

Frontalhirn und Gedächtnis im Alter

M. Brand, H. J. Markowitsch

Universität Bielefeld, Physiologische Psychologie

Zusammenfassung

Altern geht mit einer Vielzahl kognitiver und mnestischer Einbußen einher, die mit strukturellen und funktionellen Hirnänderungen korrespondieren. Für den präfrontalen Cortex zeigen sich die deutlichsten Alterseffekte, gefolgt von strukturellen Änderungen im medialen Temporallappen, insbesondere in der hippocampalen Formation. Neben Gedächtnisdefiziten sind bei älteren Personen vor allem exekutive Funktionen gemindert, die üblicherweise mit Teilen des Frontalhirns, vor allem anterior dorsolateralen präfrontalen Regionen in Verbindung gebracht werden. Dem präfrontalen Cortex kommt folglich deswegen eine Schlüsselrolle für den altersbedingten Abbau kognitiver Leistungen zu, weil er einerseits von Bedeutung für diverse Gedächtnisfunktionen ist und andererseits zentral exekutive Funktionen steuert, die wiederum auf Gedächtnisleistungen zurückwirken.

Schlüsselwörter: Frontalhirn, Alter, Gedächtnis, exekutive Funktionen, präfrontaler Cortex

Frontal lobe and memory in older adults

M. Brand, H. J. Markowitsch

Abstract

Aging is associated with multiple cognitive and mnemonic deteriorations which are related to structural and functional brain alterations. Age effects are most obvious for the prefrontal cortex, followed by medial temporal lobe structures, in particular the hippocampal formation. Aside from memory deficits, executive functions, which are closely controlled by the prefrontal cortex, are also affected in older adults. Due to the relevance of prefrontal regions for various memory functions and due to the influence of executive functions on memory performance, the prefrontal cortex obtains a key role for age-associated cognitive decline.

Key words: Frontal lobe, aging, memory, executive functions, prefrontal cortex

© Hippocampus Verlag 2004

Einleitung

Soziodemographische und soziokulturelle Aspekte des Alterns unterliegen im Zeitalter von Industrialisierung und medizinischem Fortschritt einem Wandel. Aufgrund der Verschiebung der Alterspyramide durch steigende Lebenserwartung bei gleichzeitigem Geburtenrückgang gewinnt die Funktionstüchtigkeit und Selbstständigkeit im Alter an Bedeutung. Nicht nur für das Individuum, auch für die Gesellschaft ist ein möglichst langer Erhalt einer autonomen Lebensführung älterer Personen wünschenswert. Innerhalb der Altersforschung kommt der kognitiven Neurowissenschaft eine Schlüsselrolle zu. Es gilt, das neuropsychologische Profil älterer Menschen zu bestimmen und Faktoren zu definieren, die ein erfolgreiches Altern – definiert als Gewinnmaximierung und Verlustminimierung von Funktionsfähigkeit (vgl. [10]) – begünstigen. Dabei ist ein gewisser Paradigmenwechsel zu beobachten: weg von einer rein de-

fizitorientierten Betrachtung der Funktionen Älterer, hin zu einer elaborierten Beschreibung von Defiziten und erhaltenen bzw. sogar gesteigerten Funktionen im Alter. In diesem Zusammenhang ist die Aufgabe der Neuropsychologie in der Altersforschung, eine Differenzierung von Hirnveränderungen bei normalem in Abgrenzung zu pathologischem Altern zu definieren. Zudem soll ein Funktionsprofil kognitiver und mnestischer Leistungen und Defizite erstellt und in Zusammenhang mit strukturellen und funktionellen Hirnänderungen gebracht werden. Eine solche Spezifizierung altersassoziierter kognitiver Änderungen und deren neuronaler Korrelate ermöglicht die Ableitung kompensatorischer Konsequenzen für den Erhalt einer autonomen Alltagsbewältigung [68].

Bei einer ausführlichen Funktionsbeschreibung stellen Gedächtniskomponenten einen Schwerpunkt dar. Fragt man ältere Personen, welche altersassozierten Defizite sie als besonders deutlich empfinden, nennen die meisten Ge-

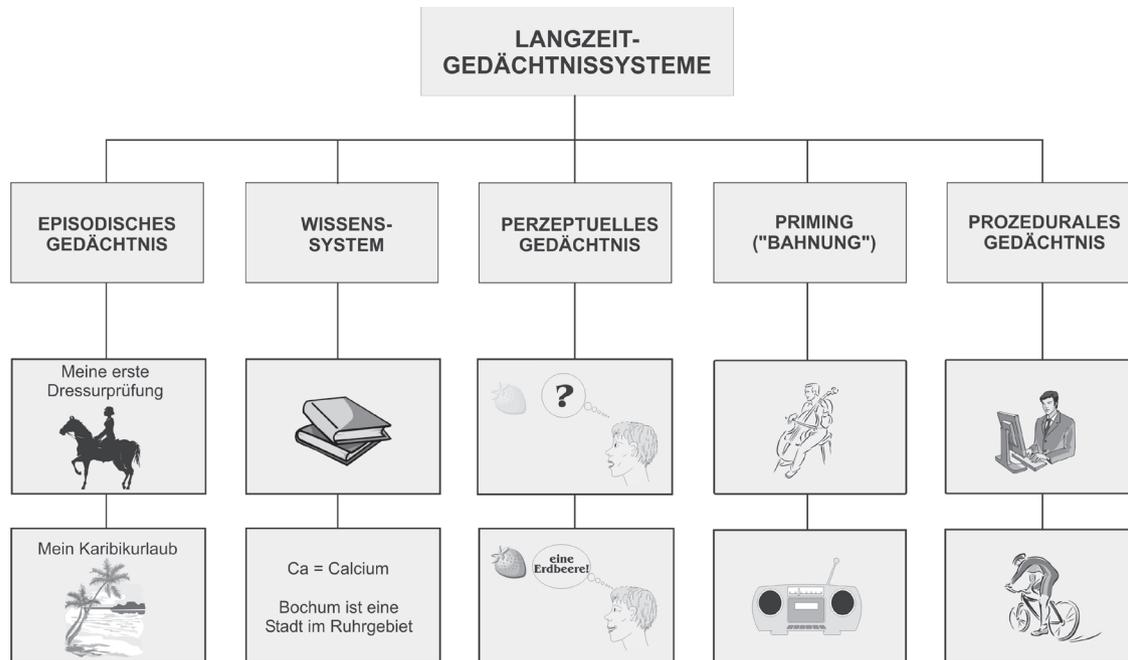


Abb. 1: Die fünf Langzeitgedächtnissysteme nach Tulving und Markowitsch [62]

dächtnisbeeinträchtigungen. Auf Hirnebene ist seit einiger Zeit bekannt, dass Teile des Frontalhirns für einen altersbedingten strukturellen Abbau stärker vulnerabel sind als andere Teile des Hirns und dass sogenannte Frontalhirnfunktionen Gedächtnisleistungen beeinflussen. In diesem Beitrag werden neuropsychologische Funktionen im Alter, insbesondere verschiedene Gedächtniskomponenten, sowie Hirnänderungen älterer Personen beschrieben und miteinander in Beziehung gesetzt. Nach einer Einführung in gängige Gedächtnistaxonomien und gedächtnisrelevante Hirnstrukturen werden Gedächtniseinbußen im Alter und korrespondierende strukturelle und funktionelle Hirnänderungen älterer Personen berichtet.

Gedächtnis und Gehirn: Eine Einführung

Zeitliche und inhaltliche Unterteilung des Gedächtnisses

Gedächtnis wird klassischerweise entlang der Zeitachse eingeteilt, wobei man zwischen Ultrakurzzeit-, Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis unterscheidet (z. B. [3]). Das Ultrakurzzeitgedächtnis, das häufig auch als ikonischer Speicher oder sensorisches Register bezeichnet wird, beinhaltet die Aufbereitung sensorischer Eingangsinformationen. Seine zeitliche Begrenzung liegt im Millisekundenbereich. Im Gegensatz zu einer weit verbreiteten Annahme umfasst das Kurzzeitgedächtnis nicht etwa ein paar Stunden oder Tage, sondern wird in der Psychologie auf einen Zeitraum im Sekundenbereich (in der Regel 20–40 Sekunden) bis maximal Minuten beschränkt. Die Bezeichnung des Arbeitsgedächtnisses wurde von *Baddeley* (z. B. [5–7]) eingeführt. Das Arbeitsgedächtnis stellt ein System dar, das zwischen Kurzzeit- und

Langzeitgedächtnis steht und in dem aktiv Informationen aufrechterhalten und manipuliert werden können. Dabei wird zumeist hinsichtlich der Modalität der Information (z. B. visuell vs. auditiv) unterschieden. Im Arbeitsgedächtnis werden nicht nur aufgenommene Reize aus der Umwelt für kurze Zeit gehalten, sondern auch Informationen aus dem Langzeitgedächtnis abgerufen und verarbeitet, um beispielsweise neu aufgenommene Stimuli mit Informationen aus dem Langzeitgedächtnis zu vergleichen. Die Kapazität des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses ist beschränkt, wobei man durchschnittlich von ungefähr sieben Einheiten beim Kurzzeit- und fünf Einheiten beim Arbeitsgedächtnis ausgeht. Die Aufnahmekapazität des Langzeitgedächtnisses hingegen ist, zumindest theoretisch, unbegrenzt.

Eine der bekanntesten inhaltlichen Unterteilungen des Langzeitgedächtnisses geht auf *Tulving* [59] zurück und wurde unlängst von *Tulving* und *Markowitsch* [62] erweitert. Es werden fünf Langzeitgedächtnissysteme vorgeschlagen:

- (1) Das *episodische Gedächtnis* beinhaltet Episoden und Ereignisse einer Person mit räumlichem, zeitlichem und situativem Bezug (z. B. die Erinnerung an den ersten Skiurlaub).
- (2) Das *semantische Gedächtnis* repräsentiert allgemeines Weltwissen ohne persönlichen Bezug (z. B. das Wissen, was der Satz des Pythagoras bedeutet).
- (3) Das *perzeptuelle Gedächtnis* ermöglicht das Erkennen von Gegenständen und Objekten aufgrund von Bekanntheits- oder Familiaritätsurteilen.
- (4) Im *prozeduralen Gedächtnis* sind Fertigkeiten (z. B. Fahrradfahren) abgelegt, und
- (5) *Priming* bedeutet eine bessere Wiedererkennungslleistung von zuvor Wahrgenommenem aufgrund weniger Fragmente

(z. B. das Erkennen einer zuvor gehörten Melodie anhand weniger Tonsequenzen).

Die fünf Langzeitgedächtnissysteme sind in Abbildung 1 veranschaulicht. Andere Autoren (z. B. Squire [57]) gehen von zwei Langzeitgedächtnissystemen aus: einem deklarativen (expliziten) Gedächtnis, bestehend aus Fakten und Ereignissen, und einem nicht-deklarativen Gedächtnis, das sich aus prozeduralem Gedächtnis, Priming, assoziativem Lernen und nicht-assoziativem Lernen zusammensetzt (vgl. [38]).

Zudem gibt es eine Reihe weiterer Gedächtniskomponenten, die einzelnen Langzeitgedächtnissystemen zugeordnet werden können, insbesondere dem episodischen Gedächtnis. Eine recht alltagsnahe Gedächtniskomponente ist das sogenannte *prospektive Gedächtnis*, das verstanden wird als Erinnerung an etwas, das man in der Zukunft tun möchte [15]. Das prospektive Gedächtnis wird als eine Form des episodischen Gedächtnissystems angesehen, da die Erinnerung an Handlungen, die man in der Zukunft verrichten möchte, an situative Bedingungen mit Raum- und Zeitbezug geknüpft ist. Die Erinnerung an die Quelle einer gelernten Information, das sogenannte *Quellengedächtnis*, stellt eine weitere Komponente episodischer Gedächtnisleistungen dar. Unter *Quelle* versteht man die Bedingungen, unter denen Informationen enkodiert wurden, d. h. der zeitliche, räumliche und situative Kontext sowie die Modalität (z. B. visuell oder auditiv), in der ein Ereignis oder eine Information aufgenommen wird. Es werden drei Arten des Quellengedächtnisses unterschieden (vgl. [32]):

(1) *Reality monitoring* bezeichnet die Unterscheidung von intern generierten vs. extern wahrgenommenen Informationen.

(2) *Internal source monitoring* meint die Unterscheidung zwischen einzelnen internal generierten Informationen (z. B. die Unterscheidung verschiedener Gedanken oder Absichten), und als

(3) *external source monitoring* wird die Differenzierung verschiedener externer Quellen bezeichnet, wie beispielsweise die Unterscheidung des jeweils von verschiedenen Personen Gesprochenen.

Schließlich sind noch *falsche Erinnerungen (false memories)* aufzuführen, die ebenfalls typischerweise als eine Form des episodischen Gedächtnisses angesehen werden. Falsche Erinnerungen beziehen sich auf Reize, die beim Enkodieren des zu lernenden Materials nicht dargeboten wurden, fälschlicherweise aber als gelernte Informationen abgerufen werden. Fragt man Personen direkt nach einem eben erlebten Ereignis nach bestimmten Details, kommt es nicht selten zu Verfälschungen und zu Erinnerungen an Situationsmerkmale, die gar nicht beobachtet wurden. Zur Untersuchung der Tendenz von Personen, falsche Erinnerungen zu produzieren, werden in neuropsychologischen Arbeiten häufig die sogenannten Deese-Listen verwendet [24], bei denen Probanden semantisch verknüpfte Wörter präsentiert werden (z. B. Stuhl, Tisch, Bett), um beim späteren Abruf eine Intrusion eines nicht dargebotenen, aber semantisch passenden Wortes (z. B. Schrank) zu induzieren.

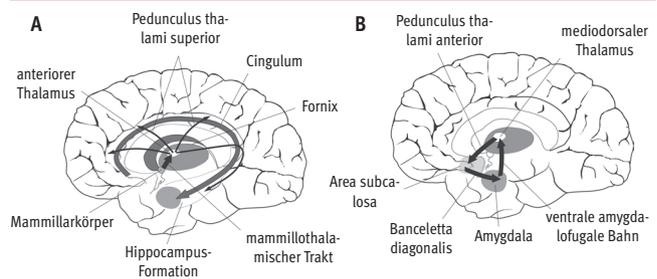


Abb. 2: Strukturen und Faserverbindungen des Papez'schen Schaltkreises (A) und des basolateral-limbischen Schaltkreises (B) (modifiziert nach Fig. 5 von Brand & Markowitsch [13])

Gedächtnisprozesse und relevante Hirnstrukturen

Gedächtnis kann in verschiedene Teilprozesse gegliedert werden: Informationsaufnahme, Einspeicherung, Konsolidierung, Ablagerung und Abruf. Im Grundsatz ist zwar davon auszugehen, dass ein weites Netzwerk von Hirnstrukturen und Faserverbindungen an Gedächtnisprozessen und -systemen beteiligt ist. Dennoch gibt es Strukturen, die für bestimmte Gedächtnisfunktionen – sowohl für einzelne Prozesse der Gedächtnisbildung und des Abrufs als auch für spezifische Gedächtnissysteme – eine Art Schlüsselfunktion erfüllen. Solche Strukturen werden auch als Flaschenhalsstrukturen bezeichnet [13, 37].

Für das Einspeichern und Konsolidieren von episodischen und semantischen Informationen werden zwei limbische Schaltkreise angenommen (vgl. Abb. 2): der Papez'sche Schaltkreis (im wesentlichen bestehend aus Strukturen um die hippocampale Formation einschließlich Fornix, Mammillarkörpern, anterioren Thalamuskernen sowie Gyrus cinguli) und der basolateral-limbische Schaltkreis (im wesentlichen bestehend aus Amygdala, mediodorsalem Thalamuskern, der Area subcallosa des basalen Vorderhirns und verschiedenen Faserverbindungen) (vgl. [13]). Während der Papez'sche Schaltkreis generell bei der Einspeicherung episodischer und semantischer Informationen beteiligt zu sein scheint, ist der basolateral-limbische Schaltkreis vor allem bei der Einspeicherung von Informationen mit emotionaler Konnotation involviert. Zwischen den Strukturen beider Schaltkreise bestehen jedoch zahlreiche Verbindungen, so dass die einzelnen Schleifen nicht getrennt voneinander ihre Funktionen ausüben, sondern miteinander interagieren.

Für die Ablagerung (Speicherung) von Informationen sind weite Teile des zerebralen Cortex zuständig, vor allem Assoziationsgebiete. Für den Abruf von Inhalten aus dem Langzeitgedächtnis lässt sich eine weitgehende Differenzierung der neuronalen Korrelate hinsichtlich episodischer und semantischer Inhalte feststellen. Beim Abruf episodischer Informationen sind stärker temporofrontale Regionen der rechten Hirnhälfte involviert, während für den Abruf semantischer Inhalte eher temporofrontale Regionen der linken Hemisphäre bedeutsam sind (vgl. [14, 39, 60]). Das perzeptuelle Gedächtnis ist noetisch (bewusst) und von neokortikalen Regionen abhängig (insbesondere von uni- und polymodalen Assoziationscortices), die auch für Priming

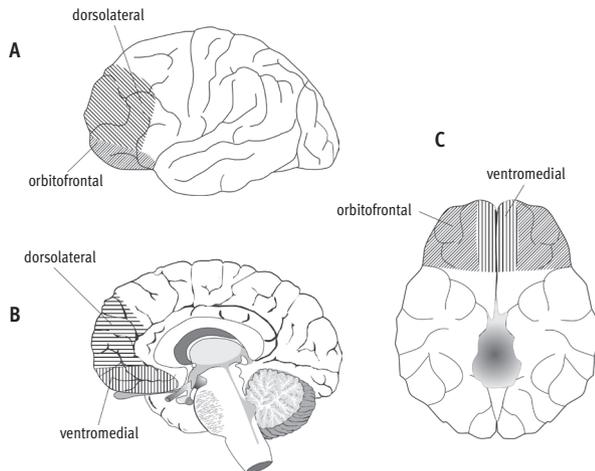


Abb. 3: Einteilung des präfrontalen Cortex in Anlehnung an Pritzel et al. [47], in der Lateralsicht (A), in der Sagittalsicht (B) und in der Ansicht von unten (C)

eine wesentliche Rolle spielen. Das Primingsystem ist jedoch weitestgehend unbewusst (anoetisch), weswegen eine zusätzliche Beteiligung subkortikaler Strukturen (außerhalb des limbischen Systems, insbesondere auch im Hirnstamm) angenommen werden kann. Für prozedurale Gedächtnisleistungen sind die Basalganglien und Teile des Kleinhirns (Cerebellum) von Bedeutung.

In jüngerer Zeit wird zunehmend die Relevanz verschiedener präfrontaler Regionen für Gedächtnisprozesse diskutiert (Überblick in [28]). Ging man früher davon aus, dass präfrontale Gebiete vor allem für Arbeitsgedächtnis- und Abrufleistungen bedeutsam sind, nimmt man mittlerweile an, dass Teile des Frontallappens bei nahezu allen Gedächtniskomponenten einbezogen sind. Eine solche Sichtweise macht insofern Sinn, als das Einspeichern und Konsolidieren sowie der Abruf von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis nicht nur an Arbeitsgedächtnisfunktionen geknüpft sind, sondern auch an weitere kognitive Domänen, die mit Teilen des Frontallappens assoziiert werden, in erster Linie an exekutive Funktionen (nähere Beschreibung unten). Im folgenden werden wir eine Einteilung des Frontallappens vorstellen sowie die einzelnen Funktionen, die man verschiedenen Gebieten des Frontallappens zuschreibt, bezüglich ihres möglichen Einflusses auf Gedächtnisleistungen darstellen.

Der Frontallappen nimmt einen großen Teil des Neocortex ein und erstreckt sich von der Zentralfurche bis zum anterioren Pol. Im posterioren Teil (Gyrus praecentralis, Brodmann Area 4) ist der primäre motorische Cortex lokalisiert. Anterior zum primären motorischen Cortex schließen sich weitere vorrangig mit Motorik in Verbindung stehende Gebiete an: der prämotorische Cortex und der supplementär-motorische Cortex sowie die frontalen Augenfelder. Weiter inferior, am Fuß des Gyrus frontalis inferior, liegt (in der Regel links-hemisphärisch) das Broca-Areal (Teile der Brodmann Areas 44 und 45), das vor allem für expressive Sprachfunktionen wichtig ist. Der größte Teil des Frontallappens ist der präfrontale Cortex, der fast den gesamten übrigen Cortexbereich

des Frontallappens einnimmt. Für eine weitere Einteilung des präfrontalen Cortex gibt es bislang keine vollständig akzeptierte und klar definierte Terminologie. So werden die unterschiedlichen lateralen und medialen Anteile des präfrontalen Cortex primär nach ihrer Lage benannt, wenngleich es auch hierbei Inkonsistenzen gibt. Abbildung 3 zeigt eine Einteilung des präfrontalen Cortex in Anlehnung an Pritzel, Brand und Markowitsch [47].

Ebenso wie über die genaue anatomische Unterteilung des präfrontalen Cortex wird über die funktionelle Einteilung noch diskutiert. Dem dorsolateralen präfrontalen Cortex werden vor allem Aufgaben des exekutiven Funktionsbereichs zugesprochen (Überblick in [52]). Hierzu zählen grob zumindest fünf Teilleistungen [56]:

- (1) Aufmerksamkeit und Inhibition, d.h. Fokussierung der Aufmerksamkeit auf relevante Reize und die Unterdrückung irrelevanter Informationen,
- (2) Ablauforganisation, d.h. die Anfertigung eines Ablaufprotokolls für komplexe Handlungen,
- (3) Planung, d.h. z. B. die Definition der Teilziele, deren Erreichen zu einem komplexen Ziel führen sollen,
- (4) Überwachung (*monitoring*), d.h. die fortlaufende Prüfung und Aktualisierung von Einzelleistungen, die zu einem Gesamtziel führen sollen und
- (5) Kodierung von Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis nach Zeit und Ort ihres Auftretens (vgl. Abb. 4).

Wenngleich aus einer Vielzahl von neuroanatomischen und funktionellen Studien die Bedeutsamkeit des dorsolateralen präfrontalen Cortex für die beschriebenen Teilleistungen recht eindeutig hervorgeht, muss betont werden, dass diese Cortexregion natürlich nicht alleine solch komplexe Aufgaben bewältigen kann. Durch seine zahlreichen Verbindungen mit anderen kortikalen und subkortikalen Hirnbereichen erhält der dorsolaterale präfrontale Cortex eine Fülle an Informationen, die es zusammensetzen und weiterzuverarbeiten gilt. Exekutive Funktionen sind beispielsweise eng mit Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen verbunden, an denen auch Teile des posterioren Parietallappens und der anteriore Gyrus cinguli beteiligt sind.

Der orbitofrontale Cortex scheint vor allem emotionale Aspekte – z. B. zu Entscheidungen – beizusteuern, was schon aufgrund seiner engen Verknüpfung mit limbischen und nicht-limbischen Strukturen, die ebenfalls mit emotionalen und aufmerksamkeitssteuernden Funktionen vertraut sind, naheliegend ist (vgl. Abb. 5). Entsprechend partizipiert der orbitofrontale Cortex auch an der Verarbeitung emotionaler Gedächtnisinhalte. Des weiteren vermutet man, dass der orbitofrontale Cortex eine entscheidende Rolle für (angepasstes) Sozialverhalten und diverse Persönlichkeitszüge (z. B. Altruismus vs. Soziopathie) spielt. Der anteriore Gyrus cinguli und das ventrale Striatum (Nucleus accumbens) vermitteln motivationale Aspekte von Entscheidungen und anderen kognitiven Funktionen, und dopaminerge Fasern aus dem ventralen und dorsalen Striatum scheinen mit Inhibitionsvorgängen assoziiert zu sein. Trotz der Fülle an unterschiedlichen Hirnregionen, die ebenfalls mit exekutiven Teilleistungen in Verbindung gebracht werden, scheint im

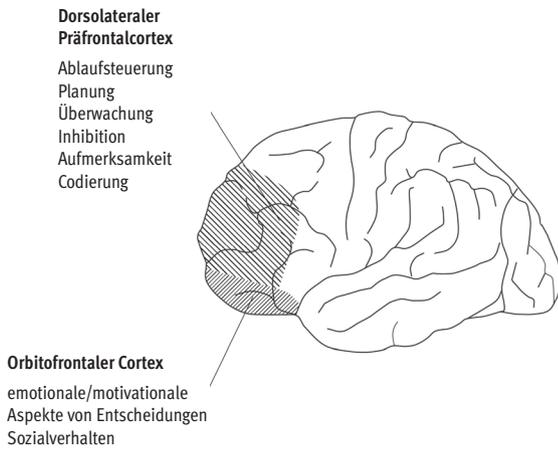


Abb. 4: Funktionen, die mit dem dorsolateralen präfrontalen Cortex und dem orbitofrontalen Cortex assoziiert werden (modifiziert nach Abb. 16.9 von Pritzel et al. [47])

Bereich des dorsolateralen präfrontalen Cortex ein Informationszusammenfluss aus den unterschiedlichen Hirnregionen stattzufinden, wodurch dieser präfrontalen Region eine wesentliche Bedeutung zukommt, wenn es um exekutive Leistungen geht.

Exekutive Teilleistungen bzw. Störungen exekutiver Funktionen wirken sich deutlich auch auf Gedächtnisleistungen aus. Beispielsweise ist es beim Einspeichern komplexer Stimuli (z.B. beim Einspeichern einer Bildergeschichte) notwendig, einzelne Informationen sinnvoll zu gruppieren, Gemeinsamkeiten zu erkennen und Assoziationen zu knüpfen. Dies bedarf eines strategischen Vorgehens, bei dem die Aufmerksamkeit auf relevante Reize fokussiert werden muss und irrelevante Reize zu unterdrücken sind. Zudem bedarf es einer Überwachung der Aufmerksamkeitszuwendung, d.h. es muss kontrolliert werden, ob alle wesentlichen Teile beachtet und sinnvolle Assoziationen gebildet wurden. An diesen Beispielen wird klar, dass Einspeicherungsleistungen mit exekutiven Teilfunktionen kovariieren. Ebenso ist auch der Abruf von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis von exekutiven und Aufmerksamkeitsfunktionen abhängig, indem beispielsweise die Aufmerksamkeit auf relevante Hinweisreize gerichtet werden muss oder geeignete Abrufhilfen selbst generiert werden. Wir werden auf diese Punkte zurückkommen, wenn wir darstellen, wie bei älteren Personen das Ausmaß spezifischer Gedächtnisdefizite vom Grad der Aufgabenanforderung, der Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeitsleistungen sowie von der Art externer Hinweisreize abhängt. Für emotionale Gedächtnisprozesse ist, wie bereits dargelegt, der orbitofrontale Cortex bedeutend. Durch seine engen Verknüpfungen mit Teilen des basalen Vorderhirns, die zum basolateral- limbischen Schaltkreis gezählt werden, erhält er Informationen über einzuspeichernde Inhalte mit affektiver Konnotation. Auch aufgrund seiner direkten Verbindungen zum olfaktorischen System (über Teile des sogenannten Riechhirns, z.B. entorhinaler und perirhinaler Cortex) bekommt der orbitofrontale Cortexbereich seine Relevanz für

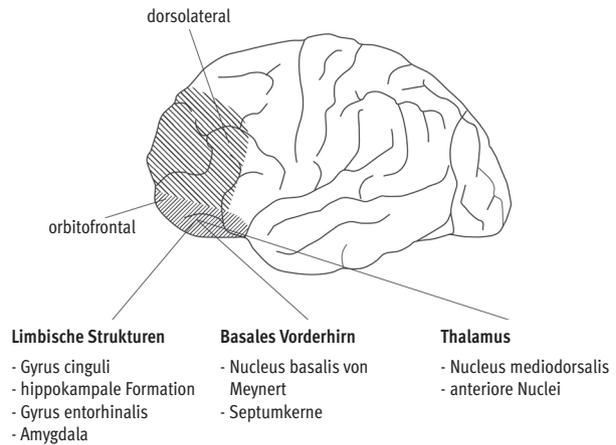


Abb. 5: Verbindungen zwischen orbitofrontalem Cortex und anderen Hirnstrukturen

emotionale Gedächtnisprozesse, da Geruchsempfindungen zumeist eine emotionale Konnotation haben und das olfaktorische System eng mit gedächtnisassoziierten Strukturen (insbesondere der hippocampalen Formation und der Amygdala) verbunden ist.

Gedächtnis im Alter

Altern geht mit vielfältigen kognitiven und nicht kognitiven Änderungen einher, von denen Gedächtnisminderungen häufig die ersten bemerkbaren Leistungseinbußen darstellen. Für ältere Menschen und deren Angehörige ist im Rahmen des Alterungsprozesses und damit einhergehender Gedächtnisdefizite vor allem die Frage wichtig, ob es sich um altersentsprechende Gedächtnisbeeinträchtigungen handelt oder um Vorboten oder erste Ausprägungen einer Demenz. Daraus folgt, dass die Altersforschung vor der Aufgabe steht zu bestimmen, welcher Grad an Gedächtniseinbußen im Alter ein normales Altern widerspiegelt (»benigne Altersvergesslichkeit«) und ab wann Gedächtnisbeeinträchtigungen eine beginnende Demenz signalisieren. Diese Aufgabe ist insofern nicht einfach, als erstens Gedächtnisstörungen häufig mit anderen kognitiven Einbußen einhergehen (etwa Aufmerksamkeits- und exekutiven Dysfunktionen) und zweitens sich demenzielle Erkrankungen oft über viele Jahre schleichend entwickeln. Das bedeutet, dass bei Studien, die Einbußen von kognitiven und mnestischen Funktionen im Alter feststellen, nie ganz ausgeschlossen werden kann, dass Personen mit einer beginnenden Demenz in die Untersuchungsgruppe mit einbezogen wurden. Dies erschwert die Interpretation gefundener Ergebnisse und macht eine gewisse Vorsicht bei der Deutung gefundener altersbedingter Einbußen notwendig.

Trotz der genannten Schwierigkeiten der Erforschung von Leistungseinbußen, die mit gesundem Altern einhergehen, gilt als gesichert, dass Gedächtnisleistungen allgemein gesehen mit zunehmendem Alter deutlich abnehmen (vgl. z.B. Berliner Altersstudie [43]). Betrachtet man einzelne Ge-

gedächtnisfunktionen, zeigen sich bei einigen Komponenten deutliche, bei anderen allerdings nur geringe oder gar keine Alterseffekte (Überblick in [40]). Sogenannte Speedfunktionen, bei denen unter Zeitdruck einzelne Aufgaben bewältigt werden müssen (z. B. das Lernen von Wortlisten innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls), weisen stärkere alterskorrelierte Einbußen auf als sogenannte Powerfunktionen, bei denen erworbene Kenntnisse von Bedeutung sind (z. B. das Abfragen von Allgemeinwissen). Einschränkungen in erstgenannten Gedächtnisfunktionen kovariieren jedoch mit einer Abnahme der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeitsleistungen und sind folglich nicht ausschließlich auf geminderte Gedächtnisfunktionen zurückzuführen.

Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis

Grundsätzlich ist das Kurzzeitgedächtnis sehr robust gegen Alterseffekte, wohingegen Arbeitsgedächtnisleistungen im Alter deutlich abnehmen. Defizite zeigen sich in verschiedenen Teilleistungen des Arbeitsgedächtnisses (entsprechend *Baddeley* [7]), wobei die Aufgabenkomplexität die Arbeits-

gedächtnisleistungen deutlich zu beeinflussen scheint. Je komplexer die Aufgabe – und damit korrespondierend je mehr kognitive Ressourcen erforderlich sind – desto eher ergeben sich altersbedingte Arbeitsgedächtnisdefizite. Bezüglich der Gründe für solche Einbußen werden unterschiedliche Hypothesen diskutiert: Einige Autoren nehmen eine Störung der zentralen Exekutiven an, andere vermuten eine generelle Reduktion der Geschwindigkeit, in der Informationen aktiviert werden können, als Ursache für Arbeitsgedächtniseinbußen und wieder andere ein Inhibitionsdefizit (Überblick in [40]). Arbeitsgedächtnisminderungen haben Einfluss auf eine Vielzahl anderer mnestischer Funktionen wie Einspeicherungs- und Abrufleistungen sowie andere kognitive Domänen, beispielsweise Sprachverständnis und Sprachproduktion, und sind damit für die neuropsychologische Altersforschung ein wichtiges Thema.

Episodisches Gedächtnis

Die Mehrzahl älterer Personen, die Gedächtnisprobleme berichten, meinen zumeist Schwierigkeiten beim Erinnern unlängst erlebter autobiographischer Episoden (z. B. wann

STRESS UND ALTERN

Bislang wurde beschrieben, welche allgemeinen strukturellen Änderungen sich im Rahmen des Alterungsprozesses einstellen. Unberücksichtigt blieb dabei die Frage, warum bei einigen Menschen stärkere und bei anderen weniger ausgeprägte Hirnreduktionen im Alter zu verzeichnen sind. Ebenso blieb unerwähnt, warum bei einigen Personen die Hirnalterung früher einsetzt und schneller verläuft als bei anderen Menschen, die bis ins hohe Alter nahezu keine oder nur geringe Hirnänderungen erfahren. Wengleich die Variabilität innerhalb des Alterns über verschiedene Individuen hinweg bislang nicht eindeutig geklärt ist, gibt es eine Reihe von Annahmen, die versuchen, interindividuelle Unterschiede zu erklären bzw. Prädiktoren eines günstigen Alterungsprozesses herauszustellen. Eine dieser Theorien ist die des stressbedingten vorzeitigen Alterns (vgl. [46]) (vgl. Abb. 6). Massiver oder chronischer Stress führt (hypothalamisch vermittelt) zu einer erhöhten Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH). ACTH wiederum bewirkt eine verstärkte Ausschüttung von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde, die Nervenzellen – insbesondere Pyramidenzellen der hippocampalen Formation – schädigen. Glukokortikoide reduzieren die dendritischen Verbindungen und die Anzahl der Dornen am Dendritenbaum von Neuronen, indem sie neuronale Stoffwechselvorgänge hemmen und eine verstärkte Produktion neurotoxischer Substanzen (z. B. Beta-Amyloidfragmente) bewirken. Folglich kann es zu einer Schrumpfung des Hippocampus kommen, da hier eine besonders hohe Dichte an Glukokortikoidrezeptoren zu verzeichnen ist. Aus Studien mit Patienten, die in Folge psychischer Traumata oder anhaltenden massiven Stresses amnestisch wurden (z. B. [41], Überblick in [29]), weiß man, dass Stress zu funktionellen Hirnänderungen und korrespondierenden Gedächtnisdefiziten führen kann. Demzufolge scheint es möglich, dass Dauer und Ausmaß des Stresserlebens über die Lebensspanne eine wichtige Moderatorvariable ist, wenn es um interindividuelle Unterschiede bezüglich altersbedingter Hirnänderungen geht. Daneben scheinen andere Faktoren vor einem Abbau des Gehirns im Alter schützend zu wirken. Hierzu zählen etwa gesunde Ernährung, ein höherer Bildungsstand sowie geistige und körperliche Aktivität (z. B. [8, 22]).

Bislang wurde beschrieben, welche allgemeinen strukturellen Änderungen sich im Rahmen des Alterungsprozesses einstellen. Unberücksichtigt blieb dabei die Frage, warum bei einigen Menschen stärkere und bei anderen weniger ausgeprägte Hirnreduktionen im Alter zu verzeichnen sind. Ebenso blieb unerwähnt, warum bei einigen Personen die Hirnalterung früher einsetzt und schneller verläuft als bei anderen Menschen, die bis ins hohe Alter nahezu keine oder nur geringe Hirnänderungen erfahren. Wengleich die Variabilität innerhalb des Alterns über verschiedene Individuen hinweg bislang nicht eindeutig geklärt ist, gibt es eine Reihe von Annahmen, die versuchen, interindividuelle Unterschiede zu erklären bzw. Prädiktoren eines günstigen Alterungsprozesses herauszustellen. Eine dieser Theorien ist die des stressbedingten vorzeitigen Alterns (vgl. [46]) (vgl. Abb. 6). Massiver oder chronischer Stress führt (hypothalamisch vermittelt) zu einer erhöhten Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH). ACTH wiederum bewirkt eine verstärkte Ausschüttung von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde, die Nervenzellen – insbesondere Pyramidenzellen der hippocampalen Formation – schädigen. Glukokortikoide reduzieren die dendritischen Verbindungen und die Anzahl der Dornen am Dendritenbaum von Neuronen, indem sie neuronale Stoffwechselvorgänge hemmen und eine verstärkte Produktion neurotoxischer Substanzen (z. B. Beta-Amyloidfragmente) bewirken. Folglich kann es zu einer Schrumpfung des Hippocampus kommen, da hier eine besonders hohe Dichte an Glukokortikoidrezeptoren zu verzeichnen ist. Aus Studien mit Patienten, die in Folge psychischer Traumata oder anhaltenden massiven Stresses amnestisch wurden (z. B. [41], Überblick in [29]), weiß man, dass Stress zu funktionellen Hirnänderungen und korrespondierenden Gedächtnisdefiziten führen kann. Demzufolge scheint es möglich, dass Dauer und Ausmaß des Stresserlebens über die Lebensspanne eine wichtige Moderatorvariable ist, wenn es um interindividuelle Unterschiede bezüglich altersbedingter Hirnänderungen geht. Daneben scheinen andere Faktoren vor einem Abbau des Gehirns im Alter schützend zu wirken. Hierzu zählen etwa gesunde Ernährung, ein höherer Bildungsstand sowie geistige und körperliche Aktivität (z. B. [8, 22]).

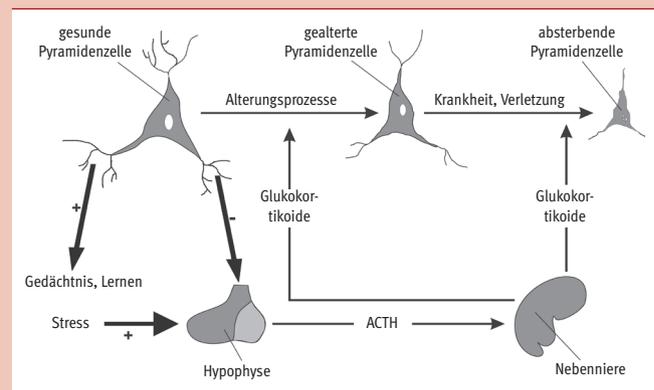


Abb. 6: Einfluss von Stress auf die Ausschüttung von Glukokortikoiden aus der Nebenniere und deren Effekt des vorzeitigen Alterns von Nervenzellen (in Anlehnung an Porter & Landfield [46])

war wer zum letzten Mal zu Besuch, was gab es am letzten Sonntag zu essen). Störungen des episodischen Gedächtnisses werden neuropsychologisch in der Regel mittels des freien Abrufs zuvor gelernter Wörter, Sätze, Geschichten oder Bilder untersucht. Bei entsprechenden Aufgaben sind deutliche Alterseffekte mit Leistungseinbußen älterer Personen zu verzeichnen (Überblick in [4]). Defizite dieser Art setzen bereits recht früh ein und nehmen langsam, aber kontinuierlich über die Lebensspanne zu.

Die Leistungen Älterer bei episodischen Gedächtnisaufgaben scheinen vom Ausmaß der Abrufhilfe (freier Abruf vs. Abruf mit Hinweisreiz vs. Rekognition) abhängig zu sein. Je weniger Abrufhinweise gegeben werden, umso deutlicher zeigen sich Altersunterschiede in den Erinnerungsleistungen. Abrufdefizite Älterer können sowohl als Folge einer geminderten Verfügbarkeit kognitiver Strategien zur Bildung selbst generierter Abrufhilfen interpretiert werden als auch als Konsequenz einer reduzierten oder weniger erfolgreichen Einspeicherung. Die Güte der (semantischen oder perzeptuellen) Organisation des einzuspeichernden Materials scheint einen Prädiktor des späteren Abrufs darzustellen. Je mehr sinnvolle Assoziationen zwischen zu lernenden Reizen und Informationen aus dem Langzeitgedächtnis geknüpft werden, desto wahrscheinlicher ist eine längerfristige Ablagerung und ein erfolgreicher Abruf. Wie bereits dargelegt, ist eine solche Organisation der Stimuli an Funktionen gebunden, die üblicherweise mit Teilen des Frontalhirns assoziiert werden, insbesondere an exekutive Teilleistungen. Alterseffekte für diverse exekutive Funktionen werden recht konsistent berichtet (z.B. [16]). Dabei sind die selbst initiierte Konzeptbildung, das sogenannte »set shifting« (Kategorienwechsel), und die Antwortüberwachung bei älteren Personen gemindert [35]. Ebenso zeigen sich Alterseffekte bezüglich der Interferenzanfälligkeit (z.B. [65]).

Der Einfluss exekutiver Funktionen auf Gedächtnisleistungen älterer Personen zeigt sich auch beim Quellengedächtnis, für das altersbedingte Einbußen von zahlreichen Studien berichtet werden (Überblick in [18]). Hier ist vor allem die Unterscheidungsmöglichkeit zwischen externen Quellen (vgl. *external source monitoring*) betroffen. Der Grad der Unterschiedlichkeit der externen Quellenreize spielt jedoch eine wichtige Rolle. Sind sich die Quellen, die erinnert werden sollen, recht ähnlich (z.B. zwei Enkelkinder aus der Familie haben etwas Bestimmtes mitgeteilt), weisen ältere Personen Defizite auf, nicht aber dann, wenn sich die zu erinnernden Quellen deutlich unterscheiden (z.B. ein Enkelkind oder eine Freundin hat etwas Bestimmtes gesagt). Beim sogenannten *reality monitoring* werden in der Regel auch keine Altersunterschiede gefunden, was vermutlich daran liegt, dass hierbei der Grad der Unterschiedlichkeit stärker ist als zwischen zwei externalen Quellen.

Innerhalb der neuropsychologischen Forschung zu falschen Erinnerungen werden, wie bereits beschrieben, häufig die sogenannten Deese-Listen verwendet. Untersuchungen von jungen und alten Probanden mit diesem Paradigma ergaben, dass ältere Personen weniger Wörter der vorgegebenen Liste wiedergeben, sich in der Produktion von semantisch ver-

knüpften Intrusionen jedoch nicht von jüngeren unterscheiden (z.B. [9]). Das bedeutet, dass Ältere im Verhältnis von richtigen zu falschen Nennungen mehr falsche Erinnerungen produzieren als jüngere Probanden. Man vermutet, dass ältere Personen ihre Aufmerksamkeit stärker auf generelle Eigenschaften oder Informationen eines Items richten als jüngere Probanden und dadurch anfälliger für die Produktion von semantischen Intrusionen sind. Mit anderen Worten, ältere Probanden scheinen beim Einspeichern von Informationen andere Strategien zu verwenden, die stärker auf allgemeine und inhaltliche Aspekte von Reizen abzielen als auf perzeptuelle Details. Möglicherweise ist aber auch eine höhere Interferenzanfälligkeit für semantische Gemeinsamkeiten von Reizen beim Abruf für die Produktion falscher Erinnerungen verantwortlich; eine Hypothese, die die Bedeutsamkeit von Frontalhirnfunktionen für Gedächtnisänderungen im Alter unterstreicht.

Eine Reihe von Arbeiten weisen darauf hin, dass prospektive Gedächtnisleistungen ebenso im Alter abnehmen wie die des retrospektiven Gedächtnisses (z.B. [36], Überblick in [66]). Auch hierbei scheinen allerdings spezifische Aufgabenanforderungen die Alterseffekte zu beeinflussen. Bietet man älteren Probanden externe Hilfen bei der Erinnerung zukünftiger Handlungen, minimieren sich die Altersunterschiede. Deutliche Einbußen im prospektiven Gedächtnis Älterer zeigen sich jedoch, wenn externe Abrufhilfen fehlen, die Probanden also auf internale Erinnerungshilfen zurückgreifen müssen [42]. Zudem sind Alterseffekte beim prospektiven Gedächtnis mit zeitlichem Bezug (z.B. an einem festgelegten Tag beim Arzt anzurufen) stärker als bei Aufgaben mit Ereignisbezug (z.B. der Enkelin zur Geburtstagsfeier das gekaufte Geschenk mitzunehmen) (vgl. [4]). Diese Ergebnisse lassen sich wiederum durch die Verfügbarkeit von externen Abrufhilfen erklären, da beim prospektiven Gedächtnis mit Ereignisbezug häufig mehr oder eindeutiger Abrufhilfen vorhanden sind als bei Aufgaben mit zeitlichem Bezug, bei denen die Abrufleistung stärker an selbst generierte Abrufhilfen gebunden ist.

Semantisches, perzeptuelles, prozedurales Gedächtnis und Priming

Die Organisation und Struktur des internen Lexikons (als eine Organisationsannahme des Wissenssystems) scheint über die Lebensspanne stabil zu sein und ist vermutlich auch im höheren Alter weitestgehend erhalten. Entsprechend bleibt auch der Wortschatz im Alter gleich bzw. steigt sogar an (vgl. Arbeiten zur kristallinen Intelligenz, z.B. [1]). Wenngleich das semantische Wissen auch im hohen Alter intakt bleibt, ist jedoch der Zugang zu den Informationen zumeist langsamer als bei jungen Menschen. Das bedeutet, dass Ältere bei Aufgaben, die unter Zeitdruck die Abfrage von Wissen erfordern, schlechter abschneiden können als Jüngere. Räumt man ihnen jedoch beliebig viel Zeit ein, können auch ältere Personen zumeist die gleichen Fragen beantworten (vgl. Abbau von Speedfunktionen). Das perzeptuelle Gedächtnis ist, ähnlich wie das semantische Gedächtnis, bis ins hohe Alter nahezu unbeeinträchtigt.

Jedoch ist die Komplexität der Reize und die Zeit, die zur Aufgabenbewältigung gegeben wird, ebenfalls entscheidend für die Leistungen im perzeptuellen Gedächtnis.

Zu altersbedingten Änderungen des prozeduralen Gedächtnisses existieren bislang noch recht wenige Befunde, die zudem widersprüchlich sind. Während z. B. für das Lernen motorischer und auch nicht-motorischer Fertigkeiten Altersunterschiede berichtet werden (beispielsweise beim Verfolgen rotierender Stimuli, beim Lesen umgedrehter Sätze oder bei der Identifikation unvollständiger Wörter), weisen andere Arbeiten auf keine altersassoziierten Einbußen des Erwerbs prozeduraler Gedächtnisinhalte hin (Übersicht in [40]). Möglicherweise gehen (leichte) altersbedingte prozedurale Leistungsminderungen mit einer defizitären perzeptuellen Organisation einher, sind also nicht primärer Natur sondern durch exekutive Minderleistungen bedingt. Auch können die teilweise divergenten Ergebnisse zu altersbedingten prozeduralen Gedächtnisleistungen durch unterschiedliche Anforderungen an den Einsatz von Strategien und an das Arbeitsgedächtnis bei den verwendeten Aufgaben erklärt werden. Bezüglich der Primingleistungen im Alter gehen die Befunde ebenfalls auseinander – frühe Arbeiten fanden selten altersassoziierte Einbußen, spätere dagegen mehrfach (vgl. die Metaanalyse von *La Voie et al.* [33]). Das Ausmaß altersassoziiierter Primingminderungen könnte dabei von den Abrufanforderungen bestimmt sein (z. B. [30]).

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass im Alter Gedächtnisdefizite vorliegen, die jedoch über die einzelnen Gedächtnissysteme und -prozesse variieren und zudem häufig mit anderen kognitiven Defiziten (insbesondere exekutiven Dysfunktionen) konfundiert sind. Der Schwerpunkt der Gedächtnisminderungen älterer Personen liegt im Bereich des episodischen Gedächtnisses; die übrigen Gedächtnissysteme sind zumeist weniger betroffen.

Gehirn im Alter

Im Alter stellt sich eine Vielzahl körperlicher Veränderungen ein, die sich deutlich auch auf Hirnebene manifestieren. Strukturelle und funktionelle Änderungen des Gehirns werden als Korrelat neuropsychologischer Einbußen gesehen. Häufig wird dabei angenommen, dass Änderungen auf Hirnebene kognitive Defizite nach sich ziehen. Weitestgehend unbeachtet bleibt die Tatsache, dass auch veränderte kognitive Funktionen, etwa Änderungen kognitiver Strategien im Alter oder eine Vernachlässigung einzelner Funktionen wie denen des Schreibens oder Lesens, funktionelle Änderungen auf Hirnebene und sogar strukturelle Hirnsubstanzminderungen mit verursachen können. Grundsätzlich ist von einer Wechselwirkung zwischen dem alternden Gehirn einerseits und sich ändernden kognitiven Anforderungen und Aufgaben andererseits auszugehen.

Strukturelle Hirnänderungen im Alter

Viele Erkenntnisse über strukturelle Hirnänderungen im Alter, besonders die aus frühen Arbeiten zum Alterungs-

prozess, stammen aus post mortem Untersuchungen, sowohl im Human- als auch im Tierbereich. Erst seit der Einführung neuroradiologischer Methoden, etwa der der Craniellen Computertomographie (CCT), kann das Gehirn älterer Menschen auch in vivo untersucht werden. In jüngerer Zeit gewinnen immer feiner auflösende Methoden wie die Magnetresonanztomographie (MRT) an Bedeutung, da man mit ihrer Hilfe auch kleinere strukturelle Unterschiede zwischen jungen und alten Probanden objektivieren kann. Die im folgenden dargestellten Befunde zu altersbedingten Hirnänderungen beziehen sich sowohl auf post mortem Untersuchungen als auch auf neuroradiologische Studien.

Der Alterungsprozess geht mit einer allgemeinen Volumenreduktion des Gehirns einher, die teilweise jedoch durch eine Wasserreduktion der Hirnzellen bedingt ist, nicht also einen unmittelbaren Verlust von Neuronen bedeutet. Die Verminderung des Gesamthirnvolumens wird auf ungefähr zwei Prozent pro Dekade geschätzt. Im CCT lassen sich Erweiterungen der Ventrikel und Sulci darstellen, was ebenfalls sowohl durch einen Verlust von Nervenzellen als auch durch eine Wasserreduktion verursacht sein kann. Allerdings werden auch direkte zelluläre Änderungen wie z. B. eine altersbedingte Abnahme dendritischer Verzweigungen und synaptischer Verbindungen berichtet, was eine Reduktion der Neuronendichte als Hauptursache der allgemeinen Volumenverringerng nahe legt. Solche Nervenzelländerungen sind jedoch variabel über verschiedene Hirnregionen; einige Bereiche, beispielsweise präfrontale und medial temporale Gebiete, sind stärker und früher betroffen als andere. Intrazellulär lassen sich auch bei gesunden Alten die mit der Alzheimer'schen Erkrankung in Verbindung stehenden neurofibrillären Tangles (NFT) finden, dies jedoch nicht in dem Ausmaß wie bei Alzheimerpatienten. NFTs sind Bündel von doppelhelixartigen Filamenten, die aufgrund einer abnormen Phosphorylierung von Tau-Proteinen, aus denen sie hauptsächlich bestehen, von den Mikrotubulischienen dissoziieren. Dadurch wird das Zytoskelett der betroffenen Nervenzellen destabilisiert. Die ebenfalls typischerweise bei Alzheimerpatienten auftretenden Amyloid-Plaques (AP), die sich im Extrazellulärraum anlagern, sind auch im gesunden alternden Gehirn auffindbar. APs bestehen aus einem Beta-Amyloid-Kern, der umgeben ist von Axonen und Dendriten abgestorbener Neurone sowie von Neurofibrillen, die beim Zelltod freigelassen werden.

Sowohl post mortem Studien als auch in vivo Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren belegen eine deutliche Volumenreduktion der hippocampalen Formation, die häufig mit den berichteten Gedächtniseinbußen Älterer in Verbindung gebracht wird. Die zytoarchitektonisch heterogene hippocampale Formation ist allerdings in verschiedenen Bereichen unterschiedlich betroffen: Neurone des Subiculum unterliegen stärkeren altersbedingten Einbußen als die CA1-Region, die aber gleichwohl Neuronendichteminderungen zeigt. Betrachtet man Änderungen der hippocampalen Formation im Alter, ist eine anterior-posterior Differenzierung festzustellen, wobei die anteriore (Kopf-)Region relativ zur posterioren weniger anfällig für altersbedingte Atrophien

ist. Eine Häufung intrazellulärer NFTs findet sich vor allem in der CA1-Region. Über paralimbische Strukturen (Gyri parahippocampalis und entorhinalis) ist bislang wenig bekannt. Einzelne post mortem Studien verweisen auf einen Neuronenverlust und ein gehäuftes Auftreten von Amyloid-Plaques im entorhinalen Cortex. Mittels bildgebender Verfahren konnten diese Befunde jedoch bislang nicht eindeutig bestätigt werden.

Der zerebrale Neocortex, besonders die Assoziationscortices, erfahren deutliche altersbedingte Volumenminderungen (siehe [49]). Dabei ist insbesondere der Frontallappen und hier wiederum vor allem der präfrontale Cortex betroffen (z. B. [26]). Die graue Substanz des präfrontalen Cortex unterliegt den deutlichsten Reduktionen [50]; jedoch gibt es ebenfalls Hinweise auf altersbedingte Schädigungen der weißen Substanz. Weniger stark als im Bereich des Frontalhirns sind Volumenverringerungen im lateralen (neokortikalen) Temporallappen zu verzeichnen (hier vor allem im inferioren Teil des Temporallappens). Ebenso werden für Teile der Basalganglien leichtere altersassoziierte Größenreduktionen berichtet.

Dienzephaläre Änderungen im Alter sind weniger bekannt und vermutlich auch geringer ausgeprägt. Als gedächtnisrelevante Hirnstrukturen des Dienzephalons unterliegen beispielsweise die Mammillarkörper Änderungen, die jedoch im Vergleich zu medial temporalen und präfrontalen Einbußen als sehr gering einzustufen sind (Überblick in [48]).

Zusammenfassend weist das alternde Gehirn zwar eine Reihe von strukturellen Änderungen auf, diese sind jedoch über verschiedene Hirnregionen hinweg unterschiedlich stark ausgeprägt. Die deutlichsten strukturellen Einbußen sind in Bereichen des präfrontalen Cortex zu verzeichnen sowie in Teilen des medialen Temporallappens.

Funktionelle Hirnänderungen im Alter

Neurochemische Änderungen

Auf neurochemischer Ebene zeigen sich im alternden Gehirn Verringerungen der Dichte postsynaptischer Rezeptoren; daneben kann auch die Transmittersynthese (gut beschrieben z. B. für das dopaminerge System [23]) reduziert sein. Allerdings unterliegen nicht alle Hirnbereiche gleichermaßen neurochemischen Änderungen, und ebenso sind nicht alle neurochemischen Systeme in gleichem Ausmaß betroffen. Der präfrontale Cortex beispielsweise erfährt eine stärkere dopaminerge Reduktion als parietale Regionen. Ein gestörtes Zusammenspiel von dopaminergem System und dorsolateralem präfrontalen Cortex mag ein wesentlicher Grund für kognitive und mnestiche Leistungsminderungen älterer Personen sein. Auch könnte der Befund, dass einige Ältere beim Einspeichern motorischer Informationen nicht von einem Nachahmen der Handlung profitieren (was bei den meisten jüngeren Personen zuverlässig der Falls ist), mit dopaminergen Dysfunktionen im Alter und damit einhergehenden Beeinträchtigungen des motorischen Systems zusammenhängen. Insgesamt erfährt das dopaminerge System Einbußen, die sich auf viele kognitive Funktionen negativ auswirken können, darunter besonders auf solche Funktio-

nen, die mit dem präfrontalen Cortex in Zusammenhang gebracht werden.

Das cholinerge System, das in der hippocampalen Formation eine hohe Rezeptordichte aufweist und als kritisch für Lern- und Gedächtnisfunktionen angesehen wird, ist bei älteren Personen ebenfalls reduziert [34]. Aus Befunden von z. B. Patienten mit Alzheimerdemenz weiß man, dass Störungen des cholinergen Systems mit Gedächtnisdefiziten einhergehen. Entsprechend können Funktionseinbußen des cholinergen Systems im Rahmen des normalen Alterns mit im Alter zunehmenden Gedächtnisminderungen in Verbindung gebracht werden.

Beim serotonergen System reduziert sich im Alter besonders die Dichte der 5HT₂-Rezeptoren [63]. Serotonerge Dysfunktionen werden vielfach im Zusammenhang mit Änderungen der Stimmung bzw. depressiven Symptomen gesehen. Eine Abnahme der Dichte serotonerger Rezeptoren könnte demnach ein Grund für die im Alter häufig beschriebene Zunahme depressiver Verstimmungen sein, die ihrerseits kognitive Funktionen negativ beeinflussen können (vgl. [58]).

Ergebnisse aus Studien mit funktionell bildgebenden Verfahren

Der regionale zerebrale Blutfluss nimmt im Alter in weiten Teilen des zerebralen Cortex ab. Dabei zeichnet sich eine Änderung der anterior-posterior Relation ab. Während bei Erwachsenen im mittleren Alter eine deutliche Hyperfrontalität objektivierbar ist (d. h. eine stärkere Durchblutung anteriorer im Vergleich zu posteriorer Gebieten), ist bei alten Personen eine Hypofrontalität zu erkennen. Die bislang existierenden Befunde zum Glukosemetabolismus im Alter sind noch inkonsistent. Dennoch kann hierbei ebenfalls von einer (leichten) Reduktion ausgegangen werden, die mit strukturellen Änderungen korrespondiert.

Neben solchen allgemeinen Befunden zu funktionellen Hirnänderungen im Alter sind für die neuropsychologische Altersforschung vor allem Studien interessant, die funktionelle Änderungen des Gehirns beim Ausführen bestimmter Aufgaben (z. B. bei Gedächtnistests) untersuchen. Entsprechende Arbeiten sind bislang zwar noch selten, sie lassen jedoch vermuten, dass sich sowohl bei verschiedenen Arbeitsgedächtnisaufgaben als auch beim Lernen und Abrufen episodischer Gedächtnisinhalte die Hirnaktivität zwischen jungen und alten Probanden unterscheidet. Ältere Personen scheinen beide Hemisphären weniger asymmetrisch zu aktivieren als junge. Eine solche eher bilaterale Aktivierung zeichnet sich besonders deutlich im Bereich des präfrontalen Cortex ab. Das bedeutet, dass ältere Menschen beim Lösen verschiedener Aufgaben (visuelle Verarbeitung, Arbeitsgedächtnis, exekutive Funktionen und Gedächtnis, insbesondere bei solchen Aufgaben, die einer größeren Anstrengung bedürfen; für einen ausführlichen Überblick siehe [40]) eher bilateral spezifische Hirnregionen aktivieren, junge Probanden dagegen aufgabentypische asymmetrische Verarbeitungsmuster zeigen. Die Ergebnisse aus verschiedenen Arbeiten fasste Cabeza [19] in dem sogenannten HAROLD-Modell zusammen (HAROLD = *hemispheric asymmetry reduction in old adults*).

Bislang ist jedoch noch nicht eindeutig belegt, ob die eher bilaterale Aktivität Älterer im Vergleich zu Jüngeren bei verschiedenen kognitiv-mnestischen Funktionen funktional ist – im Sinne eines Kompensationsmechanismus (*compensation hypothesis* [19]) – oder Einbußen einer aufgabenabhängigen Aktivierung spezifischer Hirnregionen widerspiegelt (*dedifferentiation hypothesis*; [19]).

Der Kompensationshypothese folgend geht eine bilaterale Hirnaktivierung älterer Personen bei kognitiv-mnestischen Aufgaben mit dem Versuch einher, die Minderleistungen einer Hemisphäre durch eine zusätzliche Aktivität der anderen Seite auszugleichen, was mit den häufig berichteten verzögerten Reaktionszeiten Älterer in Einklang zu bringen ist (z. B. [31, 45, 53]). Im Sinne der Dedifferenzierungshypothese wäre die Reduktion der asymmetrischen Verarbeitung auf Hirnebene eine Nebenerscheinung des Alterns, hätte also keine direkte Funktion für das Individuum. Belege hierfür geben Studien, die deutliche Zunahmen der Interkorrelationen kognitiver Funktionen mit steigendem Alter berichten (z. B. [11]).

Zusammenfassend sprechen die wenigen bislang durchgeführten Studien mit funktionell bildgebenden Verfahren eher für die Kompensationshypothese (z. B. [20]). Allerdings wird die Interpretation der Asymmetriereduktion im alten Gehirn durch die Annahmen einer früheren Alterung der rechten Hemisphäre (*right hemi-aging model*, RHA-Modell [2,17]) erschwert, insbesondere dann, wenn die kognitiven Aufgaben, die untersucht werden, bei jüngeren Personen eher rechtshemisphärisch lateralisiert sind. Findet man eine Reduktion der asymmetrischen Verarbeitung solcher Aufgaben bei älteren Probanden, kann dieses Ergebnis sowohl die Folge einer früheren Alterung der rechten Hemisphäre und einer damit einhergehenden reduzierten Aktivierung rechter Hirnregionen sein als auch das Resultat einer Tendenz zur bilateralen Verarbeitung. Werden hingegen Funktionen untersucht, die üblicherweise bei jungen Personen links lateralisiert sind, würden die Annahmen des RHA-Modells und des HAROLD-Modells unterschiedliche Ergebnisse vorhersagen: Im Sinne des RHA-Modells wäre eine verstärkte Asymmetrie zu erwarten, dem HAROLD-Modell zufolge sollte sich eine Reduktion der asymmetrischen Verarbeitung zeigen. Erste Studien mit entsprechenden Aufgaben (z. B. [44]) unterstützen eher die Annahmen des HAROLD-Modells. *Dolcos*, *Rice* und *Cabeza* [25] schlussfolgern jedoch, dass die Vermutungen beider Modelle miteinander vereinbar seien. Sie gehen davon aus, dass sich die Reduktion der asymmetrischen Verarbeitung bei älteren Personen besonders auf den präfrontalen Cortex bezieht, während für posteriore Hirngebiete die Annahmen des RHA-Modells zutreffen. Studien, die Alterseffekte auf die Symmetrie/Asymmetrie der Verarbeitung kognitiver Funktionen innerhalb und außerhalb des präfrontalen Cortex untersuchen, stehen jedoch noch aus.

Erklärungsansätze und Zusammenfassung

Es existiert eine Reihe von Ansätzen und Theorien zur Erklärung von altersbedingten neuropsychologischen Leistungseinbußen. Während früher eher eindimensionale Theorien des Alterns verfolgt wurden, beispielsweise die *theory of underarousal* [12] und die *theory of overarousal* [64], werden in jüngerer Zeit verstärkt interdisziplinäre und multidimensionale Theorien postuliert. Dabei haben sowohl kognitionspsychologische Annahmen als auch neurowissenschaftliche Theorien ihren Erklärungswert; einige Hypothesen erlauben zudem sowohl einen kognitions- als auch einen neuropsychologischen Zugang zur Erklärung kognitiver Defizite im Alter, etwa die *processing-speed hypothesis* [54].

Wie bereits beschrieben, unterliegen nicht alle neuropsychologischen Funktionen einem allgemeinen Abbau bei älteren Personen. Vielmehr lässt sich das neuropsychologische Profil alter Menschen in Defizite und erhaltene Funktionen einteilen (für einen aktuellen Überblick siehe [40]). Diverse Patientenstudien, insbesondere an Patienten mit fokalen Läsionen im Bereich des Frontalhirns, sowie aktuelle Studien mit funktionell bildgebenden Verfahren stellen den präfrontalen Cortex als neuronales Korrelat des strategischen deklarativen Gedächtnisses (bezüglich Informationsinhalt und Kontext) heraus (siehe z. B. [61]) und finden vielseitige Bestätigung in der Altersforschung. Dabei ist das Aktivationsmuster in präfrontalen Regionen im Alter insofern verändert, als dass eine stärkere Interaktion eines breiteren neuronalen Netzwerkes provoziert zu werden scheint, was insgesamt zu altersassoziierten Defiziten dieser Gedächtnis-aspekte und weiterer kognitiver Funktionen führt (vgl. z. B. [21, 27]). Vergleiche zwischen gesunden alten Personen und Patienten mit Amnesie zeigen für den Schaltkreis des medialen Temporallappens, dass Gedächtniseinbußen bei Amnestikern zumeist sowohl schwerer als auch spezifischer ausfallen. Im Gegensatz zur klassischen Amnesie ergeben sich im Alter nicht nur deklarative, sondern auch non-deklarative Gedächtniseinbußen, die häufig mit eingeschränkter strategischer Verarbeitung und Frontalhirndysfunktionen begründet werden (z. B. [67]).

Trotz einiger Belege für einen im Vergleich zur allgemeinen kortikalen Atrophie stärker hervortretenden hippocampalen Zellverlust im Alter und damit verbundenen Gedächtnisdefiziten (z. B. [51]), gehen *Woodruff-Pak* und *Papka* [68] von einer Überschätzung allgemeiner Gedächtniseinbußen bei normalem Altern aus. Möglicherweise wird, wie bereits beschrieben, in Altersstudien eine nicht unerhebliche Anzahl von Probanden (ca. 20 Prozent [55]) eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits eine noch unerkannte Neuropathologie (z. B. eine neurodegenerative Demenz) entwickeln. Dies hätte zur Folge, dass mögliche Schäden im Bereich des medialen Temporallappens im Rahmen des gesunden Alterungsprozesses geringer ausfallen als zum Teil angenommen und die Funktionsstörungen des präfrontalen Cortex für altersbedingte kognitiv-mnestische Defizite weiter an Bedeutung gewinnen (siehe auch [49]).

Zusammengefasst scheint, wenngleich nicht ganz unwidersprochen, ein stärkerer Abbau des präfrontalen Cortex charakteristisch für den normalen Alterungsprozess zu sein, während eine Atrophie des medialen Temporallappens eher pathologisches Altern anzeigen könnte. Die Hypothese des frontalen Alterns findet zudem Bestätigung in strukturellen und funktionellen Bildgebungsstudien, die altersbedingte Minderungen des Gedächtnisses und Leistungen des Arbeitsgedächtnisses und verschiedener exekutiver Funktionen nachweisen. Gedächtnisminderungen stellen zwar häufig die ersten und im Alltag auffälligsten altersassoziierten kognitiven Änderungen dar, sie sind jedoch nicht als selektive Einbußen zu betrachten. Vielmehr scheinen im Alter Störungen sogenannter Frontalhirnfunktionen zusammen mit Gedächtnisdefiziten aufzutreten bzw. diese sogar maßgeblich zu beeinflussen.

Literatur

- Ackerman PL: Domain-specific knowledge as the »dark matter« of adult intelligence: Gf/Gc, personality and interest correlates. *J Gerontol Psychol Sci* 2000; 55B: 69-84
- Albert MS, Moss MB: *Geriatric neuropsychology*. Guilford Press, New York 1988
- Atkinson RC, Shiffrin RM: Human memory: a proposed system and its control processes. In: Spence KW, Spence JT (eds): *The psychology of learning and motivation: advances in research and theory*. Academic Press, New York 1968, 89-195
- Bäckman L, Small BJ, Wahlin A: Aging and memory. In: Birren JE, Schaie KW (eds): *The psychology of aging*. Academic Press, San Diego 2001, 349-377
- Baddeley AD: *Working memory*. University Press, Oxford 1986
- Baddeley AD: Working memory. *Science* 1992; 255: 556-559
- Baddeley AD: The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 417-423
- Ball LJ, Birge SJ: Prevention of brain aging and dementia. *Clin Geriatr Med* 2002; 18: 485-503
- Balota DA, Cortese MJ, Duchek JM, Adams D, Roediger HLI, McDermott KB, Yerys BE: Veridical and false memories in healthy older adults and in dementia of the Alzheimer's type. *Cognit Neuropsychol* 1999; 16: 361-384
- Baltes MM, Lang FR, Wilms H-U: Selektive Optimierung mit Kompensation: Erfolgreiches Altern in der Alltagsgestaltung. In: Kruse A (ed): *Psychosoziale Gerontologie*. Band 1: Grundlagen. Hogrefe, Göttingen 1998, 188-202
- Baltes PB, Lindenberger U: Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: a new window to the study of cognitive aging? *Psychol Aging* 1997; 12: 12-21
- Birren JE: Behavioral theories of aging. In: Shock NW (ed): *Aging: some social and biological aspects*. American Association for the Advancement of Science, Washington D.C. 1960, 69-81
- Brand M, Markowitsch HJ: The principle of bottleneck structures. In: Kluwe RH, Lüer G, Rösler F (eds): *Principles of learning and memory*. Birkhäuser, Basel 2003, 171-184
- Brand M, Markowitsch HJ: Amnesia: Neuroanatomic and clinical issues. In: Feinberg T, Farah T (eds): *Behavioral neurology and neuropsychology*. McGraw-Hill, New York 2003, 431-443
- Brandimonte M, Einstein GO, McDaniel MA (eds): *Prospective memory: theory and applications*. Erlbaum, Hillsdale 1996
- Brennan M, Welsh MC, Fischer CB: Aging and executive function skills – an examination of a community-dwelling older adult population. *Percept Mot Skills* 1997; 84: 1187-1197
- Brown JW, Jaffe J: Hypothesis on cerebral dominance. *Neuropsychologia* 1975; 13: 107-110
- Burke DM, Mackay DG: Memory, language, and ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997; 352: 1845-1856
- Cabeza R: Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging* 2002; 17: 85-100
- Cabeza R, Anderson N, Kester Locantore J, McIntosh AR: Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage* 2002; 17: 1394-1402
- Cabeza R, McIntosh AR, Tulving E, Nyberg L, Grady CL: Age-related differences in effective neural connectivity during encoding and recall. *Neuroreport* 1997; 8: 3479-3483
- Churchill JD, Galvez R, Colcombe S, Swain RA, Kramer AF, Greenough WT: Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 941-955
- De Keyser J, De Backer JP, Vauquelin G, Ebinger G: The effect of aging on the D1 dopamine receptors in human frontal cortex. *Brain Res* 1990; 528: 308-310
- Deese J: On the prediction of occurrence of particular verbal intrusions in immediate recall. *J Exp Psychol* 1959; 58: 17-22
- Dolocs F, Rice HJ, Cabeza R: Hemispheric asymmetry and aging: right hemispheric decline or asymmetry reduction. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 26: 819-825
- Esiri M: Dementia and normal aging: Neuropathology. In: Huppert FA, Brayne C, O'Connor DW (eds): *Dementia and normal aging*. Cambridge University Press, Cambridge 1994, 385-436
- Fabiani M, Friedman D: Dissociations between memory for temporal order and recognition memory in aging. *Neuropsychologia* 1997; 35: 129-141
- Fletcher PC, Henson RNA: Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 2001; 124: 849-881
- Fujiwara E, Markowitsch HJ: Das mnestiche Blockadesyndrom – Hirnphysiologische Korrelate von Angst und Stress. In: Schiepek G (ed): *Neuropsychologie der Psychotherapie*. Schattauer, Stuttgart 2003, 186-212
- Gabrieli JDE, Vaidya CJ, Stone M, Francis WS, Thompson-Schill SL, Fleischman DA, Tinklenberg JR, Yesavage JA, Wilson RS: Convergent behavioral and neuropsychological evidence for a distinction between identification and production forms of repetition priming. *J Exp Psychol Gen* 1999; 128: 479-498
- Grady CL, McIntosh AR, Horwitz B, Maisog JM, Ungerleider LG, Menzies MJ, Pietrini P, Schapiro MB, Haxby JV: Age-related reductions in human recognition memory due to impaired encoding. *Science* 1995; 269: 218-221
- Johnson MK, Hashtroudi S, Lindsay DS: Source monitoring. *Psychol Bull* 1993; 114: 3-28
- La Voie D, Light LL: Adult age differences in repetition priming: a meta-analysis. *Psychol Aging* 1994; 9: 539-553
- Lee KS, Frey KA, Koeppe RA, Buck A, Mulholland GK, Kuhl DE: In vivo quantification of cerebral muscarinic receptors in normal human aging using positron emission tomography and (11C)tropanyl benzilate. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 303-310
- Levine B, Stuss DT, Milberg WP: Concept generation: validation of a test of executive functioning in a normal aging population. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995; 17: 740-758
- Mäntylä T: Remembering to remember: adult age differences in prospective memory. *J Gerontol Psychol Sci* 1994; 49: 276-282
- Markowitsch HJ: Which brain regions are critically involved in retrieval of old episodic memory? *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 21: 117-127
- Markowitsch HJ: *Gedächtnisstörungen*. Kohlhammer, Stuttgart 1999
- Markowitsch HJ: Memory and amnesia. In: Mesulam M-M (ed): *Principles of behavioral and cognitive neurology*. Oxford University Press, New York 2000, 257-293
- Markowitsch HJ, Brand M, Reinkemeier M: Neuropsychologische Aspekte des Alterns. In: Fillip S-H, Staudinger UM (eds): *Enzyklopädie der Psychologie, Themenbereich C, Serie V, Band 6: Entwicklungspsychologie des mittleren und höheren Erwachsenenalters*. Hogrefe, Göttingen 2004, im Druck
- Markowitsch HJ, Fink GR, Thöne A, Kessler J, Heiss WD: A PET study of persistent psychogenic amnesia covering the whole life span. *Cognit Neuropsychiat* 1997; 2: 135-158
- Maylor EA: Aging and forgetting in prospective and retrospective memory tasks. *Psychol Aging* 1993; 8: 420-428
- Meyer KU, Baltes PB: *Die Berliner Altersstudie*. Akademie Verlag, Berlin 1996
- Morcom AM, Good CD, Frackowiak RSJ, Rugg MD: Age effects on the neural correlates of successful memory encoding. *Brain* 2003; 126: 213-229
- Nielson AK, Langenecker AS, Garavan H: Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychol Aging* 2002; 17: 56-71
- Porter N, Landfield PW: Stress hormones and brain ageing: adding injury to insult. *Nat Neurosci* 1998; 1: 3-4

47. Pritzel M, Brand M, Markowitsch HJ: Gehirn und Verhalten. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2003
48. Raz N: Neuroanatomy of aging brain: Evidence from structural MRI. In: Bigler ED (ed): Neuroimaging II: clinical applications. Academic Press, New York 1996, 153-182
49. Raz N: Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In: Craik FIM, Salthouse TA (eds): The handbook of aging and cognition. Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, NJ 2000, 1-90
50. Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, McQuain JM, Briggs SD, Thornton AE, Loken WJ, Acker JD: Selective aging of human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex* 1997; 7: 268-282
51. Raz N, Gunning-Dixon FM, Head D, Dupuis JH, Acker JD: Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology* 1998; 12: 95-114
52. Röhrenbach C, Markowitsch HJ: Störungen im Bereich exekutiver und überwachender Funktionen – der Präfrontalbereich. In: Markowitsch HJ (ed): Enzyklopädie der Psychologie. Themenbereich C, Serie I, Band 2: Klinische Neuropsychologie. Hogrefe, Göttingen 1997, 329-493
53. Rypma B, Prabhakaran V, Desmond EJ, Gabrieli EDJ: Age differences in prefrontal cortical activity in working memory. *Psychol Aging* 2001; 16: 371-384
54. Salthouse TA: The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev* 1996; 103: 403-428
55. Sliwinski M, Lipton RB, Buschke H, Stewart W: The effects of preclinical dementia on estimates of normal cognitive functioning in aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1996; 51B: P217-P225
56. Smith EE, Jonides J: Storage and executive processes in the frontal lobe. *Science* 1999; 283: 1657-1661
57. Squire LR: Memory and brain. Oxford University Press, New York 1987
58. Strong R: Neurochemical changes in the aging human brain: Implications for behavioral impairment and neurodegenerative disease. *Geriatrics* 1998; 53 (Suppl. 1): S9-S12
59. Tulving E: Organization of memory: Quo vadis? In: Gazzaniga MS (ed): The cognitive neuroscience. MIT Press, Cambridge 1995, 839-847
60. Tulving E, Kapur S, Craik FIM, Moscovitch M, Houle S: Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc the Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2016-2020
61. Tulving E, Markowitsch HJ: Memory beyond hippocampus. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 209-216
62. Tulving E, Markowitsch HJ: Where is the uniqueness of human memory in the brain? in Vorbereitung
63. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Fowler JS, Schlyer D, MacGregor RR, Hitzemann RJ, Gur RC, Wolf AP: Evaluation of age-related changes in serotonin 5-HT₂ and dopamine D₂ receptor availability in healthy human subjects. *Life Sci* 1995; 56: PL249-PL253
64. Welford AT: Performance, biological mechanisms and age: A theoretical sketch. In: Welford AT, Birren JE (eds): Behavior, aging and the nervous system. Charles, C. Thomas, Springfield 1965, 3-20
65. West R, Baylis GC: Effects of increased response dominance and contextual disintegration on the Stroop interference effect in older adults. *Psychol Aging* 1998; 13: 206-217
66. West R, Jakubek K, Wymbs N: Age-related declines in prospective memory: behavioral and electrophysiological evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 827-833
67. Winocur G, Moscovitch M, Stuss DT: Explicit and implicit memory in the elderly: evidence for double dissociation involving medial temporal- and frontal-lobe functions. *Neuropsychology* 1996; 10: 57-65
68. Woodruff-Pak DS, Papka M: Theories of neuropsychology and aging. In: Bengtson VL, Schaie KW (eds): Handbook of theories of aging. Springer, New York 1999, 113-132

Korrespondenzadresse:

Dr. Matthias Brand, Prof. Dr. Hans J. Markowitsch
Universität Bielefeld
Physiologische Psychologie
Postfach 100131
33501 Bielefeld