum & Setlow, 2003) zugesprochen. Eine zentrale Rolle bei instrumenteller Konditionierung wird diskutiert.

#### Belohnungsbezogene Funktionen

Wissenschaftliche Befunde aus Primatenstudien weisen auf eine mit dem OFC vergleichbare neuronale Verarbeitung von Belohnungsinformationen hin (Schultz & Tremblay, 2006). Neurone des Striatums signalisieren den Erhalt von Belohnungen, das Auftreten primärer Belohnungen und belohnungsprädiktiver Stimuli und sind bei Belohnungserwartung aktiviert (Schultz, 2002; Heekeren et al., 2007). Die belohnungsassoziierte tonische Aktivität unterscheidet zwischen Belohnungen, neutralen Ereignissen und aversiven Stimuli. Läsionsstudien bei Primaten unterstreichen vor allem die Relevanz des NAc beim Lernen aufgrund von Belohnung/aversiver Ereignisse (Schoenbaum & Setlow, 2003). Die Aktivierung wird über Stimulus-Belohnungs-Assoziationen erlernt (Schultz & Tremblay, 2006). Im Unterschied zum OFC gibt es im Striatum deutliche Zusammenhänge der neuronalen Aktivität mit Bewegungsparametern, die durch Belohnungserwartung moduliert werden (s. Abb. 15). Experimentell zeigte sich dies beispielsweise in einer Primatenstudie von Schultz und Tremblay (2006): Striatale Neurone waren während einer Bewegungsvorbereitung in belohnten Durchgängen, nicht aber bei der Vorbereitung unbelohnter Bewegung aktiviert. Bezüglich des Vorhersagefehlers zeigen Bildgebungsstudien Aktivität des ventralen Striatums in Abhängigkeit der Diskrepanz zwischen erwartetem und tatsächlichem Outcome (Pagnoni et al., 2002; McClure et al., 2004; Haruno & Kawato, 2006; Bray & O'Doherty, 2007). Studien zeigten dabei besonders starke Aktivität im ventralen Striatum bei mit hoher Sicherheit erwarteter Belohnung sowie umgekehrt U-förmige Reaktionsmuster während der Belohnung selbst (Heekeren et al., 2007).

Zusammenfassend scheinen Veränderungen neuronaler Aktivität des ventralen Striatums in Zusammenhang mit belohnungsassoziiertem Lernen, Belohnungserwartung und Bewegungsvorbereitung zu stehen (Schultz, Tremblay & Hollermann, 2003). Somit ist das ventrale Striatum inklusive des NAc in Lernprozesse involviert, welche mittels Antizipation und Verarbeitung von Rückmeldungsstimuli aus der Umwelt



**Abbildung 15:** Belohnungsverarbeitung im Striatum. Aus: Schultz et al. (2000, S. 279)

initiiert werden.

### 3.3.2 Amygdala

#### Allgemeines

Die Amygdala ist ein subkortikaler Kernkomplex im rostromedialen Anteil des Temporallappen (Gall et al., 2002), der eine starke Verschaltung zu anderen Hirnstrukturen aufweist. Sie erhält vor allem sensorischen Input von Thalamus und Neokortex sowie kortikale Projektionen aus dem Frontal- und Temporallappen. Sie projiziert zu neokortikalen Regionen und ist mit dem visuellen System, dem auditorischen und somatosensorischen Kortex verschaltet (Gall et al., 2002). Funktionell ist sie in Emotion, soziale Kognition, Gedächtnis, Lernen, Aufmerksamkeit und Wahrnehmung (Gall et al., 2002; Baxter & Murray, 2002) involviert.

#### Belohnungsbezogene Funktionen

Allgemein ist die Amygdala an der Verarbeitung negativer Emotionen und Angst beteiligt, daher zeigen verschiedene Studien ihre Rolle in der Furchtkonditionierung auf (Gall et al., 2002; Moses et al., 2007; Takahashi et al., 2007). In den letzten Jahren revidierten Befunde jedoch die Limitation dieser Hirnstruktur auf die Verarbeitung lediglich negativer Emotionen und belegten die Verarbeitung gleichfalls positiver Ereignisse (Baxter & Murray, 2002; McClure et al., 2004), so dass von einer maßgeblichen Involvierung der Amygdala in belohnungsassoziiertes Lernen auszugehen ist. Dennoch ist die Rolle der Amygdala bezüglich Belohnungslernen sehr selektiv,

so dass auch verschiedene Formen Amygdala-unabhängiger Belohnungsverarbeitung (z.B. visuelles Diskriminationslernen) existieren, wie Läsionsstudien ergaben (Gaffan, Gaffan & Harrison, 1989; Baxter & Murray, 2002). Belohnungsverarbeitungsprozesse, in die die Amygdala hingegen involviert ist, sind vor allem Belohnungsrepräsentation und die schnelle Aktualisierung des Belohnungswertes von Stimuli (Baxter & Murray, 2002).

Zusammenfassend ist die Amygdala, ähnlich wie bei den zuvor beschriebenen Strukturen, sowohl an der Verarbeitung appetitiver als auch aversiver Stimuli beteiligt (Kosson et al., 2006). Sie ist in bestimmte Aspekte der Verarbeitung von Belohnungsinformation involviert, jedoch nicht allgemein in Belohnungsverarbeitung.

### 3.4 Zusammenfassung Zusammenspiel der Strukturen

Der komplexe Prozess der neuronalen Belohnungsverarbeitung setzt eine funktionierende Verschaltung verschiedener Hirnstrukturen voraus. Zu den für belohnungsassoziiertes Lernen wichtigsten Regionen zählen die zuvor Beschriebenen: OFC, Mittelhirn/VTA und Dopamin-Neurone, ventrales Striatum inklusive NAc sowie Amygdala. Dabei wird eine Signalfunktion der Amygdala bei Auftreten eines Belohnungsstimulus angenommen, woraufhin ein Lernsignal im ventralen Striatum ausgelöst wird, so dass zukünftig eine bessere Belohnungsvorhersage stattfinden kann. Dies entspricht der Formation einer Stimulus-Belohnungs-Assoziation. Im OFC wird folglich der Belohnungswert erfasst, Informationen, die schließlich vom PFC für die Wahl eines Verhaltens im Sinne des aktuellen Zieles genutzt werden (McClure et al., 2004). Die Wichtigkeit der Konnektivität und Interaktion verschiedener Hirnstrukturen bei der Belohnungsverarbeitung wird auch von Baxter et al. (2000) verdeutlicht. Sie betonen vor allem die Verschaltung von OFC und Amygdala für die Kontrolle von adaptiver Reaktionsauswahl und Entscheidungsfindung: Primaten mit operativer Trennung von OFC und Amygdala zeigten sich als unfähig, ihr Wahlverhalten in einer Diskriminationsaufgabe an sich verändernde Belohnungswerte anzupassen. Die meisten Studien zu belohnungsassoziiertem Lernen beziehen sich auf nicht-humane Primaten. Breiter et al. (2001) beobachteten jedoch auch beim Menschen neuronale Reaktionen bei der Belohnungsverarbeitung abstrakter monetärer Stimuli, vor allem in der Amygdala, dem OFC, den VTA-Dopamin-Neuronen und dem NAc. Die komplexe neuronale Verarbeitung von Belohnung hat eine zentrale Rolle in der Wahl und Ausrichtung

unseres Verhalten und unserer Gedanken.

## 4 Belohnungsassoziertes Lernen aus Maschinenlern-Perspektive

Dieser Abschnitt dient vor allem der Vorstellung mathematischer (computational) Modelle des Lernens, die einen theoretischen Rahmen für den Prozess der Belohnungsvorhersage und besonders eine Verknüpfung physiologischer Ereignisse mit Verhaltenskontrolle liefern. Im englischsprachigen Raum werden diese Modelle zu meist unter reinforcement learning-Modellen zusammengefasst. Ihnen unterliegt die wesentliche Annahme, dass der Handelnde Belohnungen erkennt und in der Weise darauf reagiert, dass er versucht, die Gesamtmenge an Belohnungen, die er bei der Interaktion mit einer komplexen, unbestimmten Umwelt erhält, zu maximieren (Sutton & Barto, 1998). Die bedeutendsten reinforcement learning-Algorithmen entstammen dem temporal-difference (TD)-Modell, wie nachfolgend dargestellt.

### 4.1 Temporal-Difference-Modell

TD-Lernen ist eine Kombination von Ideen der Monte-Carlo-Methode sowie des Dynamischen Programmierens (Sutton & Barto, 1998). Letzteres bezieht sich auf das Lösen endlicher Markov-Entscheidungsprozesse, d.h. auf reinforcement learning-Aufgaben, die die Markov-Eigenschaft besitzen. Für eine Markov-Eigenschaft wird eine endliche Anzahl an Zustandssignalen der Umwelt und an Belohnungswerten angenommen. Das Besondere an Markov-Entscheidungsprozessen ist somit die Vorhersagbarkeit des nächsten Zustands (der Umwelt) und der erwarteten nächstfolgenden Belohnung aufgrund des aktuellen Zustands und der aktuellen Handlung (Sutton & Barto, 1998). Das Wissen um die gesamte Vorgeschichte eines Systems ist nicht erforderlich. Die Monte-Carlo-Methode für reinforcement learning ist eine Lernmethode zur Schätzung von Wertefunktionen (die gleichen, wie mittels Dynamischen Programmierens) und Entdeckung optimaler Strategien anhand von Erfahrung. Sie können genutzt werden, um optimales Verhalten direkt aus der Umweltinteraktion zu lernen, ohne dass ein Modell der Umweltdynamiken vorliegt (Sutton & Barto, 1998). TD-Methoden können ebenfalls direkt über Erfahrung lernen und, wie bei Methoden des Dynamischen

Programmierens, jedoch entgegen der Monte-Carlo-Methoden, die Schätzungen bzw. Antizipationen auch ohne Bekanntheit des finalen Ergebnisses aktualisieren. Ein reinforcement learning-System besitzt drei wesentliche Komponenten: ein Verstärkungssignal (reinforcement signal), welches jedem Zustand der Umwelt eine positive oder negative numerische Quantität zuschreibt und darüber die aktuellen Ziele des Handelnden definiert; eine Wertefunktion (value function), die dem aktuellen Zustand einen Wert zuschreibt; und eine Strategiefunktion (policy function), die jeder möglichen, vom aktuellen Zustand ausgehenden Handlung eine Wahrscheinlichkeit zuschreibt (Montague, Hyman & Cohen, 2004). Speziell beim TD-Lernen ist das wesentliche Signal der Belohnungsvorhersagefehler bzw. TD-Fehler (vgl. Abschnitt 4). Im Gegensatz zur psychologischen  $\delta$ -Regel nach Rescorla und Wagner bezieht sich der TD-Fehler nicht allein auf die Diskrepanz zwischen vorhergesagter und tatsächlicher Belohnung, sondern beinhaltet Informationen über die nächste vom System erstellte Vorhersage (Montague et al., 2004):

$$\text{aktueller TD-Fehler} = \text{aktuelle Belohnung} + \gamma * \text{nächste Vorhersage} - \text{aktuelle Vorhersage}$$

mit  $\gamma$  = Faktor zwischen 0 und 1, der den relativen Einfluss der nächsten Vorhersage gewichtet

Sutton und Barto (1998) definieren und beschreiben TD-Methoden folgendermaßen: “They are general methods for learning to make long-term predictions about dynamic systems. For example, TD methods may be relevant to predicting financial data, life spans, election outcomes, weather patterns, animal behaviour, demands on power stations, or customer purchases“ (S. 158). Prinzipiell stellt TD-Lernen einen Algorithmus/ eine Methode zur Bestimmung einer optimalen Wertefunktion und einer optimalen Strategie dar mit dem Ziel, anhand der Vorhersagen Handlungen auszuwählen, die die erwartete Belohnung des Handelnden maximiert. Dabei wird der Vorhersagefehler genutzt, um Belohnungsvorhersagen zu verbessern.

## 5 Zusammenführung Perspektiven

Die Herangehensweise zum Verständnis belohnungsassozierten Lernens erfolgt empirisch mittels der drei großen Forschungsfelder Lerntheorie, Neurowissenschaften und Maschinelernen (reinforcement learning). Erste Tier- und Humanexperimen-

te zum Konditionierungslernen und darauf beruhenden Lernprozessen bauten auf Erkenntnissen Pawlows und Skinners auf und fokussierten Indikatoren belohnungsassozierten Lernens auf Verhaltensebene in Form von Reiz-Reaktions-Assoziationen. Ein wesentlicher Beitrag moderner Lerntheorien bezüglich belohnungsassozierten Lernens zu den klassischen lerntheroretischen Auffassungen ist die Verknüpfung dessen, was auf Verhaltensebene beobachtbar ist, mit unterliegenden biologischen und neuronalen Prozessen. Einen wesentlichen Schritt zu dieser Verknüpfung lieferten Rescorla und Wagner in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts. Sie definierten Lernen theoretisch als Diskrepanz zwischen erwartetem und tatsächlichem Ergebnis ( $\delta$ -Regel). Diese  $\delta$ -Regel konnte in den 80er Jahren auch auf neuronaler Ebene in Form von Dopamin-Aktivität identifiziert (Schultz, 1986) und bisher erfolgreich überprüft werden. Dopamin-Neurone generieren im Prozess der Belohnungserkennung und -verarbeitung einen Vorhersagefehler, der als Lernsignal interpretiert wird. Dopamin ist somit wesentlich in belohnungsassoziertes Lernen, das Treffen von Entscheidungen und exekutive Kontrolle involviert. Weitere bislang mittels Bildgebung identifizierte belohnungsverarbeitende Hirnstrukturen sind vor allem der OFC, das Mittelhirn, das ventrale Striatum inklusive NAc sowie die Amygdala, die mit unterschiedlichen Stufen maßgeblich an der Belohnungsverarbeitung beteiligt sind. Die genaue Interaktion zwischen den Strukturen, die letztlich zu belohnungsgeleitetem Verhalten führt, bleibt jedoch noch unklar. Den besten Anhaltspunkt liefert, wie erwähnt, der Vorhersagefehler. Zum besseren Verständnis sowie zur theoretischen Fundierung belohnungsassozierten Lernens auf neuronaler Ebene werden daher theoretisch-mathematische Modelle zur Beschreibung von Lernalgorithmen herangezogen. Eines dieser Modelle ist das TD-Modell, welches zukünftige Belohnungen anhand von Wertfunktionen und mittels TD-Fehler vorhersagt. Diese TD-Modelle werden in Zusammenhang mit belohnungsassoziertem Lernen auf neuronale Dopamin-Aktivität bezogen (Daw & Touretzky, 2002; Haruno & Kawato, 2006; O'Reilly et al., 2007), da diese als mit dem Vorhersagefehler übereinstimmend betrachtet wird.

Lernen findet vor allem in Assoziation mit Belohnung statt und hängt davon ab, zu welchem Grad Ergebnisse von ihrer Vorhersage abweichen (Vorhersagefehler). Ein Lernprozess hält an, solange nicht alle Ergebnisse/Belohnungen vollständig vorhergesagt sind (positiver Vorhersagefehler), er schwächt bei ansteigender Vorhersage ab und endet bei vollständiger Vorhersage. Verhalten wird entsprechend gelöscht, wenn eine erwartete Belohnung ausbleibt (negativer Vorhersagefehler) und beibehalten bei erfolgreicher Vorhersage. Für ein flexibles Lernen und Umlernen ist es wichtig,



dass das System des Handelnden immer auf dem aktuellsten stand ist, wie es auch in den TD-Modellen verankert ist. Lernen besteht aus einem permanenten Wechsel des Verhaltens bis das Ergebnis der Vorhersage entspricht (Schultz et al., 2003).

## 6 Methoden zur Erfassung von belohnungsassoziertem Lernen

Belohnungsverarbeitung und belohnungsassoziertes Lernen können unterschiedlich erfasst werden. Entsprechend der vorliegenden Arbeit zugrunde gelegter Unterteilung der Herangehensweisen an das Thema in eine lerntheoretische, neurowissenschaftliche und Maschinenlern-Perspektive können auch die Methoden untergliedert werden. Experimentaldesigns in Anlehnung an Pawlow, Skinner usw. überprüfen vor allem Lernindizien auf Verhaltensebene, während mittels Bildgebung hirnfunktionale Korrelate der Belohnungsverarbeitung (z.B. Dopaminaktivität) untersucht werden können. Aufgaben zur Erfassung belohnungsassozierten Lernens, die exekutiver Funktionen bedürfen und somit u.a. Frontalhirnaktivität induzieren, umfassen Glücksspielaufgaben (gambling tasks), visuelle Diskriminations-und-Umlern-Aufgaben (visual discrimination reversal tasks) und Entscheidungsaufgaben (Kringelbach & Rolls, 2004). Bechara et al. (1999) entwickelten eine Aufgabe, die kognitive Defizite bei Patienten mit OFC-Läsionen erfassen sollte. Bei dieser Glücksspielaufgabe werden Probanden instruiert, mittels Spielkarten möglichst viel Geld zu gewinnen und möglichst wenig zu verlieren. Bechara et al. fanden in ihren Studien Beeinträchtigungen bei PFC-Patienten sowie bei Patienten mit Amygdala-Läsionen. Die Glücksspielaufgabe beinhaltet jedoch einen wichtigen Aspekt belohnungsassozierten Lernens nicht, namentlich das flexible Umlernen bei wechselnder Belohnungskontingenz. Hierfür bewährten sich so genannte Umlernaufgaben (reversal tasks), wobei die Verknüpfung von vormals neutralen Stimuli mit einer Belohnung grundlegend für den Lernprozess und die erfolgreiche Aufgabenbewältigung ist und darüber hinaus eine Umkehrung der Stimulus-Belohnungs-Assoziationen bei Veränderung der Belohnungskontingenzen stattfindet. Rolls et al. (1994) setzten dies beispielsweise experimentell in einem discrimination object reversal-Design mittels einer go/no-go-Aufgabe um, bei der Probanden Punkte durch das Berühren eines bestimmten visuellen Stimulus erhielten, hingegen keinen anderen Stimulus berühren sollten. Patienten mit Läsionen am

ventralen OFC zeigten deutliche Beeinträchtigungen bei dieser Aufgabe: Sie konnten ihr Verhalten nicht adäquat ändern, obwohl sie den Wechsel der Belohnungskontingenzen verbal berichten konnten. Des Weiteren wiesen sie vermehrt Perseverationen auf. Eine Erweiterung dieser Umlern-Aufgabe (Hornak et al., 2004) beinhaltet die simultane Anzeige eines aktuell belohnten sowie aktuell unbelohnten Stimulus, wobei der korrekte Stimulus ausgewählt werden soll. Hierbei enthält die Aufgabe ein probabilistisches Punktesystem. Dies führt dazu, dass sowohl der belohnte, als auch der unbelohnte Stimulus bei Auswahl eine Belohnung einbringen kann. Dennoch resultiert die konsistente Wahl des aktuell belohnten Stimulus in einem insgesamt größeren Gewinn (Hornak et al., 2004; Kringelbach & Rolls, 2004). Mittels dieser probabilistischen Umlern-Aufgabe fanden Hornak et al. (2004) starke Beeinträchtigungen bei Patienten mit bilateralen OFC-Läsionen im Sinne von geringeren Gewinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Berlin et al. (2004) zeigten mit dem gleichen probabilistischen Umlernparadigma ebenfalls starke Beeinträchtigungen bei OFC-Patienten im Vergleich zu PFC-Patienten ohne Läsionen im OFC und gesunden Kontrollpersonen: OFC-Patienten änderten trotz monetären Verlusts nicht ihre Stimulus-Wahl. Sie blieben bei der Wahl eines vormals, jedoch nicht mehr aktuell belohnten Stimulus und wiesen Schwierigkeiten auf, die Wahl eines belohnungsassozierten Stimulus beizubehalten. Reischies (1999) konstruierte eine probabilistische Variante eines discrimination object reversal-Designs (probabilistic Object Reversal Task; pORT), in der Buchstaben mit stochastisch variierenden Punkten als abstrakte Belohnung assoziiert sind. Die Belohnungskontingenz wechselt nach Erreichen bestimmter Kriterien, die dem Probanden unbekannt sind, wodurch Umlernprozesse für die Beibehaltung der erfolgreichen Aufgabenbearbeitung erforderlich werden. Bisherige Studien lassen auf die Erfassung belohnungsbezogenen Verhaltens über den pORT schließen: Bildgebungsstudien zeigen belohnungsspezifische Aktivität im PFC sowie im ventralen Striatum (Marschner et al., 2005; Heekeren et al., 2007). Eine weitere in experimentelle Designs zur Überprüfung belohnungsassozierten Lernens und korrelierter Bereiche sehr häufig angewandte Aufgabe ist der Wisconsin Card Sorting Task (WCST; Grant & Berg, 1948). Probanden werden instruiert, auf Basis von einer der drei möglichen Kategorien „Anzahl“, „Farbe“ oder „Form“ Karten zu sortieren und die Zuordnungen nur anhand der Rückmeldungen „richtig“ und „falsch“ zu tätigen. Ein Umlernen der Zuordnung der Karte von einer vorher relevanten Kategorie zu einer anderen wird ohne Vorwarnung nach einer bestimmten Anzahl korrekt gelernter Trials erforderlich. Eine deutschsprachige und computergestützte WCST-Version ist das Computergestützte Kartensortierverfahren (CKV;

Drühe-Wienholt & Wienholt, 2004).

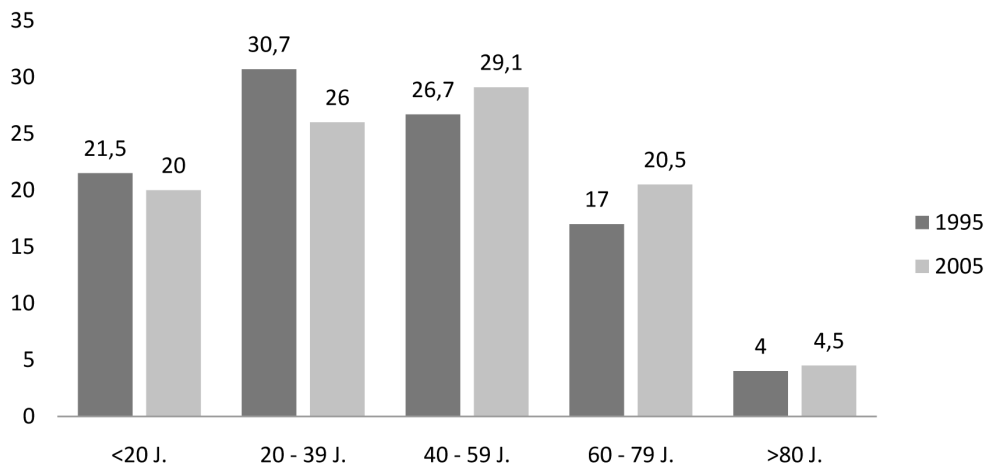
Zusammenfassend stellen besonders Umlernaufgaben ein geeignetes Paradigma zur Erfassung von belohnungsassoziertem Lernen dar. Die Aufgaben erfordern die Erkennung von Belohnungen sowie deren Veränderungen und erfordern die Löschung sowie Erneuerung von Stimulus-Belohnungs-Assoziationen und eine daran angepasste Verhaltensänderung. Dies entspricht Funktionen, in welche maßgeblich das zerebrale Belohnungssystem, besonders der PFC/OFC, involviert ist. Läsionsstudien an Patienten mit Verletzungen des OFC zeigen deutliche Beeinträchtigungen derselben im Erlernen und Umlernen von Belohnungsassoziationen sowie die Relevanz der untersuchten Hirnstruktur für die Neuroanatomie belohnungsassozierten Lernens. Probabilistische Designs der Umlernaufgaben erwiesen sich als eine wichtige Weiterentwicklung mit dem Vorteil, dass die Möglichkeit der Nutzung anderer kognitiver Strategien als das flexible Reagieren auf Belohnungsstimuli minimiert wird (Kringelbach & Rolls, 2004).

## 7 Altern und altersbedingte Veränderungen

### 7.1 Statistik zur Demographie

Statistische Angaben des Deutschen Zentrums für Altersfragen zur Demographischen Struktur der Bevölkerung Deutschlands (GeroStat Deutsches Zentrum für Altersfragen, 2006) zeigen eine Abnahmetendenz in der Bevölkerung der unter 40-Jährigen sowie einen Anstieg in der Altersgruppe der über 40-Jährigen innerhalb einer Dekade (1995 - 2005; s. Abb. 16).

Prognosen zur Entwicklung der Altersgruppen in Deutschland besagen eine Weiterentwicklung dieses Trends. Als ursächlich wird der Anstieg der Lebenserwartung bei gleichzeitigem Rückgang der Geburtenrate betrachtet (Menning, 2006). Hierbei stellen innerhalb der letzten Jahrzehnte verbesserte medizinische Versorgung, ein höherer Lebensstandard und somit verbesserte Lebensqualität bei Älteren wesentliche Faktoren dar. Dennoch ist die Morbidität im Alter stark erhöht. So verdoppelt sich die Häufigkeit der Inanspruchnahme stationärer Krankenhausaufenthalte bei den über 65-Jährigen im Vergleich zu den 45- bis 64-Jährigen. Demenzen und Depres-



**Abbildung 16:** Demographische Struktur der deutschen Bevölkerung in den Jahren 1995 und 2005 (GeroStat Deutsches Zentrum für Altersfragen, 2006)

Anmerkung: Angaben in %; Basisrate ist die Gesamtbevölkerung Deutschlands

sion stellen die häufigsten psychischen Erkrankungen im Alter dar und bedingen maßgeblich die Pflegebedürftigkeit der Betroffenen.

Die demographische Altersverschiebung wird erwartungsgemäß in den nächsten Jahren einen weiteren Anstieg der älteren Bevölkerungsgruppe nach sich ziehen, wodurch der Umgang sowohl mit gesundheitspräventiven Maßnahmen im Alter, wie beispielsweise mentale und körperliche Förderung, als auch mit der zunehmenden Morbidität erforderlich wird. Im Folgenden sollen daher altersbedingte sowie neuropsychiatrische Veränderungen im Alter unter Einbezug der Erläuterung bezüglich normalen vs. pathologischen Alterns dargelegt werden.

## 7.2 Altersbedingte kognitive, funktionelle und strukturelle Veränderungen

Altern ist ein Prozess, der in Organismen „irreversible zeitabhängige Veränderungen von Struktur und Funktion“ (der Wissenschaft, 2007, S. 1) darstellt. Dies bedeutet zum einen Veränderungen auf zellulärer Ebene in Form von nachlassender Zellteilungsaktivität, schließlich absterbenden Zellen und dadurch bedingte strukturelle und funktionelle Beeinträchtigungen. In einem umfassenderen Modell kann Altern jedoch

auch als „psychosomatisches Paradigma“ (Heuft, Kruse & Radebold, 2006, S. 22) verstanden werden, in welchem der physische Alterungsprozess die Entwicklung dieser Lebensphase beeinflusst und bestimmt. So wirken beispielsweise neurobiologische Veränderungen vor allem auf jene kognitiven Leistungen ein, die bei 2-faktorieller Betrachtung der Intelligenz (Cattell & Horn, 1978) unter „fluider Intelligenz“ zusammengefasst werden können, d.h. auf geistige Leistungen, die „weitgehend unabhängig von Vorwissen, Geschwindigkeit und Genauigkeit“ (Mayr, 2006, S. 667) sind, wie z.B. Informationsverarbeitungs- und Problemlösungsprozesse. Diese kognitiven Leistungen sind im Gegensatz zur „kristallisierten oder kristallinen Intelligenz“, welche sich auf das akkumulierte Wissen einer Person bezieht (Cattell & Horn, 1978) und bis ins hohe Alter ausbaufähig bleibt, recht stark an neuroanatomische Korrelate geknüpft. So zeigten beispielsweise Raz et al. (2007), dass über ein Katamnesezeitraum von 5 Jahren bei gesunden älteren Erwachsenen keine statistisch signifikanten Veränderungen der kristallisierten Intelligenz, jedoch Zusammenhänge zwischen niedrigerer fluider Intelligenz und schnellerem zerebralem Abbau im Bereich des entorhinalen Kortex (EC) auftraten. Des Weiteren fanden die Autoren Zusammenhänge zwischen einem größerem PFC-Volumen und höherer fluider Intelligenz, gleichwohl ein Abbau dieser Region nicht mit kognitiver Performanz assoziiert war. Die Autoren diskutieren diesbezüglich PFC-Veränderungen als altersgemäß, EC-Variabilität hingegen als Indiz für pathologische und möglicherweise Alzheimer-Demenz vorausgehende Veränderungen. Anhand der genannten Studie wird deutlich, dass das Phänomen kognitiven Alterns auf verschiedenen Ebenen erfasst werden kann. Diese umfassen die Verhaltensebene (Welche Altersunterschiede gibt es z.B. bezüglich fluider Intelligenz?), die Informationsverarbeitungsebene (Warum gibt es Altersunterschiede z.B. in der fluiden Intelligenz und sind sie verbunden mit dem Abbau von Verarbeitungsressourcen?) und die neurobiologische Ebene (Wie sind Aspekte des alternden Gehirns in kognitives Altern einbezogen? (vgl. Li, Lindneberger & Sikström, 2001)). Im Folgenden werden Befunde zu insbesondere den letzteren beiden Ebenen zusammengefasst.

Eine Verlaufsstudie über 13 Jahre, die 95 ältere Erwachsene ( $M_{Alter} = 84 \text{ Jahre}$ ) einschloss, berichtete kognitive Abbauprozesse bei 51% der Probanden, das heißt in der Hälfte der Fälle. Kognitiver Abbau wurde dabei über einen Wert im Clinical Dementia Rating = 0,5 oder einen Wert im Mini Mental Status Test  $< 24$  zu zwei Testzeitpunkten definiert (Howieson et al., 2003). Das Resultat weist darauf hin, dass unter Berücksichtigung inter- und intra-individueller kognitiver Fertigkeiten bei einem Großteil alternder Personen ein kontinuierlicher altersbedingter Abbau kognitiver

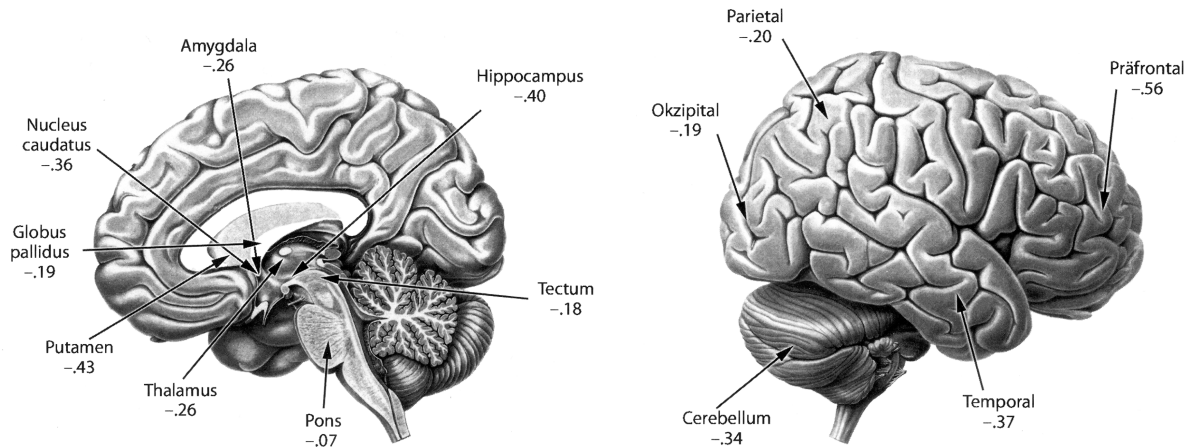
Leistungen stattfindet. Allerdings scheinen nicht alle Funktionen zu gleichen Anteilen betroffen. Während ein Leistungsabbau insbesondere bezüglich Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Arbeitsgedächtnis, Genauigkeit oder auch Verarbeitungsgeschwindigkeit (Voytko, 1997; Hedden & Gabrieli, 2004; Craik & Salthouse, 2008) sowie bezüglich Aktivierung, Repräsentation, Merken von Informationen und Beachtung wichtiger/ Unterdrückung unwichtiger Informationen (Li et al., 2001) mit normalem Altern in Verbindung gebracht wird, bleiben andere Bereiche, wie Kurzzeitgedächtnis, autobiographisches Gedächtnis, semantisches Wissen (s. o. kristallisierte Intelligenz) und emotionale Verarbeitung auch mit fortschreitendem Alter relativ intakt (Hedden & Gabrieli, 2004). Zwei größere Erklärungsansätze haben sich in den letzten Jahren für den altersbedingten kognitiven Abbau herauskristallisiert. Befunde zum Abbau in der Bearbeitungsgeschwindigkeit bestärken die Hypothese des „Generalfaktormodells“ (D’Esposito, 1999; Mayr, 2006), welches eine Verlangsamung der Grundgeschwindigkeit um den Faktor 1,5 - 2,0 bei älteren gegenüber jungen Erwachsenen postuliert. Demnach ist die altersbedingte Verlangsamung eine unspezifische Veränderung, die spezifischen kognitiven Defiziten unterliegt. Diese Hypothese bezieht sich vornehmlich auf Reaktionszeitaufgaben; komplexere Funktionen, wie beispielsweise die exekutiven Funktionen können durch dieses Modell nicht ausreichend vorhergesagt werden. Dennoch zeigten sich hinsichtlich der Exekutivfunktionen und des Gedächtnisses bei Zeitgenauigkeits-Methoden (Messung des Zeitbedarfs, der zur Erreichung bestimmter Genauigkeit benötigt wird) sogar doppelt so große Alterseffekte verglichen mit dem Generalfaktormodell (Kliegl et al., 1994 zitiert nach Mayr, 2006). Eine zweite, neben dem Generalfaktormodell bestehende Hypothese vermutet spezifischere altersbedingte Veränderungen in kognitiven Teilbereichen, so dass einige Fertigkeiten im Alter abbauen, während andere stabil bleiben (D’Esposito, 1999). Diese Annahme wurde in den letzten Jahren verstärkt mit Hilfe von Tiermodellen und bildgebenden Verfahren unter der Annahme untersucht, dass Veränderungen auf der Verhaltensebene mit neuronalen Veränderungen verknüpft seien. Tierexperimentelle Studien mit Ratten, Affen und Hunden gaben vor allem Hinweise auf altersbedingte Beeinträchtigungen bezüglich (Belohnungs-) Lernen und Gedächtnis und somit kognitiver Flexibilität. Diese wurden insbesondere über Konditionierungsparadigmen (Moyer & Brown, 2006) sowie reversal learning tasks (Herndon et al., 1997; Voytko, 1997; Schoenbaum et al., 2002; Tapp et al., 2003) erfasst und von den Autoren vor allem als Hinweise auf funktionelle Veränderungen im Hippocampus sowie (orbito-) frontalen Kortex gedeutet. Vergleichbare Ergebnisse konnten in humanexperimentellen Designs ebenfalls mit Hilfe von reversal learning tasks sowohl für ältere Personen

(Mell et al., 2004; Marschner et al., 2005; Mell et al., 2009) als auch Personen mit Läsionen im OFC ermittelt werden (Hornak et al., 2004; Berlin et al., 2004). Funktionelle Bildgebungs-Daten berichten insbesondere über abnorme PFC- und Hippocampus-Aktivität im Alter (Esposito et al., 1999; Cabeza et al., 2004; Hedden & Gabrieli, 2004; Rajah & D'Esposito, 2005), den Verlust von Dopamin-Rezeptoren und -Rezeptorbindungen (Bäckmann et al., 2000, 2006; Kaasinen et al., 2000) sowie die Abnahme der Integrität weißer Masse (Hedden & Gabrieli, 2004). Neben diesen Veränderungen der Funktionalität verschiedener zerebraler Strukturen lassen sich auch strukturelle Veränderungen des Gehirns dokumentieren. Mit zunehmendem Alter verliert das Gehirn an Gesamtmasse, sowohl weiße als auch graue Masse sind betroffen. Dennis und Cabeza (Craik & Salthouse, 2008) geben bezüglich des gesamten zerebralen Kortex Atrophie-Raten von 0,12%/ Jahr bei jüngeren Erwachsenen im Vergleich zu 0,35%/ Jahr bei Erwachsenen älter als 52 Jahre an. In absoluten Zahlen berichten Resnick et al. (2003) eine durchschnittliche zerebrale Volumenabnahme von 5,4cm<sup>3</sup>/ Jahr bei gleichzeitiger Volumenzunahme der Ventrikel um 1,4cm<sup>3</sup>/ Jahr bei älteren Erwachsenen. Die zerebralen Abbauprozesse verlaufen dennoch nicht linear, vielmehr zeigen Studien unterschiedlich starke Atrophien über verschiedene Hirnregionen (vgl. z.B. Resnick et al., 2003; Raz et al., 2005), wie in Abbildung 17 und Tabelle 2 zur Übersicht angegeben. Raz et al. (2005) beschreiben anhand einer longitudinalen Studie mit Nachuntersuchung nach fünf Jahren besonders starke zerebrale Veränderungen für Caudatum, Cerebellum, Hippocampus und die Assoziationskortex, lediglich minimale Veränderungen für den entorhinalen Kortex und keine Veränderungen im primären visuellen Kortex. Die Autoren berichten keine Geschlechts- und Bildungsunterschiede für diese Effekte.

**Tabelle 2:** Altersassoziierte Atrophie verschiedener Hirnregionen. Zusammengefasst aus: Dennis und Cabeza (2008, S. 2ff.)

| <b>Hirnstruktur</b>          | <b>Atrophie-Rate</b><br>(in % per annum) |
|------------------------------|--|
| <b>Frontallappen</b>         | 0,9 – 1,5                                |
| <b>Parietallappen</b>        | 0,34 – 0,90                              |
| <b>Okzipitallappen</b>       | kaum/keine altersassoziierte Atrophie    |
| <b>Temporallappen</b>        |  |
| Hippocampus                  | 0,86 – 1,18<br>< 70 Jahre: 1,85          |
| <b>Subkortikale Regionen</b> |  |
| Striatum (Nucl. caudatus)    | 0,83                                     |
| <b>Corpus callosum</b>       | 0,90                                     |

Ein weiteres Maß zur Beschreibung struktureller Veränderungen des Gehirns, ne-



**Abbildung 17:** Zusammenhänge ( $r$ ) zwischen Alter und Volumina verschiedener Hirnregionen. Aus: Mayr (2006, S. 673)

ben Veränderungsraten und Zusammenhangsmaßen, ist die kortikale Dicke. Diese bezieht sich auf die Distanz zwischen der Grenze von weißer zu grauer Masse und der äußeren kortikalen Oberfläche. Daraus kann ein Schätzwert über den gesamten kortikalen Mantel berechnet werden. Empirische Befunde weisen auch hier auf eine altersassoziierte Veränderung der Dicke hin. So fanden beispielweise Salat et al. (2004) sowohl Verdünnungen des Kortex in einigen Regionen (z.B. Okzipitallappen/Sulcus calcarinus; prä/post Gyrus centralis und Sulcus centralis; inferiorer lateraler PFC) als auch wenige signifikante Verdickungen (Cortex cingularis anterior und medialer OFC). Die Autoren geben Verdünnungs-Raten von mindestens 0,01mm/ Dekade bis hin zu  $>0,07$  mm/Dekade (primär motorischer Kortex) an. Zu berücksichtigen ist, dass es sich um eine Querschnittsuntersuchung verschiedener Altersgruppen, nicht um eine longitudinale Studie handelt. Betrachtet man regionale Veränderungen der kortikalen Dicke, so bringen verschiedene Studien der letzten Jahre entsprechende Veränderungen mit spezifischen kognitiven Leistungen in Verbindung. Bessere verbale Erinnerungsleistung über längere Zeiträume (Monate) wurde beispielsweise mit größerer kortikaler Dicke in Bereichen der Gyri rectus und frontalis medius, des Sulcus parietooccipitalis sowie des Gyrus lingualis beider Hemisphären assoziiert (Walhovd et al., 2006). Darüber hinaus zeigte die Arbeitsgruppe in einer weiteren Studie (Fjell et al., 2006), dass ältere Erwachsene mit hohen fluiden Fertigkeiten eine stärkere kortikale Dicke aufwiesen als Personen mit durchschnittlichen fluiden Fertigkeiten, während lediglich minimale Unterschiede zwischen den Gruppen bei Aufteilung nach Exekutivfunktionen gefunden wurden. Ältere Erwachsene mit hohen fluiden Fertig-



keiten wiesen darüber hinaus sogar einen dickeren Kortex in posterior cingulären und angrenzenden Regionen auf. Konträre Ergebnisse (bei unterschiedlicher Methodik) bezüglich der Richtung des Zusammenhangs zwischen kortikaler Dicke und kognitiven Leistungen berichteten van Petten et al. (2004). Die Arbeitsgruppe fand ebenfalls eine Abnahme des Volumens grauer Masse mit zunehmendem Alter bei starker hirnregionaler Variation, dennoch ergaben die Resultate der Studie bessere Gedächtnisleistung in Verbindung mit kleineren Volumina. Betrachtet man kortikale Dicke im PFC/OFC, so weisen Studien auf einen Zusammenhang zwischen Abnahme der Kortexdicke und dem altersassoziierten Anstieg von Perseverationsfehlern im WCST (Gunning-Dixon & Raz, 2003) einerseits sowie zwischen kortikaler Dicke im ventromedialen PFC und Angstlöschung im Rahmen eines Konditionierungsparadigmas andererseits (positiver Zusammenhang; Milad et al., 2005; Rauch et al., 2005).

Insgesamt lässt sich bei Betrachtung altersassoziiertes zerebraler Veränderungen konstatieren, dass sich Muster im strukturellen Abbau grauer und weißer Masse erkennen lassen: anteriore Bereiche weisen größere Veränderungen als posteriore Regionen auf. Dies zeichnet sich auch für Dopamin (prä- und postsynaptisch) sowie für kognitive Leistungen ab, da Studien wiederholt aufzeigten, dass besonders auf frontalen Funktionen basierende kognitive Leistungen mit zunehmendem Alter abnehmen (vgl. Craik & Salthouse, 2008). Die Daten sprechen für Zusammenhänge zwischen Alter, funktionellen, strukturellen und kognitiven Veränderungen, die auch auf Verhaltensebene deutlich werden, so auch am Beispiel belohnungsassoziierten Lernens erkenntlich. Bezüglich der Alterungs-/Abbauprozesse sind stets inter- aber vor allem auch intraindividuelle Variabilität zu berücksichtigen. Über das „normale“ Altern hinaus können jedoch auch pathologische Veränderungen auftreten. Howieson et al. (2003) fanden, wie beschrieben, bei 51% der älteren Probanden kognitiven Abbau, 56% von ihnen entwickelte im Verlauf eine Demenz. Von einer Berliner Stichprobe entwickelten innerhalb von vier Jahren 8% (15/187) der Probanden eine Alzheimer-Demenz (Rapp & Reischies, 2005). Darüber hinaus können Atrophie-Parameter in sehr hohem Alter (> 90 Jahre) ein mit dementen Personen vergleichbares Ausmaß erreichen, was für eine erhöhte Vulnerabilität bezüglich der Entwicklung von Demenzerkrankungen in hohem Alter sprechen könnte (Reischies, Rossius & Felsenberg, 2001). Während bisherige Untersuchungen vor allem gesunde ältere Personen berücksichtigten, bedarf es im Bereich des pathologischen Alterns noch weiterer Forschung.

### 7.3 Normales versus pathologisches kognitives Altern

Sowohl normales als auch pathologisches kognitives Altern geht mit oben genannten Veränderungen einher. Eine Abgrenzung ist differentialdiagnostisch und zur Frühdiagnostik pathologischer Prozesse relevant.

Einige Autoren schlagen eine Zwei-Komponenten-Sicht auf Alterungsprozesse vor: einerseits die oben beschriebenen „normalen“ altersassoziierten Veränderungen im frontostriatalen System, andererseits „pathologische“, Alzheimer-assoziierte Veränderungen mit anfänglichem Volumenverlust im entorhinalen Kortex sowie progressivem Abbau im Bereich des Hippocampus (Hedden & Gabrieli, 2004). Für den Übergang von normalem zu pathologischem Altern wird ein kontinuierlicher Verlauf angenommen (Kontinuitätshypothese), wobei erste pathologische Veränderungen zerebraler Strukturen bereits vor Diagnosestellung auftreten. Ein in den letzten Jahren häufig beschriebenes Phänomen im Verlauf von gesund zu pathologisch ist die milde kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI). Zur Abgrenzung, ab wann Altern als pathologisch betrachtet werden kann, wird häufig das Kriterium der Alltagsbeeinträchtigung herangezogen, dennoch ist „die Grenze vom normalen zum pathologischen Altern nicht scharf definierbar“ (Helmchen & Reischies, 1998, S. 370). Indikatoren zur Differenzierung beziehen sich vor allem auf kognitive Leistungen (Status und Verlauf von Testperformanz unter Betrachtung von Schwellenwerten für unterschiedliche Leistungsdimensionen) und Hirnbefunde, die sich quantitativ und qualitativ (z.B. neurofibrilläre Bündel, subkortikale Infarkte) zwischen normalen und pathologischen Prozessen unterscheiden (vgl. Helmchen & Reischies, 1998). Hierbei erscheint die Verlaufsdagnostik von besonderer Relevanz. Studienergebnisse verweisen auf Tests für Aufmerksamkeit sowie für Exekutivfunktionen als am besten zwischen gesunden und im Verlauf zu Alzheimer-Demenz konvertierenden Personen diskriminierend (Rapp & Reischies, 2005).

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass neben normalen Alterungsprozessen auch pathologische Entwicklungen im Alter beobachtbar sind. Eine Abgrenzung ist zumeist schwierig und erst im Verlauf möglich. Inwieweit pathologische Alterungsprozesse auf normalen aufbauen, aus diesen resultieren oder unabhängig von ihnen auftreten, kann anhand existierender Literatur nicht ausreichend geklärt werden. Im Folgenden wird auf das Störungsbild der Demenz vom Alzheimer Typus als Repräsen-

tant pathologischen Alterns sowie auf Alzheimer-assoziierte spezifische Auffälligkeiten bezüglich zerebraler und kognitiver Aspekte eingegangen.

## 8 Morbus Alzheimer und neuropsychiatrische Veränderungen im Alter

Gleichwohl Altern per se keine Erkrankung darstellt, gehen, wie oben beschrieben, viele körperliche und gegebenenfalls psychische Veränderungen damit einher. In diesem Zusammenhang können neurodegenerative Störungen Alterungsprozesse um neue Symptome ergänzen, vorhandene Veränderungen verstärken und/ oder Kompetenzen vermindern. Das Risiko an einer neuropsychiatrischen Störung im Alter zu erkranken hängt wie in jedem Alter von der Balance zwischen individueller Vulnerabilität und Resilienz sowie äußerer Rahmenbedingungen ab (vgl. Heuft et al., 2006). Im Folgenden wird das Störungsbild der Alzheimer-Demenz (AD) erläutert und Forschungsergebnisse zu Alzheimer-assoziierten Veränderungen beschrieben.

### 8.1 Morbus Alzheimer - Ein historischer Abriss

Die Unterbringung und Pflege chronisch psychisch kranker und älterer Personen kann durchaus als unmenschlich bezeichnet werden bis in Frankreich im Jahre 1798 eine Humanisierung der Zustände im Hospital Bic<sup>Â</sup>tre initiiert wurden. Neben der Etablierung von Gesundheitsversorgung nahm das Interesse an der Erforschung geriatrischer Fragestellungen zu. Die erste systematische Studie zu Erkrankungen im Alter wurde 1840 von dem Franzosen C. R. Prus veröffentlicht (Beach, 1987). Demenzen galten derzeit als Allgemeinerkrankungen mit psychischen Auffälligkeiten bis der französische Psychiater J. E. D. Esquirol (1772-1840) zwischen drei Formen differenzierte: die akute, die chronische und die altersbedingte, senile Demenz. Er definierte darüber hinaus erstmals die Demenz-Kriterien einer Aufmerksamkeitsstörung, der Störung der Urteilsfähigkeit sowie Defizite in Gedächtnis, Abstraktionsvermögen, Vernunft und eine Schwäche der Sinne (Mielke & Kessler, 1994). In den Jahren ab 1850 wurde die moderne Geriatrie unter Mitwirkung französischer, britischer und deutscher Mediziner gegründet, und ein Trend zum humanen Umgang mit älteren

Personen entwickelte sich. Einige Dekaden später studierte Alois Alzheimer (1864-1915) Medizin und Neuropathologie in Berlin, Würzburg und Tübingen, schloss sich später Emil Kraepelin, dem Gründer der modernen Psychiatrie, in Heidelberg an und beforschte vor allem klinisch-anatomische Korrelate psychiatrischer Störungen (Beach, 1987). Am 25. November 1901 wurde die Patientin Auguste Deter (Abb. 18b) in der „Städtischen Anstalt für Irre und Epileptische“ in Frankfurt am Main aufgenommen, in der Alzheimer nun arbeitete. Er interviewte die Patientin und protokollierte:

„Wie heißen Sie?“

„Auguste.“

„Familiennamen?“

„Auguste.“

„Wie heißt ihr Mann?“

„Ich glaube... Auguste“ (Lage, 2006).

Auguste Deter starb 4,5 Jahre nach Beginn der dementiellen Symptome, 1906 beschrieb Alzheimer in einem Vortrag die Kasuistik der an Demenz erkrankten 55-Jährigen, veröffentlichte den Fall 1907 und erlangte Berühmtheit über seine Erkenntnisse zur bis heute nach ihm benannten Erkrankung des Vergessens (Beach, 1987).

Alzheimer berichtete vom Abbau kortikaler Neurone, von senilen Plaques und fibrillären Bündeln im neuronalen Zytoplasma als histopathologische Befunde der präsenilen in Abgrenzung zur senilen Demenz. Letztere bezog sich laut Kraepelin auf Demenzen mit histopathologisch befundbarer zerebraler Arteriosklerose; von dieser Unterteilung wich Alzheimer später wieder ab (Beach, 1987; Mielke & Kessler, 1994; Lage, 2006). 1968 führten Wissenschaftler in Newcastle um Martin Roth eine prospektive Studie zur AD-Pathologie durch. Sie fanden neurofibrilläre Bündel bei Patienten mit seniler Demenz und verdeutlichten, dass die meisten Fälle seniler Demenz nicht durch Arteriosklerose bedingt waren. Ein Großteil der untersuchten senil-dementen Patienten litt unter AD (Lage, 2006). In den 1970er Jahren wuchs unter Engagement



(a) Alzheimer



(b) Deter

**Abbildung 18:** Alois Alzheimer und seine Patientin Auguste Deter (Quellen: Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2008 )

des Neurowissenschaftlers Robert Katzmann und mit der Realisierung von AD als eine der häufigsten Todesursachen im „ergrauenden Amerika“ auch in den USA das öffentliche Interesse an der Erkrankung und seiner Erforschung, so dass folglich verschiedene AD-Forschungsprojekte sowie Gesundheitsorganisationen initiiert wurden. Die erste “Alzheimer’s Disease Society“ wurde von dem Juristen Lonnie Wollins mit finanzieller Unterstützung des Multimillionärs Jerome Stone in New York gegründet. Beide verloren Familienmitglieder an die Erkrankung. 1979 verbündete sich die Organisation unter Schirmherrschaft der National Institutes of Health (NIH) mit bis dahin ähnlichen Assoziationen aus anderen nordamerikanischen Städten zur Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (ADRDA). Der Weg zur intensiven Erforschung, Therapie und Unterstützung Angehöriger von Patienten mit AD war geebnet, maßgeblich mitbestimmt durch die Bewusstwerdung der Bedeutung von AD unter der aktuellen demographischen Entwicklung. Im Folgenden werden die wesentlichsten Erkenntnisse aus den Forschungsarbeiten der letzten Jahrzehnte zu Klassifikation, Pathogenese und Verlauf dargestellt.

## 8.2 Definition, Klassifikation und Diagnostik

„Demenz“ definiert sich laut Weltgesundheitsorganisation als „eine erworbene, globale Beeinträchtigung der höheren Hirnfunktionen einschließlich des Gedächtnisses, der Fähigkeit, Alltagsprobleme zu lösen, der Ausführung sensomotorischer und sozialer Fertigkeiten, der Sprache und Kommunikation sowie der Kontrolle emotionaler Reaktionen ohne ausgeprägte Bewusstseinsstrübung“ (Mielke & Kessler, 1994, S. 4). Klinisch ordnen die Klassifikationsmanuale DSM-IV-TR (APA, 2000) und ICD-10 (Dilling, Mombour & Schmidt, 1993) dementielle Syndrome unter „Delirium, Dementia, and Amnesic and Other Cognitive Disorders“ bzw. „Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen (F00-F09)“ ein und unterscheiden zwischen Demenz bei Alzheimer-Krankheit (F00), vaskulärer Demenz (F01), Demenz bei andernorts klassifizierten Krankheiten (F02) und nicht näher bezeichneten Demenzen (ICD-10) sowie ergänzend nach DSM-IV-TR Substance-Induced Persisting Dementia und Dementia Due to Multiple Etiologies. Zusätzlich definierte die National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) 1984 Kriterien für eine mögliche, wahrscheinliche sowie eine eindeutige AD (Tab. 3).

Eine Studie von Nagy et al. (1998) weist darauf hin, dass die DSM- und NINCDS-ADRDA-Kriterien aufgrund ihres hohen positiven prädiktiven Werts (89-100%) für den Forschungsbedarf sehr gut, aufgrund ihres negativen prädiktiven Werts (33-63%) in der klinischen Praxis möglicherweise eher ungeeignet scheinen. Dies sollte vor allem bezüglich individueller Diagnostik berücksichtigt werden.

Die AD zählt zu den kortikalen -im Gegensatz zu subkortikalen Demenzen wie Chorea Huntington und vaskuläre Demenz- mit vorrangiger Lokalisation im Neo-, Paläo- und entorhinalen Kortex sowie im Hippocampus (Svitek, Wiltfang & Weih, 2007). Klinische Kennzeichen einer beginnenden AD umfassen zunächst unspezifische Faktoren wie Konzentrationsstörungen, Überforderungsgefühl, rasche Erschöpfbarkeit, Depressivität, Interessenlosigkeit und diffuse Ängste. Im Verlauf kommen vor allem Gedächtnis- und Sprachstörungen hinzu, später Verhaltensauffälligkeiten (Stoppe, 2006). Eine frühe Diagnostik kann wertvoll sein, um bereits vor Beginn einer AD kognitive Defizite zu überprüfen ihren Verlauf zu dokumentieren sowie eine Abgrenzung zu anderen Erkrankungen zu ermöglichen. Gängige testpsychologische Verfahren

Tabelle 3: Diagnosekriterien für Morbus Alzheimer

| ICD-10 (F00)  | DSM-IV-TR (294.IX)  | NINCDS-ADRD  |
|---|---|--|
| <p>A. Demenz liegt vor (Abnahme des Gedächtnisses und des Denkvermögens sowie Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens).</p> <p>B. Schleichender Beginn mit langsamer Verschlechterung. Während der Beginn gewöhnlich nur schwer festzustellen ist, kann die Erkenntnis, dass Defizite vorliegen, bei Dritten plötzlich auftreten. Im weiteren Verlauf kann ein Plateau erreicht werden. Die AD ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt irreversibel.</p> <p>C. Fehlen klinischer Hinweise oder spezieller Untersuchungsbefunde, die auf eine System- oder Hirnerkrankung hinweisen, welche eine Demenz verursachen kann.</p> <p>D. Fehlen eines plötzlichen apoplektischen Beginns oder neurologischer Herdzeichen wie Hemiparese, Sensibilitätsverlust, Gesichtsfeldausfälle und Koordinationsstörungen in der Frühphase der Krankheit.</p> <p>E. mit spätem Beginn (Typ I) (klinisch feststellbarer Beginn der Demenz nach dem 65. Lj.</p> <p>F. mit frühem Beginn (Typ II) (Beginn nach dem 65. Lj.</p> | <p>A. Entwicklung mehrere kognitiver Defizite, die sich äußern in:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gedächtnisbeeinträchtigung</li> <li>2. mindestens einem der folgenden Symptome: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Aphasie (gestörte Sprache)</li> <li>b) Apraxie (Beeinträchtigung der Fähigkeit, motorische Aktivitäten durchzuführen)</li> <li>c) Agnosie (Unfähigkeit, Gegenstände zu identifizieren oder wiederzuerkennen)</li> <li>d) Störung der Exekutivfunktionen</li> </ol> </li> </ol> <p>B. Beeinträchtigungen in verschiedenen Funktionsbereichen und Verschlechterung des Leistungsniveaus</p> <p>C. schleichender Beginn und voranschreitender kognitiver Abbau</p> <p>D. Die Symptome in A lassen sich nicht auf andere Erkrankungen des Nervensystems, systemische Erkrankungen oder substanzinduzierte Störungen zurückführen.</p> <p>E. Die Symptome zeigen sich nicht nur während eines Delirs.</p> <p>F. Die Symptome sind nicht besser durch eine andere Achse-I-Störung erklärbar.</p> | <p>Mögliche AD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demenz mit unterschiedlichem Beginn und Verlauf</li> <li>• Vorliegen von systemischen oder anderen Hirnstörungen</li> <li>• Ein einziges, progredientes kognitives Defizit</li> </ul> <p>Wahrscheinliche AD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demenz auf Grund von Anamnese und neuropsychologischen Tests</li> <li>• Progrediente Defizite in mindestens 2 Kognitionsbereichen</li> <li>• Keine Bewusstseinsstörungen</li> <li>• Beginn zwischen dem 40. und 90. Lj.</li> <li>• Keine systemische oder andere demenzverursachende Hirnstörung</li> </ul> <p>Eindeutige AD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Kriterien für wahrscheinliche AD</li> <li>• Histopathologie der AD nach Biopsie und Autopsie (senile Plaques und Ablagerungen von Neurofibrillen)</li> </ul> |

erfassen in der Regel Diagnosekriterien, AD-typische Symptome oder erlauben eine Schweregradeinschätzung. Dabei wird besonders die Symptomtrias von Defiziten im episodischen Gedächtnis (z.B. über verzögerte Wiedergabe gelernter Materials), der Sprache (z.B. Wortflüssigkeitsaufgaben und Benennen von Gegenständen) und der konstruktiven Apraxie (z.B. Abzeichnen geometrischer Figuren und Uhrzeigentest) fokussiert (Reischies & Wertenaue, 2002; Ivemeyer & Zerfaß, 2005). Zu den universalsten und häufig genutzten Tests zählen die Mini Mental State Examination (auch Mini Mental Status Test; MMST), die Mattis Dementia Rating Scale (DRS), Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) sowie das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Die Verfahren eignen sich jedoch nicht zur detaillierten Bestimmung einzelner kognitiver Defizite. Zusätzlich empfehlen sich beispielsweise Frontalhirn-Tests bzw. Tests zur Erfassung der Exekutivfunktionen, wie Stroop Farb-Wort-Test, Trail Making Test (Zahlenverbindungstest) oder WCST (Pasquier, 1999). Neben dieser (neuro)psychologischen Diagnostik sind Anamnese und Fremdanamnese zur Erfassung des früheren und des aktuellen Funktionsniveaus auf kognitiver, somatischer, psychosozialer und emotionaler Ebene sowie des Verlaufs der Symptomatik von essentieller Bedeutung (Ivemeyer & Zerfaß, 2005; Stoppe, 2006). Des Weiteren wurde besonders in den letzten Jahren großes Augenmerk auf die medizinische, v. a. neurochemische Diagnostik, der AD mittels Blut-, Liquor- und Urintests gelegt. Aussagekräftige Proteine für AD-Diagnostik sind Tau, phosphoryliertes Tau und eine Form des  $\beta$ -Amyloidpeptids (Haupt & Wolf, 2006, A $\beta$ 42). Letzteres kann bereits mehrere Jahre vor Ausbruch einer Demenzerkrankung bei älteren Personen zunehmen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass es durchaus Überlappungen der biologischen Marker in peripheren Flüssigkeiten von Patienten mit AD und Kontrollpersonen gibt. Als genetischer Marker kann die Apolipoprotein-E-Allelvariation (ApoE) mit den Genprodukten ApoE2, ApoE3 und ApoE4 berücksichtigt werden. Die Auftretshäufigkeit von ApoE4-Allelen ist bei AD erhöht. Dies gilt allerdings auch für andere Demenz- und neurologische Erkrankungen, so dass Sensitivität und Spezifität bei alleiniger Betrachtung als eher gering zu bewerten sind (65 und 62%). „Von den Liquormarkern ergibt derzeit die kombinierte Untersuchung von Tau-Protein (Anstieg) und [A $\beta$ 42] (Abnahme) eine die Biomarker-Konsensuskriterien erreichende Verbesserung der Diagnose und Frühdiagnose der [AD] und ihrer Abgrenzung gegen andere Demenzformen, neurologische Erkrankungen ohne Demenz und Vergleichsgruppen“ (Rösler, Wichart & Jellinger, 2002, S. 145). Die Sensitivität/Spezifität liegt für solch eine kombinierte Betrachtung zwischen 80 und 90% (Svitek et al., 2007). Zuletzt seien noch als wichtiges Diagnosticum die bildgebenden Verfahren



genannt, sowohl strukturell (CT, MRT) als auch funktionell (z.B. SPECT, PET, EEG) (Ivemeyer & Zerfaß, 2005).

Insgesamt lässt sich konstatieren, dass eine kombinierte, mehrdimensionale Diagnostik der AD notwendig ist. In nachstehender Tabelle (Tab. 4) sind die genannten Empfehlungen zur Demenzdiagnostik nochmals zur Übersicht zusammengefasst:

### 8.3 Epidemiologie

Schätzungen besagen, dass ca. 24,3 Millionen Menschen an Demenzerkrankungen leiden, 4,6 Millionen Menschen jährlich neu daran erkranken und sich diesbezüglich eine steigende Tendenz abzeichnet. Ein Großteil an Demenz erkrankter Personen lebt in Entwicklungsländern (60%), wobei ein Anstieg der Rate auf über 70% für das Jahr 2040 prognostiziert wird (Ferri et al., 2005). Unter den dementiellen Syndromen ist die AD mit 60% der Fälle die häufigste Ursache. Die Prävalenzraten steigen mit zunehmendem Alter an: für Frauen von 0,4% (60-69 Jahre) über 3,6% (70-79 Jahre) auf 11,2% (80-89 Jahre), für Männer von 0,3% (60-69 Jahre) über 2,5%

**Tabelle 4:** Demenzdiagnostik (Empfehlungen nach Leitlinien der DGPPN)

| Obligat  | Fakultativ  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese und Fremdanamnese</li> <li>• Neuropsychologische Testung</li> <li>• Neurologische und internistische Untersuchung</li> <li>• Labordiagnostik (Blutbild mit Differenzialblutbild, Blutsenkung, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Glukose, Schilddrüsenwerte, Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure)</li> <li>• Kraniale Computertomographie (CCT)</li> <li>• EEG</li> <li>• EKG</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• vertiefte Labordiagnostik (z.B. Lues- und Borrelienserologie, Harnsäure, Lipide, Urinstatus, HIV-Test, toxische Substanzen, Medikamente, Drogenscreening)</li> <li>• Liquorpunktion</li> <li>• Doppler- und Farbduplexsonographie</li> <li>• Kraniale MRT (cMRT)</li> <li>• SPECT/ PET</li> <li>• Genetische Diagnostik</li> </ul> |

Anmerkung: aus Svitek et al. (2007)

(70-79 Jahre) auf 10,0% (80-89 Jahre; Mielke & Kessler, 1994). Neuere Angaben benennen einen Anstieg von 1% bei 60-64-Jährigen, über 5% bei 70-Jährigen und 20% bei 80-Jährigen auf 30-35% bei über 90-Jährigen (Svitek et al., 2007) mit gleichfalls steigender Inzidenz von 3,6/1000 Einwohner (60-64 Jahre) auf 66,1/1000 Einwohner (>90 Jahre; Stoppe, 2006). Im Rahmen der groß angelegten Berliner Altersstudie (BASE) zeigte sich kein exponentieller Anstieg der Häufigkeit von Demenzerkrankungen bei über 95-Jährigen.

## 8.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Der Ätiologie der AD liegt ein multifaktorielles Entstehungsmodell zugrunde, so dass von einer Interaktion verschiedener Risikofaktoren auszugehen ist. Dazu zählen neben individuellen (hohes Alter, Aktivität), familiären (positive Familienanamnese) und sozialen Faktoren (geringe Schul- und Berufsausbildung) auch medizinische (z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Aussetzung von Toxinen, Hypercholesterinämie), biologische (Tau) und genetische Faktoren (Defekte an Chromosom 21, ApoE4-Allel). Hinsichtlich des Faktors Bildung ist zu berücksichtigen, dass eine breit angelegte Studie im anglo-amerikanischen Raum Befunde lieferte, laut denen Bildung zwar mit dem Level kognitiver Funktionen assoziiert sei, jedoch keine lineare Beziehung zwischen Bildung und der Veränderungsrate kognitiver Funktionen bestehe. Demnach beeinflusst Bildung möglicherweise das Risiko für Demenzerkrankungen über die Verbindung zum kognitiven Niveau und nicht über die Rate des kognitiven Abbaus (Wilson et al., 2009). Keine besondere Relevanz als Risikofaktor scheint hingegen der Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht zuzukommen. Entsprechende Zusammenhänge erklären sich aus der höheren Lebenserwartung von Frauen und dem damit assoziierten Anstieg des Risikos, an Demenz zu erkranken (Reischies et al., 1997; Stoppe, 2006; Twamley, Legendre Ropacki & Bondi, 2006; Svitek et al., 2007). Zur Rolle von anamnestic auftretender Depression sowie von Kopfverletzungen bestehen unterschiedliche Befunde (Wolf, 2005; Stoppe, 2006). Hinsichtlich einer protektiven Wirkung für die Entstehung von AD werden Vitamin B<sub>12</sub>, C und E, Folsäure, ungesättigte Fette sowie mäßiger Alkoholkonsum diskutiert; eindeutige Daten liegen diesbezüglich jedoch nicht vor (Svitek et al., 2007). Ein neuerer Ansatz versucht, AD und normales kognitives Altern als „adaptive Metabolismus-Reduktions-Programm“ (adaptive metabolism reduction program) zu verstehen (Reser, 2009).

## 8.5 Komorbidität

Patienten mit AD weisen mehr körperliche und psychiatrische Komorbiditäten als nicht demente Personen auf (8.1 vs. 6.5), darunter neurologische und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Zu den häufigsten psychiatrischen Begleiterkrankungen zählen depressive und wahnhaftige Störungen. Sie treten im Vergleich zu nicht dementen Personen mit fünffach erhöhtem Risiko bei Patienten mit AD auf (Kuo et al., 2008). Die komorbide Diagnose einer (Major) Depression wird in der Literatur zum Teil mit Prävalenzraten zwischen 20-25% und einer Inzidenz, innerhalb von 18 Monaten daran zu erkranken, von 18% angegeben (Müller-Thomsen et al., 2002; Lyketsos & Lee, 2004). Im Gegensatz dazu berichten beispielsweise Weiner et al. (2002) lediglich von Prävalenzraten zwischen 0,9-4,8% und Inzidenzraten über drei Jahre von <2%/Jahr. Trotz konvergenter Datenlage zur Auftrittshäufigkeit von klinisch relevanter Depression bei Patienten mit AD bleibt zu betonen, dass Störungen im Affekt einer AD vorausgehen, sie maskieren oder begleiten können. In jedem Fall scheinen gezielte Nachuntersuchungen für eine Früherkennung und eine frühstmögliche Intervention unabdingbar (Bartolini et al., 2005).

## 8.6 Verlauf und Prognose

Für viele Patienten führt eine AD zu einer institutionellen Unterbringung und schließlich zum Tod. Diesbezüglich deutliche Prädiktoren umfassen hohes Alter, niedrige kognitive Performanz und Schweregrad der AD (Ruitenbergh et al., 2001; Bonsignore & Heun, 2003). In einer großen populationsbasierten Studie (Erweiterung der Rotterdam-Studie) berichten Ruitenbergh et al. (2001) von 74,2% Todesfällen unter Patienten mit AD über einen Katamnesezeitraum von 2,2 Jahren, lediglich 15,7% der Personen lebten noch zu Hause, 60,8% befanden sich in Altenheimen (home for the elderly) und 23,5% in Pflegeheimen (nursing home). Geringere Mortalitätsraten berichten Bonsignore und Heun (2003) mit 39% innerhalb von 4,7 Jahren. Sie konnten mit ihrem kontrollierten Design eine deutlich erhöhte Mortalität gegenüber nicht-dementen Personen aufzeigen. Auch hierzu liegen jedoch widersprüchliche Daten vor: Reischies et al. (1997) fanden keine relevanten Unterschiede in der 2-Jahres-Mortalität dementer im Vergleich zu nicht-dementen Personen. Im Gegensatz stellten sie sogar eine leicht, jedoch statistisch nicht signifikant erniedrigte

Mortalität beim Vergleich beider Gruppen fest, sofern nur mittelschwer und schwer Erkrankte berücksichtigt wurden. Erläuternd ist zu erwähnen, dass letztere Autoren überrepräsentativ viele Hochbetagte (>95 Jahre) untersuchten, die aufgrund des hohen (Ersterkrankungs-)Alters nicht als Folge, sondern mit der Demenz starben. Für früher an Demenz erkrankte Personen kann daher vermutlich weiterhin von einer Verkürzung der Lebensdauer ausgegangen werden.

## 8.7 Pathologie und Alzheimer-assoziierte kognitive, funktionelle und strukturelle Veränderungen

(Neuro-)pathologische Veränderungen der AD treten zumeist bereits Jahre vor einer klinischen Manifestation auf. Oft findet ein schleichender Übergang von präklinischen Symptomen zu leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) und schließlich klinisch manifester AD statt (Twamley et al., 2006). Im Folgenden werden AD-assoziierte neuropathologische Veränderungen zusammengefasst dargestellt, wobei sich die Reihenfolge der Darstellung vorrangig auf die Hinführung zur Fragestellung der vorliegenden Arbeit, nicht auf Relevanz oder Chronologie der Prozesse für eine AD bezieht.

### 8.7.1 Neurotransmitter

Neurotransmitter dienen der interzellulären Informationsübertragung im Gehirn. Ihre Rolle bei verschiedenen psychiatrischen Störungen wird seit einigen Jahren zunehmend versucht zu erforschen, v.a., um psychopharmakotherapeutische Ansätze zu entwickeln und zu erweitern. Bezüglich der Pathogenese der AD konnten bisher Beeinträchtigungen der cholinergen Transmission festgestellt werden mit deutlicher Funktionsminderung im präsynaptischen Bereich sowie auf postsynaptischer Seite bei den nikotinergen Rezeptoren (Stoppe, 2006).

### 8.7.2 Amyloid-Plaques und neurofibrilläre Bündel

Einige der wesentlichsten anatomischen Korrelate der AD sind extrazelluläre Amyloidablagerungen, die so genannten Plaques, sowie intrazelluläre Tau-Filamente, die neurofibrillären Bündel (Tangles; NFT). Letztere bestehen hauptsächlich aus krankhaft hyperphosphorylierten Tau-Proteinen, welche normalerweise der Bildung und Stabilisierung von Mikrotubuli dienen, jedoch aufgrund der Hyperphosphorylierung und folglich Anhäufung von NFT an stabilisierender Wirkung verlieren und somit der axonale Transport unterbrochen wird. Aus diesen molekular-pathogenetischen Veränderungen resultiert ein maßgeblicher Untergang von Neuronen und Synapsen (Svitek et al., 2007). AD-assoziierte intrazelluläre Veränderungen im Kortex betreffen nach bisherigen Erkenntnissen ausschließlich Projektionszellen mit langen und dünnen Axonen sowie mit nur dünn oder nicht myelinisierten Axonen (Braak et al., 2006). Es ist außerdem zu erwähnen, dass Amyloid-Plaques und Demenzschwere nur wenig korrelieren, während Menge sowie zerebrale Verteilung von NFT stark mit dem Schweregrad der Demenz assoziiert scheinen. Besondere Relevanz wird Defiziten der interneuronalen Konnektivität, die sich im Verlauf der Erkrankung ausprägen, für die Pathogenese der AD zugesprochen (Stoppe, 2006).

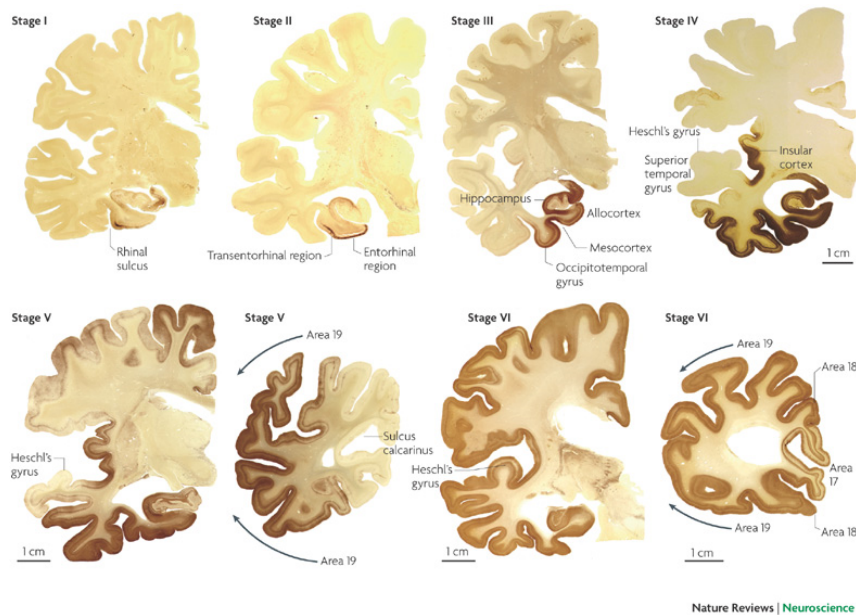
### 8.7.3 Stadien der Alzheimer-Demenz

Die beschriebenen Ablagerungsprozesse betreffen im Krankheitsverlauf zunächst den entorhinalen Kortex, den Hippocampus und die Amygdala, weiten sich graduell auf die Verbindungen dieser Regionen zum Neokortex (v.a. frontoparietal und perietookzipital) aus und sparen in der Regel sensorische und motorische Hirnareale aus (Stoppe, 2006). Dieser neuropathologische Verlauf der AD wurde in den 1990er Jahren von den deutschen Anatomen Braak und Braak bezüglich zeitlicher und räumlicher Ausbreitung anhand von post-mortem auf neurofibrilläre Veränderungen (immunhistochemisch mit Antikörpern gegen Tau-Protein, AT8) hin analysierter AD-Gehirne in ein 6-stufiges Stadiensystem unterteilt (siehe Abb. 19 & Tab. 5). Diese Stadien können unter drei allgemeine Kategorien subsumiert werden: Mesokortikale AD-Stadien (Braak-Stadien I-II), Limbische AD-Stadien (Braak-Stadien III-IV) und Neokortikale AD-Stadien (Braak-Stadien V-VI; Braak & Braak, 1995; Braak et al., 2006).

**Tabelle 5:** Braak-Stadien der Alzheimer-Demenz

| Stadien                    | Verlauf zerebrale Degeneration/<br>betroffen Hirnregionen  | Schädigungen der Kon-<br>nektivität   |
|----------------------------|--|---|
| Mesokortiale<br>AD-Stadien | I <ul style="list-style-type: none"> <li>- transentorhinale Region (Pariallokor-<br/>tex)</li> <li>- v.a. Projektionsneurone in oberer entor-<br/>hinaler Schicht (Pre-<math>\alpha</math>)</li> <li>- mediale Oberfläche des Sulcus rhinalis</li> </ul>       | übermittlung sensorischer<br>Informationen aus Neokortex<br>in allokortikale Bereiche des<br>limbischen Systems und<br>Amygdala |
|                            | II <ul style="list-style-type: none"> <li>- stärkere Läsionen in transentorhinaler<br/>Region</li> <li>- Ausweitung in entorhinale Schichten Pre-<br/><math>\alpha</math> und II</li> <li>- Hippocampus</li> </ul>   |   |
| Limbische AD-<br>Stadien   | III <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verstärkung Läsionen voriger Stadien</li> <li>- entorhinale Schicht Schicht Pri-<math>\alpha</math></li> <li>- von temporalem Neokortex zum okzipi-<br/>temporalen Neokortex und Gyrus lin-<br/>gualis</li> </ul> | übermittlung sensorischer<br>Informationen aus Neokortex<br>in präfrontalen Neokortex   |
|                            | IV <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anstieg Läsionsdichte</li> <li>- Ausweitung in neokortikal höhere und<br/>Assoziations-Bereiche</li> <li>- Ausweitung zum superioren Gyrus tem-<br/>poralis</li> </ul>   |   |
| Neokortikale<br>AD-Stadien | V <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausfächerung neokortikale Pathologie in<br/>frontale, superolaterale und okzipitale<br/>Bereiche</li> <li>- Ausweitung im okzipitalen Lappen in<br/>peristriates BA 19</li> </ul>                                   | Diskonnektion a) Allokortex<br>und Amygdala zu Neokortex<br>& b) sensorische<br>Assoziationskortex zu<br>präfrontalem Neokortex |
|                            | VI <ul style="list-style-type: none"> <li>- Involvierung sekundärer und primärer<br/>Areale des Neokortex</li> <li>- Ausweitung über parastriates BA 18 zu<br/>striatem BA 17</li> </ul>   |   |

Anmerkung: aus Braak und Braak (1995) und Braak et al. (2006)



**Abbildung 19:** Braak-Stadien der Alzheimer-Demenz. Aus: Kretzschmar (2009)

Nicht alle Personen mit Stadium-I-Veränderungen im Gehirn erreichen das Endstadium einer AD, viele versterben aufgrund des schleichend progredienten Verlaufs der AD zuvor an anderen Erkrankungen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit an Stadium-I/II-Veränderungen zu, parallel lässt sich in hohem Alter eine erneute Abnahme der Häufigkeit verzeichnen. Stadien III und IV gehen mit ersten klinisch relevanten Symptomen der AD einher, während Stadien V und VI einer voll entwickelten AD entsprechen; sie nehmen in ihrer Häufigkeit im Alter zu (Braak & Braak, 1997).

Die verschiedenen Stadien der AD verdeutlichen nochmals, dass nicht das gesamte Gehirn, sondern vielmehr spezifische Regionen und ihre Verbindungen zu anderen Bereichen beeinträchtigt sind. Dies wirkt sich folglich auf entsprechende Verhaltensweisen der Betroffenen und ihre kognitive Leistung aus, worauf im nachstehenden Abschnitt eingegangen wird.

#### 8.7.4 Behaviorale und kognitive Symptome

Neben den diagnoserelevanten Symptomen der Aphasie, Apraxie und Agnosie treten bei fortgeschrittener Entwicklung einer AD, wie weiter oben beschrieben, zusätzliche Verhaltens- und psychische Auffälligkeiten auf, welche vor allem unter klinischen,

sozialen und prognostischen Aspekten als relevant zu betrachten sind. Häufig beschriebene Symptome umfassen Wahnvorstellungen, Halluzinationen, aggressives Verhalten und Wutausbrüche, Umherstreifen, Agitieren, unangemessenes/ aberrierendes Verhalten, Apathie, Dysphorie, Angst usw. Vermutlich lassen sich diese Verhaltensweisen besser auf Syndrom- als auf Symptomebene zusammenfassen, so schlagen beispielsweise Frisoni et al. (1999) folgende drei Syndrome bei Patienten mit AD vor: „Stimmung“, „psychotisch“ und „frontal“ (i.S. von frontallhirnassoziierte Verhaltensweisen umfassendes Syndrom). Eine Studie von Piccininni et al. (2005) betont einen positiven Zusammenhang zwischen der Ausprägung solcher Symptome und dem Schweregrad der AD. Darüber hinaus fanden die Autoren ein Vorliegen der Auffälligkeiten bereits bei mild ausgeprägter AD. Dies verdeutlicht vor allem unter therapeutischen Gesichtspunkten die Notwendigkeit der Berücksichtigung und ggf. Behandlung von Verhaltens- und psychischen Symptomen bei AD, um einerseits eine Erhöhung der Lebensqualität zu ermöglichen, andererseits dem schnelleren Abbau kognitiver Funktionen sowie kürzeren Überlebensraten entgegen zu wirken. Ein weiteres Phänomen beinhaltet eine häufig eingeschränkte oder fehlende Krankheitseinsicht (Anosognosie). Obgleich diese Problematik nicht ausschließlich AD-spezifisch ist, weisen empirische Befunde auf eine hohe Prävalenz (bis zu 80%) bei Patienten mit AD hin, mit stärkerer Betroffenheit kortikaler als subkortikaler Demenzen. Außerdem scheint auch für dieses Symptom ein deutlicher Zusammenhang zum Verlauf bzw. Schweregrad der Demenz zu bestehen, so nehmen Patienten zu Beginn der Erkrankung zwar noch ihre Gedächtnisprobleme wahr, mit Fortschreiten der kognitiv-mnestischen Störungen schwindet jedoch die Einsichtsfähigkeit in die eigenen Schwierigkeiten (Kessler & Supprian, 2003).

Bezüglich neuropsychologischer/ kognitiver Veränderungen ergab eine große Übersichtsarbeit von Twamley et al. (2006), dass bereits bei präklinischer AD Fertigkeiten der Bereiche Aufmerksamkeit, verbales Lernen, Gedächtnis, Exekutivfunktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Sprache abbauen bzw. sich deutlich zwischen AD-Risiko-Personen und Kontrollpersonen unterscheiden (mit schlechterer Testperformanz bei ersteren). Hinsichtlich Intelligenz wurde bereits für normales Altern ein Rückgang der kristallinen, hingegen relative Stabilität für fluide Intelligenz beschrieben. Dies scheint auch, jedoch in ausgeprägterem Maße, für Patienten mit AD zutreffend. So zeigte beispielsweise eine Studie von Matsuda und Saito (1998), dass Patienten mit AD einen niedrigeren IQ-Wert in kristalliner Intelligenz erreichten als altersgematchte Kontrollpersonen, sich hingegen keine Unterschiede zwischen



den Gruppen in der fluiden Intelligenz abbildeten. Da gerade kristalline Intelligenz eine starke Bildungsabhängigkeit aufweist und niedrige Bildung beschriebenermaßen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer AD darstellt, erscheint es besonders wichtig, diesen Faktor auch bei Betrachtung kognitiver Performanz zu berücksichtigen. Entsprechend fanden beispielsweise Liao et al. (2005) anhand von SPECT-Analysen bei AD-Patienten mit höherer Anzahl an Bildungsjahren eine weniger starke Hirndurchblutung und höhere kognitive Testwerte. Diese Ergebnisse interpretieren die Autoren als supportiv für den Effekt von Bildung für kognitive Reserven.

Für die vorliegende Studie sind vor allem die Bereiche Exekutivfunktionen und (belohnungsassoziertes) Lernen von Interesse. Studien aus diesen Bereichen zeigen, dass AD-Patienten nicht in allen Tests zur Erfassung exekutiver Funktionen schlechter als Kontrollpersonen abschneiden. In einer Studie von Lafleche und Albert (1995) kristallisierten sich vor allem Unterschiede in Tests heraus, die eine simultane Manipulation von Informationen erforderten, z.B. Wechseln zwischen Stimulusdimensionen, Selbstkontrolle und Ordnen (Self-Ordering Test, Hukok, Zahlenverbindungstest, Wortassoziationstest/ FAS). Ähnliche Ergebnisse fanden auch Stokholm et al. (2006), in deren Untersuchung zwar 76% der AD-Patienten in mindestens einem Exekutivfunktionen-Test beeinträchtigt waren, sich jedoch insgesamt über die Patientengruppe ein recht heterogenes Bild an Defiziten in verschiedenen Tests zeigte. Bei über 40% der Patienten gab es Auffälligkeiten im Zahlenverbindungstest (Reitan Trail Making Test B) und Stroop Farb-Wort-Test, hingegen nur wenige im WCST. Zu letzterem Instrument existieren konträre Befunde; viele zeigen durchaus Beeinträchtigungen bei AD im Vergleich zu Kontrollpersonen auf, besonders bezüglich perseverativer Fehler (z.B. Nagahama et al., 2003, 2005). Inwieweit Defizite exekutiver Funktionen der AD vorausgehen oder sie begleiten ist bisher nicht ausreichend geklärt. Bis dato als zugrunde liegend angenommene neurobiologische Korrelate, wie Beeinträchtigungen im dorsolateralen frontalen Kortex und im anterioren Cingulum bzw. Unterbrechungen kortiko-kortikaler Verbindungen, sind bereits in präklinischen Stadien der AD nachweisbar (Craik & Salthouse, 2008).

Eine der frühesten Beeinträchtigungen bei AD ist die Fähigkeit, neue Fakten und Erfahrungen zu lernen und zu erinnern, so dass assoziatives Lernen und Erinnerung bereits zu Beginn des Erkrankungsverlaufs betroffen sind. Dies zeigte sich unter anderem in Studien, in denen Umkehrlernaufgaben (reversal learning paradigms) zum Einsatz kamen, z.B. monetär belohnte, Objekt-alternierende Tests (Wisconsin

General Test apparatus), bei denen Patienten mit AD sich gemessen an der Fehlerzahl beim Lernen und Umlernen belohnter Objekte als deutlich beeinträchtigt erwiesen. Diese Defizite wurden im Zusammenhang mit zugrunde liegenden OFC-Läsionen diskutiert (Freedman & Oscar-Berman, 1989; Freedmann, 1990). Vergleichbare Befunde lieferten auch tierexperimentelle Designs, so zeigte beispielsweise eine aktuelle Übersichtsarbeit von Cotman und Head (2008), dass sowohl alternde Hunde, die eine frühe AD modellieren, als auch nicht-humane Primaten in visuellen und räumlichen Umlernaufgaben sowie Geruchsdiskriminierungsaufgaben beeinträchtigt sind. Auch hier wurden als neuroanatomische Korrelate hauptsächlich der PFC und der mediale Temporallappen assoziiert. Insgesamt muss die Datenlage zu belohnungsassoziiertem Lernen bei Patienten mit AD als eher übersichtlich bewertet werden, wenngleich Hinweise auf frühzeitige Beeinträchtigungen dieser kognitiven Leistungen vorliegen.

### 8.7.5 Bildgebungsbefunde und kortikale Dicke

Wie bereits in vorangehenden Abschnitten betont, stellt die Bildgebung ein wesentliches Moment in der Beschreibung und Darstellung neurologischer Prozesse und neuroanatomischer Zustände dar. Entsprechend der Autopsiedaten von Braak und Braak (1995), anhand derer neurofibrilläre Veränderungen graduell zunächst im transentorhinalen und entorhinalen Kortex, später im Hippocampus und schließlich in neokortikalen Strukturen auffindbar waren, zeigen Metaanalysen (Twamley et al., 2006) bereits bei präklinischer AD strukturelle Veränderungen im entorhinalen Kortex und Hippocampus sowie funktionelle Beeinträchtigungen in neokortikalen Strukturen, in der Hippocampusaktivität sowie in inferotemporalen Regionen. Insgesamt fanden die Autoren am häufigsten in den analysierten Studien signifikante Veränderungen im Temporallappen (64% der Studien), darüber hinaus jedoch auch Veränderungen im Parietallappen (45%), Frontallappen (40%), Hippocampus (39%) und posterioren Cingulum (36%). Eine weitere Metaanalyse (Zakzanis, Graham & Campbell, 2003) berichtet von Volumenverlusten in den superioren Temporallappen, der Amygdala, dem Thalamus, den linken temporoparietalen Kortizes sowie im Hippocampus als beste diskriminierende Regionen zwischen Patienten mit AD und altersgematchten Kontrollpersonen. Die Analyse funktioneller Befunde ergab Parietallappen, Amygdala, ACC, linken entorhinalen Kortex, Putamen und Hippocampus als bestdiskriminierende Regionen zwischen den beiden Gruppen. Bei Betrachtung des PFC/OFC ergaben sich strukturell ( $d_{PFC} = -1.28$ ,  $d_{OFC} =$  keine Studien) und

funktionell ( $d_{PFC} = -1.03$ ,  $d_{OFC} = -1.02$ ) zwar ebenfalls moderate Effektstärken, jedoch keine Hinweise auf eine maßgeblich bessere Diskriminierung zwischen den Gruppen anhand dieser Hirnstrukturen als anhand anderer. Dennoch ist für vorliegende Studie der erschließbare Abbau in dieser und weiteren, dem Belohnungssystem zuordenbaren Regionen interessant. Vergleichbar berichten Salat et al. (2001) von weniger grauer Masse bei Patienten mit AD als bei altersgematchten Kontrollpersonen, jedoch bei verhältnismäßig gutem selektivem Erhalt des OFC. Diesbezüglich gibt es Hinweise auf Geschlechtsunterschiede, so wurden bei Männern mit AD ( $N = 20$ , Alter =  $69,8 \pm 6,3$ ) insgesamt mehr atrophierte Regionen identifiziert als bei Frauen mit AD ( $N = 20$ , Alter =  $68,4 \pm 8,3$ ), und sie zeigten im Gegensatz zu den Frauen eine 13%ige Reduktion des OFC (Callen et al., 2004). Als weiterer Aspekt AD-assoziiierter zerebraler Veränderung sollte der zuvor erwähnten (vgl. Stoppe, 2006; Kretschmar, 2009) Annahme zur Störung zerebraler Konnektivität bei AD Rechnung getragen werden. Funktionelle Befunde verweisen diesbezüglich bereits bei präklinischen Patienten auf herabgesetzte Konnektivität zwischen den Hippocampi und dem posterioren cingulären Kortex (Sorg et al., 2007). Tierexperimentelle Untersuchungen bezüglich kortiko-kortikaler Verbindungen betonen eine selektive Schädigung der Konnektivität: Während cinguläre kortikale Projektionen in den frontalen Kortex betroffen waren, zeigten thalamische Fasern, die in der gleichen Region enden, lediglich eine starke Amyloid-Belastung (Delatour et al., 2004). Im humanexperimentellen Bereich konnte diese Schädigung der kortiko-kortikalen Konnektivität ebenfalls gezeigt werden, z.B. zwischen PFC und Regionen im medialen Temporallappen (Grady et al., 2001).

In Bezug auf AD und andere psychiatrische Störungen scheinen Daten zu Zusammenhängen zwischen kognitiven Maßen auf Verhaltensebene (Testperformanz) sowie struktureller und/oder funktioneller Bildgebungsebene besonders interessant. Laut Metaanalyse von Twamley et al. (2006) zeigten sich in solchen Untersuchungen für Patienten mit AD Korrelationen zwischen Atrophien im medialen Temporallappen, speziell im Hippocampus, und Beeinträchtigungen im episodischen Gedächtnis. Weitere Befunde aus anderen Untersuchungen legen Korrelationen zwischen Defiziten in zeitlicher sowie örtlicher Orientierung und erniedrigter neuronaler Aktivität im posterioren cingulären sowie temporalen Gyrus nahe (Hirono et al., 1998), zwischen MMST und temporoparietalen Arealen (Benoit et al., 1999), zwischen Läsionen des PFC bzw. der Basalganglien und geringen Apathie-Werten (Levy & Dubois, 2006) bzw. negative Korrelationen zwischen Hirnperfusionen im superioren orbitofrontalen

Gyrus sowie linken mittleren frontalen Gyrus und Apathiewerten (Benoit et al., 2004). Werte (chronischer) Apathie korrelierten positiv mit einer stärkeren NFT-Belastung bzw. Defiziten im Cingulum (Marshall et al., 2006; Benoit et al., 1999). Darüber hinaus weist eine longitudinale Studie von Mungas et al. (2002) auf die essentielle Rolle atrophierter kortikaler grauer Masse für die kognitive Leistung bei Patienten mit AD hin: Die Autoren fanden bezüglich verletzter Integrität der grauen Masse eine höhere Prädiktivität für einen schnelleren kognitiven Abbau (gemessen über einen globalen Kognitionsscore, inkl. Wortliste, Zahlenspanne, FAS, Tierkategorien) als für hippocampale Atrophie. Dabei sind jedoch additive Effekte beider Strukturen in Bezug auf defizitäre kognitive Leistungen zu berücksichtigen. Ähnliche Befunde berichten Apostolova et al. (2006). Die Autoren fanden eine deutliche Korrelation zwischen geringerer kognitiver Leistung (gemessen mit MMST) und Defiziten in der Integrität der grauen Masse in den Regionen der mesial temporalen, orbitofrontalen, medial und lateral parietalen, lateral temporalen, mittleren frontalen und inferior parietalen Kortizes. Reduktionen der grauen Masse bei Patienten mit AD besonders in frontalen Hirnregionen konnten in aktuellen Studien sowohl anhand von Volumenmessungen (Callen et al., 2001; Matsuda et al., 2002) als auch anhand von kortikalen Karten (Thompson et al., 2001, 2003) aufgezeigt werden. Ein weiteres Maß zur Beschreibung von Atrophien ist die kortikale Dicke. Für die vorliegende Studie waren vor allem Untersuchungen mit besonderer Berücksichtigung struktureller Veränderungen im Sinne von atrophierter kortikaler Dicke bei Patienten mit AD von Interesse. Diese wird dabei als Marker für einen störungsspezifischen zerebralen Abbau verstanden. Verschiedene Befunde sprechen für einen dünneren Kortex bei Patienten mit AD im Vergleich zu altersgematchten Kontrollpersonen einerseits und kognitiv leicht beeinträchtigten Personen (MCI) andererseits. Post-mortem-Analysen ergaben beispielsweise eine Reduktion der kortikalen Dicke um 11% in Gehirnen von Patienten mit AD (Alter = 81,1; range = 68 – 94) im Vergleich zu Gehirnen von Kontrollpersonen (Alter = 80,5; range = 60 – 98) mit einer Kortexdicke von  $2,37 \pm 0,18$  mm vs.  $2,66 \pm 0,29$  mm (Pelvig et al., 2003). Vergleichbare Werte konnten auch mittels in vivo-Untersuchungen ermittelt werden. So berichten Du et al. (2007) ebenfalls von geringerer kortikaler Dicke bei Patienten mit AD (Alter =  $62,8 \pm 7,0$ ) als bei Kontrollpersonen (Alter =  $61,9 \pm 6,3$ ) mit kortikalen Dicke-Werten von  $2,0 \pm 0,2$  mm vs.  $2,4 \pm 0,2$  mm (frontal),  $2,2 \pm 0,3$  mm vs.  $2,8 \pm 0,2$  (temporal) und  $1,5 \pm 0,2$  mm vs.  $2,1 \pm 0,2$  mm (parietal). Die prägnantesten Verdünnungen verdeutlichten sich in medialen temporalen und parietotemporalen Regionen sowie im posterioren Cingulum. Die Autoren merken an, dass AD-Patienten darüber hinaus in

keiner Region höhere Werte kortikaler Dicke aufwiesen als Kontrollpersonen. Höhere Ausgangs-, jedoch ähnliche Atrophie-Werte fanden auch Lerch et al. (2005). Sie geben eine mittlere Dicke von  $3,1 \pm 0,28$  mm für Patienten mit AD (Alter =  $68,8 \pm 6,9$ ) vs.  $3,74 \pm 0,32$  mm für Kontrollpersonen (Alter =  $61,0 \pm 9,1$ ) an. Eine Untersuchung, in der zusätzlich zu Patienten mit AD und Kontrollpersonen eine Gruppe von kognitiv leicht beeinträchtigten (MCI) Personen berücksichtigt wurde, ergab eine intermediäre Position der MCI-Patienten zwischen den Kontrollpersonen und den AD-Patienten hinsichtlich der kortikalen Dicke ( $AD < MCI < KG$ ; Singh et al., 2006), was für einen Zusammenhang zwischen kortikaler Verdünnung und Schweregrad der Demenzerkrankung sprechen könnte. Die Differenzwerte für einzelne Hirnregionen zwischen den Gruppen sind in nachstehender Tabelle zusammengefasst (Tab. 6).

**Tabelle 6:** Atrophie kortikaler Dicke in unterschiedlichen Hirnregionen

| Hirnstruktur                   | Verlust kortikaler Dicke<br>(in mm) |            |
|--------------------------------|-------------------------------------|------------|
|                                | AD vs. KG                           | AD vs. MCI |
| <b>Frontallappen</b>           |                                     | -0,25      |
| Anteriores Cingulum            | -0,95                               |            |
| dIPFC                          | -0,76                               |            |
| OFC                            | -0,86                               |            |
| <b>Parietallappen</b>          |                                     | -0,23      |
| Posteriores Cingulum           | -0,86                               |            |
| Visuelle Assoziationsareale    | -1,0                                |            |
| <b>Temporallappen</b>          | -1,3 bis -0,5                       | -0,35      |
| anteriorer Entorhinaler Cortex | -1,25                               |            |
| Medialer temporaler Gyrus      | -0,8                                |            |
| <b>Okzipitallappen</b>         |                                     | -0,17      |

Anmerkung: zusammengefasst aus: Lerch et al. (2005, S. 997ff.) und Singh et al. (2006, S. 2888)

Zusammenfassend berichten Untersuchungen zur AD, dass sowohl Zusätze (neurofibrilläre Tangles, Tau, Plaques usw.) als auch Verluste (Neurone, Synapsen, kognitive Funktionen, Hirnvolumen und kortikale Dicke, Autonomie usw.) die Pathogenese einer AD ausmachen (vgl. MacDonald, 2007). Ähnlich den Darstellungen zu normalen Alterungsprozessen lassen sich bei AD zerebrale Veränderungen mit selektiv unterschiedlicher Intensität in verschiedenen Hirnregionen auffinden, wobei sowohl subkortikale als auch kortikale Strukturen betroffen scheinen. Trotz möglicher Kompensationsmechanismen - in der Literatur im Sinne von funktionserhaltender neuronaler Aktivierung mit größeren Aktivierungsarealen bei Patienten mit AD im Vergleich zu Kontrollpersonen diskutiert (z.B. Gould et al., 2006; Twamley et

al., 2006) - gibt es deutliche Hinweise auf Zusammenhänge zwischen strukturellen, funktionellen und kognitiven Defiziten. Zur Beschreibung regionsspezifischer Veränderungen scheint neben anderen Atrophie-Maßen vor allem die Erfassung der kortikalen Dicke geeignet. Solche AD-spezifischen Veränderungen sowie Beeinträchtigungen der funktionellen Konnektivität scheinen darüber hinaus in engem Zusammenhang mit einer defizitären Fähigkeit belohnungsassozierten Lernens zu stehen.

## 9 Forschungsfragen und Hypothesen

### 9.1 Zusammenfassung Theorie und Ziel der Studie

Belohnungsassoziertes Lernen basiert auf der Verknüpfung von Reiz und Reaktion. Antizipierte Belohnungen und Handlungen, die zu Belohnungen führen, sind essentiell für zielgerichtetes Verhalten, Entscheidungsfindung und alltägliche Verhaltensweisen. Für das Erlernen solcher Belohnungsassoziationen spielt aus lerntheoretischer Sicht vor allem der Prozess des Konditionierens eine wichtige Rolle. In einem Überschneidungsgebiet aus Psychologie und Maschienenlernen stammt der Versuch, Lernprozesse algorithmisch zu beschreiben. In diesem Zusammenhang wurde besonders die Belohnungserwartung bzw. der Belohnungsvorhersagefehler ( $\delta$ -Term) fokussiert, anhand dessen Lernen als anhaltender Prozess interpretiert wird, solange das Handlungsergebnis nicht dem antizipierten Ergebnis entspricht (positiver Vorhersagefehler). Umgekehrt, wird auf Verhaltensebene Verhalten gelöscht, sofern ein erwartetes Handlungsergebnis ausbleibt (negativer Vorhersagefehler). Auf neuronaler Ebene konnten zunächst in tierexperimentellen Designs, später auch beim Menschen Lern-Korrelate gefunden werden, wobei Dopamin als „Lernsignal“ und das zerebrale Belohnungssystem, bestehend aus v. a. OFC, VTA, NAc und Amygdala, von besonderer Relevanz scheinen. Im Alter kommt es zu teilweise natürlichen Alterungsprozessen unterliegenden, teils pathologischen Vorgängen zuzordnenden strukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns (z.B. Volumenreduktion, Diskonnektivität, Abnahme kortikaler Dicke, dopaminerge Veränderungen), die wiederum Auswirkungen auf behavioraler Ebene erzielen (Abnahme kognitiver Leistung). Derartige Veränderungen sind bei pathologisch-psychiatrischen Störungen deutlich ausgeprägter als beim normalen Altern, wie vorangehend exemplarisch an Befunden zur AD dargestellt.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, einen wissenschaftlichen Beitrag zum Zusammenhang von hirnstrukturellen Befunden und Verhaltensdaten zum belohnungsassoziierten Lernen bei Patienten mit AD zu leisten. Da Studien bereits Hinweise auf Alterseffekte bezüglich belohnungsassoziierten Lernens lieferten (Mell et al., 2004; Marschner et al., 2005; Mell et al., 2009) und erste relevante OFC-Veränderungen bei AD berichteten (Van Hoesen et al., 2000), die Rolle sowohl belohnungsassoziierten Lernens als auch atrophierte OFC-Strukturen bei Patienten mit AD jedoch anhand vorgestellter Literatur weiterhin als ungeklärt zu bewerten ist, soll in vorliegender Studie

1. belohnungsassoziiertes Lernen auf Verhaltensebene erfasst,
2. kortikale Dicke unter besonderer Berücksichtigung des OFC bestimmt sowie
3. der Zusammenhang zwischen belohnungsassoziiertem Lernen und kortikaler Dicke überprüft werden.

## 9.2 Forschungsfragen und Hypothesen

Die vorliegende Studie geht der Frage nach Unterschieden zwischen Patienten mit AD und gesunden Kontrollpersonen im belohnungsassoziierten Lernen auf behavioraler Ebene, strukturellen Befunden bezüglich kortikaler Dicke sowie nach Zusammenhängen zwischen beiden Ebenen nach. Geplant ist daher eine quasiexperimentelle Querschnittsuntersuchung mit AD-Patienten als Experimental- und gesunden älteren Erwachsenen als Kontrollgruppe (KG). Aus der dargestellten Literatur und dem aktuellen Forschungsstand bezüglich der vorgestellten Forschungsfragen lassen sich gerichtete Unterschieds- und Zusammenhangshypothesen formulieren. Vorangestellt werden Hypothesen zur Überprüfung der Annahme, dass sich beide Gruppen hinsichtlich bekannter kognitiver und neuroanatomischer Parameter unterscheiden. Daher wird sich im weiteren Verlauf der Arbeit auf diese Annahmen als Validitätshypothesen bezogen und der Begriff der Validitätsprüfung eingesetzt. Sie sind zusammen mit den Studienhypothesen in nachstehender Tabelle aufgeführt (Tab. 7).

Tabelle 7: Forschungsfragen und Hypothesen

|                                      | Forschungsfragen  | Hypothesen   |   |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Hypothesen zur Validitätsüberprüfung | <b>A.</b> Unterscheiden sich AD und KG in ihrer kognitiven Leistung?  | <b>A.</b> AD zeigen schlechtere Ergebnisse in Aufgaben zur kognitiven Leistung als KG.<br><b>Aa.</b> Orientierung (Benton und MMST)<br><b>Ab.</b> Gedächtnis (10-Wort-Merkliste)<br><b>Ac.</b> Intelligenz (LPS-50+)<br><b>Ad.</b> Wortflüssigkeit (FAS und Tiere benennen)<br><b>Ae.</b> Frontale Funktionen (Farb-Wort-Test und Reitan Trail Making)   | $H_0 : \mu_{AD} = \mu_{KG}$<br>$H_1 : \mu_{AD} \neq \mu_{KG}$ |
|                                      | <b>B.</b> Unterscheiden sich AD und KG in der Dicke des entorhinalen Kortex?  | <b>B.</b> Personen mit AD haben eine geringere Dicke des entorhinalen Kortex als KG.   | $H_0 : \mu_{AD} = \mu_{KG}$<br>$H_1 : \mu_{AD} \neq \mu_{KG}$ |
| Studienhypothesen                    | <b>1.</b> Unterscheiden sich AD und KG hinsichtlich belohnungsassozierten Lernens?  | <b>1.</b> Personen mit AD zeigen Performanzdefizite im belohnungsassozierten Lernen im Vergleich zur KG.<br><b>1a.</b> pORT-Gesamtscore<br><b>1b.</b> Anzahl gelernter Blöcke<br><b>1c.</b> Reaktionszeit<br><b>1d.</b> Erreichen Lernkriterium (TC; brauchen länger, um Stimulus-Reaktions-Assoziationen zu lernen)<br><b>1e.</b> Fehler gesamt<br><b>1f.</b> Perseverationen (haben beim Umlernen des verstärkenden Stimulus mehr Wiederholungsfehler)<br><b>1g.</b> Ignorieren richtiger Stimuli<br><b>1h.</b> Lernen richtiger Stimuli<br><b>1i.</b> Index | $H_0 : \mu_{AD} = \mu_{KG}$<br>$H_1 : \mu_{AD} \neq \mu_{KG}$ |
|                                      | <b>2.</b> Unterscheiden sich AD und KG bezüglich ihrer kortikalen Dicke insgesamt und des OFC?  | <b>2.</b> Personen mit AD haben eine geringere kortikale Dicke als KG.<br><b>2a.</b> gesamter Kortex<br><b>2b.</b> OFC   | $H_0 : \mu_{AD} = \mu_{KG}$<br>$H_1 : \mu_{AD} \neq \mu_{KG}$ |
|                                      | <b>3.</b> Gibt es Zusammenhänge zwischen Defiziten in der Testperformanz auf Verhaltensebene und strukturellen Veränderungen in der kortikalen Dicke? | <b>3.</b> Es wird ein Zusammenhang zwischen geringerer kortikaler Dicke und schlechtere Testperformanz erwartet.   | $H_0 : r = 0$<br>$H_1 : r \neq 0$                             |



# KAPITEL III

---

## Methodik

---

### 10 Studiendesign

Die Hypothesenprüfung wurde im Rahmen einer Querschnittsuntersuchung mit einem Messzeitpunkt an zwei natürlich gruppierten Stichproben realisiert. Die Untersuchung bestand aus einem testdiagnostischen Anteil mit Durchführung der Interviews, Ausfüllen der Selbstbeurteilungsfragebögen und Bearbeitung der Tests und Paradigmen (ca. 1,5h) sowie einem Abschnitt zur Aufklärung und Durchführung der strukturellen MRT-Messung (ca. 1h). Experimental- und Kontrollgruppe (AD und KG) wurden nach Alter, Bildung und Geschlechtsverteilung gematcht. Folgende Variablen wurden zur Stichprobenbeschreibung sowie zur Hypothesenprüfung erfasst:

**Tabelle 8:** Variablen der Studie

| <b>Statistik</b>  | <b>Konstrukt</b>  | <b>Variablen</b>   |
|-------------------|---|--|
| deskriptiv        | Soziodemographie und Stichprobencharakteristika           | Alter, Geschlecht, Diagnosen, Bildungsjahre, Tragen einer Brille/eines Hörgeräts, Medikation, somatische Erkrankungen, psychiatrisch-neurologische Erkrankungen, Rauchen, Alkohol, Drogen, Psychotherapien, familiäre Belastung psychiatrischer Störungen, Schlafbefinden der Nacht vor der Untersuchung, Alkoholkonsum am Abend vor der Untersuchung                        |
|                   | Screening psychiatrische Auffälligkeiten                  | Psychiatrische Störungen (M.I.N.I., NPI), Depressivität (HAMD), Wert des Mini Mental State Tests   |
| hypothesenprüfend | Kognitive Leistung  | Orientierung (Benton Orientation Score), Anzahl gelernter Wörter aus eine Liste ohne Hinweisreiz (10-Wort-Merkliste), Anzahl gelernter Wörter mit Hinweisreiz (10-Wort-Merkliste), Intelligenz (LPS-50+), Anzahl genannter Wörter mit Anfangsbuchstaben F, A bzw. S, Anzahl frei genannter Tierarten, Interferenzneigung (Stroop FWT) und Zahlenverbindungstest (Reitan TMT) |
|                   | belohnungsassoziiertes Lernen                             | Gesamtwert, Anzahl gelernter Blöcke, Reaktionszeit, Anzahl benötigter Trials bis zum Erreichen des Lernkriteriums, Fehler gesamt, perseverative Fehler, Anzahl gefundener aber ignoriertes Zielstimuli, Anzahl gefundener und anschließend gelernter Stimuli   |
|                   | Subjektive Einschätzung zum belohnungsassoziierten Lernen | Einschätzung über Schwere der Aufgabe, Freude bei Höchstpunktzahl, Enttäuschung bei Minuspunkten, Motivation, Müdigkeit während der Aufgabe, Phasen der Gleichgültigkeit   |
|                   | Kortikale Dicke   | Dicke des entorhinalen Kortex, des gesamten Kortex und des OFC   |

## 11 Ethische Überlegungen

Zwischen Studienplanung und Beginn der praktischen Durchführung wurde die eine Ethikkommission zur Beratung bezüglich des wissenschaftlichen Vorhabens herangezogen. In diesem Zusammenhang wurden Überlegungen zu wissenschaftsethischen Aspekten getroffen. Im Folgenden wird auf Risiken, Nutzen, Abbruchmöglichkeiten sowie Ein- und Ausschlusskriterien eingegangen.

### 11.1 Risiken und Nutzen

Im Vorfeld der Studiendurchführung wurden vorhersehbare Risiken bzw. antizipierter Nutzen für die Studienteilnehmer abgewägt. Als individueller Nutzen für die teilnehmenden Probanden wurden die umfassende psychologische Testdiagnostik und die strukturelle Aufnahmen ihres Gehirns betrachtet. Darüber hinaus erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung. Ein allgemeiner Nutzen lag in der Mitarbeit an der Erforschung der AD: Sollte sich eine eingeschränkte Fähigkeit bei belohnungsassoziiertem Lernen bei AD in Zusammenhang mit dem Abbau kortikaler Dicke, v.a. im OFC, herauskristallisieren, so wiese dies auf ein spezifisches Defizit im Bereich der exekutiven Funktionen mit spezifischem neuroanatomischen Korrelat hin. Die Ergebnisse dienen einem vertieften neuropsychologischen Verständnis dieser degenerativen Erkrankung, vor dessen Hintergrund diagnostische, therapierelevante und prognostische Fragestellungen evaluiert und weiterentwickelt werden können.

Bezüglich möglicher Risiken wurde berücksichtigt, dass im Rahmen der behavioralen Untersuchung Belastungen infolge von Überforderung und subjektivem Stressempfinden auftreten können. In Hinblick auf die MRT-Untersuchung bezogen sich erwartete Belastungen vor allem auf die Situation im Scanner durch die räumliche Einschränkung, eine erhebliche Geräuschkulisse (ca. 100 dB) aufgrund von Stromänderungen in den Gradientenspulen sowie die Notwendigkeit, ruhig in gleichbleibender Position zu verbleiben. Weitere mögliche Risiken beziehen sich auf das statische Magnetfeld, durch welches eine starke Anziehungskraft auf ferromagnetische Objekte besteht, und das Hochfrequenzfeld mit zugehöriger elektrischer Feldkomponente. Diese kann in Gegenwart von leitenden Objekten (z.B. Drähte, Implantate) zu lokalen Erhitzungen und damit Verbrennungen führen (Nitz et al., 2007).

Zum Umgang mit genannten Risiken wurden Vorüberlegungen getroffen, wie im folgenden Abschnitt erläutert.

## 11.2 Maßnahmen zur Risikobeherrschung

Die Studienteilnahme erfolgte nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung und Studiendesign, Anforderungen und Risiken auf freiwilliger Basis. Die Probanden wurden informiert, jederzeit bei Belastungserleben ohne Angabe von Gründen abbrechen zu können. Die Testdiagnostik wurde von ausgebildetem Fachpersonal durchgeführt. Mit Blick auf die MRT-Untersuchung wurden Interessenten mit bekannter Klaustrophobie und Geräuschempfindlichkeit ausgeschlossen sowie Probanden mit ferromagnetischen, für die Messung nicht zu entfernenden Objekten im Körper (s. Abschnitt 11.4). Implantate wurden anhand von Arztbriefen, OP-Berichten und per Rücksprache mit Mitarbeitern der Neuroradiologie auf MR-Tauglichkeit hin überprüft. Darüber hinaus wurden die Probanden aufgeklärt, alle losen Metallgegenstände abzulegen. Im Scanner erhielten alle Probanden einen Hörschutz. Um Verbrennungen zu verhindern, wurde außerdem überprüft, dass keine natürlichen Leiterschleifen durch beispielsweise das Überkreuzen der Beine oder das Falten der Hände entstehen. Während der Messung hatten die Probanden die Möglichkeit, sich über Schwesternruf (Notknopf) und Sprechanlage bemerkbar zu machen und die Untersuchung abzubrechen.

## 11.3 Abbruchkriterien

Als Abbruchkriterium galt jeder Wunsch der Probanden, ohne Angabe von Gründen, die Untersuchung zu beenden. Weiterhin behielten sich die Testleiter vor, die Untersuchung bei Studienungeeignetheit (Überprüfung per testpsychologischer Screenings und bezüglich MR-Tauglichkeit), mangelnder Motivierbarkeit oder dem Eindruck einer starken Belastung der Probanden abzubrechen. Um das Risiko eines Studienabbruchs möglichst gering zu halten, wurden alle Probanden sowie die Angehörigen der AD-Patienten vor der diagnostischen Phase über Vorhaben, Untersuchungsabsicht, Ablauf der Untersuchung und Anonymisierung der Daten informiert sowie im Voraus Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme definiert.

## 11.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Stichprobe wurden Männer und Frauen im Alter von 60 - 90 Jahren (Geburtsjahrgänge 1916 - 1946) rekrutiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit AD, mit Depression sowie gesunde, psychiatrisch unauffällige Personen. Dabei fand die Auswahl der Patienten nach vorab bestimmten Diagnosekriterien statt: Es nahmen nur jene teil, die auf der ersten Achse des multiaxialen Diagnoseschlüssels (MAS) nach den ICD-10 Kriterien die Erstdiagnose eines Demenziellen Syndroms vom Alzheimer Typ (F00) erhielten, die in der Gedächtnissprechstunde der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin bzw. in der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig-Krankenhaus per Anamnese, neuropsychologischer Befunde, ggf. Liquordiagnostik und zerebraler Bildgebung diagnostiziert wurde. Im Rahmen der Hauptstudie vorausgehender Pilotuntersuchungen zur Durchführbarkeit der Studie wurden darüber hinaus Patienten mit einer Erstdiagnose Depression nach ICD-10 (F32, F33) in die Studie eingeschlossen. Als Kontrollprobanden dienten Personen, die auf der ersten Achse MAS keine psychiatrische Diagnose erhielten, ermittelt über Kurzanamnese und psychiatrisches Interview. Über alle Gruppen wurden nur jene Personen eingeschlossen, die nach Aufklärung freiwillig in die Studienteilnahme einwilligten und dies schriftlich fixierten.

Von der Studie ausgeschlossen waren entsprechend Personen älter und jünger als das angegebene Altersspektrum, mit anderen Erstdiagnosen als in den Einschlusskriterien beschrieben bzw. bezüglich der Kontrollprobanden mit Verdacht auf eine psychiatrische Störung. Darüber hinaus wurden für alle Gruppen Personen mit Herzschrittmachern oder anderweitig nicht MR-tauglichen Metallobjekten im und/ oder am Körper von der Studienteilnahme ausgeschlossen sowie Personen, die angaben geräuschempfindlich und/ oder ängstlich in engen Räumen zu sein.

## 12 Pilotstudien

Nach Literaturrecherche, Studienplanung inklusive Erstellung der Testbatterie und theoretischen Überlegungen wurde die Durchführbarkeit der Untersuchung anhand von Pilotstudien überprüft, die im Folgenden beschrieben werden.

## 12.1 Pilot 1

Ziel der ersten Pilotstudie war die Überprüfung der Durchführbarkeit des Belohnungslern-Paradigmas pORT (ausführliche Beschreibung s. Abschnitt 2) bei Patienten mit leichter AD. Dazu wurden sechs Patienten mit AD, sechs Patienten mit Depression sowie sechs gesunde ältere Erwachsene rekrutiert. Folgende Verfahren kamen zum Einsatz:

1. Angaben zur Person (Diagnose, Alter, Geschlecht, Schulbildung usw.)
2. Psychopathologie
  - a) Benton Orientation Score (aus: O’Keeffe, Crowe, Gustau & Pillay, 2001)
  - b) Mini Mental Status Test (MMST; Folstein, Folstein & McHugh, 1975)
  - c) Hamilton Despressions Skala (HAMD; CIPS, 1996)
  - d) Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D; Sawyer Radloff, 1977)
3. Allgemeine intellektuelle Fertigkeiten
  - a) Buchstaben-Zahlen-Test (DLT; Lindenberger, Mayr & Kliegl, 1993)
  - b) Zehn-Wort-Merkliste (Reischies, Kühl & Krebs, 2000)
4. Exekutivfunktionen
  - a) Probabilistic Object Reversal Task (pORT; Reischies, 1999)
  - b) Fragebogen zum pORT (Schwierigkeit, Motivation usw.)

Es kam eine computerbasierte pORT-Version zum Einsatz, wie in Mell et al. (2004) und Marschner et al. (2005) beschrieben, in der von sechs möglichen Buchstaben jeweils vier zeitlich synchron auf einem Monitor erscheinen. Jeder Buchstabe ist mit einem Gewinn oder einem Verlust in Form von Punktzahlen (-40, -20, 0, 20, 40)

verknüpft, die dem Probanden nach Buchstabenwahl zurückgemeldet werden. Die Verteilung unterliegt einem probabilistischen Design, in dem die Buchstaben nach folgendem Bewertungsschema (Tab. 9) mit Belohnungen assoziiert waren:

**Tabelle 9:** Beispiel altes Bewertungsschema pORT

| Buch-<br>stabe | Punkte |     |      |     |     |
|----------------|--------|-----|------|-----|-----|
|                | +40    | +20 | 0    | -20 | -40 |
| <b>R</b>       | 80%    | 20% |      |     |     |
| <b>H</b>       |        | 80% | 20%  |     |     |
| <b>S</b>       |        |     | 100% |     |     |
| <b>C</b>       |        |     | 80%  | 20% |     |
| <b>N</b>       |        |     |      | 80% | 20% |
| <b>F</b>       |        |     |      | 20% | 80% |

Die Belohnungskontingenzen wechseln ohne vorherige Ankündigung, so dass eine Verhaltensänderung seitens der Probanden im Sinne des Strebens nach Belohnung erwartet wird. Zunächst sei die deskriptive Statistik der Ergebnisse dargestellt (Tab. 10) sowie die im Fragebogen zum pORT angegebenen Antworthäufigkeiten (Tab. 11).

Tabelle 10: Deskriptive Statistik Pilotstudie 1

|                                   | AD I<br>(N = 6) |      |             | D<br>(N = 6) |      |            | KG I<br>(N = 6) |      |             |
|-----------------------------------|-----------------|------|-------------|--------------|------|------------|-----------------|------|-------------|
|                                   | Min             | max  | M           | min          | max  | M          | min             | max  | M           |
| Alter                             | 69,1            | 82,4 | 76,3 ± 4,9  | 66,3         | 82,1 | 77,0 ± 5,5 | 66,5            | 82,6 | 73,8 ± 5,7  |
| Bildung (Jahre)                   | 8,0             | 17,0 | 11,6 ± 2,9  | 13           | 16   | 14,7 ± 1,2 | 11              | 16   | 12,8 ± 2,1  |
| Benton Orientation Score          | 1               | 78   | 53,8 ± 27,7 | 0            | 3    | 7 ± 1,2    | 0               | 0    | 0 ± 0       |
| MMST gesamt (max. 30)             | 19              | 25   | 22,5 ± 2,4  | 27           | 30   | 28,5 ± 1,0 | 27              | 30   | 28,2 ± 1,3  |
| MMST Orientierung<br>(max. 10)    | 4               | 10   | 7 ± 2,2     | 9            | 10   | 9,5 ± ,55  | 10              | 10   | 10 ± 0      |
| DLT                               | 25              | 94   | 54,2 ± 32,6 | 54           | 91   | 81 ± 13,8  | 96              | 125  | 115 ± 10,4  |
| 10-Wort-Merkliste<br>ohne Hinweis | 1               | 6    | 3 ± 1,8     | 2            | 8    | 5 ± 2,0    | 5               | 7    | 6,3 ± ,82   |
| 10-Wort-Merkliste<br>mit Hinweis  | 2               | 8    | 5 ± 2,3     | 5            | 8    | 7,2 ± 1,2  | 6               | 9    | 8,2 ± 1,2   |
| HAMD                              | 0               | 4    | 1,7 ± 1,9   | 4            | 28   | 16 ± 9,7   | 0               | 6    | 2,8 ± 2,6   |
| CES-D                             | 0               | 10   | 5,2 ± 4,6   | 2            | 20   | 12,3 ± 7,4 | 1               | 12   | 6,7 ± 4,5   |
| pORT Gesamtwert                   | -260            | 520  | 120 ± 305   | -60          | 660  | 320 ± 253  | 300             | 1360 | 590 ± 399   |
| pORT Reaktionszeit<br>(in Sek)    | 2,6             | 9,2  | 5,0 ± 2,6   | 1,7          | 5,8  | 3,2 ± 1,5  | 2,2             | 4,9  | 3,1 ± 1,1   |
| pORT TC                           | 24              | 49   | 41,7 ± 9,5  | 20           | 39   | 33,8 ± 7,0 | 20              | 45   | 30,5 ± 9,7  |
| pORT Fehler gesamt                | 27              | 42   | 37,2 ± 5,4  | 22           | 36   | 29,3 ± 5,6 | 17              | 44   | 26,5 ± 10,3 |
| pORT persev. Fehler               | 0               | 8    | 2,5 ± 3,9   | 0            | 5    | 1,8 ± 2,1  | 0               | 6    | 3,5 ± 2,4   |



Ein nonparametrischer H-Test (Kruskal-Wallis) ergab keine Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Alter und Bildung (in Schuljahren), hingegen statistisch signifikante Differenzen bezüglich Benton Orientation Score ( $\chi^2 = 13,3; df = 2; p = 0,001$ ), MMST ( $\chi^2 = 11,8; df = 2; p = 0,003$ ), DLT ( $\chi^2 = 11,6; df = 2; p = 0,001$ ), 10-Wort-Merkliste mit ( $\chi^2 = 7,8; df = 2; p = 0,020$ ) und ohne Hinweis ( $\chi^2 = 7,4; df = 2; p = 0,025$ ), HAMD ( $\chi^2 = 8,7; df = 2; p = 0,013$ ) sowie pORT TC ( $\chi^2 = 6,3; df = 2; p = 0,044$ ). Paarvergleiche (Mann-Whitney-U-Analysen) verdeutlichten das Auftreten dieser Unterschiede zwischen den Gruppen AD und KG für alle Variablen ( $p < 0,05$ ), außer HAMD. Gruppenunterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen AD und D zeigten sich im Benton Orientation Score, MMST, HAMD und pORT TC sowie zwischen D und KG im DLT und HAMD.

Die Ergebnisse der ersten Pilotstudie wiesen auf Lernschwierigkeiten, v.a. der AD-Gruppe im pORT hin. Die genauere Betrachtung einiger pORT-Kriterien, wie beispielsweise die probabilistische Verteilung des am höchsten belohnten Buchstaben, die Häufigkeit richtig gefundener, dennoch nicht weiter verfolgter Buchstaben sowie das Nicht-Erreichen des Lernkriteriums (gelernter Block nach mehrfach richtig gedrücktem Buchstaben mit der höchsten Belohnung) trotz Erreichen des Lernstatus (richtig gefundener Buchstabe mit höchster Belohnung) ergab spezifische Schwierigkeiten. So zeigte sich, dass 5 der 6 Kontrollpersonen (83%), 5 von 6 AD-Patienten (83%) und 4 von 6 Depressions-Patienten (66%) keinen oder lediglich 1 Block im pORT im Sinne der Aufgabe lernten. Weiterhin ergab die Auswertung der Pilotstudie, dass die KG im Durchschnitt für 2,7, die Depressions-Patienten für 2,5 und die AD-Patienten für 2 Blöcke nicht das Lernkriterium erreichten trotz Lernstatus innerhalb des Blocks. Als mögliche Gründe konnten das NoMax-Kriterium, welches bei vier gleichzeitig präsentierten, aber sechs möglichen Buchstaben ermöglicht, dass der sechste gelernte, am höchsten belohnte Buchstabe nicht auf dem Monitor erscheint und somit nicht zur Auswahl steht, sowie die Tatsache, dass nach dem angewandten Bewertungsschema eine Überschneidung der Punktzahl 20 für den aktuell am höchsten belohnten Buchstaben mit der Punktzahl 20 eines aktuell nicht als Lernkriterium fungierenden Buchstabens identifiziert werden. Verhaltensbeobachtungen zeigten darüber hinaus Schwierigkeiten der Probanden (v.a. AD) in der motorischen Ausführung und Bedienung der Tastatur zum Wählen eines Buchstaben im Rahmen des von der Aufgabe vorgegebenen Zeitkriteriums (2,5 Sekunden), so dass 2 der 6 (33%) AD-Patienten teilweise keine Buchstabenwahl trafen, die Aufgabe dennoch weiterlief. Eine Interpretation der weiteren Buchstabenwahl ist dadurch nicht möglich, da sie

**Tabelle 11:** Häufigkeiten gelernte Blöcke pORT und Fragebogen zum pORT (Pilot1)

|   |             | <b>AD I</b><br>( <i>N</i> = 6) | <b>D</b><br>( <i>N</i> = 6) | <b>KG I</b><br>( <i>N</i> = 6) |
|---|-------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| pORT Gelernte Blöcke<br>(max. 5)                                | 0           | 4                              | 3                           | 1                              |
|   | 1           | 1                              | 1                           | 4                              |
|   | 2           | 1                              | 2                           | -                              |
|   | 5           | -                              | -                           | 1                              |
| Wie schwer fanden Sie<br>die Aufgabe?                           | leicht      | -                              | 5                           | 3                              |
|   | mittel      | 5                              | 1                           | 3                              |
|   | schwer      | 1                              | -                           | -                              |
| Haben Sie sich über 40<br>Punkte gefreut?                       | ja          | 4                              | 6                           | 6                              |
|   | etwas       | -                              | -                           | -                              |
|   | nein        | 2                              | -                           | -                              |
| Waren Sie enttäuscht<br>bei Minuspunkten?                       | ja          | 1                              | 3                           | 3                              |
|   | etwas       | 1                              | 1                           | 1                              |
|   | nein        | 4                              | 2                           | 2                              |
| Wie schätzen Sie Ihre<br>Motivation ein?                        | sehr gut    | 1                              | -                           | 1                              |
|   | gut         | 2                              | 4                           | 5                              |
|   | mittelmäßig | 1                              | 2                           | -                              |
|   | gering      | 2                              | -                           | -                              |
| Gab es Phasen, in<br>denen Ihnen egal war,<br>was Sie drückten? | ja          | 2                              | 3                           | -                              |
|   | nein        | 4                              | 3                           | 6                              |
| Gab es Phasen, in<br>denen Sie müde<br>wurden?                  | ja          | -                              | -                           | -                              |
|   | nein        | 6                              | 6                           | 6                              |

sich gegebenenfalls noch auf die vorherige Buchstabenpräsentation beziehen könnte. Die Befunde führten folglich zu einigen Adaptationen des pORT.

## 12.2 Modifikation des pORT-Paradigmas

Für die erste Pilotstudie bekamen die Probanden lediglich eine Instruktion zur Aufgabe ohne Ankündigung wechselnder Punktzahlen im Rahmen des probabilistischen Bewertungsschemas. Dies führte bei den Patienten mit AD zu Paradigma-assoziierten Beeinträchtigungen im Lernen, so dass ein Übungsdurchlauf ohne Zeitbegrenzung eingeführt wurde, in dem bereits die Probabilistik der Belohnungszuordnung zu einem bestimmten Buchstaben vorkam. Die Präsentationszeit der Stimuli wurde von 2,5 Sekunden auf 25 Sekunden erhöht, um die Möglichkeit des Weiterlaufens

der Aufgabe, ohne vorherige Buchstabenwahl durch den Probanden zu verringern. Des Weiteren wurde in der Hauptaufgabe das NoMax-Kriterium, d.h. die Tatsache, dass der belohnte Zielbuchstabe nicht zur möglichen Auswahl präsentiert wurde, eliminiert. Dies zog eine Reduktion der ursprünglich sechs Buchstaben (C, F, H, N, R, S) auf vier (R, S, C, F) nach sich. Das Bewertungsschema wurde analog der oben genannten Befunde verändert (s. Tab. 12), so dass keine simultane Belegung eines höchstbelohnten Buchstaben mit 20%iger Wahrscheinlichkeit eines niedrigeren Punktwerts (+20 Punkte) vorlag mit der 80%igen Wahrscheinlichkeit der höchsten Punktzahl des zweitbesten Buchstaben (+20 Punkte; gelb markiert). Für den Minuspunkte-Bereich wurde die probabilistische Verteilung derart verändert, dass die Assoziation des Buchstabens mit einer negativen Belohnung zu 80% auftrat (statt lediglich 20%, s. Tab. 12, orange markiert), um eine 80%ige Überschneidung mit dem neutralen Stimulus zu reduzieren. Ziel der Modifikation sollte trotz probabilistischen Designs die möglichst deutliche Zuordnung zwischen Stimulus und Belohnung beim Zielbuchstaben sein.

Zuletzt erschien die zusätzliche Einführung (zu den pORT-Variablen beschrieben in Mell et al., 2004) eines Maßes zur Belohnungserkennung aus der Anzahl richtig identifizierter, dennoch nicht weiter verfolgter (= „ignorierter“) sowie äquivalent der Anzahl richtig identifizierter und anschließend weiter verfolgter (= „gelernter“) Zielbuchstaben sinnvoll. Die Anzahl der zu lernenden Blöcke wurde von fünf auf sechs erhöht.

**Tabelle 12:** Gegenüberstellung altes (links) und modifiziertes Bewertungsschema pORT (rechts)

| Buchstabe | Punkte |     |      |     |     |
|-----------|--------|-----|------|-----|-----|
|           | +40    | +20 | 0    | -20 | -40 |
| <b>R</b>  | 80%    | 20% |      |     |     |
| <b>H</b>  |        | 80% | 20%  |     |     |
| <b>S</b>  |        |     | 100% |     |     |
| <b>C</b>  |        |     | 80%  | 20% |     |
| <b>N</b>  |        |     |      | 80% | 20% |
| <b>F</b>  |        |     |      | 20% | 80% |

| Buchstabe | Punkte |     |      |     |     |
|-----------|--------|-----|------|-----|-----|
|           | +40    | +20 | 0    | -20 | -40 |
| <b>R</b>  | 80%    | 20% |      |     |     |
| -         |        | -   | -    |     |     |
| <b>S</b>  |        |     | 100% |     |     |
| <b>C</b>  |        |     | 20%  | 80% |     |
| -         |        |     |      | -   | -   |
| <b>F</b>  |        |     |      | 20% | 80% |

### 12.3 Pilot 2

Zur Überprüfung der Durchführbarkeit des modifizierten pORT-Paradigmas wurde eine zweite Pilotstudie installiert. Unter Einsatz der gleichen Testbatterie wurden erneut sechs Patienten mit AD sowie sechs Kontrollprobanden untersucht, auf eine disease control-Gruppe wurde verzichtet. Es waren keine Unterschiede beider Gruppen in Alter und Bildung zu verzeichnen.

Mann-Whitney-U-Tests ergaben signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen AD und KG für sämtliche, in Tabelle 13 gelistete Variablen, mit Ausnahme der Depressionsmaße HAMD und CES-D sowie pORT perseverative Fehler. Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der pORT-Fragebogenmaße (Tabelle 14). Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass Patienten mit AD in der Pilotstudie eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit (MMST, Benton Orientation Score, DLT, 10-Wort-Merkliste) aufwiesen als Kontrollpersonen, sich hingegen nicht bezüglich Depressivitätsmaßen unterschieden. Hinsichtlich der pORT-Testperformanz erreichten die Patienten mit AD weniger Gesamtpunkte, bei langsamerer Reakti-

**Tabelle 13:** Deskriptive Statistik Pilotstudie 2

|                                   | AD II<br>( $N = 6$ ) |      |                 | KG II<br>( $N = 6$ ) |      |                  |
|-----------------------------------|----------------------|------|-----------------|----------------------|------|------------------|
|                                   | Min                  | max  | $M \pm SD$      | min                  | max  | $M \pm SD$       |
| Alter (Jahre)                     | 65,4                 | 79,8 | $71,1 \pm 5,4$  | 66,2                 | 78,2 | $70,7 \pm 5,4$   |
| Bildung (Jahre)                   | 11,0                 | 20,0 | $13,2 \pm 3,8$  | 10                   | 15   | $11,6 \pm 2,1$   |
| Benton Orientation Score          | 1                    | 109  | $62,6 \pm 49,2$ | 0                    | 2    | $0,8 \pm 1,1$    |
| MMST gesamt (max. 30)             | 13                   | 28   | $20,4 \pm 5,8$  | 26                   | 29   | $27,4 \pm 1,1$   |
| MMST Orientierung<br>(max. 10)    | 3                    | 10   | $6 \pm 2,9$     | 10                   | 10   | $10 \pm 0$       |
| DLT                               | 16                   | 88   | $41,2 \pm 27,8$ | 111                  | 140  | $126,6 \pm 11,5$ |
| 10-Wort-Merkliste<br>ohne Hinweis | 0                    | 4    | $2,2 \pm 1,5$   | 2                    | 7    | $5,2 \pm 1,9$    |
| 10-Wort-Merkliste<br>mit Hinweis  | 0                    | 7    | $3,6 \pm 3,4$   | 7                    | 10   | $8,6 \pm 1,1$    |
| HAMD                              | 0                    | 20   | $7,4 \pm 8,0$   | 2                    | 8    | $4,4 \pm 2,2$    |
| CES-D                             | 0                    | 41   | $16,2 \pm 16,0$ | 1                    | 15   | $5,6 \pm 5,7$    |
| pORT Gesamtwert                   | -840                 | 1180 | $304 \pm 770$   | 1160                 | 1700 | $1512 \pm 217$   |
| pORT Reaktionszeit<br>(in Sek)    | 1,8                  | 9,0  | $5,6 \pm 2,6$   | 1,5                  | 1,9  | $1,7 \pm 0,2$    |
| pORT TC                           | 27                   | 64   | $43,4 \pm 17,3$ | 16                   | 22   | $19,6 \pm 2,3$   |
| pORT Fehler gesamt                | 29                   | 59   | $41,4 \pm 14,8$ | 10                   | 19   | $14,4 \pm 3,4$   |
| pORT persev. Fehler               | 1                    | 47   | $15,8 \pm 18,2$ | 0                    | 5    | $1,2 \pm 2,2$    |

**Tabelle 14:** Häufigkeiten gelernte Blöcke pORT und Fragebogen zum pORT (Pilot2)

|   |          | <b>AD II</b><br>( <i>N</i> = 6) | <b>KG II</b><br>( <i>N</i> = 6) |
|---|----------|---------------------------------|---------------------------------|
| pORT Gelernte Blöcke<br>(max. 6)                                | 0        | 2                               | -                               |
|   | 1        | 1                               | -                               |
|   | 2        | 1                               | -                               |
|   | 3        | 1                               | -                               |
|   | 4        | 1                               | 2                               |
|   | 5        | -                               | -                               |
|   | 6        | -                               | 4                               |
| Wie schwer fanden Sie<br>die Aufgabe?                           | leicht   | 3                               | 5                               |
|   | mittel   | 3                               | 1                               |
| Haben Sie sich über 40<br>Punkte gefreut?                       | ja       | 3                               | 4                               |
|   | etwas    | 2                               | 2                               |
|   | nein     | 1                               | -                               |
| Waren Sie enttäuscht<br>bei Minuspunkten?                       | ja       | 4                               | 2                               |
|   | etwas    | -                               | 1                               |
|   | nein     | 2                               | 3                               |
| Wie schätzen Sie Ihre<br>Motivation ein?                        | sehr gut | 3                               | 2                               |
|   | gut      | 3                               | 4                               |
| Gab es Phasen, in<br>denen Ihnen egal war,<br>was Sie drückten? | ja       | 1                               | -                               |
|   | nein     | 5                               | 6                               |
| Gab es Phasen, in<br>denen Sie müde<br>wurden?                  | ja       | 1                               | -                               |
|   | nein     | 5                               | 6                               |

onszeit, einer höheren Anzahl an benötigter Lerndurchgänge bis zum Erreichen des Lernkriteriums (TC), mehr Gesamtfehlern (i. S. von falsch gedrückten Buchstaben) sowie insgesamt weniger im Sinne der Aufgabe gelernten Blöcken als Kontrollpersonen vergleichbaren Alters, Bildungsstands und ähnlicher subjektiver Motivation.

Anhand beschriebener Befunde aus der zweiten Pilotstudie wurde eine weitere Modifikation des Paradigmas eingeführt: die Veränderung der Belohnungskontingenz innerhalb des höchstbelohnten Buchstabens von 40 auf 20 Punkte wurde im der Hauptaufgabe vorausgehenden Trainingsdurchlauf durch die Einführung der Änderung der Belohnungskontingenz zwischen verschiedenen Buchstaben (reversal) ergänzt. Darüber hinaus wurde der Überlegung zur Einführung eines Maßes zur individuellen Leistung in Relation zur maximal möglichen Punktzahl nachgegangen, das anhand bisheriger Maße und unter Berücksichtigung der (bezüglich Erreichung

des Lernkriteriums und Reversal) zum Teil adaptiv programmierten Aufgabe nicht gegeben war. Nachstehender Index soll im Folgenden zusätzlich berechnet werden:

$$\text{pORT Index} = \frac{\text{individueller Wert}}{\text{möglicher Wert}} = \frac{\left( \frac{\text{individuelle Punktzahl pORT gesamt}}{\text{individuelle TC gesamt}} \right)}{\text{max. Punktzahl in 80\%} + \text{max. Punktzahl in 20\%}} = \frac{\left( \frac{\text{individuelle Punktzahl pORT gesamt}}{\text{individuelle TC gesamt}} \right)}{40 \cdot 0,8 + 20 \cdot 0,2}$$

Insgesamt erwies sich der pORT nach einigen Modifikationen als mit AD-Patienten durchführbar. Bei vergleichbarer Motivation zeigte die Patientengruppe eine schlechtere Testperformanz als die Kontrollgruppe.

## 12.4 Fallzahlschätzung

Aus den Pilotdaten sollen nun die optimalen Stichprobenumfänge für zwei unabhängige Stichproben generiert werden (Bortz, 2005, S. 143) für  $\alpha = 0,05$  und  $1 - \beta = 0,80$ :

$$\varepsilon = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\delta} \text{ mit } \mu_1 > \mu_2$$

Da für vorliegende Studie der pORT Gesamtwert als essentielle und repräsentive Variable für die Lernleistung erachtet wird, wurde sie der Fallzahlschätzung mit folgenden Werten zugrunde gelegt: pORT Gesamtwert AD =  $120 \pm 305,2$  und KG =  $590 \pm 398,5$ :

$$\varepsilon = \frac{590 - 120}{\left( \frac{398,5 + 305,2}{2} \right)} = \frac{470}{351,9} = 1,3$$

Dies entspricht einem starken Effekt (ab  $\varepsilon = 0,8$ ), so dass laut Bortz (2005) von einem optimalen Stichprobenumfang mit  $N = 20$  pro Gruppe auszugehen ist.

## 13 Hauptstudie

### 13.1 Probanden und Patienten

In die Gesamtstudie gingen nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 77 Personen ein, davon 18 in Pilotstudie 1, 12 in Pilotstudie 2 und 47 in die Hauptstudie. Letztere unterteilen sich in 21 Patienten mit AD und 26 Kontrollpersonen. Ein Patient der AD-Gruppe (4,8%) nahm an der behavioralen Testung, nicht aber der MRT-Untersuchung teil, so dass lediglich die Verhaltensdaten in die Analysen eingehen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte konsekutiv aus der Gedächtnisambulanz der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin sowie der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwigskrankenhaus. Kontrollpersonen wurden über Ausschreibungen (Flyer) und Mundpropaganda informiert und nahmen mit der Versuchsleiterin bei Interesse Kontakt auf. Für weitere Stichprobencharakteristika siehe Tabelle 15.

Darüber hinaus wurden die Probanden vor der MRT-Untersuchung nach Schlafverhalten und Alkoholkonsum am Vorabend befragt. Patienten mit AD gaben bezüglich geschlafener Stunden mit  $7,7h \pm 1,1$  signifikant mehr Schlaf an als Kontrollpersonen ( $M = 7,0h \pm 1,2; T = 2,1; df = 43; p = 0,039$ ). Hinsichtlich Alkohol- und Rauschmittelgenuss am Vorabend ergaben sich keine Gruppenunterschiede ( $\chi^2 = 116; df = 1; p = 0,734$ ): 6 Patienten mit AD (28,6%) und 7 Kontrollpersonen (26,9%) berichteten, am Vorabend zwischen 0,2 und 0,5l Bier bzw. 0,1 und 0,2l Wein zu sich genommen zu haben.

### 13.2 Verfahren

#### 13.2.1 Testbatterie zur kognitiven Leistung und psychiatrischem Screening

##### Orientierung und Psychopathologie

Mini Mental Status Test (MMST). Der MMST (Folstein et al., 1975) ist ein bewähr-

**Tabelle 15:** Stichprobencharakteristika Hauptstudie

|  | <b>AD</b>                        | <b>KG</b>                      | <b>Statistik</b> |           |          |
|--|----------------------------------|--------------------------------|------------------|-----------|----------|
|  | ( <i>N</i> = 21)                 | ( <i>N</i> = 26)               |                  |           |          |
|  | <i>M</i> ± <i>SD</i>             | <i>M</i> ± <i>SD</i>           | Parameter        | <i>df</i> | <i>p</i> |
| <b>Alter</b>   | 74,0 ± 6,4                       | 72,9 ± 5,2                     | <i>T</i> = 0,66  | 45        | 0,514    |
| <b>MMST</b>  | 24,4 ± 3,2                       | 27,8 ± 1,2                     | <i>T</i> = -4,7  | 24,6      | < 0,001* |
| <b>Depressivität</b><br>(HAMD)                             | 3,6 ± 2,8                        | 3,2 ± 2,6                      | <i>T</i> = 0,43  | 45        | 0,668    |
| <b>Geschlechter-<br/>verhältnis</b>                        | m = 11 (52,4%)<br>w = 10 (47,6%) | m = 16(61,5%)<br>w = 10(38,5%) | $\chi^2 = 0,40$  | 1         | 0,528    |
| <b>Schulabschluss</b>                                      |                                  |                                | $\chi^2 = 1,29$  | 2         | 0,525    |
| Abitur   | 8 (38%)                          | 11 (42,3%)                     |                  |           |          |
| Mittlere Reife   | 7 (33,3%)                        | 5 (19,2%)                      |                  |           |          |
| Volksschule  | 6 (28,6%)                        | 10 (38,5%)                     |                  |           |          |
| <b>Ausbildungsjahre</b>                                    | 14,4 ± 3,9                       | 15,8 ± 3,9                     | <i>T</i> = -1,2  | 45        | 0,234    |
| <b>Brille</b>  | 21 (100%)                        | 25 (96,2%)                     | $\chi^2 = 0,83$  | 1         | 0,364    |
| <b>Hörgerät</b>  | 5 (23,8%)                        | 3 (11,5%)                      | $\chi^2 = 1,24$  | 1         | 0,266    |
| <b>Antidementiva</b><br>[Aricept]                          | 5 (23,8%)                        | 0 (0%)                         | $\chi^2 = 6,93$  | 1         | 0,008*   |
| <b>Neurologische<br/>Erkrankungen</b><br>[Polyneuropathie] | 1 (4,8%)                         | 0 (0%)                         | $\chi^2 = 2,05$  | 1         | 0,359    |
| <b>Rauschmittelgenuss</b>                                  |                                  |                                |                  |           |          |
| Rauchen  | 0 (0%)                           | 2 (7,7%)                       | $\chi^2 = 1,69$  | 1         | 0,194    |
| Alkohol  | 17 (81,0%)                       | 21 (80,8%)                     | $\chi^2 = 0,11$  | 1         | 0,740/   |
| Drogen   | 0 (0%)                           | 0 (0%)                         | -                | -         | -        |
| <b>Frühere<br/>psychotherapeutische<br/>Behandlung</b>     | 3 (14,3%)                        | 5 (19,2%)                      | $\chi^2 = 0,20$  | 1         | 0,654    |
| <b>Familiäre Belastung</b>                                 | 9 (42,9%)                        | 6 (23,1%)                      | $\chi^2 = 2,09$  | 1         | 0,148    |
| <b>AD</b>  |                                  |                                |                  |           |          |

Anmerkung: \* signifikant für  $p < 0,05$  (2-seitig)

tes klinisches Verfahren zur Erfassung des aktuellen Status allgemeiner kognitiver Funktionen mit häufiger Nutzung als Screening-Instrument dementieller Beeinträchtigungen. Der Test erfasst in 30 Punkten die kognitiven Dimensionen Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit, Sprache sowie motorische Fähigkeiten und räumliches Denkvermögen (Nachzeichnen). Der Gesamtwert von maximal 30 Punkten wird über Aufsummierung der Itemscores berechnet. Werte > 27 werden als klinisch unauffällig, Werte < 23 als Hinweis für eine Demenz-Diagnose betrachtet (Pasquier, 1999). Reliabilität und Konstruktvalidität werden als befriedigend angegeben. Bezüglich der Kriteriumsvalidität ergab sich in Studien eine hohe Sensitivität für mittlere bis schwere und eine niedrige Sensitivität für leichte kognitive Beeinträchtigungen (Tombaugh & McIntyre, 1992).



Benton Orientation Score. Der Test erfasst zeitliche Orientierung, die über Fehlerwerte zu folgenden Fragen quantifiziert wird: Uhrzeit (1 Fehlerpunkt je falsche halbe Stunde; maximal 5 Fehler), Wochentag (1 Fehlerpunkt je falscher Tag; maximal 3 Fehler), Tag im Monat (1 Fehlerpunkt je falscher Tag im Monat; maximal 15 Fehler), Monat (5 Fehlerpunkte je falscher Monat; maximal 30 Fehler) und Jahr (10 Fehlerpunkte je falsches Jahr; maximal 60). Durch Aufsummierung der Fehlerpunkte ergibt sich ein Rohwert, der für vorliegende Studie in die Analysen eingeht. Je höher der Wert, desto schlechter die zeitliche Orientierung. Als bester Wert für kognitive Beeinträchtigung bei älteren Patienten mit Demenz stellte sich die Misklassifizierung des Jahres heraus (Sensitivität = 0,91; Spezifität = 0,86; O’Keeffe et al., 2001).

HAMD. Die Hamilton Depressionsskala (CIPS, 1996) ist eine Fremdbeurteilungsskala auf Basis eines Interviews zur Schweregradeinschätzung einer vorliegenden Depression. Die 21 Items zu depressiver Stimmung, Schuldgefühlen, Suizid, Schlafstörungen, Antriebs- und Interessenlosigkeit, Angst, somatischen Beschwerden, Stimmungsschwankungen, Depersonalisation, paranoiden und Zwangssymptomen werden zu einer Gesamtskala zusammengefasst. Dabei erfolgt die Einschätzung der Bereiche auf einer 3- (0 - 2 Punkte) bzw. 5-stufigen Skala (0 - 4 Punkte). Werte ab 7 weisen auf eine milde, Werte ab 18 auf eine mittelgradige Depression hin (Ivemeyer & Zerfaß, 2005). Reliabilität (Cronbach’s  $\alpha = 0,73$ ; Interrater-Reliabilität  $r = 0,52 - 0,98$ ) und Validität gelten als belegt.

NPI und M.I.N.I. Als Screening-Instrumente für vorliegende psychiatrische Diagnosen dienten in vorliegender Studie das Neuropsychiatrische Inventar (NPI; Cummings et al., 1994) bei Patienten mit AD sowie das Mini International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al., 1998) bei den Kontrollprobanden. Das NPI erfragt 12 Bereiche typischer Verhaltensauffälligkeiten bei Patienten mit Demenz, zu denen Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Unruhe, Depression, Angst, Euphorie, Apathie, Enthemmung, Reizbarkeit, Motorische und Nächtliche Unruhe sowie Appetitstörungen zählen. Bei Vorliegen eines der Probleme, wird der Bereich nach Häufigkeit (1 = manchmal - 4 = sehr häufig), Schwere (1 = leicht - 3 = schwer) und Belastung (0 = nicht belastend - 5 = sehr belastend) eingeschätzt. Das Instrument wird von den Autoren als reliabel und valide bezeichnet.

Das M.I.N.I erfasst als strukturiertes Interview psychiatrische Achse-I-Störungen nach DSM-IV und ICD-10, darunter Module zu depressiven Störungen, Angst- und

Zwangsstörungen, Posttraumatischen Belastungsstörungen, Substanzmissbrauch, Psychotische Störungen, Essstörungen sowie Persönlichkeitsstörungen. Der Proband wird gebeten, auf alle Fragen möglichst mit Ja oder Nein zu antworten und sich auf den aktuellen Zeitraum zu beziehen. In vorliegender Studie diene das Interview lediglich der Überprüfung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich psychiatrischer Störungen. Sensitivität (0,46 - 0,94) und Spezifität (0,72 - 0,97) gelten als gut bis sehr gut, Werte der Retest-Reliabilität liegen zwischen  $\kappa = 0,76 - 0,93$  (Lecrubier et al., 1997).

#### Allgemeine intellektuelle Fertigkeiten und Gedächtnis

LPS-50+: Teil 3 des Leistungsprüfsystems für 50- bis 90-Jährige (Sturm, Willmes & Horn, 1993) bezieht sich auf das „Erkennen von (Un-)Regelmäßigkeiten in geometrischen Figuren“ und erfasst die allgemeine intellektuelle Befähigung im Sinne der fluiden Intelligenz. Dem Probanden werden 40 Zeilen mit je acht geometrischen Figuren als Papier-Bleistift-Test vorgelegt. Er wird instruiert, innerhalb von fünf Minuten nach logischen Zusammenhängen jene Figuren herauszustreichen, die nicht in die Reihen passen. Aus der Anzahl korrekt herausgestrichener Objekte wird der Testrohwert aufsummiert. T-Werte stehen für 50-69-Jährige sowie 70-90-Jährige zur Verfügung. Diese werden in vorliegender Arbeit berücksichtigt. Reliabilität (Retest-Reliabilität  $r = 0,66$ ; Split-Half-Reliabilität  $r = 0,90$ ) und Validität (Konstruktvalidität LPS und IST  $r = 0,73$ ) werden als gut bis sehr gut bzw. belegt angegeben.

10-Wort-Merkliste. Die Zehn-Wort-Merkliste mit Imaginations-Einspeicherhilfe (Reischies et al., 2000) erfasst episodische Gedächtnisleistung. Dem Probanden werden 10 Wörter vorgelesen, die er sich möglichst bildlich einprägen soll. Zur Unterstützung wird er instruiert, nach jedem Wort einzuschätzen, ob Objekt oder Person größer bzw. kleiner als ein Tisch sind. Im Anschluss an die Liste wird der Proband gebeten, in beliebiger Reihenfolge möglichst viele Begriffe wiederzugeben. Aus der Anzahl richtig genannter Wörter generiert sich der Testwert (ohne Hinweise). Ein zweiter Testwert ergibt sich aus erinnerten Wörtern nach Hilfestellung (mit Hinweis) in Form von Nennung entsprechender Kategorien durch den Testleiter. Beide Werte werden in vorliegender Studie berücksichtigt. Reliabilität (Retest-Reliabilität  $r = 0,86$ ) und Kriteriumsvalidität (konkurrente Validität  $r = 0,75$ ) werden als hoch angegeben (Reischies et al., 2000).

## Wortflüssigkeit

FAS und Tiere. Als Maß der Wortflüssigkeit, d.h. der Fähigkeit zur spontanen Wortreproduktion innerhalb einer vorgegebenen Zeitspanne, wurden in vorliegender Studie der FAS-Test als kontrollierter Wort-Assoziationstest zur Erfassung der phonemischen Wortflüssigkeit sowie die „Tieraufgabe“ zur Erfassung der semantischen Wortflüssigkeit eingesetzt. Ersterer wird als klassischer Frontalhirntest betrachtet (Ivemeyer & Zerfaß, 2005). Dabei werden die Probanden instruiert, jeweils innerhalb von einer Minute, so viele Begriffe wie möglich mit den Anfangsbuchstaben F, A und S zu nennen. Ausgeschlossen sind Eigennamen und Ableitungen. Die Anzahl genannter, nicht wiederholter Wörter geht in dieser Studie als Wert ein.

Für die Tieraufgabe sollen die Probanden analog innerhalb von einer Minute möglichst viele verschiedene Tiere aufzählen. Auch für diese Aufgabe ergibt sich der Testwert aus der Anzahl richtig genannter, nicht wiederholter Begriffe.

## Frontale Funktionen

Stroop Farb-Wort-Test (FWT): Der FWT, auch Stroop Interferenztest, ist in deutscher Version ein Subtest aus dem Nürnberger Altersinventar (NAI; Oswald & Fleischmann, 1997). Er eignet sich zur Erfassung der Fähigkeit einer Person, die perzeptive Aufmerksamkeit zu wechseln und gewohnte zu Gunsten von ungewohnten Reaktionen zu unterdrücken (Interferenzneigung). Der Test kann als Maß kognitiver Flexibilität verstanden werden (Spreeen & Strauss, 1991). Dem Probanden werden nacheinander drei Tafeln mit je sechs Reihen und sechs Zeilen an 1. schwarz auf weiß gedruckten Farbnamen (grün, gelb, rot, blau), 2. Farbfeldern und 3. farbig gedruckten Farbnamen gezeigt. Er wird gebeten, diese schnellstmöglich der Reihe nach vorzutragen, wobei die benötigte Zeit je Tafel notiert wird. Aus der zeitlichen Differenz zwischen Tafeln 3 und 2 errechnet sich der Interferenzwert, der in vorliegender Studie für die Analysen berücksichtigt wurde. Die Test-Retest-Reliabilität beträgt für die drei Tafeln  $r = 0,90$ ;  $r = 0,83$  und  $r = 0,91$ . Laut Studien besteht eine gute Sensitivität für die Schwere von Demenzerkrankungen. Der Interferenzeffekt ist für Patienten mit Frontalhirnschädigung stärker als für andere Patienten oder Kontrollpersonen (Spreeen & Strauss, 1991).

Reitan Trail Making Test (TMT). Beim TMT (Reitan, 1958), bestehend aus Teil A

und B, handelt es sich um einen Zahlenverbindungstest zur Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, v.a. bezüglich visueller Suche, Aufmerksamkeit, mentaler Flexibilität und motorischer Funktionen (Spreen & Strauss, 1991). Der Proband wird für Teil A aufgefordert, willkürlich auf einem Blatt angeordnete Zahlen von 1 bis 25 aufsteigend mittels Bleistiftlinie zu verbinden. In Teil B sollen Zahlen und Buchstaben abwechselnd und jeweils aufsteigend miteinander verbunden werden (1-A-2-B-3 usw.). Teil B dient somit als Test der kognitiven Flexibilität und der geteilten Aufmerksamkeit, die in Zusammenhang mit Frontalhirnschädigungen beeinträchtigt sein können (Ivemeyer & Zerfaß, 2005). Die Bearbeitungsgeschwindigkeit (Abbruch nach max. 240 Sekunden) entspricht dem Testwert je Teil. Bezüglich der Gütekriterien variieren die Angaben zur Reliabilität je nach Studie und Stichprobenszusammensetzung. Für ältere Personen (67 Jahre) wird eine Retest-Reliabilität von  $r = 0,64$  (Teil A) bzw.  $r = 0,72$  (Teil B) angegeben. Konstruktvaliditätsmaße differieren ebenfalls zwischen  $r = 0,36$  und  $r = 0,93$  mit object finding tests und hidden pattern tests. Keine Korrelationen wurden zu verbalen Tests gefunden. Für den TMT besteht eine hohe Sensitivität für Hirnschädigungen mit stärkerer Ausprägung für Teil B als für Teil A (Spreen & Strauss, 1991).

### 13.2.2 Testung belohnungsassoziertes Lernen

Probabilistic Object Reversal Task (pORT). Zur Überprüfung der Hypothese bezüglich der Verarbeitung positiver uRorden und negativer Rückmeldung (belohnungsassoziertes Lernen) wurde der probabilistic Object Reversal Task (Reischies, 1999) in modifizierter Version entsprechend oben genannter Bedingungen eingesetzt. Dieses computergestützte Verfahren präsentiert auf visueller Wahrnehmungsebene simultan und pseudorandomisiert vier unterschiedliche Buchstaben (R, S, C, F), denen sekundäre Belohnungen in Form von Plus- und Minuspunkten (-40, -20, 0, 20, 40) zugeordnet sind. Die Präsentationszeiten betragen maximal 25 Sekunden für die Stimuli, die durch Tastendruck der Probanden beendet werden, 2 Sekunden für die erreichte Punktzahl (Feedback), 2-3 Sekunden für das Interstimulusintervall zwischen Stimuli und Feedback sowie 2-6 Sekunden für das Interstimulusintervall zwischen Feedback und neuem Trial.

Lediglich mit der Instruktion, so oft wie möglich die höchste Punktzahl zu erreichen und so viele Punkte wie möglich zu sammeln, wird der Proband gebeten, mittels

4-knöpfiger Tastatur einen der angezeigten Buchstaben auszuwählen. Tastenbelegung und Bildschirmpräsentation der Buchstaben sind dabei analog angeordnet. Nach Tastendruck erhält der Proband eine Rückmeldung über gewonnene oder verlorene Punkte (s. Abb. 20), wobei in genutzter Version der vorliegenden Arbeit die höchstmögliche Punktzahl von 40 Punkten grün unterlegt wurde, um eine bestmögliche Abgrenzung zu den weiteren, vor schwarzem Hintergrund erscheinenden Punktzahlen zu schaffen.

Der pORT umfasst sechs Lernblöcke mit jeweils 25 möglichen Wahlversuchen (trials), so dass maximal 150 Trials pro Proband durchlaufen werden können. Zur Erfassung flexiblen Lernens wechseln die Belohnungskontingenzen bei adaptiver Programmierung nach sechs bis acht erfolgreich gelernten Trials. Diese Umlernbedingungen (reversals) sowie das probabilistische Bewertungsschema werden nicht zuvor instruiert. Vor Durchführung des eigentlichen pORT wurde jeder Proband gebeten, einen Übungsdurchlauf mit maximal 50 trials zu absolvieren, in dem die Buchstaben A, B, C und D mit entsprechend stochastischem Bewertungsschema, jedoch ohne Reversal präsentiert wurden.

Als Auswertungsparameter gehen in die Studie folgende Werte ein:

1. pORT-Gesamtwert (= Summe der durch Buchstabenwahl erreichten Punkte über alle Trials)
2. Anzahl gelernter Blöcke (= Blöcke, in denen 6-8mal der höchstbelohnte Buchstabe hintereinander gedrückt und somit das Lernkriterium erreicht wurde)
3. Reaktionszeit (= zur Buchstabenwahl benötigte Zeit ab Präsentation der

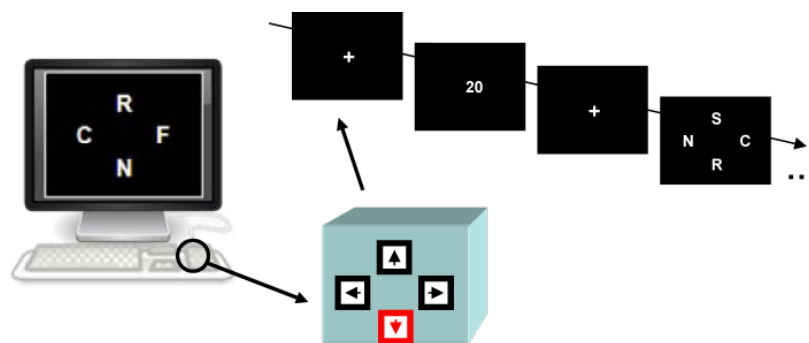


Abbildung 20: Beispiel Ablauf pORT

Buchstaben)

4. Trials to Criterion (TC = Mittelwert aus benötigten Trials bis zum Erreichen des Lernkriteriums über die sechs Lernblöcke)
5. Fehler gesamt (Summe aller Trials, in denen nicht der profitabelste Buchstabe gewählt wurde)
6. perseverative Fehler (= Trials, in denen trotz Wechsel der Belohnungskontingenz weiterhin der zuletzt profitabelste Buchstabe gedrückt wurde)
7. gefundene aber ignorierte Buchstaben (= Häufigkeit gefundener, richtig gedrückter, aber nicht weiter gelernter Zielbuchstaben)
8. gefundene und gelernte Buchstaben (= Häufigkeit gefundener, richtig gedrückter und anschließend gelernter Zielbuchstaben)
9. pORT Index (wie oben beschrieben).

Angaben zu den Gütekriterien des pORT liegen nicht vor.

pORT Fragebogen. Im Anschluss an die Bearbeitung des pORT diente der Fragebogen der Erfassung von Selbsteinschätzungen über Schwere der Aufgabe (1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer), Freude bei Erreichen der Höchstpunktzahl (1 = ja, 2 = etwas, 3 = nein), Enttäuschung bei Minuspunkten (1 = ja, 2 = etwas, 3 = nein), Motivation (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = mittelmäßig, 4 = gering), Müdigkeit während der Aufgabe (1 = ja, 2 = nein) und Phasen der Gleichgültigkeit (1 = ja, 2 = nein).

### 13.2.3 Strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT)

Zur Erfassung struktureller Hirndaten der Probanden wurden MRT-Untersuchungen durchgeführt. Ziel war die Gewinnung von Aufnahmen, die eine anschließende Berechnung der kortikalen Dicke zulassen. Die Messungen fanden an einem Siemens-1,5-T-Gerät (Standort: Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin) statt. Pro Proband wurden eine Scout-Messung, eine T2-gewichtete Messung und zwei Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE)-Sequenzen gemessen.

Letztere Sequenztechnik bewährte sich besonders in der 3D-Bildgebung aufgrund der Möglichkeit der Erfassung dünner Schichten in adäquater Messzeit und erlaubt die Erzeugung eines größeren T1-Kontrasts als dies mit einer Spin-Echo-Sequenz möglich wäre (Nitz et al., 2007). Aufgrund der für die Berechnungen von kortikaler Dicke notwendigen guten Kontraste zwischen grauer und weißer Substanz, wählten wir analog einer Protokollempfehlung von Dr. Chris Rorden (2009), Associate Professor im “Department of Communication Sciences and Disorders, Arnold School of Public Health“ der University of South Carolina, folgende Parameter für die MPRAGE-Sequenzen: TI (Inversionszeit) = 900 ms, TR (Repetitionszeit) = 2250 ms, FA (Anregungswinkel) = 9°, TE (Echozeit) = 3.66 ms. Pro Proband und Sequenz wurden 160 sagittale Schichten mit einer Matrixgröße = 256x256, Schichtdicke = 1 mm und FOV (Bildfeld) = 256x256 mm aufgenommen. Pro Proband wurden zwei MPRAGE-Sequenzen gemittelt.

Die zur Auswertung der Daten angewandten FreeSurfer-Verfahren zeigten in früheren Untersuchungen gute Test-Retest-Reliabilitäten über die Geräte verschiedener Hersteller sowie über verschiedene Magnetfeldstärken (Han et al., 2006) und wurden an histologischen Analysen (Rosas, 2002) und manuellen Messungen (Kuperberg et al., 2003; Salat et al., 2004) validiert.

## 14 Untersuchungsablauf

Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung der Probanden über Zweck der Studie, Ablauf, Dauer, Datenschutz und Freiwilligkeit der Teilnahme sowie Beantwortung aufgetretener Fragen seitens der Teilnehmener wurde die schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Anschließend wurde je ein Termin für die behaviorale Untersuchung und die MRT-Untersuchung abgesprochen. Die Tests wurden von der Untersuchungsleiterin durchgeführt, bei den MRT-Untersuchungen war ein Arzt der Klinik mit anwesend. Zu Beginn der Untersuchung wurden die Angaben zur Person erhoben, gefolgt von einem psychiatrischen Interview (M.I.N.I. bzw. NPI). Die Vorgabe der anschließenden Tests und Aufgaben fand in randomisierter Reihenfolge statt, um Sequenzeffekte zu vermeiden. Die behaviorale Testung dauerte ca. 1,5 - 2 Stunden. Für die MRT-Untersuchung fand eine ausführliche Aufklärung über mögliche Risiken durch den anwesenden Arzt statt, der für weitere Fragen zur Verfügung stand. An-

schließlich wurden Probanden und Geräte für die Messung vorbereitet (Ablegen aller Metallteile am Körper, Hörschutz, Schwesternruf, Keilkissen, Decke, Einstellung der Parameter usw.). Nach Beendigung der Messung wurden die Daten gespeichert. Der MRT-Termin dauerte ca. 45 Minuten - 1 Stunde, davon ca. 25 Minuten Messzeit im Gerät. Zwischen den Testterminen der behavioralen und der MRT-Untersuchung lagen bei den Patienten mit AD ( $N = 19$ ) im Durchschnitt  $3,6 \pm 6,2$  Tage (range = 0 – 18). Für einen weiteren Patienten betrug die Zeitspanne drei Monate und 18 Tage, da eine Klärung somatischer Voraussetzungen die MRT-Untersuchung hinauszögerte. Bei den Kontrollpersonen ( $N = 26$ ) lagen beide Testtermine im Durchschnitt  $8,2 \pm 9,1$  Tage auseinander (range = 0 – 31). Die Zeiträume hingen einerseits von den Messzeitmöglichkeiten im Klinikum, andererseits von der Verfügbarkeit der Probanden oder -im Falle der Patienten mit AD- ihrer Angehörigen ab.

## 15 Auswertung und Statistische Analysen

Zur Datenverwaltung und -analyse der Werte aus den behavioralen Testungen wurde das Computer- und Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 16.0) genutzt und vorab ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Für die statistischen Analysen wurden primär Rohwerte berücksichtigt. Bezüglich intervallskalierten Daten der kognitiven Leistung und des belohnungsassoziierten Lernens fanden multivariat-varianzanalytische Überprüfungen (MANOVA) mit dem Faktor „Gruppenzugehörigkeit“ statt. Des Weiteren wurde die Trennkraft des Faktors „Geschlecht“ für die abhängigen Variablen überprüft. Zur Analyse signifikanter Unterschiede hinsichtlich des jeweiligen Faktors wurde das inverse Maß Wilk's  $\Lambda$  herangezogen. Je größer der Wert, desto höher ist die nicht erklärte Streuung an der Gesamtstreuung. Als Maß der Effektstärke wurde  $\eta^2$  (Anteil der erklärten Streuung an der Gesamtstreuung) mit  $0 = \eta^2 = 1$  angegeben. Nach Stevens (2002) wird  $\eta^2 = 0,01$  als klein,  $\eta^2 = 0,06$  als mittel und  $\eta^2 = 0,14$  als große Effektstärke interpretiert. Die intervallskalierten Daten zur Dicke des entorhinalen Kortex wurden mittels t-Tests auf Gruppenunterschiede hin analysiert.

Die Voraussetzungen der Varianzanalyse (Normalverteilung der abhängigen Variablen, homogene Fehlervarianzen und Varianz-Kovarianz-Matrizen) wurden anhand von Kolmogorov-Smirnov-, Levene-Statistik sowie Box-Test überprüft. Die Voraussetzung

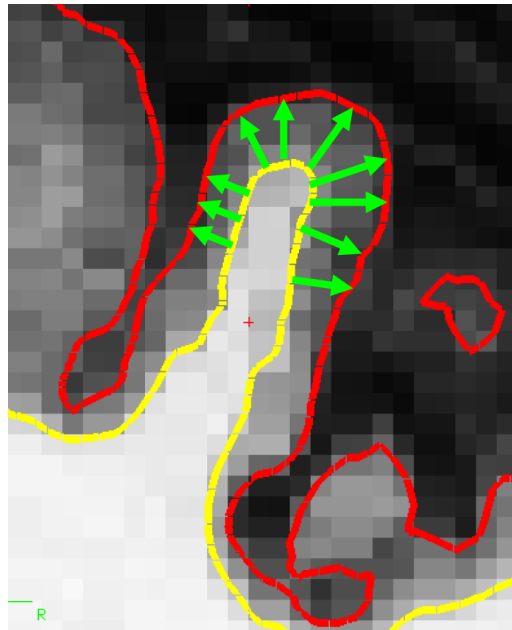


unabhängiger Fehlerkomponenten kann für vorliegende Daten aufgrund der den Faktoren „Gruppenzugehörigkeit“ und „Geschlecht“ unterschiedlich zugeordneten Stichproben als erfüllt betrachtet werden (Bortz, 2005). Des Weiteren kann angenommen werden, dass die Probanden unabhängig voneinander in den Tests und Aufgaben antworteten (Stevens, 2002). Ordinalskalierte Daten wurden mittels Mann-Whitney U Tests auf signifikante Unterschiede hin analysiert, kategoriale Variablen anhand von  $\chi^2$ -Tests.

Die strukturellen MRT-Daten wurden mit einer Software zur Rekonstruktion von kortikaler Oberfläche (FreeSurfer für Linux, Versionen 4.0.5 und 4.4; FreeSurfer, 2009) aufbereitet und analysiert. Pro Proband wurden zwei hochaufgelöste MPRAGE-Aufnahmen gemittelt, um Bildvolumen mit einem möglichst hohen Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis zu erhalten. Die Rekonstruktion (Volumetric & Surface Processing Stages; FreeSurfer, 2009) umfasste in drei Schritten:

1. Bewegungs- und Intensitätskorrektur, Talairach-Transformation, Normalisierung (Weiße-Masse-Volumen) und das „Ablösen“ von nicht zum Hirn gehörigem Gewebe
2. lineare volumetrische Registrierung, Intensitäts-Normalisierung, nicht-lineare volumetrische Registrierung, subkortikale Segmentierung (volumetrisches Labeling), weitere Intensitäts-Normalisierung, Segmentierung weißer Masse, Ausfüllen weißer Masse, Glätten, „Aufblähen“ (inflate), Erstellen einer Maske für die durchschnittliche Oberfläche, automatic topology fixer, erneutes Glätten und „Aufblähen“ und Erstellen einer Maske des kortikalen Bands (Resampling der Oberflächeninformationen in ein Volumen) sowie
3. Erstellen einer kugelförmigen Oberfläche, zweifache Registrierung derselben, Abbildung der durchschnittlichen Wölbung auf den Probanden und kortikale Parzellierung.

Um ein Maß der kortikalen Dicke zu erhalten, wurde per Klassifizierung aller Weiße-Masse-Voxel im MRT-Volumen ein Schätzer der Grenze zwischen grauer und weißer Masse berechnet (Fischl & Dale, 2000). Somit repräsentiert die Distanz zwischen weißer Masse und Hirnhautoberfläche mit einem Wert je Punkt die kortikale Dicke (s. Abb. 21).



**Abbildung 21:** Körtikale Dicke

Aus: FreeSurfer (2009)

Die Maße der körtikalen Dicke wurden auf „aufgeblähten“ (inflated), rekonstruierten Gehirn-Oberflächen eines jeden Probanden abgebildet, um aus der Faltung des Gehirns resultierende Interferenzen bei der Visualisierung der Daten über den Kortex möglichst auszuschließen (Salat et al., 2004). In Anschluss an die computergestützten Berechnungen wurden die errechneten Grenzen für jedes Gehirn überprüft und gegebenenfalls manuell korrigiert (z.B. bei Einschluss von weißer Masse, unkorrekt identifizierter grauer Masse usw.). Dies fand in 45% der Fälle ( $N = 9$ ) in der AD-Gruppe und in 73% der Fälle ( $N = 19$ ) in der KG statt. Folglich wurden die obengenannten Schritte ab entsprechender Stelle wiederholt.

Zur Ermittlung von Gruppenunterschieden bezüglich der körtikalen Dicke wurden multivariate Varianzanalysen mit Hilfe von SPSS und QDEC (Query, Design, Estimate, Contrast), einer FreeSurfer-Applikation, berechnet. Als unabhängige Variable diente wiederum der Faktor „Gruppenzugehörigkeit“, zusätzlich wurden Effekte des Faktors „Geschlecht“ überprüft. Die abhängigen Variablen wurden aus oberflächenbasierten, morphometrischen Maßen der körtikalen Dicke, getrennt nach Hemisphäre, generiert. In die Analysen gingen Maße zum gesamten Kortex sowie zu folgenden orbitofrontalen Strukturen ein: lateraler und medialer OFC, frontaler Pol, Gyri rectus und orbitalis, orbitaler (H-förmig), lateraler orbitaler und medialer orbitaler Sul-

cus. Zusätzlich wurde als Validitätsüberprüfung die Dicke des entorhinalen Kortex betrachtet.

Zur Überprüfung korrelativer Zusammenhänge zwischen den Maßen zur kortikalen Dicke und der kognitiven Leistung bzw. den pORT-Daten wurden entsprechend der Art des Zusammenhangs (linear/ funktional) Pearson bzw. Spearman-Korrelationskoeffizienten bestimmt.

Eine Korrektur des  $\alpha$ -Fehler-Niveaus nach multiplem Testen wurde anhand der Bonferroni-Korrektur mit  $\alpha' = \text{festgelegtes Signifikanzniveau} / \text{Anzahl der Einzeltests}$  durchgeführt.

# KAPITEL IV

---

## Ergebnisse

---

In diesem Abschnitt werden die gewonnenen Ergebnisse entsprechend der Ziele und Annahmen der Studie präsentiert. Zunächst werden Befunde zu Gruppenunterschieden bezüglich kognitiver Leistung und kortikaler Dicke von AD-assozierten Hirnstrukturen dargestellt, anschließend bezüglich belohnungsassozierten Lernens und kortikaler Dicke des gesamten Kortex sowie der untersuchten OFC-Strukturen und schließlich die Ergebnisse zu Zusammenhängen zwischen behavioraler Testperformanz und kortikaler Dicke.

## 16 Validitätsüberprüfung

### 16.1 Kognitive Leistung und Depressivität

#### 16.1.1 Überprüfung statistische Voraussetzungen

Kolmogorov-Smirnov Tests ergaben für die Patienten mit AD eine Verletzung der Normalverteilungsannahme für die Variable Benton Orientation Score ( $Z = 1,4; p = 0,043$ ). Für die KG ergaben sich ebenfalls keine normalverteilten Daten bezüglich des Benton Orientation Score ( $Z = 1,8; p = 0,002$ ) sowie des Interferenzwerts des Stroop FWT ( $Z = 1,5; p = 0,018$ ). Anhand von Levene-Tests konnten inhomogene

Fehlervarianzen über die Gruppen für den Benton Orientation Score ( $F = 18,4; p < 0,001$ ), MMST ( $F = 13,5; p = 0,001$ ), 10-Wort-Merkliste mit Hinweis ( $F = 4,3; p = 0,045$ ), IQ für Interferenzwert des Stroop FWT ( $F = 4,5; p = 0,039$ ) sowie TMT A ( $F = 9,8; p = 0,003$ ) und B ( $F = 15,2; p < 0,001$ ) ermittelt werden. Der Box-M-Test ergab inhomogene Kovarianz-Matrizen ( $393,8; p < 0,001$ ). Aufgrund der Robustheit des Tests wurde dennoch eine MANOVA durchgeführt.

### 16.1.2 Gruppenunterschiede

Eine MANOVA mit dem Faktor „Gruppenzugehörigkeit“ und den abhängigen Variablen zur kognitiven Leistung ergab signifikante Gruppenunterschiede für sämtliche Variablen (Wilk's  $\Lambda = 0,171; p < 0,001$ ), nicht jedoch für die Rohwerte des LPS-50+ und des Interferenzwertes des FWT (Tab. 16). Für beide Tests fanden sich Unterschiede zwischen den Gruppen bei Betrachtung der entsprechenden altersadjustierten T- und IQ-Werte. Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Depressivität (HAMD). Für den Faktor „Geschlecht“ wurden keine signifikanten Unterschiede der Gruppenmittel für die Kombination der abhängigen Variablen festgestellt (Wilk's  $\Lambda = 0,616; p = 0,351$ ).

Sechs der 11 signifikanten Ergebnisse in Tabelle 16 erreichen auch nach Bonferroni-Korrektur mit  $\alpha' = 0,05/15$  noch Signifikanz.

## 16.2 Kortikale Dicke entorhinaler Kortex

### 16.2.1 Überprüfung statistische Voraussetzungen

Kolmogorov-Smirnov Tests zeigten für beide Gruppen keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Normalverteilung. Inhomogene Fehlervarianzen wurden für die kortikale Dicke beider Hemisphären (links:  $F = 34,3; p < 0,001$ ; rechts:  $F = 4,7; p < 0,036$ ) gefunden und bei den Berechnungen berücksichtigt.

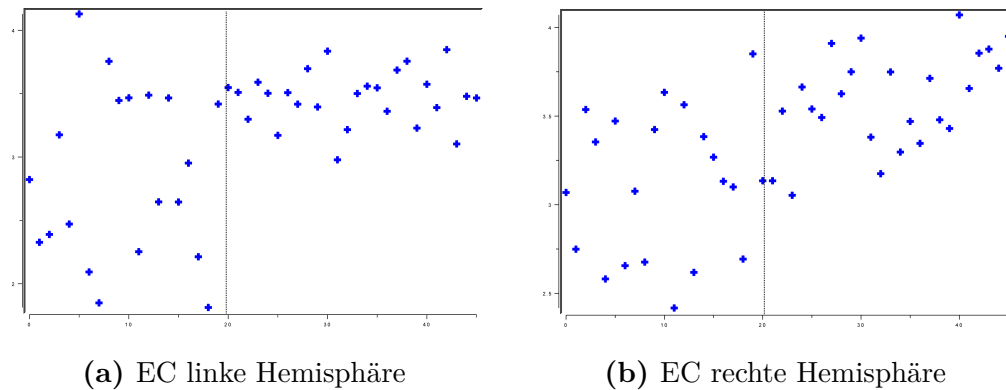
**Tabelle 16:** Gruppenvergleich kognitive Leistung und Depressivität

|                                    | AD                   | KG                   | MANOVA   |           |          |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------|-----------|----------|
|                                    | ( <i>N</i> = 21)     | ( <i>N</i> = 26)     |          |           |          |
|                                    | <i>M</i> ± <i>SD</i> | <i>M</i> ± <i>SD</i> | <i>F</i> | <i>p</i>  | $\eta^2$ |
| Benton Orientati-<br>on Score      | 12,9 ± 22,5          | 0,6 ± 1,1            | 7,7      | 0,008     | 0,15     |
| MMST                               | 24,4 ± 3,2           | 27,8 ± 1,2           | 24,7     | < 0,001*° | 0,36     |
| HAMD                               | 3,6 ± 2,8            | 3,2 ± 2,6            | 0,3      | 0,606     | 0,01     |
| 10-Wort-Merkliste<br>ohne Hinweis  | 2,7 ± 1,7            | 6,1 ± 1,5            | 48,1     | < 0,001*° | 0,52     |
| 10-Wort-Merkliste<br>mit Hinweis   | 5,0 ± 2,3            | 8,2 ± 1,4            | 31,1     | < 0,001*° | 0,41     |
| F (1 min)                          | 8,3 ± 3,9            | 11,0 ± 4,0           | 5,2      | 0,028*    | 0,11     |
| A (1 min)                          | 7,1 ± 3,4            | 11,4 ± 3,8           | 15,1     | < 0,001*° | 0,26     |
| S (1 min)                          | 9,7 ± 4,9            | 12,7 ± 3,1           | 5,7      | 0,022*    | 0,11     |
| Tiere (1 min)                      | 13,3 ± 7,1           | 18,7 ± 4,7           | 9,1      | 0,004*    | 0,17     |
| Interferenzwert<br>(Stroop FWT)    | 39 ± 23,5            | 26,3 ± 22,2          | 3,5      | 0,067     | 0,07     |
| IQ Interferenzwert<br>(Stroop FWT) | 91,7 ± 19,9          | 104,5 ± 13,8         | 6,7      | 0,013*    | 0,13     |
| LPS Rohwert                        | 17,1 ± 6,1           | 19,4 ± 4,4           | 1,5      | 0,228     | 0,03     |
| LPS T-Wert                         | 52,9 ± 11,1          | 59,4 ± 9,0           | 4,4      | 0,041*    | 0,09     |
| TMT A (in sec)                     | 72,6 ± 34,6          | 44,4 ± 17,0          | 13,2     | 0,001*°   | 0,23     |
| TMT B (in sec)                     | 195,6 ± 60,6         | 94,9 ± 24,3          | 59,6     | < 0,001*° | 0,58     |

Anmerkung: \* $p < 0,05$ ; °  $p < 0,003$  (nach Bonferroni-Korrektur);  $df$  (zwischen den Gruppen) = 1;  $df$  (innerhalb der Gruppen) = 45

### 16.2.2 Gruppenunterschiede

Analysen zur Dicke der grauen Masse des entorhinalen Kortex ergaben sowohl für die linke ( $T = -4,0$ ;  $df = 22,0$ ;  $p = 0,001$ ) als auch rechte Hemisphäre ( $T = -4,3$ ;  $df = 31,7$ ;  $p < 0,001$ ) eine signifikant dickere graue Masse bei der KG (links: 3,47 mm ± 0,21; rechts: 3,58 mm ± 0,28) als bei AD (links: 2,84 mm ± 0,67; rechts: 3,11 mm ± 0,42). In den nachstehenden Diagrammen (Abb. 22) ist die Dicke des entorhinalen Kortex gegen die einzelnen Probanden abgebildet.



**Abbildung 22:** Dicke des entorhinalen Kortex (EC; y-Achse) in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit (x-Achse)

Anmerkung: Patienten mit AD: Probandennummer 1 - 20; KG: Probandennummer 21 - 46.

## 17 Studienhypothesen

### 17.1 Belohnungsassoziertes Lernen

#### 17.1.1 Überprüfung statistische Voraussetzungen

Bezüglich der pORT-Variablen ergaben Tests auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov) signifikante Unterschiede von Null für die perseverativen Fehler ( $Z = 1,7; p = 0,006$ ) in der Gruppe der Patienten mit AD sowie für gefundene aber ignorierte Zielbuchstaben ( $Z = 1,9; p = 0,001$ ), gefundene und gelernte Zielbuchstaben ( $Z = 2,4; p < 0,001$ ) und perseverative Fehler ( $Z = 2,0; p = 0,001$ ) in der KG. Statistisch signifikant inhomogene Fehlervarianzen wurden für die Variablen Reaktionszeit ( $F = 42,8; p < 0,001$ ), TC ( $F = 7,2; p = 0,010$ ), ignorierte ( $F = 30,5; p < 0,001$ ) sowie gelernte Zielbuchstaben ( $F = 7,2; p = 0,010$ ) und perseverative Fehler ( $F = 10,4; p = 0,002$ ) ermittelt. Der Box-M-Test ergab inhomogene Kovarianz-Matrizen ( $231,2; p < 0,001$ ).

## 17.1.2 Gruppenunterschiede

Eine MANOVA mit dem Faktor „Gruppenzugehörigkeit“ und den abhängigen Variablen Gesamtwert, Reaktionszeit, gefundene aber ignorierte Zielbuchstaben, gefundene und anschließend gelernte Zielbuchstaben, TC, Fehler gesamt, perseverative Fehler, erfolgreich gelernte Blöcke und dem individuellen Index ergab für alle Variablen signifikante Gruppenunterschiede (Wilk's  $\Lambda = 0,386$ ;  $p < 0,001$ ; s. Tab. 17). Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurden für den Faktor „Geschlecht“ gefunden (Wilk's  $\Lambda = 0,807$ ;  $p = 0,513$ ).

**Tabelle 17:** Gruppenvergleich pORT

|                       | <b>AD</b>       | <b>KG</b>       | <b>MANOVA</b> |           |          |
|-----------------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------|----------|
|                       | ( $N = 21$ )    | ( $N = 26$ )    | $F$           | $p$       | $\eta^2$ |
|                       | $M \pm SD$      | $M \pm SD$      |               |           |          |
| Gesamtwert            | 611 $\pm$ 644   | 1239 $\pm$ 445  | 15,5          | < 0,001*° | 0,26     |
| Reaktionszeit (in ms) | 3308 $\pm$ 1467 | 1789 $\pm$ 419  | 25,4          | < 0,001*° | 0,36     |
| Ignorierte Buchstaben | 3,5 $\pm$ 3,4   | 0,5 $\pm$ 0,6   | 19,8          | < 0,001*° | 0,31     |
| Gelernte Buchstaben   | 4,9 $\pm$ 1,4   | 5,7 $\pm$ 0,8   | 7,2           | 0,010*    | 0,14     |
| TC                    | 7,0 $\pm$ 2,3   | 4,5 $\pm$ 1,5   | 20,5          | < 0,001*° | 0,31     |
| Fehler gesamt         | 37,3 $\pm$ 13,2 | 23,8 $\pm$ 9,9  | 16,2          | < 0,001*° | 0,26     |
| Perseverative Fehler  | 16,7 $\pm$ 30,6 | 6,3 $\pm$ 13,4  | 2,4           | 0,126     | 0,05     |
| Gelernte Blöcke       | 2,7 $\pm$ 1,6   | 4,4 $\pm$ 1,4   | 14,2          | < 0,001*° | 0,24     |
| Index                 | 0,59 $\pm$ 0,69 | 1,49 $\pm$ 0,67 | 20,2          | < 0,001*° | 0,31     |

Anmerkung: \* $p < 0,05$ ; °  $p < 0,006$  (nach Bonferroni-Korrektur);  $df$  (zwischen den Gruppen) = 1;  $df$  (innerhalb der Gruppen) = 45

Sieben der neun in vorangehender Tabelle dargestellten Ergebnisse der Einzeltests erreichten auch nach Bonferroni-Korrektur mit  $\alpha' = 0,05/9$  Signifikanz.

Nonparametrische Gruppenvergleiche (Mann-Whitney U bzw.  $\chi^2$ -Test) bezüglich der Variablen des pORT-Fragebogens ergaben signifikante Gruppenunterschiede in der subjektiv eingeschätzten Enttäuschung der Probanden bei Minuspunkten (Tab. 18).



**Tabelle 18:** Gruppenvergleich Fragebogen pORT

| Fragebogen  | AD<br>( <i>N</i> = 21) | KG<br>( <i>N</i> = 26) | Mann-Whitney U |                            |
|---|------------------------|------------------------|----------------|----------------------------|
|   | Median                 | Median                 | <i>U</i>       | <i>p</i>                   |
| Wie schwer fanden Sie die Aufgabe?(3-stufig)                        | 1                      | 1                      | 223,0          | 0,207                      |
| Haben Sie sich über 40 Punkte gefreut?(3-stufig)                    | 1                      | 1                      | 232,5          | 0,105                      |
| Waren Sie enttäuscht bei Minuspunkten?(3-stufig)                    | 2                      | 1                      | 182,5          | 0,033*                     |
| Wie schätzen Sie Ihre Motivation ein?(4-stufig)                     | 1                      | 2                      | 265,0          | 0,848                      |
|   | <i>N</i> (%)           | <i>N</i> (%)           | $\chi^2$       | $\chi^2$ -Test<br><i>p</i> |
| Gab es Phasen, in denen Ihnen egal war, was Sie drückten?(2-stufig) | ja = 1 (4,8%)          | ja = 0 (0%)            | 1,27           | 0,261                      |
| Gab es Stellen, an denen Sie müde wurden?(2-stufig)                 | ja = 0 (0%)            | ja = 2 (7,7%)          | 1,69           | 0,194                      |

Anmerkung: \* $p < 0,05$

## 17.2 Dicke des gesamten Kortex und des OFC

### 17.2.1 Überprüfung statistischer Voraussetzungen

Kolmogorov-Smirnov Tests zeigten für beide Gruppen keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich Normalverteilung. Inhomogene Fehlervarianzen wurden für die Dicke des linken lateralen OFC ( $F = 4,1; p = 0,013$ ), linken ( $F = 5,8; p = 0,002$ ) und rechten ( $F = 3,5; p = 0,025$ ) medialen OFC, linken Gyrus orbitalis ( $F = 3,7; p = 0,019$ ), linken H-förmigen Sulcus orbitalis ( $F = 4,5; p = 0,008$ ), rechten lateralen orbitalen Sulcus ( $F = 3,6; p = 0,021$ ) sowie linken medialen orbitalen Sulcus ( $F = 5,2; p = 0,004$ ) identifiziert.

### 17.2.2 Gruppenunterschiede

Gruppenunterschiede in der kortikalen Dicke (Wilk's  $\Lambda = 0,290; p = 0,009$ ) sind in Tabelle 19 aufgezeigt. Für den Faktor „Geschlecht“ zeigte sich kein signifikanter

Effekt (Wilk's  $\Lambda = 0,411$ ;  $p = 0,125$ ).

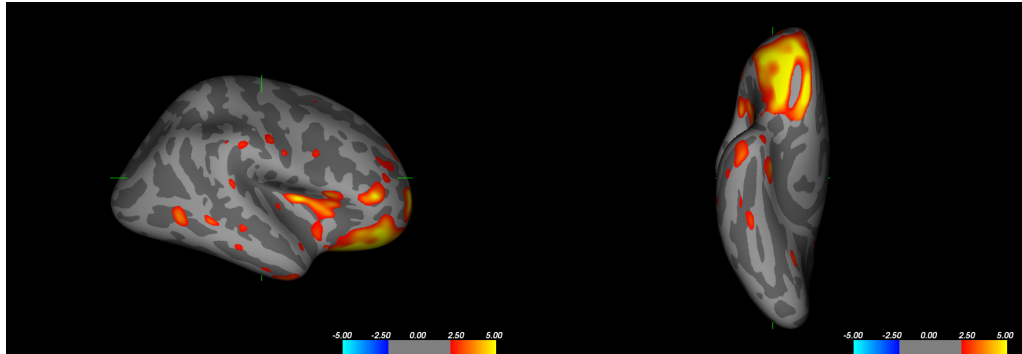
**Tabelle 19:** Gruppenvergleich strukturelle MRT

|                                     | <b>AD</b>        | <b>KG</b>        | <b>MANOVA</b> |        |          |
|-------------------------------------|------------------|------------------|---------------|--------|----------|
|                                     | ( $N = 20$ )     | ( $N = 26$ )     |               |        |          |
|                                     | $M \pm SD$       | $M \pm SD$       | $F$           | $p$    | $\eta^2$ |
| Gesamter Kortex (in $\text{cm}^3$ ) |                  |                  |               |        |          |
| links                               | 200,6 $\pm$ 28,3 | 210,7 $\pm$ 18,3 | 1,8           | 0,190  | 0,04     |
| rechts                              | 205,9 $\pm$ 28,9 | 211,6 $\pm$ 18,8 | 0,5           | 0,473  | 0,01     |
| Lateraler OFC                       |                  |                  |               |        |          |
| links                               | 2,47 $\pm$ 0,26  | 2,59 $\pm$ 0,13  | 3,5           | 0,067  | 0,08     |
| rechts                              | 2,52 $\pm$ 0,20  | 2,63 $\pm$ 0,13  | 4,9           | 0,032* | 0,11     |
| Medialer OFC                        |                  |                  |               |        |          |
| links                               | 2,33 $\pm$ 0,25  | 2,44 $\pm$ 0,13  | 4,2           | 0,047* | 0,09     |
| rechts                              | 2,33 $\pm$ 0,22  | 2,44 $\pm$ 0,17  | 2,7           | 0,106  | 0,06     |
| Frontaler Pol                       |                  |                  |               |        |          |
| links                               | 2,73 $\pm$ 0,33  | 2,76 $\pm$ 0,24  | 0,1           | 0,786  | 0,00     |
| rechts                              | 2,60 $\pm$ 0,34  | 2,74 $\pm$ 0,29  | 2,5           | 0,123  | 0,06     |
| Gyrus rectus                        |                  |                  |               |        |          |
| links                               | 2,38 $\pm$ 0,21  | 2,52 $\pm$ 0,13  | 7,6           | 0,009* | 0,15     |
| rechts                              | 2,26 $\pm$ 0,20  | 2,35 $\pm$ 0,18  | 2,0           | 0,165  | 0,05     |
| Gyrus orbitalis                     |                  |                  |               |        |          |
| links                               | 2,55 $\pm$ 0,26  | 2,65 $\pm$ 0,11  | 3,5           | 0,068  | 0,08     |
| rechts                              | 2,61 $\pm$ 0,18  | 2,74 $\pm$ 0,15  | 7,9           | 0,007* | 0,16     |
| Sulcus orbitalis                    |                  |                  |               |        |          |
| links                               | 2,51 $\pm$ 0,42  | 2,60 $\pm$ 0,21  | 0,6           | 0,457  | 0,01     |
| rechts                              | 2,45 $\pm$ 0,40  | 2,60 $\pm$ 0,26  | 1,8           | 0,192  | 0,04     |
| Lateraler orbitaler Sulcus          |                  |                  |               |        |          |
| links                               | 1,87 $\pm$ 0,33  | 2,00 $\pm$ 0,35  | 3,0           | 0,091  | 0,06     |
| rechts                              | 1,85 $\pm$ 0,31  | 2,12 $\pm$ 0,29  | 9,4           | 0,004* | 0,18     |
| Medialer orbitaler Sulcus           |                  |                  |               |        |          |
| links                               | 1,95 $\pm$ 0,34  | 2,14 $\pm$ 0,21  | 5,5           | 0,023* | 0,11     |
| links rechts                        | 1,92 $\pm$ 0,31  | 2,05 $\pm$ 0,25  | 2,5           | 0,121  | 0,05     |

Anmerkung: alle Mittelwertsangaben in mm, wenn nicht anders gekennzeichnet; \* $p < 0,05$ ;  $df$  (zwischen den Gruppen) = 1;  $df$  (innerhalb der Gruppen) = 44

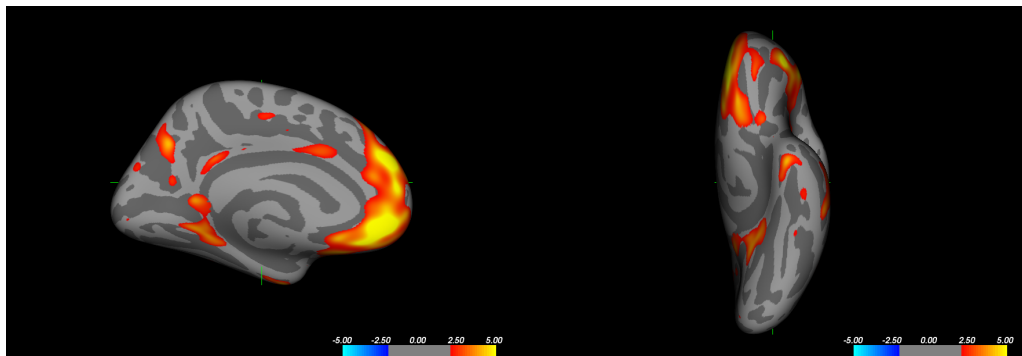
Nach Korrektur des  $\alpha$ -Fehler-Niveaus über alle Variablen mit  $\alpha' = 0,05/18$  erreichte keines der oben präsentierten Ergebnisse mehr Signifikanz. Nachstehend sind graphische Darstellungen (Abb. 23 - 28) der statistisch signifikanten Gruppenunterschiede aus Tabelle 19 abgebildet.

Die AD-Patienten wiesen einen um 0,11 (rechter lateraler und linker medialer OFC) bis 0,27 mm (rechter lateraler orbitaler Sulcus) dünneren Kortex der oben dargestellten OFC-Strukturen im Vergleich zur KG auf (s. Tab. 20).



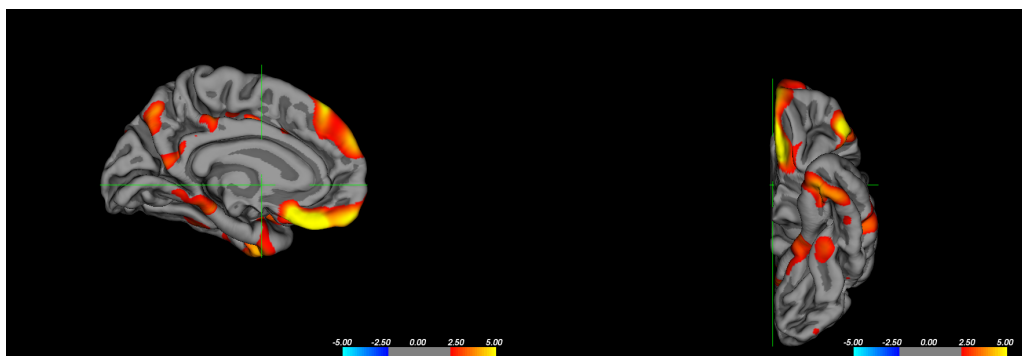
**Abbildung 23:** Gruppenunterschiede lateraler OFC

Anmerkung: rechte Hemisphäre, laterale und basale Ansicht, Oberfläche inflated



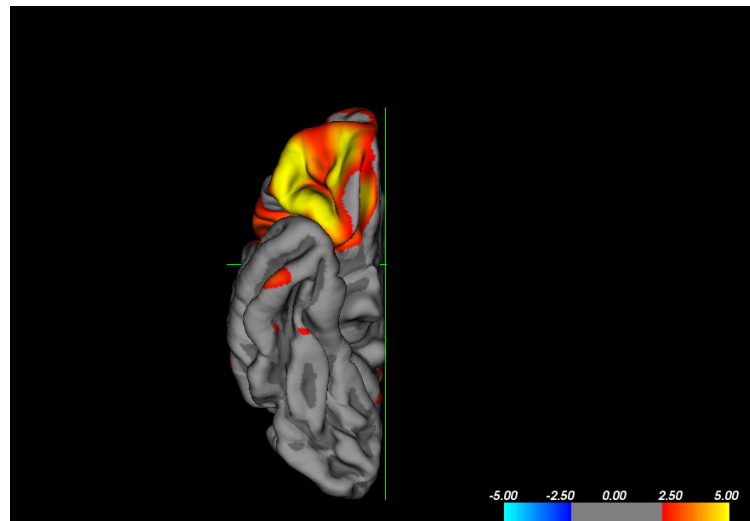
**Abbildung 24:** Gruppenunterschiede medialer OFC

Anmerkung: linke Hemisphäre, mediale und basale Ansicht, Oberfläche inflated



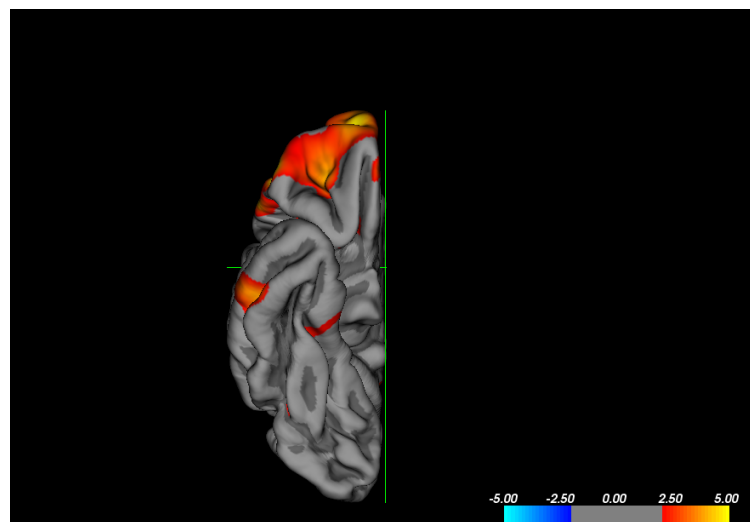
**Abbildung 25:** Gruppenunterschiede Gyrus rectus

Anmerkung: linke Hemisphäre, basale Ansicht, pial-Oberfläche



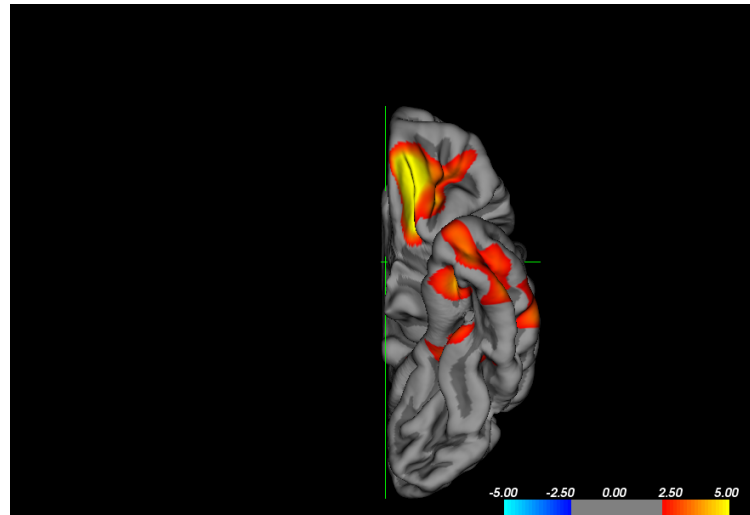
**Abbildung 26:** Gruppenunterschiede Gyrus orbitalis

Anmerkung: rechte Hemisphäre, basale Ansicht, pial-Oberfläche



**Abbildung 27:** Gruppenunterschiede lateraler orbitaler Sulcus

Anmerkung: rechte Hemisphäre, basale Ansicht, pial-Oberfläche



**Abbildung 28:** Gruppenunterschiede medialer orbitaler Sulcus

Anmerkung: linke Hemisphäre, basale Ansicht, pial-Oberfläche

**Tabelle 20:** Differenz kortikaler Dicke (OFC)

|                    | Lateraler<br>OFC<br>rechts | Medialer<br>OFC<br>links | G. rectus<br>links | G. orbitalis<br>rechts | Lateraler<br>orbitaler S.<br>rechts | Medialer<br>orbitaler S.<br>links |
|--------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| AD - KG<br>(in mm) | -0,11                      | -0,11                    | -0,14              | -0,13                  | -0,27                               | -0,19                             |

## 17.3 Zusammenhang Testperformanz und kortikale Dicke

### 17.3.1 Kognitive Leistung

#### Entorhinaler Kortex

Für die Korrelationsanalysen wurden die Maße zur kognitiven Leistung betrachtet (s. Tab. 21). Bezüglich des entorhinalen Kortex zeichneten sich signifikante positive Zusammenhänge für AD hinsichtlich MMST und linkem ( $r = 0,49; p = 0,028$ ) sowie rechtem entorhinalen Kortex ( $r = 0,51; p = 0,021$ ), 10-Wort-Merkliste ohne Hinweis und linkem entorhinalen Kortex ( $r = 0,48; p = 0,030$ ) sowie Anzahl genannter Tiere und linkem entorhinalen Kortex ( $r = 0,046; p = 0,042$ ) ab. Für die KG konnte ein positiver Zusammenhang zwischen rechtem entorhinalen Kortex und TMT B ( $r = 0,50; p = 0,009$ ) sowie negative Zusammenhänge zwischen linkem entorhinalen

Kortex und a) Anzahl genannter Wörter mit S ( $r = -0,47; p = 0,015$ ) und b) dem Interferenzwert des Stroop FWT ( $r = -0,43; p = 0,028$ ) ermittelt werden.

#### Gesamter Kortex

Nach Pearson ergaben sich für die KG keine signifikanten Zusammenhänge zwischen kognitiver Leistung und der Dicke des gesamten Kortex. Bei den Patienten mit AD konnte ein negativer Zusammenhang zwischen der kortikalen Dicke der rechten Hemisphäre und dem Interferenzwert des Stroop FWT ( $r = -0,44; p = 0,025$ ) gefunden werden.

#### OFC

Bezüglich der OFC-Strukturen zeigten sich darüber hinaus signifikante positive Zusammenhänge bei den Patienten mit AD zwischen 10-Wort-Merkliste ohne Hinweis und a) rechtem lateralem OFC ( $r = 0,45; p = 0,047$ ), b) rechtem Sulcus orbitalis (H-förmig;  $r = 0,46; p = 0,040$ ), c) linkem lateralem orbitalen Sulcus ( $r = 0,45; p = 0,040$ ) sowie d) rechtem medialen orbitalen Sulcus ( $r = 0,48; p = 0,034$ ). Die Anzahl genannter Wörter mit Anfangsbuchstaben F (aus dem FAS-Test) korrelierte positiv mit dem linken frontalen Pol ( $r = 0,46; p = 0,043$ ) und die Anzahl genannter Tiere mit dem rechten medialen orbitalen Sulcus ( $r = 0,44; p = 0,050$ ). Für die KG ergaben die Berechnungen negative Zusammenhänge zwischen MMST und rechtem medialen OFC ( $r = -0,43; p = 0,029$ ), der Anzahl genannter Wörter mit A und rechtem medialen OFC ( $r = -0,40; p = 0,044$ ), Interferenzwert des FWT und linkem Gyrus orbitalis ( $r = -0,44; p = 0,024$ ) sowie positive Zusammenhänge zwischen 10-Wort-Merkliste ohne Hinweis und linkem Sulcus orbitalis (H-förmig;  $r = 0,43; p = 0,028$ ), Anzahl genannter Wörter mit S und linkem Gyrus orbitalis ( $r = 0,39; p = 0,048$ ), LPS und a) linkem Gyrus orbitalis ( $r = 0,51; p = 0,008$ ), b) linkem Sulcus orbitalis (H-förmig;  $r = 0,48; p = 0,014$ ), c) linkem lateralem orbitalen Sulcus ( $r = 0,52; p = 0,007$ ) und TMT A und rechtem lateralem orbitalen Sulcus ( $r = 0,47; p = 0,016$ ).



### 17.3.2 Belohnungsassoziertes Lernen

#### Entorhinaler Cortex

In die Korrelationsanalysen, getrennt nach Gruppenzugehörigkeit, gingen als Testperformanzmaße der pORT-Gesamtwert, die pORT-Reaktionszeit der pORT-Index, TC, gefundene aber ignorierte Zielbuchstaben, gefundene und gelernte Zielbuchstaben, Fehler gesamt, perseverative Fehler und gelernte Blöcke ein (s. Tab. 22). Hinsichtlich des entorhinalen Kortex wurden lediglich für die Patienten mit AD ein signifikanter positiver Zusammenhang zu gefundenen und anschließend gelernten Zielbuchstaben gefunden ( $\rho = 0,46$ ;  $p = 0,043$ ). In Tabelle 22 sind zusätzlich die signifikanten Ergebnisse für die gesamte Gruppe aufgeführt.

#### Gesamter Kortex

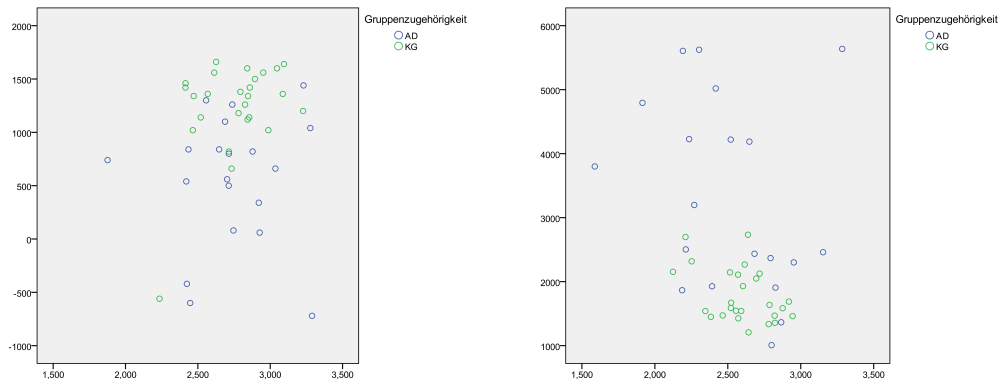
Die Berechnungen ergaben keine signifikanten Zusammenhänge zwischen belohnungsassoziertem Lernen und gesamter kortikaler Dicke getrennt nach Gruppen. Bei gemeinsamer Betrachtung beider Gruppen zeigten sich negative Zusammenhänge zum pORT-Gesamtwert (links:  $r = -0,44$ ;  $p = 0,002$ ; rechts:  $r = -0,33$ ;  $p = 0,025$ ) sowie zum pORT-Index (links:  $r = -0,51$ ;  $p < 0,001$ ; rechts:  $r = -0,42$ ;  $p = 0,003$ ) und positive Zusammenhänge zu TC (links:  $r = 0,47$ ;  $p = 0,001$  rechts:  $r = 0,37$ ;  $p = 0,012$ ) sowie Anzahl der Fehler gesamt (links:  $r = 0,42$ ;  $p = 0,004$  rechts:  $r = 0,33$ ;  $p = 0,025$ ).

#### OFC

Für die Patienten mit AD ergaben sich negative Zusammenhänge zwischen dem pORT-Maß TC und dem linken lateralen OFC ( $r = -0,46$ ;  $p = 0,043$ ) sowie gefundenen aber ignorierten Zielbuchstaben und a) linkem ( $\rho = -0,47$ ;  $p = 0,035$ ) und rechtem lateralen OFC ( $\rho = -0,47$ ;  $p = 0,039$ ), b) linkem medialen OFC ( $\rho = -0,46$ ;  $p = 0,044$ ), c) linkem ( $\rho = -0,51$ ;  $p = 0,023$ ) und rechtem Gyrus rectus ( $\rho = -0,55$ ;  $p = 0,012$ ) sowie d) linkem ( $\rho = -0,57$ ;  $p = 0,009$ ) und rechtem medialen orbitalen Sulcus ( $\rho = -0,57$ ;  $p = 0,008$ ). Streudiagramme verdeutlichen für weitere pORT-Maße eine starke Streuung in der Patientengruppe (s. Abb. 29).

Für die KG ergaben sich positive Zusammenhänge zwischen rechtem lateralen orbitalen Sulcus und a) dem pORT-Gesamtwert ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,031$ ), b) dem pORT-Index





(a) Gesamtwert (y-Achse) und kortikale Dicke linker frontaler Pol (x-Achse, in mm)

(b) Reaktionszeit (y-Achse, in ms) und kortikale Dicke linker orbitaler Sulcus (x-Achse, in mm)

**Abbildung 29:** Beispiel-Streudiagramme zum Zusammenhang zwischen pORT-Maßen und OFC-Strukturen.

( $r = 0,48; p = 0,013$ ) sowie negative Zusammenhänge zwischen dieser OFC-Struktur und a) TC ( $r = -0,49; p = 0,011$ ), b) Fehler gesamt ( $r = -0,47; p = 0,015$ ) und c) gefundenem und anschließend gelerntem Zielbuchstaben ( $\rho = -0,56; p = 0,003$ ). Darüber hinaus korrelierten linker lateraler orbitaler Sulcus und perseverative Fehler signifikant ( $r = -0,56; p = 0,036$ ) sowie lateraler OFC und gefundener und anschließend gelernter Zielbuchstabe ( $\rho = -0,43; p = 0,028$ ). Weitere positive Zusammenhänge wurden zwischen linkem frontalen Pol und a) dem pORT-Gesamtwert ( $r = 0,41; p = 0,036$ ) sowie b) dem pORT-Index ( $r = 0,41; p = 0,036$ ) identifiziert. Negative Korrelationen ergaben sich für diese Struktur und a) TC ( $r = -0,49; p = 0,012$ ), b) Fehler gesamt ( $r = -0,53; p = 0,006$ ) und c) perseverative Fehler ( $r = -0,44; p = 0,026$ ). Für zusätzliche Korrelationen der Gesamtstichprobe siehe Tabelle 22.



# KAPITEL V

---

## Diskussion

---

Basierend auf der Annahme, dass das Erlernen und Umlernen von Beziehungen zwischen Reizen, Reaktionen und Konsequenzen, speziell von Reiz-Belohnungs-Assoziationen, wesentlich die Fähigkeit des zielgerichteten Handelns und der zukünftigen Entscheidungsfindung reguliert und beeinflusst, war Ziel der Studie die Untersuchung belohnungsassozierten Lernens und eine Überprüfung auf mögliche Zusammenhänge zur kortikalen Dicke. Hierfür wurden Maße zum gesamten Kortex sowie zu orbitofrontalen Strukturen betrachtet. Als Experimentalgruppe dienten Patienten mit AD im Vergleich zu einer gleichaltrigen, nicht dementen KG. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen erwartungsgemäß deutliche Unterschiede in der kognitiven Leistung, der Dicke des entorhinalen Kortex und im belohnungsassozierten Lernen, keine Unterschiede in der Dicke des gesamten Kortex und mittlere bis starke Unterschiede in der kortikalen Dicke des OFC. Getrennt nach Gruppen konnten hinsichtlich der Parameter belohnungsassozierten Lernens für die KG vor allem Zusammenhänge zu frontalen sowie lateralen Strukturen des OFC, für Patienten mit AD insbesondere zu medialen und lateralen OFC-Strukturen generiert werden. Bei Betrachtung beider Gruppen zusammen korrelierten benötigte Durchgänge zum Erreichen des Lernkriteriums sowie Anzahl der Fehler am stärksten mit lateralen Regionen des OFC.

In den folgenden Abschnitten werden nun Methodik der Studie, vorangehende Ergebnisse und ihre Einbettung in den theoretischen Rahmen diskutiert. Anschließend sollen Vor- und Nachteile der Untersuchung beleuchtet sowie ein Ausblick für ge-

benenfalls fortführende Studien gegeben werden.

## 18 Diskussion Methodik

### 18.1 Repräsentativität, Generalisierbarkeit und Vergleichbarkeit der Stichproben

Repräsentativität und Generalisierbarkeit werden als insgesamt angemessen in Bezug auf die Studie bewertet. Dennoch finden nachfolgend einige Einschränkungen Erwähnung. Im Rahmen des quasiexperimentellen Designs konnten aus den beiden Zielgruppen der Patienten und Kontrollprobanden jene Personen rekrutiert werden, die der freiwilligen Teilnahme nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zustimmten sowie im Falle der Patienten zum entsprechenden Zeitpunkt der Studiendurchführung in Behandlung oder Anbindung an die Kliniken standen. Die Zufälligkeit der Stichproben ist somit eingeschränkt. Besonders bei der Patientengruppe war die Zustimmung zur Teilnahme meist abhängig von Interesse, Engagement und zeitlicher Kapazität der Begleitpersonen. Auch bei den Kontrollpersonen ist eine Verzerrung durch besonders interessierte und am sozialen Geschehen rege teilnehmende Personen nicht auszuschließen, so dass möglicherweise altersmäßig überdurchschnittlich körperlich und geistig gesunde Probanden eingeschlossen wurden. Bezüglich Repräsentativität der Stichproben und Generalisierbarkeit der Daten ist des Weiteren zu berücksichtigen, dass es sich um Probanden des Berliner Raums, d.h. Großstädter, handelt. Eine Applikation der Ergebnisse auf Personen ländlicher Regionen, in denen möglicherweise andere soziale und familiäre Strukturen, Kulturangebote und -möglichkeiten sowie Versorgungs- und Interventionsangebote auffindbar sind, sollte nicht ohne Weiteres stattfinden. Außerdem ist anzumerken, dass die absoluten Werte der Stichprobencharakteristika eine leichte positive Verschiebung innerhalb der KG zugunsten des Abiturs als Schulabschluss indizieren. Dies könnte die Ergebnisse der Studie insofern beeinflussen, als dass Bildungsniveau und kognitive Funktionen in positivem Zusammenhang zu stehen scheinen (Wilson et al., 2009). Für die vorliegende Studie ist jedoch zu betonen, dass diesbezüglich eine Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben war. In Hinblick auf dementielle Beeinträchtigung entsprachen die MMST-Werte als verwendetes Maß mit durchschnittlich

27,8 Punkten bei den Kontrollpersonen und 24,4 bei den Patienten mit AD dem zu erwartenden Ausmaß entsprechend der Gruppenzugehörigkeit (Pasquier, 1999). Ebenfalls als repräsentativ zeigten sich die durchschnittlichen Werte der kortikalen Dicke von 1,9 bis 2,7 mm bei den untersuchten Strukturen mit zumeist dünnerer Kortexstärke in der Patientengruppe. Vergleichbare Zahlen lieferten beispielsweise Studien von Pelvig et al. (2003) und Du et al. (2007). Darüber hinaus sprechen die Ergebnisse zur Validitätsprüfung hinsichtlich kognitiver Leistung und der Dicke des entorhinalen Kortex, eine bei AD als erstes von Degeneration betroffene Region (vgl. Abschnitt 8.7.3), aufgrund der erwartungsgemäß aufgefundenen Unterschiede für die Repräsentativität der Stichproben.

Eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen wird angenommen, da keine statistisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlechterverhältnis, Schulabschluss, Bildungsjahre und gesundheitlicher Faktoren (exzeptionell AD-Diagnose) erfasst wurden. Unterschiede im MMST und der Einnahme von Antidementiva entsprechen hingegen der unterschiedlichen Gruppenzugehörigkeit.

## 18.2 Untersuchungsinstrumente und -methoden

Als Untersuchungsinstrumente zur Erfassung kognitiver Leistung dienten klinisch bewährte Tests, Interviews und Fragebögen mit akzeptablen Gütekriterien, so dass von einer hinreichend guten Erfassung des jeweiligen Konstrukts auszugehen ist. Es ist anzumerken, dass eine Überprüfung der Gütekriterien an den Stichproben der vorliegenden Arbeit wünschenswert gewesen wäre, aufgrund der Items, des Studiendesigns und der Stichprobengröße jedoch nicht umgesetzt wurde. Mit Rücksicht auf die zu untersuchende Experimentalgruppe wurde weitestgehend auf Selbstbeurteilungsskalen verzichtet, um willkürliche und unwillkürliche Fehler auf Grund von Defiziten in Erinnerungsvermögen, Aufmerksamkeit und Selbsterkenntnis zu vermeiden (Bortz & Döring, 2002). Nicht kontrolliert wurde in vorliegender Arbeit für die Bildungsabhängigkeit einiger Tests bzw. die Abhängigkeit derselben vom intellektuellen Niveau der Probanden - z.B. MMST (Tombaugh & McIntyre, 1992), Stroop FWT und Reitan TMT (Spreen & Strauss, 1991). Angesichts der Fragestellung der Studie und des Vorliegens einer eigenen Kontrollgruppe wird jedoch nicht von einer Beeinträchtigung der Studienergebnisse ausgegangen. Bezüglich des TMT ist des Weiteren zu berücksichtigen, dass Teil B weitaus sensitiver für Hirnschädigungen

als Teil A ist und mehr Fertigkeiten der Informationsverarbeitung erfordert (Spree & Strauss, 1991), somit als Frontallappentest eine größere Relevanz für die Studie besitzt.

Zur Überprüfung belohnungsassozierten Lernens kam der pORT zum Einsatz, eine Aufgabe, die in früheren Studien bereits bei gesunden älteren Probanden (Mell et al., 2004; Marschner et al., 2005; Heekeren et al., 2007; Mell et al., 2009), Patienten mit Depression (Reischies, 1999) und Patienten mit AD (Kronfeldt, 2005) Verwendung fand. Für die Daten der vorliegenden Studie zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Korrelationen zwischen dem pORT-Gesamtwert der Patienten mit AD und den Tests zur Erfassung frontaler Funktionen (Interferenzwert des Stroop FWT:  $r = -0,64; p = 0,002$  und TMT B:  $\rho = -0,64; p = 0,002$ ). Dies lässt auf eine recht valide Erfassung im Sinne des Konstrukts schließen, galt hingegen für die KG nur bezüglich des TMT [pORT Gesamtwert und a) Stroop FWT:  $r = 0,06; p = 0,780$ ; b) TMT B:  $\rho = -0,41; p = 0,037$ ]. Der Befund hinsichtlich des fehlenden Zusammenhangs zwischen pORT und Stroop FWT bei der KG ist kongruent mit den Ergebnissen aus Mell et al. (2004), die in der Gruppe der älteren Probanden ( $N = 20; M_{\text{Alter}} = 67,6 \pm 4,1$ ) zwar einen höheren Koeffizienten ( $r = 0,25; p > 0,05$ ), jedoch ebenfalls keine Signifikanzen erzielten. Ein Erklärungsansatz könnte in der Größe der Stichproben liegen, die mit  $N = 20$  als eher klein zu bewerten ist. Als Vorteil des pORT wird das Design der Aufgabe betrachtet (Diskrimination von Stimuli, Umlern-Momente, probabilistisches Punktesystem), welches sich in früheren Studien zur Erfassung von OFC-Aktivität als bewährt erwies (Rolls et al., 1994; Hornak et al., 2004; Kringelbach & Rolls, 2004). Insgesamt wird daher auch eine entsprechende Eignung des pORT angenommen, dennoch bleibt kritisch anzumerken, dass bislang weder eine Überprüfung der Gütekriterien noch eine Normierung des pORT stattfand, so dass Aussagen über die Höhe der Abweichung von der Norm sowie zum Krankheitswert nicht getätigt werden können. Die Durchführbarkeit erwies sich nach Modifikation des pORT als Konsequenz aus den Ergebnissen der Pilotstudien als gut - sowohl mit Probanden der KG als auch mit AD-Patienten.

Die in vorliegender Arbeit durchgeführte strukturelle MRT ist eine Methode, mit der verschiedene Artefakte einhergehen können, wie beispielsweise Änderungen in der magnetischen Suszeptibilität, Metallartefakte, chemische Verschiebung (v.a. an Grenzflächen mit differentem Fett- oder Wasseranteil) oder Bewegungsartefakte (Nitz et al., 2007). Diese wurden versucht, bestmöglich durch Ein- und Ausschlusskriterien,

Instruktion und Aufklärung der Probanden sowie Wahl der Sequenzen und Parameter vorweg zu kontrollieren bzw. im Nachhinein im Rahmen des Rekonstruktionsprozesses mittels mathematischer Algorithmen in FreeSurfer zu korrigieren. Zu berücksichtigen ist, dass über die Algorithmen vor allem Annäherungen berechnet werden und die Erkennung zusammengehöriger Voxel stark von der Qualität der Ursprungsdaten abhängt.

### 18.3 Statistik

Bei den statistischen Methoden kamen zur Überprüfung der Unterschiedshypothesen MANOVA, Bonferroni-Korrekturen, Mann-Whitney U- und  $\chi^2$ -Tests zum Einsatz. Zur Überprüfung von Zusammenhängen wurden Korrelationen nach Spearman und Pearson berechnet. Hinsichtlich der MANOVA zur kognitiven Leistung ist anzumerken, dass kognitive Leistung als ein Konstrukt mit mehreren abhängigen Variablen betrachtet wurde. Da es sich um verschiedene Tests mit unterschiedlichen Ansprüchen handelte, wäre auch ein univariater Ansatz gerechtfertigt gewesen. Überprüfungen zur Korrelation der Variablen untereinander ergaben zu über 80% signifikante Ergebnisse mit größtenteils Werten um  $r = 50$  und größer. Aus diesem Grunde wurden auch die Variablen Benton Orientation Score und Interferenzwert des FWT, für die eine Verletzung der Normalverteilung vorlag, in der MANOVA und somit als dem Gesamtkonstrukt zugehörig betrachtet. Auf eine Durchführung nonparametrischer Verfahren wurde verzichtet. Ebenso wurden die nicht normalverteilten Variablen gefundene aber ignorierte Zielbuchstaben, gefundene und anschließend gelernte Zielbuchstaben sowie perseverative Fehler zum belohnungsassoziierten Lernen gehandhabt. Hier zeigten sich besonders hohe Korrelationen untereinander mit 98% signifikanten Ergebnissen, allesamt um  $r = 50$  und höher. Es ist daher anzumerken, dass nonparametrische Tests (Mann-Whitney U) durchaus angebracht gewesen wären, aus genannten Gründen jedoch keine Abweichung von den parametrischen Verfahren gewählt wurde. Des Weiteren sind die Verletzungen der Voraussetzungen bezüglich der Varianz-(Kovarianz-)homogenität kritisch zu bewerten. Während Box-Tests gegenüber einer solchen Verletzung eher sensitiv reagieren, kann der in vorliegender Studie angewandte Test nach Levene als diesbezüglich robust bewertet werden. In vorliegender Untersuchung gehen die Homogenitätsvoraussetzungs-Verletzungen allerdings nicht auf Normalverteilungsverletzungen zurück, sondern indizieren unglei-

che Kovarianzmatrizen (Stevens, 2002). Weitere Aspekte die für die Durchführung einer MANOVA und gegen nonparametrische Verfahren sprechen sind die Vermeidung von Informationsverlusten intervallskalierter Daten sowie die Robustheit der F-Statistik der MANOVA, sofern annähernd gleich große Stichproben analysiert werden. Stevens (2002) gibt diesbezüglich einen Wert von  $\frac{N_{\text{größte Stichprobe}}}{N_{\text{kleinste Stichprobe}}} = 1,5$  als Grenzwert an. In der hier präsentierten Arbeit ergeben sich die Werte  $\frac{26}{21} = 1,2$  bzw. für die MRT-Daten  $\frac{26}{20} = 1,3$ , somit kann von einer gerechtfertigten Durchführung der parametrischen Tests ausgegangen werden. Zur Umgehung multiplen Testens und  $\alpha$ -Fehler-Kumulation wurden Bonferroni-Korrekturen durchgeführt. Diese Methode ist sehr konservativ und erschwert bei vielen abhängigen Variablen, wie es in vorliegender Studie auftritt, erheblich die Ablehnung einer Nullhypothese (Bortz, 2005). Alternativ hätte die weniger konservative Methode der Holm-Korrektur gewählt werden können.

Bezüglich der Korrelationsanalysen ist zu berücksichtigen, dass die Korrelationskoeffizienten keine Aussage über die Kausalität des Zusammenhangs aussagen, es bleibt ohne Zusatzinformation unklar, welche Variable die jeweils andere wie beeinflusst (Bortz, 2005).

## 19 Diskussion Ergebnisse

Im Folgenden werden nun die Hauptbefunde der Studie diskutiert. Dies soll analog zur bisherigen Aufteilung der Arbeit geschehen, so dass zunächst die Ergebnisse zur kognitiven Leistung und kortikalen Dicke des entorhinalen Kortex, zum belohnungsassoziierten Lernen, kortikaler Dicke des gesamten Kortex und der OFC-Strukturen sowie Zusammenhänge zwischen Testperformanz und kortikaler Dicke beleuchtet werden. Anschließend wird eine Interpretation entsprechend der Maschinenlern-, lerntheoretischen und neuronalen Perspektive angeführt.

*Hypothese A: Schlechtere kognitive Leistung bei Patienten mit AD als bei KG*

Erwartungsgemäß zeigte sich eine deutlich schlechtere kognitive Leistung bei den Patienten mit AD als bei der KG bei vergleichbar unauffälliger Depressivität. Die Effektstärken liegen im mittleren bis (sehr) starkem Bereich, insbesondere in Hin-



blick auf Maße der Kognition (MMST), Merkfähigkeit bzw. episodisches Gedächtnis (10-Wort-Merkliste) und frontale Funktionen (TMT B). Vor allem letzterem Befund könnten Defizite in Selbstkontrolle und im Wechseln von Stimulusdimensionen zugrunde liegen (Lafleche & Albert, 1995). Die Ergebnisse sind konform mit Resultaten früherer Studien (Helmchen & Reischies, 1998; Traykov, 2007; Grober, et al., 2008) und den für das Störungsbild zu erwartenden Beeinträchtigungen. Twamley et al. (2006) weisen sogar auf den Zusammenhang dieser Konstrukte mit bereits präklinischer AD hin. Insofern sprechen die hier generierten Daten für die Repräsentativität der Stichprobe und werden im Rahmen der Kontinuitätshypothese für die Gruppe der Patienten mit AD als Hinweis auf eine pathologische Entwicklung interpretiert. Interessanterweise verbesserte die Gabe von Hinweisen in der 10-Wort-Merkliste die Merkfähigkeit bei den Patienten mit AD (von durchschnittlich 3 auf 5 Begriffe) in gleichem Maße wie bei der KG (von durchschnittlich 6 auf 8 Begriffe). Dies könnte an einer noch teilweise funktionierenden Abspeicherung bei den Patienten mit AD hinweisen oder diesbezüglich existente Defizite möglicherweise durch Erraten kompensiert worden sein. Die deutlichen Effekte der frontalen Tests könnten auf Abbauprozesse in zugrunde liegenden Hirnstrukturen, wie dem OFC, auf Seiten der Patientengruppe zurück zu führen sein. Eine ausführlichere Diskussion zu diesem Aspekt wird weiter unten im Abschnitt zur Korrelation von kortikaler Dicke und Testperformanz geführt. Eine Verstärkung des Effekts durch motorische Einschränkungen ist für die vorliegende Untersuchung nicht auszuschließen, zumal stärkere Effekte im TMT als beispielsweise im Stroop FWT erzielt wurden, wobei ersterer auf motorischen Prozessen beim Zahlenverbinden mit einem Stift basiert, letztere lediglich visuell die Stimuli präsentiert.

*Hypothese B: Geringere kortikale Dicke bei Patienten mit AD als bei KG bezüglich des entorhinalen Kortex*

Ein in diesem Bereich signifikant dünnerer Kortex auf Seiten der Patientengruppe entspricht den Erwartungen und ist konform mit Befunden anderer Studien. So ergab beispielsweise eine aktuelle Untersuchung von Risacher et al. (2009) unter Verwendung der gleichen Software zur Ermittlung kortikaler Dicke ebenfalls einen signifikant dünneren entorhinalen Kortex bei Patienten mit AD als bei Kontrollprobanden sowie im Vergleich zu Personen mit MCI. Andere Studien verweisen allerdings auch auf die Möglichkeit einer starken Überlappung zwischen Abbauprozessen in diesem Hirnareal aufgrund normalen Alterns und Atrophien infolge von AD (Raji et al., 2009). Für

vorliegende Studie werden die Ergebnisse als der AD-Pathologie entsprechend und als Hinweis auf eine valide Erfassung anhand der kortikalen Dicke interpretiert, so dass eine Einordnung der Resultate zur kortikalen Dicke des OFC besser stattfinden kann.

*Hypothese 1: Performanzdefizite im belohnungsassoziierten Lernen bei Patienten mit AD im Vergleich zur KG*

Entsprechend der Hypothese zeigten die Patienten mit AD deutliche Performanzdefizite im belohnungsassoziierten Lernen. Sie erreichten im Durchschnitt lediglich die Hälfte der Punkte der KG bei fast doppelt so lang benötigter Zeit für die Buchstabenwahl. Darüber hinaus machten die Patienten signifikant häufiger Fehler, brauchten mehr Versuche bis zum Erreichen des Lernkriteriums (TC) und lernten insgesamt weniger Blöcke als die Kontrollpersonen. Für die genannten Merkmale zeichneten sich sehr hohe Effektstärken ab. Des Weiteren „ignorierten“ Patienten mit AD die richtige Buchstabenwahl trotz Feedback über die höchstmögliche Belohnung in Form von Erhalt der 40 Punkte häufiger, lernten entsprechend seltener die richtig gefunden Buchstaben und wiesen eine vergleichbare Anzahl an perseverativen Fehlern auf. Für die Interpretation der Ergebnisse ist wesentlich zu erwähnen, dass Patienten und Kontrollpersonen ähnliche subjektive Einschätzungen über Schwierigkeit der Aufgabe, Stärke der Freude über die Höchstpunktzahl, Motivation und Ermüdung angaben. Lediglich in Bezug auf den Erhalt von Minuspunkten berichteten die AD-Patienten, enttäuscht gewesen zu sein. Die Ergebnisse der Beurteilungen sind insofern von großer Relevanz, als dass aufgrund der Selbstauskunft der Probanden eine vergleichbare Motivation in der Aufgabenbewältigung angenommen werden kann, und die Unterschiede daher nicht auf Unwilligkeit oder motivationale Defizite zurück geführt werden. Die Resultate hinsichtlich eingeschränkter Fertigkeiten im Belohnungslernen auf Seiten der Patienten mit AD stimmen weitestgehend mit Befunden früherer Studien überein. So fanden beispielsweise Stokholm et al. (2006) ebenfalls Beeinträchtigungen bei AD-Patienten im WCST in Bezug auf Anzahl erfolgreicher Blöcke (max. 6; AD =  $3,7 \pm 1,7$ ; KG =  $4,5 \pm 1,4$  vs. AD =  $2,7 \pm 1,6$ ; KG =  $4,4 \pm 1,4$  in vorliegender Studie), nicht jedoch in Bezug auf perseverative Fehler (AD =  $5,1 \pm 3,7$ ; KG =  $3,6 \pm 4,0$ ). Dies steht entgegen vieler experimenteller Befunde, die gerade für den Bereich der perseverativen Fehler Defizite bei Patienten mit AD konstatieren (Paolo et al., 1996; Nagahama et al., 2003, 2005). Die Unterschiede könnten zum einen in der Wahl der Instrumente (pORT, WCST, modifizierte Version

des WCST) oder im Schweregrad der dementiellen Erkrankung begründet liegen. So lagen die MMST-Werte in vorliegender Studie bei durchschnittlich 24,4 Punkten, bei Stokholm et al. (2006) bei durchschnittlich 25,9 und bei Nagahama et al. (2003) lediglich bei 20,8. Das Alter der Probanden aus den genannten Studien kann dabei als vergleichbar bewertet werden. Zum anderen könnten den unterschiedlichen behavioralen Daten in den AD-Stichproben unterschiedlich ausgeprägte oder fortgeschrittene neuroanatomische und funktionelle Abbauprozesse zugrunde liegen. Darüber hinaus diskutieren Nagahama et al. (2005) unterschiedliche Typen perseverativer Fehler (stuck in set vs. recurrent, d.h. die Wiederholung einer falschen Antwort vs. die Wiederholung einer falschen Antwort nachdem bereits eine richtige Antwort gegeben wurde), die wiederum mit Funktionen unterschiedlicher Kortexregionen (frontal vs. inferior-parietal) assoziiert waren. In vorliegender Arbeit wurden perseverative Fehler analog zum stuck-in-set-Konzept betrachtet. Diesbezüglich ist festzuhalten, dass in einem Fall aus der KG und in zwei Fällen aus der AD-Gruppe über die gesamte Aufgabe, somit über alle Blöcke, ein und derselbe Buchstabe gedrückt wurde, so dass statistisch große Streuungen entstanden. Betrachtet man die Mittelwerte und Standardabweichungen, so zeigen sich durchaus klinisch relevante Unterschiede ( $AD = 16,7 \pm 30,6$ ;  $KG = 6,3 \pm 13,4$ ), in die Richtung, dass Patienten mit AD häufiger Fehler machten. Neben den Perseverationen werden die Variablen zu den gefundenen aber ignorierten sowie den gefundenen und anschließend gelernten Buchstaben als essentiell für die Einschätzung über das erfolgreiche (Um-)Lernen der Stimuli bewertet. Da diesbezüglich deutliche Unterschiede zu Ungunsten der Patienten eruiert wurden und unter Berücksichtigung der diskutierten Aspekte, wird das Ergebnis der Arbeit hinsichtlich des belohnungsassoziierten Lernens als Hinweis für eine deutliche Beeinträchtigung bei Patienten mit AD interpretiert.

*Hypothese 2: Geringere kortikale Dicke bei AD als bei KG bezüglich des gesamten Kortex und OFC-Strukturen*

Die Ergebnisse zur kortikalen Dicke teilen sich in Erkenntnisse zur kortikalen Dicke des gesamten Kortex und zur kortikalen Dicke orbitofrontaler Strukturen. Für ersteren Fall muss die  $H_0$  angenommen werden, da sich entgegen der Erwartungen keine Gruppenunterschiede abbildeten. Für die kortikale Dicke der orbitofrontalen Strukturen wird die  $H_0$  verworfen. Es zeigten sich hypothesenkonform linksseitig im lateralen und medialen OFC, Gyrus rectus und medialen orbitalen Sulcus sowie rechtsseitig im lateralen OFC, Gyrus orbitalis und lateralen orbitalen Sulcus geringere

kortikale Dicke-Werte bei den Patienten mit AD. Die Ähnlichkeiten der Gruppen in der Dicke des Gesamtkortex sind nicht in Übereinstimmung mit den Befunden aus früheren Studien, in denen überwiegend geringere Volumina bei Patienten mit AD im Vergleich zu altersgematchten Kontrollpersonen berichtet werden (Salat et al., 2001; Lerch et al., 2005). Bei Betrachtung der gesamten Kortexdicke ist anzunehmen, dass sich Unterschiede in bestimmten Regionen herausmitteln oder abschwächen. Denn entsprechend der Einteilungen nach Braak und Braak (1996) sowie Braak et al. (2006) ist bei den hier diagnostizierten Patienten eine Stufe der Erkrankung zu vermuten, in der bereits ein Großteil des zerebralen Kortex von NFT und senilen Plaques betroffen ist, womit wiederum eine verstärkte Hirnatrophie einhergeht (Grignon et al., 1998). Die vorliegenden Resultate liefern für bestimmte Areale durchaus Hinweise auf einen starken AD-assoziierten Abbau, z.B. im Bereich des entorhinalen Kortex, wie es nach obigen Staging (Abschnitt 8.7.3) als typisch beschrieben wird. Darüber hinaus scheint es jedoch unbetreffene oder möglicherweise aufgrund von pathologisch bedingten Ablagerungen dickere Areale bei der Patientengruppe zu geben. Genauere Schlüsse lassen die hier ermittelten, aus den Hypothesen folgenden Daten nicht zu. Die gefundenen schwachen Effektstärken weisen jedoch darauf hin, dass die statistisch nicht signifikanten Unterschiede nicht aufgrund der geringen Stichprobengrößen entstanden.

Die Mittelwerte der Ergebnisse aus vorliegender Studie zu den Strukturen des OFC entsprechen weitestgehend dem zu erwartenden Muster, so beschreiben Fischl und Dale (2000) in einem ihrer Artikel über die hier angewandten Methode zur Erfassung kortikaler Dicke einen dickeren Mantel von Gyri im Vergleich zu Sulci ( $2,7\text{mm} \pm 0,3$  vs.  $2,2\text{mm} \pm 0,3$ ) mit Standardabweichungen  $< 0,5$ . Dies traf bei den gesunden Probanden der hier präsentierten Arbeit für die meisten untersuchten Strukturen zu, nicht jedoch hinsichtlich des rechten Gyrus rectus ( $2,35\text{mm} \pm 0,18$ ) und der Sulci orbitalis beider Hemisphären (links:  $2,60\text{mm} \pm 0,21$ ; rechts:  $2,60\text{mm} \pm 0,26$ ), die dünner bzw. dicker aufgefunden wurden. Insgesamt werden jedoch die hier generierten Daten für die KG als durchaus mit der Literatur kongruent bewertet, so dass Abweichungen bei den Patienten mit AD als pathologisch eingestuft werden können. Für die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittlere bis starke Effektstärken ermittelt, dennoch fallen die durchschnittlichen Differenzen zwischen AD und KG von  $-0,11$  bis  $-0,27$  mm weit geringer aus als beispielsweise in der Studie von Lerch et al. (2005), die bei jüngeren Probanden und stärkerer Kortexdicke als Ausgangswerte (AD: Alter = 68,8; Kortexdicke = 3,1mm; KG: Alter = 61,0; Kortexdicke = 3,7mm)

Differenzen bei AD - KG von  $-0,86$  im Bereich des OFC verzeichneten. Die deutlichen Schwankungen zwischen den Studien lassen eine starke interindividuelle Variabilität innerhalb der Patienten mit AD vermuten. Diese könnte sowohl in tatsächlichen neuroanatomischen Differenzen, unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung, unterschiedlichen Methoden der Erhebung, Bildgebung und Auswertung oder einer möglichen Kombinationen all dieser Aspekte begründet liegen. Übereinstimmend ist hingegen das Auftreten eines allgemeinen Unterschieds in der kortikalen Dicke orbitofrontaler Strukturen zu Ungunsten der Patienten mit AD anzumerken. Dies spricht für eine Involvierung des OFC in AD-assoziierte Abbauprozesse, wie beispielsweise von Braak et al. (2006) auf zellulärer Ebene beschrieben. Involvierungen des OFC in Motivations-, Gedächtnis- und Entscheidungsprozesse, Informationsenkodierung, emotionsbasiertes und belohnungsassoziiertes Lernen werden in der Literatur angenommen (Rogers et al., 1999; Frey & Petrides, 2000, 2002; Gall et al., 2002; Gomez-Beldarrain et al., 2004). Somit lassen sich anhand der vorliegenden Studienergebnisse Beeinträchtigungen in diesen Bereichen vermuten. Die stärksten Effekte für Gruppenunterschiede zeigten sich im linken Gyrus rectus, rechten Gyrus orbitalis sowie rechten lateralen orbitalen Sulcus. Für die Interpretation ist die strukturelle Bildgebung als Basis unserer Daten zu berücksichtigen. Funktionelle Studien legen sowohl die Möglichkeit einer Hyper- als auch Hypoaktivierung präfrontaler Areale nahe, die nicht zwingend mit volumetrischen Veränderungen korrespondieren (Hedden & Gabrieli, 2004), so dass die vorliegenden Befunde keine direkten Rückschlüsse auf funktionelle Defizite erlauben.

### *Hypothese 3: Zusammenhang zwischen kortikaler Dicke und Testperformanz*

In Bezug auf die dritte Hypothese wurde zum einen die Testperformanz in den Tests zur kognitiven Leistung berücksichtigt, andererseits die Testperformanz der Probanden im pORT. Die Ergebnisse zur kognitiven Leistung zeigten in beiden Gruppen Zusammenhänge zwischen kortikaler Dicke der OFC-Strukturen und episodischem Gedächtnis sowie OFC-Strukturen und Wortflüssigkeit. Darüber hinaus verdeutlichten sich in der KG Zusammenhänge zwischen kortikaler Dicke des OFC und den Tests der frontalen Funktionen sowie fluider Intelligenz. Hinsichtlich des belohnungsassoziierten Lernens ergaben sich Korrelationen für die KG vor allem zu frontalen und lateralen Regionen des OFC. Dabei ergaben sich keine Überschneidungen zu Parametern und Zusammenhängen in der Patientengruppe. Diese zeigte sowohl eine Involvierung medialer als auch lateraler Bereiche sowie des Gyrus rectus, allerdings

für andere als in der KG aufgeführte Maße. Alle statistisch signifikanten Korrelationskoeffizienten lagen im mittleren Bereich (Pearson:  $r = 0,39 - 0,53$ ; Spearman:  $\rho = 0,43 - 0,57$ ), so dass zumeist mäßige lineare und funktionale Zusammenhänge zwischen den untersuchten Variablen bestehen. Dem könnten die im Ergebnisteil dargestellten starken Streuungen, Ausreißerwerte oder der Einfluss dritter, hier nicht untersuchter Variablen unterliegen. Die stärksten Korrelationen bei Betrachtung der Gesamtstichprobe wurden für Zusammenhänge zwischen benötigter Durchgänge zum Erreichen des Lernkriteriums (TC) bzw. Anzahl an Fehlern und lateraler Bereiche (lateraler OFC, lateraler orbitaler Sulcus) identifiziert.

Unter der Annahme, dass die Kontrollgruppe als „Norm“ verstanden wird, können die Ergebnisse der Patientengruppe als Abweichung interpretiert werden, da sich keine Überschneidungen hinsichtlich Parametern der Testperformanz und den signifikanten Korrelationen zur kortikalen Dicke erwiesen. Interessanterweise zeigte sich eine solche Abweichung bezüglich eines ausbleibenden Zusammenhangs zwischen kognitiver Funktion (MMST) und kortikaler Dicke bei den Patienten mit AD. Dies steht entgegen berichteter Studienbefunde von Du et al. (2007). Die Autoren verwandten bei vergleichbarer Fallzahl (AD:  $N = 22$ ; KG:  $N = 23$ ) die gleiche Auswertungsmethode (FreeSurfer) und ermittelten positive Zusammenhänge zwischen MMST und kortikaler Dicke des Frontal-, Temporal- und Parietallappens. Dabei ist jedoch als wesentlich zu betrachten, dass die AD-Stichprobe der Autoren einen deutlich niedrigeren durchschnittlichen MMST-Wert ( $19,2 \pm 5,5$ ) als die Patienten in vorliegender Studie ( $24,4 \pm 3,2$ ) aufwiesen, so dass von einem stärkeren kognitiven Abbau bei den Patienten von Du et al. ausgegangen werden kann. Darüber hinaus zeigt die Studie weitere involvierte Areale auf, die in präsentierter Arbeit nicht berücksichtigt wurden. So ergab beispielsweise eine SPECT-Studie von Benoit et al. (1999) Assoziationen zwischen MMST und temporalen und temporoparietalen Regionen bei Patienten mit AD. Hinsichtlich Merkfähigkeit zeigten sich in vorliegender Untersuchung für beide Gruppen Zusammenhänge zwischen kortikaler Dicke von OFC-Strukturen, insbesondere Sulci, und episodischem Gedächtnis. Laut Twamley et al. (2006) steht diese kognitive Leistung hingegen primär mit dem medialen Temporallappen und dem Hippocampus in Verbindung. Subkortikale Strukturen wurden in vorliegender Arbeit nicht betrachtet, positive Zusammenhänge für die freie Wiedergabe (10-Wort-Merkliste ohne Hinweis) mit der OFC-Dicke decken sich hingegen mit Befunden aus Läsions- und funktionellen Studien, die Zusammenhänge zwischen episodischem Gedächtnis und dem PFC berichten, insbesondere für

nicht autobiographische Komponenten, die zumeist stark emotional gefärbt sind (Markowitsch, 1997).

In Bezug auf belohnungsassoziiertes Lernen fielen die Ergebnisse für die Hauptparameter des pORT (Gesamtwert, Reaktionszeit, Index) entgegen der Erwartungen aus. Der Zusammenhang zwischen Umlernparadigmen und Läsionen des OFC ließ sich bereits in mehreren Untersuchungen aufzeigen (Hornak et al., 2004; Kringelbach & Rolls, 2004). Des Weiteren zeigten die Patienten mit AD in vorliegender Studie sowohl geringere kortikale Dicken im Bereich des OFC, als auch eine schlechtere Testperformanz in den Maßen des belohnungsassoziierten Lernens als die KG, Korrelationen zwischen den Variablen konnten dennoch nicht festgestellt werden. Gleichwohl hob sich für die Patienten mit AD die Anzahl gefundener aber ignoriertes (i. S. nicht weiter verfolgter) Zielbuchstaben als wesentlich mit der kortikalen Dicke des OFC (Gyrus rectus, mediale und laterale Anteile) in Zusammenhang stehender Parameter hervor. Die durchweg negativen Korrelationen verweisen darauf, dass mit geringerer kortikaler Dicke erhöhte Anzahlen ignoriertes Buchstaben einhergehen, Kausalitäten können an dieser Stelle nicht interpretiert werden. Eine funktionelle Studie von O'Doherty und Dolan (2006) verweist auf die Repräsentation prädiktiver Stimuli im medialen OFC, so dass bereits eine gestörte zerebrale Abbildung der richtigen Zielbuchstaben zu dem entsprechenden Fehlverhalten im Sinne der Aufgabe auf Seiten der AD-Patienten in der vorliegenden Studie geführt haben könnte. Eine weitere Erklärung liegt möglicherweise in der von Elliott et al. (2000) konstatierten Unterscheidung der Funktionen des lateralen und medialen OFC. Demnach ist der laterale Anteil eher in das Überschreiben der auf früheren Belohnungswerten von Stimuli und Reaktionen basierenden Verhaltenswahl involviert, während der mediale Anteil Assoziationen zwischen Stimuli, Reaktionen und Folgen unter sich verändernden Bedingungen überwacht. Gefundene, aber ignorierte Zielbuchstaben drücken vermutlich ein Defizit in der Fähigkeit aus, eine aktuelle Belohnung mit zuvor nicht belohnten Stimuli zu assoziieren. Dies könnte sich in der Korrelation mit medialen Anteilen des OFC bei den Patienten mit AD widerspiegeln. Gleichzeitig bedarf dieser Lernparameter der Unterdrückung vorangegangener belohnter Reaktionen, was wiederum mit dem lateralen OFC in Verbindung steht (Elliott et al., 2000). Für die KG fanden sich ebenfalls Zusammenhänge zwischen besserer Performanz im Sinne der Aufgabe und stärkerer kortikaler Dicke des frontalen und lateralen OFC. Die Daten sprechen dafür, dass vermutlich mit Abbau der grauen Masse in diesen Bereichen eine Verschlechterung des belohnungsassoziierten Lernens auftritt. Für eine sinnvolle

Interpretation bedürfen die Ergebnisse weiterer Untersuchungen und Replikationen der Resultate.

## 20 Zusammenfassung

Im Kapitel zum theoretischen Hintergrund der Arbeit wurde belohnungsassoziiertes Lernen eingebettet in Perspektiven des Maschinenlernens/ Dynamischen Programmierens, der Lerntheorie und neuronaler Prozesse. Essenz dieser Ansätze ist die Ermöglichung zielorientierten/ optimalen Verhaltens über die Verknüpfung von Handlungen/ Zuständen mit belohnenden Stimuli und einer daraus resultierenden Erhöhung der Auftrittswahrscheinlichkeit des Verhaltens (Pervin, 2000; Montague et al., 2004; McClure et al., 2004). Als wesentliches Moment wird dabei die Belohnungserwartung bzw. der Abgleich derselben mit dem real eingetroffenen Ereignis (vgl.  $\delta$ -rule; Dopaminaktivität im Belohnungssystem) angesehen (Rescorla & Wagner, 1968 zitiert nach Lachnit, 1993; Schultz, 1986). Vor diesem Hintergrund wurde Lernen in vorliegender Untersuchung als auf Belohnungsassoziationen basierend und vom Belohnungsvorhersagefehler abhängig betrachtet. Speziell bei Patienten mit AD wurde ein zerebraler Abbau in Hirnregionen erwartet, die einerseits bereits in frühen Erkrankungsstadien betroffen, andererseits für belohnungsassoziiertes Lernen relevant befunden wurden (OFC). Die Operationalisierung der Fragestellung nach Defiziten im belohnungsassoziierten Lernen fand mittels pORT, einer Umlernaufgabe statt. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit AD durchaus in der Lage sind, Verknüpfungen zwischen visuellen Stimuli in Form von Buchstaben und abstrakten, sekundären Belohnungen in Form von Punktzahlen herzustellen. Diese Fähigkeit scheint jedoch stark eingeschränkt und unstetig, wie anhand der Anzahl gelernter Blöcke (mind. 1 von 6) und gefundener, aber nach oder trotz Belohnung „ignoriertes“ Buchstaben verdeutlicht. Es ist zu vermuten, dass keine bewusste Missachtung der Belohnung stattfand, zumal die Patienten eine gute Motivation während der Aufgabe angaben, möglicherweise interagierten jedoch Gedächtnisdefizite bezüglich der Zielsetzung der Gesamtaufgabe (das Erreichen möglichst vieler Punkte). Es kam jedoch auch vor, dass Probanden der Patientengruppe Blöcke lernten, dann nicht mehr lernten und schließlich wieder im Sinne der Aufgabe richtig lernten, so dass Gedächtniseffekte nicht alleinerklärend wirken können. Da anhand der Ergebnisse zwar eine defizitäre, jedoch nicht gänzlich dysfunktionale Reiz-Reaktions-Belohnungs-



Assoziation vermutet werden kann, lassen sich die Studienbefunde eventuell auf Störungen im Vorhersagefehler bzw. der Kodierung desselben durch dopaminerge Aktivität auf neuronaler Ebene zurückführen. Dies würde bedeuten, dass entweder der Abgleich zwischen Erwartung und tatsächlich eingetretener Belohnung, die Integration der Informationen sowie die Interpretation der daraus resultierenden individuellen Bedeutung oder die folgende Handlungsentscheidung und -umsetzung Störungen aufweist. Eine derart differenzierte Betrachtung war anhand des hier präsentierten Studiendesigns nicht möglich. Die Studie lieferte jedoch Hinweise, dass strukturelle Veränderungen, wie der Abbau der kortikalen Dicke im Bereich des OFC, nur einen geringen Anteil der Performanzdefizite erklären. Dennoch scheinen vor allem laterale und mediale Anteile des OFC mit AD-assoziierten Defiziten bezüglich der Unterdrückung früher belohnter Stimuli sowie der neuen Verknüpfung früher nicht belohnter Stimuli mit aktueller Belohnung verbunden. Insgesamt ist hinsichtlich der Einschränkungen im belohnungsassoziierten Lernen bei Patienten mit AD sicher von einem komplexen Geschehen mit verschiedenen Ursachen auf kognitiver und neuronaler Ebene sowie mit Auswirkungen auf der Verhaltensebene auszugehen.

## 21 Limitationen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit liefert einen Beitrag zur Erforschung belohnungsassoziierten Lernens bei Demenz-Erkrankungen vom Alzheimer-Typ und verknüpft behaviorale Befunde mit strukturellen Daten. Neben verschiedenen Errungenschaften unterliegt die Arbeit auch bestimmten Limitationen. Beides soll im Folgenden Erläuterung finden, Ideen für weiterführende Studien und zur klinischen Relevanz werden präsentiert.

AD ist als progressiv verlaufende neurodegenerative Erkrankung nach wie vor schwer diagnostizierbar, umso wichtiger ist eine umfassende, mehrdimensionale Untersuchung. Für die präsentierte Studie liegt eine gut untersuchte, anhand von Lumbalpunktion, neuropsychologischer Testbatterie und Bildgebungsbefunden diagnostizierte Patientengruppe vor, dennoch sind Inhomogenitäten bezüglich des Geno- und Phänotyps der Erkrankung sowohl innerhalb der Stichprobe als auch studienübergreifend nicht auszuschließen. Die gute Diagnostik der Patienten sowie die eingehende Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wird als Vorteil der Studie betrachtet, allerdings

könnte aus oben genannten Inhomogenitäten eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit anderen Studien resultieren, sofern dort abweichende Diagnosekriterien oder andere Methoden zur Diagnostik Anwendung fanden. Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus der relativ kleinen Fallzahl. Obgleich gerade in Bildgebungsstudien (nicht zuletzt aufgrund der Kosten) die Stichprobengrößen als üblich gelten, muss kritisch angemerkt werden, dass dadurch Rückschlüsse auf die Population nur beschränkt möglich sind. In der hier präsentierten Arbeit wurden Verbindungen zwischen belohnungsassoziiertem Lernen auf Verhaltensebene und kortikaler Dicke auf neuronaler Ebene betrachtet. Beide Konstrukte sind sehr spezifisch in Bezug auf die zu untersuchenden Variablen (Belohnungslernen, kortikale Dicke), zugleich äußerst komplex in der Stimulation der Probanden (visuell, motorisch, kognitiv beim pORT) bzw. Berechnung und Erfassung (mathematische Algorithmen, automatische und manuell beeinflussbare Rekonstruktionsschritte usw.). Dadurch ist neben den gefundenen linearen Zusammenhängen, der Einfluss dritter Variablen, die in vorliegender Studie nicht überprüft wurden, durchaus möglich. In diesem Zusammenhang wäre eine funktionelle Untersuchung sinnvoll, um die Interpretation und Diskussion der Daten um die Auswirkung auf die direkte Funktionalität zu erweitern. Der OFC ist eine Struktur mit vielen Projektionen und Verbindungen, eine weiterführende Untersuchung unter Berücksichtigung von Konnektionen und neuronaler Aktivität in der Region, aber auch innerhalb der Verarbeitungsschleifen im Gehirn, wäre wünschenswert. Zuletzt sei als Limitation erwähnt, dass sich die Ergebnisse lediglich auf Gruppen beziehen, individuelle Betrachtungen wurden nicht getätigt. Die oben genannten Inhomogenitäten innerhalb der Diagnosegruppe sowie die im Ergebnisteil dargestellten, divergierenden Streuungsmaße indizieren, dass für Einzelpersonen, insbesondere in einem klinischen Setting, genauere Auswertungen der Test-, Leistungs- und Zustandsprofile notwendig sind. In nachfolgenden Studien sollten größere Fallzahlen unter Einschluss einer disease control Gruppe (z.B. Patienten mit Depressionen) zur Überprüfung der Befundspezifik für Patienten mit AD untersucht werden. Wünschenswert wäre des Weiteren ein Längsschnittdesign, in dem neben strukturellen auch funktionelle Hirnparameter erfasst werden sowie ein computational modelling zum besseren Verständnis der Performanzdefizite bei den Patienten mit AD durchgeführt werden. Hierbei könnten Lernparameter wie Belohnungsrepräsentation, Lernrate und Belohnungssensitivität genauer bestimmt werden. Zukünftige Studien sollten außerdem die kortikale Dicke im Verlauf untersuchen, besonders im Zusammenhang mit AD und einhergehender fortschreitender Hirnatrophie.

Als Errungenschaften der Arbeit werden die Ergänzung einer psychologischen Fragestellung um neuroanatomische Aspekte und die interdisziplinäre Betrachtungsweise der Studie angesehen. Die Zusammenführung von Verhalten, Kognition, kognitivem Potential und neuronaler Aspekte gewinnt in aktuellen wissenschaftlichen Beiträgen zunehmend an Relevanz. Ein weiterer Vorteil der Untersuchung ist die Betrachtung einer Hirnregion, die zwar als mit AD korreliert gefunden wurde (Van Hoesen et al., 2000), bisher jedoch im Vergleich zu temporalen, entorhinalen und hippocampalen Strukturen bei diesem Störungsbild nur unzureichend untersucht wurde. Darüber hinaus könnten Analysen der kortikalen Dicke zukünftig als Marker für neuronale Abbauprozesse und damit zur klinischen Unterscheidung zwischen gesunden und kranken Personen genutzt werden. Diesbezüglich stellt die vorliegende Arbeit eine Bereicherung aufgrund der generierten Daten dar.

Die klinische Relevanz der Befunde liegt vor allem in Früherkennung und noninvasiven Diagnosemöglichkeiten für Patienten mit AD. So könnten Umlernparadigmen wie pORT nach Überprüfung auf Zusammenhänge mit AD-assoziierten Hirnarealen als ein Part zur schnellen und sicheren Diagnostik eingesetzt werden. Für eine individuelle Auswertung und Ergebnisinterpretation müssten darüber hinaus Prüfungen der Gütekriterien und eine Normierung an möglichst verschiedenen Formen dementieller Störungen vorliegen. Die Betrachtung und Hinwendung von temporalen, parietalen und hippocampalen Strukturen zu früh in Abbauprozesse involvierte Hirnareale des OFC und damit einhergehender Defizite wie kognitive Inflexibilität, die über die bisher häufig fokussierten Gedächtnisdefizite hinausgehen, könnte zum besseren Verständnis des Störungsbildes der AD beitragen.

---

## Literaturverzeichnis

---

- Salat, D., J. Kaye & J. Janowsky. (2001). Selective preservation and degeneration within the prefrontal cortex in aging and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58, 1403–8.
- Van Hoesen, G., J. Parvizi & C.-C. Chu. (2000). Orbitofrontal Cortex Pathology in Alzheimer's Disease. *Cerebral Cortex*, 10, 243–51.
- Reischies, F. (1999). Pattern of Disturbance of Different Ventral Frontal Functions in Organic Depression. *Annals of the New York Academy of Science*, 877, 775–80.
- Amunts, K. & K. Zilles. (2007). Funktionelle Neuroanatomie. In: F. Schneider & G. Fink (Herausgeber). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (Seiten 9–60). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Förstl, H. (2005). Historische Konzepte der Frontalhirnfunktionen und -erkrankungen. In: H. Förstl (Herausgeber). *Frontalhirn* (Seiten 1–12). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Bownds, D. (2007). *Biology of mind* : Zugriff: Februar 2007. <http://www.derinbownds.net>.
- GmbH, D. M. S. (2006). *Isocortex* : Zugriff am 01.02.2007. <http://flexicon.doccheck.com/isocortex>.
- Ullsperger, M. & Y. von Cramon. (2006). *Neuropsychologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Thier, P. (2006). *Neuropsychologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Gall, S., R. Kerschreiter & A. Mojzisch. (2002). *Handbuch Biopsychologie und Neurowissenschaften*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Mayer, K. C. (2007). *Brodman Areale* : Zugriff am 12.2.2007. <http://www.neuro24.de/bilder12/brodmann.jpg>.

- Rolls, E., S. Yaxley & Z. Sienkiewicz. (1990). Gustatory Responses of Single Neurons in the Caudolateral Orbitofrontal Cortex in the Macaque Monkey. *Journal of Neurophysiology*, 64, 1055–66.
- Rolls, E. (2000). The Orbitofrontal Cortex and Reward. *Cerebral Cortex*, 10, 284–94.
- Markowitsch, H. & J. Kessler. (2000). Massive impairment in executive functions with partial preservation of other cognitive functions: the case of a young patient with severe degeneration of the prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 133, 94–102.
- Kringelbach, M. & E. Rolls. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, 72, 341–72.
- Hornak, J. et al. (2004). Reward-related Reversal Learning after Surgical Excisions in Orbitofrontal or Dorsolateral Prefrontal Cortex in Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(3), 463–78.
- Izquierdo, A., R. Suda & E. Murray. (2004). Bilateral Orbital Prefrontal Cortex Lesions in Rhesus Monkeys Disrupt Choices Guided by Both Reward Value and Reward Contingency. *The Journal of Neuroscience* 24, (34), 7540–48.
- Boettinger, C. & M. D’Esposito. (2005). Frontal Networks for Learning and Executing Arbitrary Stimulus-Response Associations. *The Journal of Neuroscience*, 25(10), 2723–32.
- MacMillan, M. (1986). A Wonderful Journey through Skull and Brains: The Travels of Mr. *Brain and Cognition*, 5, 67–107.
- Neylan, T. (1999). Frontal Lobe Function: Mr. Phineas Gage’s Famous Injury. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 11(2), 280–83.
- Kammer, T. & H.-O. Karnath. (2006). *Neuropsychologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Albertella, L. & R. Boakes. (2006). Persistence of Conditioned Flavor Preferences Is Not Due to Inadvertent Food Reinforcement. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Process*, 32(4), 386–95.
- Reischies, F. (2005). Psychopathologie. In: H. Förstl (Herausgeber). *Frontalhirn* (Seiten 83–101). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Benson, D. & Blumer, F. (Herausgeber). (1975). *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*. New York: Grune & Stratton.
- Alexander, G., M. DeLong & P. Strick. (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357–81.

- Saver, J. & A. Damasio. (1991). Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage. *Neuropsychologia*, 29(12), 1241–49.
- Max, J. et al. (2005). Predictors of Personality Change Due to Traumatic Brain Injury in Children and Adolescents in the First Six Months After Injury. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 44, (5), 434–42.
- Berlin, H., E. Rolls & U. Kischka. (2004). Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain*, 127(5), 1108–26.
- Rankin, K. et al. (2006). Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain*, 129, 2945–56.
- Du Boisgueheneuc, F. et al. (2006). Functions of the left superior frontal gyrus in humans : a lesion study. *Brain*, 129, 3315–28.
- Cabeza, R. & L. Nyberg. (2000). Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Current Opinion in Neurology*, 13, 415–21.
- Gomez-Beldarrain, M. et al. (2004). Patients with Right Frontal Lesions are Unable to Assess and Use Advice to Make Predictive Judgements. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(1), 74–89.
- Lachnit, H. (1993). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag GmbH, 1993. *Assoziatives Lernen und Kognition: Ein experimenteller Brückenschlag zwischen Hirnforschung und Kognitionswissenschaft*.
- Wörgötter, F. & B. Porr. (2007). *Reinforcement Learning* : Zugriff am 25.10.2007. [http://www.scholarpedia.org/article/reinforcement\\_learning#basic\\_algorithms](http://www.scholarpedia.org/article/reinforcement_learning#basic_algorithms).
- Watkins, C. & P. Dayan. (1992). Q-Learning. *Machine Learning*, 8, 279–92.
- Pervin, L. H. (2000). *Persönlichkeitstheorien*. München: Ernst Reinhardt Verlag.
- McClure, S., M. York & P. Montague. (2004). The Neural Substrates of Reward Processing in Humans: The Modern Role of fMRI. *The Neuroscientist* 10, (3), 260–68.
- Hyman, S., R. Malenka & E. Nestler. (2006). Neural Mechanisms of Addiction: The Role of Reward-Related Learning and Memory. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 565–98.
- Birbaumer, N. & R. Schmidt. (2003). *Biologische Psychologie*. Berlin: Springer Verlag.
- Bruehlmeier, A. (2007). *Aspekte der Lernpsychologie*.
- Lück, H. & R. Miller. (1999). *Illustrierte Geschichte der Psychologie*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.

- Lauwereyns, J. & R. Wisniewski. (2006). A Reaction-Time Paradigm to Measure Reward-Oriented Bias in Rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Process* 32, (4), 467–73.
- Morris, R. & M. Bouton. (2006). Effect of Unconditioned Stimulus Magnitude on the Emergence of Conditioned Responding. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Process*, 32(4), 371–85.
- Jones, B. & M. Mishkin. (1972). Limbic Lesions and the Problem of Stimulus-Reinforcement Association. *Experimental Neurology*, 36, 362–77.
- Baeg, E. et al. (2007). Learning-Induced Enduring Changes in Functional Connectivity among Prefrontal Cortical Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 27(4), 909–18.
- Tremblay, L. & W. Schultz. (2000). Modifications of Reward Expectation-Related Neuronal Activity during Learning in Primate Orbitofrontal Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 83, 1877–85.
- Harris, J. & T. Thein. (2005). Interactions Between Conditioned and Unconditioned Flavor Preferences. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Process*, 31(4), 407–17.
- Mitchell, D. et al. (2002). Risky decisions and response reversal: is there evidence of orbitofrontal cortex dysfunction in psychopathic individuals? , 2013–22. *Neuropsychologia*, 40, 2013–22.
- Mell, T. et al. (2004). Effect of aging on stimulus-reward association learning. *Neuropsychologia*, 43(4), 554–63.
- Üngör, M. & H. Lachnit. (2006). Contextual control in discrimination reversal learning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 32(4), 441–53.
- Wikipedia. (2007). *Behaviorismus* : Zugriff Februar 2007. <http://de.wikipedia.org/wiki/Behaviorismus>.
- Sutton, R. & A. Barto. (1998). *Reinforcement Learning*. Cambridge: The MIT Press.
- O'Reilly, R. et al. (2007). PVLV: The Primary Value and Learned Value Pavlovian Learning Algorithm. *Behavioral Neuroscience*, 121(1), 31–49.
- Rescorla, R. (2006). Deepened Extinction from Compound Stimulus Presentation. *Journal of Experimental Psychology* 32, (2), 135–44.
- Berridge, K. & T. Robinson. (2003). Parsing reward. *TRENDS in Neurosciences*, 26(9), 507–13.

- Kronfeldt, D. (2005). Dissertation, Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin. *Orbitofrontale Verarbeitung Positiver Rückmeldungsstimuli Im Alter Und Bei Patienten Mit Demenz Vom Alzheimer-Typ*.
- Marschner, A. et al. (2005). Reward-based decision-making and aging. *Brain Research Bulletin*, 67, 382–90.
- Schultz, W., L. Tremblay & J. Hollermann. (2000). Reward Processing in Primate Orbitofrontal Cortex and Basal Ganglia. *Cerebral Cortex*, 10, 272–83.
- Zald, D. & S. E. Rauch. (2006). *The Orbitofrontal Cortex*. New York: Oxford University Press.
- Wicks, P. (2007). *OFC* : Zugriff am 25.10.2007. <http://en.wikipedia.org/wiki/Image:OFC.JPG>.
- Rolls, E. et al. (2006). Face-selective and auditory neurons in the primate orbitofrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 170, 74–87.
- Barbas, H. & B. Zikopoulos. (2006). Sequential and Parallel Circuits for Emotional Processing in Primate Orbitofrontal Cortex. In: D. Zald & S. Rauch (Herausgeber). *The orbitofrontal cortex* ( Seiten 57–91). New York: Oxford University Press Inc.
- Berlin, H., E. Rolls & S. Iversen. (2005). Borderline Personality Disorder, Impulsivity, and the Orbitofrontal Cortex. *American Journal of Psychiatry*, 162(12), 2360–73.
- Rogers, R. et al. (1999). Choosing between Small, Likely Rewards and Large, Unlikely Rewards Activates Inferior and Orbital Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience* 20, (19), 9029–38.
- Frey, S. & M. Petrides. (2000). Orbitofrontal cortex: A key prefrontal region for encoding information. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97, (15), 8723–27.
- Frey, S. & M. Petrides. (2002). Orbitofrontal Cortex and Memory Formation. *Neuron*, 36, 171–76.
- Baxter, M. et al. (2000). Control of Response Selection by Reinforcer Value Requires Interaction of Amygdala and Orbital Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 20(11), 4311–19.
- Rolls, E. (2004). The function of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55, 11–29.
- Elliott, R., R. Dolan & C. Frith. (2000). Dissociable Functions in the Medial and Lateral Orbitofrontal Cortex: Evidence from Human Neuroimaging Studies. *Cerebral Cortex*, 10, 308–17.



- O'Doherty, J. et al. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 4(1), 95–102.
- Elliott, R. et al. (2003). Differential Response Patterns in the Striatum and Orbitofrontal Cortex to Financial Reward in Humans: A Parametric Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, 23(1), 303–07.
- Tremblay, L. & W. Schultz. (1999). Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Letters to Nature*, 398, 704–08.
- Schultz, W. & L. Tremblay. (2006). Involvement of Primate Orbitofrontal Neurons in Reward, Uncertainty, and Learning. In: D. Zald & S. Rauch (Herausgeber). *The Orbitofrontal Cortex* ( Seiten 173–98). New York: Oxford University Press.
- O'Doherty, J. & R. Dolan. (2006). *The Orbitofrontal Cortex*. New York: Oxford University Press.
- Schultz, W. (2002). Getting Formal with Dopamine and Reward. *Neuron*, 36, 241–63.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80, 1–27.
- Schultz, W. (1986). Responses of Midbrain Dopamine Neurons to Behavioral Trigger Stimuli in the Monkey. *Journal of Neurophysiology* 56, (5), 1439–61.
- Heidbreder, C. & J. Feldon. (1998). Wenn Ratten süchtig werden... *Magazin der Universität Zürich*, 3, 1–5.
- Berns, G. et al. (2001). Predictability Modulates Human Brain Response to Reward. *The Journal of Neuroscience*, 21(8), 2793–98.
- Fiorillo, C., P. Tobler & W. Schultz. (2003). Discrete Coding of Reward Probability and Uncertainty by Dopamine Neurons. *Science*, 299, 1898–902.
- Oya, H. et al. (2005). Electrophysiological correlates of reward prediction error coded in the human prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(23), 8351–56.
- Bray, S. & J. O'Doherty. (2007). Neural coding of reward prediction error signals during classical conditioning with attractive faces. *Journal of Neurophysiology*, 97(4), 3036–45.
- Mirenowicz, J. & W. Schultz. (1996). Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Letters to Nature*, 379, 449–51.
- Nakano, K. et al. (2000). Neural circuits and functional organization of the striatum. *Journal of Neurology*,
- Herrero, M.-T., C. Barcia & J. Navarro. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System*, 18, 386–404.

- Schoenbaum, G. & B. Setlow. (2003). Lesions of Nucleus Accumbens Disrupt Learning about Aversive Outcomes. *The Journal of Neuroscience*, 23(30), 9833–41.
- Heekeren, H. et al. (2007). Role of ventral striatum in reward-based decision making. *NeuroReport*, 18(10), 951–55.
- Pagnoni, G. et al. (2002). Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *Nature Neuroscience*, 97–98.
- Haruno, M. & M. Kawato. (2006). Different Neural Correlates of Reward Expectation and Reward Expectation Error in the Putamen and Caudate Nucleus During Stimulus-Action-Reward Association Learning. *Journal of Neurophysiology*, 95, 948–59.
- Schultz, W., L. Tremblay & J. Hollermann. (2003). Changes in behavior-related neuronal activity in the striatum during learning. *TRENDS in Neurosciences*, 321–28.
- Baxter, M. & E. Murray. (2002). The Amygdala and Reward. *Nature Reviews*, 3, 563–73.
- Moses, S. et al. (2007). Dynamic neural activity recorded from human amygdala during fear conditioning using magnetoencephalography. *Brain Research Bulletin*, 71, 452–60.
- Takahashi, L. et al. (2007). Predator Odor-Induced Conditioned Fear Involves the Basolateral and Medial Amygdala. *Behavioral Neuroscience*, 121(1), 100–10.
- Gaffan, D., E. Gaffan & S. Harrison. (1989). Visual-Visual Associative Learning and Reward-Association Learning in Monkeys: The Role of the Amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 9(2), 558–64.
- Kosson, D. et al. (2006). The role of the amygdala and rostral anterior cingulate in encoding expected outcomes during learning. *NeuroImage*, 29, 1161–72.
- Breiter, H. et al. (2001). Functional Imaging of Neural Responses to Expectancy and Experience of Monetary Gains and Losses. *Neuron*, 30, 619–39.
- Montague, P., S. Hyman & J. Cohen. (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature*, 431, 760–67.
- Daw, N. & D. Touretzky. (2002). Long-Term Reward Prediction in TD Models of the Dopamine System. *Neural Computation*, 14, 2567–83.
- Haruno, M. & M. Kawato. (2006). Heterarchical reinforcement-learning model for integration of multiple cortico-striatal loops: fMRI examination in stimulus-action-reward association learning. *Neural Networks*, 19, 1242–54.

- Bechara, A. et al. (1999). Different Contributions of the Human Amygdala and Ventromedial Prefrontal Cortex to Decision-Making. *The Journal of Neuroscience*, 19(13), 5473–81.
- Rolls, E. et al. (1994). Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57(12), 1518–24.
- Grant, D. & E. Berg. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38, 404–11.
- Drühe-Wienholt, C. & W. Wienholt. (2004). *Computergestütztes Kartensortierverfahren. Manual*. Frankfurt am Main: Harcourt Test Services.
- GeroStat Deutsches Zentrum für Altersfragen, B. (2006). *Report Altersdaten. Gesundheitszustand und gesundheitsrelevantes Verhalten Älterer : Zugriff am 25.10.2007*. <http://www.gerostat.de>.
- GeroStat Deutsches Zentrum für Altersfragen, B. (2006). *Demographische Struktur der deutschen Bevölkerung : Zugriff am 25.10.2007*. <http://www.gerostat.de>.
- Menning, S. (2006). Report Altersdaten. *GeroStat Statistisches Informationssystem*, 1, 1–27.
- der Wissenschaft, V. S. (2007). *Altern : Zugriff am 25.10.2007*. <http://www.wissenschaft-online.de/abo/lexikon/neuro/468>.
- Heuft, G., A. Kruse & H. Radebold. (2006). München: Ernst Reinhardt GmbH and Co KG Verlag. *Lehrbuch Der Gerontopsychosomatik Und Alterspsychotherapie*.
- Cattell, R. & J. Horn. (1978). A check on the theory of fluid and crystallized intelligence with description of new subtest designs. *Journal of Educational Measurement*, 15(3), 139–64.
- Mayr, U. (2006). Normales Kognitives Altern. In: H.-O. Karnath & P. Thier (Herausgeber). *Neuropsychologie* ( Seiten 667–77). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Raz, N. et al. (2007). Neuroanatomical correlates of fluid intelligence in healthy adults and persons with vascular risk factors. *Cerebral Cortex*, 18(3), 718–26.
- Li, S.-C., U. Lindneberger & S. Sikström. (2001). Aging cognition: from neuromodulation to representation. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 5(11), 479–86.
- Howieson, D. et al. (2003). Natural history of cognitive decline in the old age. *Neurology*, 60, 1489–94.
- Voytko, M. (1997). Functional and neurobiological similarities of aging in monkeys and humans. *Age*, 20, 29–44.

- Hedden, T. & D. Gabrieli. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews*, 5, 87–97.
- Craik, F. & T. H. Salthouse. (2008). *The Handbook of Aging and Cognition*. New York: Psychology Press.
- D'Esposito, M. (1999). Cognitive aging: New answers to old questions. *Current Biology*, 9, 939–941.
- Moyer, J. J. & T. Brown. (2006). Impaired trace and contextual fear conditioning in aged rats. *Behavioral Neuroscience*, 120, 612–624.
- Herndon, J. et al. (1997). Patterns of cognitive decline in aged rhesus monkeys. *Behavioural Brain Research*, 87, 25–34.
- Schoenbaum, G. et al. (2002). Teaching old rats new tricks: Age-related impairments in olfactory reversal learning. *Neurobiology of Aging*, 23, 555–64.
- Tapp, P. et al. (2003). Size and reversal learning in the Beagle dog as a measure of executive function and inhibitory control in aging. *Learning and Memory*, 10, 64–73.
- Mell, T. et al. (2009). Altered function of ventral striatum during reward-based decision making in old age. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3(34).
- Esposito, G. et al. (1999). Context-dependent, neural system-specific neurophysiological concomitants of ageing: mapping PET correlates during cognitive activation. *Brain*, 122, 963–79.
- Cabeza, R. et al. (2004). Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cerebral Cortex*, 14, 364–75.
- Rajah, M. & M. D'Esposito. (2005). Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working episodic memory. *Brain*, 128, 1964–83.
- Bäckmann, L. et al. (2000). Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system. *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 635–7.
- Bäckmann, L. et al. (2006). The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: Current status and future prospects. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 30, 791–807.
- Kaasinen, V. et al. (2000). Age-related dopamine D2/D3 receptor loss in extrastriatal regions of the human brain, 683–8.
- Resnick, S. et al. (2003). Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies of Older Adults: A Shrinking Brain. *The Journal of Neuroscience*, 23(8), 3295–301.

- Raz, N. et al. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, 15, 1676–89.
- Dennis, N. & R. Cabeza. (2008). In: F. Craik & T. Salthouse (Herausgeber). *The Handbook of Aging and Cognition* ( ). New York: Psychology Press.
- Salat, D. et al. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, 14, 721–30.
- Walhovd, K. et al. (2006). Regional cortical thickness matters in recall after months more than minutes. *NeuroImage*, 31, 1343–51.
- Fjell, A. et al. (2006). Selective increase of cortical thickness in high-performing elderly – structural indices of optimal cognitive aging. *NeuroImage*, 29, 984–94.
- Van Petten, C. et al. (2004). Memory and executive function in older adults: relationship with temporal and prefrontal white matter volumes and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia*, 42, 1313–35.
- Gunning-Dixon, F. & N. Raz. (2003). Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-ages and older adults: a prospective MRI study. *Neuropsychologia*, 41, 1929–41.
- Milad, M. et al. (2005). Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *PNAS*, 102(30), 10706–11.
- Rauch, S. et al. (2005). Orbitofrontal thickness, retention of fear extinction, and extraversion. *NeuroReport*, 16, 1909–12.
- Rapp, M. & F. Reischies. (2005). Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(2), 134–41.
- Reischies, F., W. Rossius & D. Felsenberg. (2001). Brain atrophy parameters of very old subjects in a population-based sample with and without dementia syndrome. *European Archives of Clinical Neuroscience*, 251, 99–104.
- Helmchen, H. & F. Reischies. (1998). Normales und pathologisches kognitives Altern. *Nervenarzt*, 69, 39–78.
- Beach, T. (1987). The history of Alzheimer's disease: three debates. *Journal of History of Medicine and Allied Sciences*, 42, 327–49.
- Mielke, R. & J. Kessler. (1994). *Alzheimersche Erkrankungen und andere Demenzen*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Lage, J. (2006). 100 years of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 9, 15–26.
- Gesellschaft, D. A. (2008). *Bild Auguste Deter* : Zugriff am 18.04.2008. [http://www.alzheimersnotes.com/wp-content/uploads/2007/11/history\\_alzheimers.jpg](http://www.alzheimersnotes.com/wp-content/uploads/2007/11/history_alzheimers.jpg).

- APA. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Dilling, H., W. Mombour & M. Schmidt. (1993). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Klinisch-diagnostische Leitlinien der WHO*. Bern: Huber.
- Nagy, Z. et al. (1998). Accuracy of Clinical Operational Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease in Relation to Different Pathological Diagnostic Protocols. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 9, 219–26.
- Svitek, J., J. Wiltfang & M. Weih. (2007). Diagnostik und Differentialdiagnostik der Demenzen. *Psychiatrie und Psychotherapie up2date*, 1, 9–22.
- Stoppe, G. (2006). München: Ernsr Reinhardt, GmbH and Co KG, Verlag. *Demenz*.
- Reischies, F. & F. Wertenaue. (2002). Die Frühdiagnose der Demenzen. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 152, 66–71.
- Ivemeyer, D. & R. Zerfaß. (2005). *Demenztests in der Praxis. Ein Wegweiser*. München: Elsevier GmbH.
- Pasquier, F. (1999). Early diagnosis of dementia: neuropsychology. *Journal of Neurology*, 246, 6–15.
- Haupt, M. & K. Wolf. (2006). State of the art- Demenz. *PharmaFokus ZNS*, 3, 21–4.
- Rösler, N., I. Wichart & K. Jellinger. (2002). Aktuelle klinisch-neurochemische Diagnostik der Alzheimer-Krankheit. *Journal of Laboratory Medicine*, 26, 139–48.
- Ferri, C. et al. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, 366, 2112–7.
- Wilson, R. et al. (2009). Educational attainment and cognitive decline in old age. *Neurology*, 72, 460–6.
- Reischies, F. et al. (1997). Demenz bei Hochbetagten. *Nervenarzt*, 68, 719–29.
- Twamley, E., S. Legendre Ropacki & M. Bondi. (2006). Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(5), 707–35.
- Wolf, K. (2005). Zukunftsstrategien der Diagnostik und Therapie der Demenz. *Beilage zur Zeitschrift Aktuelle Neurologie*, 32(9), 1–3.
- Reser, J. (2009). Alzheimer's disease and natural cognitive aging may represent adaptive metabolism reduction programs. *Behavioral and Brain Functions*, 5.
- Kuo, T.-C. et al. (2008). Implications of comorbidity on costs for patients with Alzheimer disease. *Medical Care*, 46(8), 839–46.

- Müller-Thomsen, T. et al. (2002). Depression in Alzheimer's disease might be associated with Apolipoprotein E 4 allele frequency in women but not in men. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 14, 59–63.
- Lyketsos, C. & H. Lee. (2004). Diagnosis and treatment of depression in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17, 55–64.
- Weiner, M. et al. (2002). Prevalence and incidence of Major Depressive Disorder in Alzheimer's disease: Findings from two databases. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 13, 8–12.
- Bartolini, M. et al. (2005). Motivational symptoms of Depression mask clinical Alzheimer's disease in early subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19, 31–6.
- Ruitenberg, A. et al. (2001). Prognosis of Alzheimer's Disease: The Rotterdam Study. *Neuroepidemiology*, 20, 188–95.
- Bonsignore, M. & R. Heun. (2003). Mortality in Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 15, 231–36.
- Braak et al. (2006). Vulnerability of cortical neurons to Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 9, 35–44.
- Braak, H. & E. Braak. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 16(3), 271–84.
- Kretschmar, H. (2009). Brain banking: opportunities, challenges and meaning for the future. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 70–78.
- Braak, H. & E. Braak. (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of Aging*, 18(4), 351–7.
- Frisoni, G. et al. (1999). Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: description and correlates. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10, 130–8.
- Piccininni, M. et al. (2005). Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: Frequency and relationship with duration and severity of the disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19, 276–81.
- Kessler, H. & T. Supprian. (2003). Zum Problem der Krankheitseinsicht bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 71, 541–8.
- Matsuda, O. & M. Saito. (1998). Features of Alzheimer's disease. Crystallized and fluid intelligence in elderly patients with mild dementia of the Alzheimer type. *International Psychogeriatrics*, 10(2), 147–54.

- Liao, Y.-C. et al. (2005). Cognitive reserve: A SPECT study of 132 Alzheimer's disease patients with an education range of 0-19 years. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20, 0–19.
- Lafleche, G. & M. Albert. (1995). Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 9(3), 313–20.
- Stokholm, J. et al. (2006). Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22, 54–9.
- Nagahama, Y. et al. (2003). Factor structure of a modified version of the Wisconsin Card Sorting Test: An analysis of executive deficit in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 16, 103–12.
- Nagahama, Y. et al. (2005). The cerebral correlates of different types of perseveration in the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 169–75.
- Freedman, M. & M. Oscar-Berman. (1989). Spatial and visual learning deficits in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 11, 114–26.
- Freedmann, M. (1990). Object alternation and orbitofrontal system dysfunction in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 14, 134–43.
- Cotman, C. & E. Head. (2008). The Canine (Dog) Model of Human Aging and Disease: Dietary, Environmental and Immunotherapy Approaches. *Journal of Alzheimer's Disease*, 15, 685–707.
- Zakzanis, K., S. Graham & Z. Campbell. (2003). A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: A neuroimaging profile. *Neuropsychology Review*, 13(1), 1–18.
- Callen, D. et al. (2004). The influence of sex on limbic volume and perfusion in AD. *Neurology of Aging*, 25, 761–70.
- Sorg, C. et al. (2007). Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *PNAS*, 104(47), 18760–5.
- Delatour, B. et al. (2004). Alzheimer pathology disorganizes cortico-cortical circuitry: direct evidence from a transgenic animal model. *Neurobiology of Disease*, 16, 41–7.
- Grady, C. et al. (2001). Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*, 124, 739–56.



- Hirono, N. et al. (1998). Hypofunction in the posterior cingulated gyrus correlates with disorientation for time and place in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *64*, 552–4.
- Benoit, M. et al. (1999). Behavioral and Psychological Symptoms in Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *10*, 511–7.
- Levy, R. & B. Dubois. (2006). Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex-Basal Ganglia Circuits. *Cerebral Cortex*, *16*, 916–28.
- Benoit, M. et al. (2004). Brain perfusion correlates of the Apathy Inventory dimension of Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*, 864–9.
- Marshall, G. et al. (2006). Neuropathologic Correlates of Apathy in Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *21*, 144–47.
- Mungas, D. et al. (2002). Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology*, *59*, 867–73.
- Apostolova, L. et al. (2006). 3D Mapping of Mini-mental State Examination Performance in Clinical and Preclinical Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *20*(4), 224–31.
- Callen, D. et al. (2001). Beyond the hippocampus. *Neurology*, *57*, 1669–74.
- Matsuda, H. et al. (2002). Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *The Journal of Nuclear Medicine*, *43*(3), 304–11.
- Thompson, P. et al. (2001). Cortical change in Alzheimer's disease detected with a disease-specific population-based brain atlas. *Cerebral Cortex*, *11*, 1–16.
- Thompson, P. et al. (2003). Dynamics of Gray Matter Loss in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, *23*(3), 994–1005.
- Pelvig, D. et al. (2003). Neocortical Glial Cell Numbers in Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *16*, 212–19.
- Du, A.-T. et al. (2007). Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain*, *130*, 1159–66.
- Lerch, J. et al. (2005). Focal Decline of Cortical Thickness in Alzheimer's Disease Identified by Computational Neuroanatomy. *Cerebral Cortex*, *15*, 995–1001.
- Singh, V. et al. (2006). Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, *129*, 2885–93.
- MacDonald, A. (2007). Alzheimer's disease Braak Stage progression: Reexamined and redefined as Borrelia infection transmission through neural circuits. *Medical Hypotheses*, *68*(5), 1059–64.

- Gould, R. et al. (2006). Brain mechanisms of successful compensation during learning in Alzheimer disease. *Neurology*, 67, 1011–7.
- Nitz, W. et al. (2007). *Praxiskurs MRT*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- O’Keeffe, S., M. Crowe, B. Gustau & I. Pillay. (2001). Interpreting Errors in Temporal Orientation in Older Hospital Patients. *Journal of Clinical Geropsychology*, 7(1), 47–52.
- Folstein, M., S. Folstein & P. McHugh. (1975). Mini-mental state. *Journal of psychiatric research*,
- CIPS. (1996). *Internationale Skalen für Psychiatrie*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Sawyer Radloff, L. (1977). The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1(3), 385–401.
- Lindenberger, U., U. Mayr & R. Kliegl. (1993). Speed and Intelligence in Old Age. *Psychology and Aging*, 8(2), 207–220.
- Reischies, F., K. Kühl & M. Krebs. (2000). 10-Wort-Test mit Imaginationshilfe. *Zeitschrift für Gerontopsychologie*, 9, 30–7.
- Bortz, J. (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Tombaugh, T. & N. McIntyre. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatric Society*, 40(9), 922–35.
- Cummings, J. et al. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308–14.
- Sheehan, D. et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 22–33.
- Lecrubier, Y. et al. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). *European Psychiatry*, 12, 224–31.
- Sturm, W., K. Willmes & W. Horn. (1993). *LPS 50+ Leistungsprüfsystem für 50- -90-Jährige*. Göttingen: Hogrefe.
- Oswald, W. & U. Fleischmann. (1997). *Das Nürnberger Altersinventar*. Göttingen: Verlag Hogrefe.
- Spree, O. & E. Strauss. (1991). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary*. Oxford: Oxford University Press, Inc.
- Reitan, R. (1958). Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271–6.
- Rorden, C. (2009). *MPRAGE Parameter* : Zugriff am 10.09.2009. <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/workshop/bic/protocols/index.html>.

- Han, X. et al. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *NeuroImage*, 32, 180–94.
- Rosas, H. o. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 58, 695–701.
- Kuperberg, G. et al. (2003). Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 878–88.
- Stevens, J. (2002). (4th edition). *Applied multivariate statistics for the social sciences*.
- FreeSurfer. (2009). *FreeSurfer* : Zugriff Januar 2009. <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>.
- FreeSurfer. (2009). *FreeSurfer Articles, Slides and Posters* : Zugriff Januar 2009. <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/ArticlesSlidesAndPosters>.
- Fischl, B. & A. Dale. (2000). Measuring the thicknes of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *PNAS*, 97(20), 11050–5.
- Bortz, J. & N. Döring. (2002). *Forschungsmethoden und Evaluation*. Berlin: Springer Verlag.
- Traykov, L. (2007). Neuropsychological impairment in the early Alzheimer's disease. *Encephale*, 33, 310–6.
- Grober, E., et al. (2008). Memory impairment, executive function, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(2), 266–78.
- Risacher, S. et al. (2009). Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Current Alzheimer Research*, 6, 347–61.
- Raji, C. et al. (2009). Age, Alzheimer disease, and brain structure. *Neurology*, 73, 1899–1905.
- Paolo, A. et al. (1996). Utility of a Wisconsin Card Sorting Test short form in persons with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of Clinical Experience in Neuropsychology*, 18, 892–7.
- Braak, H. & E. Braak. (1996). Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta Neuropathologica*, 92, 197–201.
- Grignon, Y. et al. (1998). Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 95, 395–406.
- Markowitsch, H. (1997). The functional neuroanatomy of episodic memory retrieval. *Trends in Neurosciences*, 20(12), 557–8.

# Anhang

---

## Erklärung

---

Hiermit versichere ich, dass ich die vorgelegte Arbeit selbständig verfasst habe. Andere als die angegebenen Hilfsmittel habe ich nicht verwendet. Die Arbeit ist in keinem früheren Promotionsverfahren angenommen oder abgelehnt worden.

---

Datum

Unterschrift

---

## Lebenslauf

---

Aus datenschutzrechtlichen Gründen ist der Lebenslauf nicht in der Onlineversion enthalten.

Diese Seite wurde absichtlich leer gelassen.

---

## Danksagung

---

Für meine Doktorarbeit schulde ich vielen Personen Dank. Ganz besonders möchte ich Herrn Professor Reischies danken, der die Idee zur Arbeit lieferte, bei der Konzeptionalisierung half und mir vor allem bei Fragen und Präsentationen des Themas stets zur Seite stand.

Außerdem möchte ich ganz herzlich Herrn Professor Heekeren danken, ohne den das Thema und v.a. die Fragestellung nicht in der Form entstanden wäre. Ich bedanke mich bei Herrn Professor Schwarzer für die Begleitung in der Zeit der Arbeit, die besonders schnellen Antworten auf Anfragen sowie die wertvollen Hinweise.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Colla, der mich in der Zeit der Datenerhebung sehr unterstützte, ohne den die MRT-Messungen nicht möglich gewesen wären und der mich stets motivierte weiterzumachen.

Ich bedanke mich des Weiteren bei Hu-Ping Chen und den Mitgliedern der Graduiertenkollegs „Neuropsychiatrie und Psychologie des Alters“ für die hilfreichen Ratschläge und anregende Diskussionen sowie bei allen Probanden und ihren Begleitpersonen, ohne die diese Studie nicht hätte verwirklicht werden können.

Mein größter Dank geht jedoch an meine Familie, insbesondere meine Mutter, die mir bei allen Höhen und Tiefen zur Seite stand, mich stets in meinen Entscheidungen unterstützte und mir den Weg zu Studium und Promotion bereitete sowie an meinen Ehemann, der klaglos und ausdauernd meine Zweifel, Fortschritte, Erschöpfungszustände und Freuden anhörte und begleitete und mir tatkräftig bei Computerfragen half.