

Dipl. Gesundheitswirtin Sandra Düzel

Zusammenfassung zur Dissertation "Gesundes Altern und Gedächtnis: Der Einfluss neuromodulatorischer und psychosozialer Faktoren"

## Zusammenfassung

In den nächsten Jahrzehnten wird der Populationsanteil der über 60 Jährigen durch den demografischen Wandel, im Vergleich zu jüngeren Gruppen, erheblich zunehmen und demzufolge wird auch die Zahl der altersassoziierten Gedächtnisstörungen und Demenzerkrankungen steigen. Aktuelle Schätzungen gehen allein in Deutschland von einem Anstieg von aktuell 1,1 Millionen Personen mit Demenzerkrankungen auf ca. 2,6 Millionen Erkrankte im Jahre 2050 aus. Der Erhalt der Gesundheit, Arbeitsfähigkeit und Selbstständigkeit älterer Erwachsener ist somit ein wichtiges sozialpolitisches und gesamtgesellschaftliches Ziel. Im Hinblick auf diese Entwicklung hat die Erforschung der neurobiologischen Grundlagen altersassoziiertes Gedächtnisstörungen sowie der gesundheitsrelevanten psychosozialen und lebensstilabhängigen Faktoren, die die kognitive Leistungsfähigkeit im Alter modifizieren, besondere Aktualität gewonnen.

Bei gesunden Alten zeigt sich ein normaler Alterungsprozess in der Abnahme von bestimmten Lern- und Gedächtnisleistungen („age-associated memory impairment“; AAMI). AAMI betrifft vor allem das episodische Gedächtnis, also die Fähigkeit situative Ereignisse zu erinnern. In der Tat sind Hirnareale, die für das episodische Gedächtnis von besonderer Bedeutung sind (die Hippokampusformation, der rhinale Kortex, sowie präfrontale Strukturen) besonders stark von Alterungsprozessen betroffen. Hinzu kommen altersbedingte Funktionsstörungen von Neurotransmittersystemen, die die Funktionen präfrontaler und mediotemporaler Regionen modulieren. Hierbei spielen die cholinerge und die dopaminerge Neuromodulation eine besondere Rolle.

Die vorliegende Dissertation untersucht, wie die altersbedingten strukturellen Veränderungen der Ursprungsareale dopaminerger sowie cholinergener Neuromodulation mit der kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter in Beziehung stehen und mit welchen Gesundheits- und Lebensstilaspekten sie interagieren. Dazu gehören u.a. Body-Maß-Index (BMI), Bildung, subjektive Gesundheit, Kohärenzsinn und Stressverarbeitung. In einer Querschnittstudie wurden diese Beziehungen an 86 gesunden älteren Erwachsenen zwischen 65 und 84 Jahren sowie an 24 jungen Erwachsenen zwischen 18 und 30 Jahren untersucht.

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen verbaler Lern- und Abrufleistung und der Integrität der Substantia nigra/Area tegmentalis ventralis (SN/VTA), dem Hauptursprung dopaminerger Projektionen im Zentralnervensystem. Dabei wurde die strukturelle Integrität der SN/VTA vom BMI beeinflusst: ältere Erwachsene mit einem hohen BMI weisen eine niedrigere SN/VTA Integrität auf als Personen mit einem niedrigen BMI. Die Integrität des basalen Vorderhirns, dem/einem Hauptursprung cholinergener Projektionen zu vielen gedächtnisrelevanten kortikalen Strukturen (wie z.B. dem rhinalen Kortex), korreliert dahingegen nicht nur mit verbaler Lern- und Abrufleistung sondern auch mit Arbeitsgedächtnis und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Darüber hinaus zeigt diese Analyse, dass Gesundheits- und Lebensstilfaktoren, wie Berufsprestige, Bildungsjahre, positive Stressverarbeitung und Kohärenzsinn einen schwachen Einfluss auf diese kognitiven Variablen haben.

In einer weiteren Studie wurde der Zusammenhang zwischen Kohärenzsinn und strukturellen Veränderungen grauer Substanz mit Hilfe der voxel-basierten Morphometrie untersucht. Der Kohärenzsinn erfasst u.a. die Fähigkeit zukunftsorientiert zu planen, Prädiktionen zu machen und aus Prädiktionsfehlern zu lernen. Teilaspekte des Kohärenzsinnens zeigen eine robuste Korrelation mit der grauen Substanzdichte des posterioren Cingulum. Dieser Zusammenhang ist insofern von Bedeutung, da das posteriore Cingulum bei der AAMI und dessen Fortschreiten zu einer Mild Cognitive Impairment (MCI) schon früh funktionell beeinträchtigt ist und eng mit episodischem Gedächtnis und zukunftsorientiertem Denken in Verbindung gebracht wird. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden innerhalb eines Modells (NOMAD) diskutiert, das die existierenden Verknüpfungen zwischen episodischem Gedächtnis, Dopamin, Lebensstil, BMI und zukunftsorientiertem Denken erfasst und dabei Bezug nimmt auf die Rolle, die Dopamin auch bei der Neuheitsverarbeitung und der Motivation explorativen Verhaltens spielt. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse können neue Screeningmethoden entwickelt werden, die die spezifischen Beziehungen zwischen psychosozialen Faktoren, wie Kohärenzsinn, und Hirnstrukturen, wie der SN/VTA und dem posterioren Cingulum, erfassen und so die Prädiktion von Gedächtnisstörungen im Alter verbessern können. Ein längerfristiges Ziel ist die Entwicklung von Präventionsstrategien durch die Modifikation von Lebensstil, gesundheitsrelevantem Verhalten und psychosozialen Faktoren.

## Abstract

Demographic forecasts predict a rapid growth of the aged population in western societies. With regard to this demographic development an important goal in cognitive neuroscience research is to identify modifiable factors that help maintain cognitive functioning in old age. Among these, lifestyle and health related factors have become important pillars of current research on effective mechanisms for warding off structural and functional decline in the aging brain.

Age-related decline in learning and memory, often termed as age-associated memory impairment (AAMI), is a well-documented finding in healthy old adults but the neurobiological underpinnings of this decline are still under debate. A consistent pattern of AAMI is a decrement in episodic memory apparent in impaired free recall and recollection. Evidence from lesion studies in humans and animals indicate that episodic memory is critically dependent on the integrity of the medial temporal lobes (MTL) and the prefrontal cortex. However, it has also been pointed out that AAMI is also a result of age-related dysfunction in the neuromodulation of the areas mentioned (dopaminergic and cholinergic neuromodulation).

The focus of this study is to investigate the influence that age-related structural changes within the regions of origin of dopaminergic and cholinergic neuromodulation exert on learning and memory in aging and how health and lifestyle related factors (eg. body-mass-index (BMI) years of education, subjective mental health, sense of coherence (SOC) and coping might influence this relationship.

A cross-sectional-study with 86 healthy older adults (age-range: 65-84 years) and 24 young adults (age-range: 18-30 years) was carried out to investigate these relationships.

We observed a robust positive correlation between the structural integrity of the SN/VTA (the main origin of dopaminergic projections) and verbal learning and memory performance among older adults. We found that BMI had an impact on the SN/VTA integrity: older people with high BMI showed a reduced SN/VTA integrity compared to older people with a lower BMI.

Basal forebrain integrity, main origin of cholinergic neurotransmission showed a significant relationship not only with learning and memory but also with working memory span. In contrast, lifestyle factors such as job prestige, years of education, positive coping, sense of coherence showed a weak impact on cognitive variables.

In a voxel-based morphometry study we investigated the relationship between the sense of coherence (SOC) and structural changes in gray matter. The SOC is a subjective assessment of the ability of future oriented planning and prediction and to learn from prediction-errors. Sub-categories of this measure showed a robust correlation with gray matter density of the posterior cingulum (PCC). This finding has implications for developing early markers of Mild Cognitive Impairment (MCI) because where the PCC is one of the regions affected in early stages. Also, the PCC is implicated in episodic and prospective memory performance.

The findings of this study will be discussed within a model which combines the taking into account the roles of dopamine in novelty-processing as well as in explorative behaviours. On the basis of these findings it is possible to design new screening methods, which capture specific relationships between psychosocial factors and brain structures, like SN/VTA and PCC to better predict MCI.

A long-term goal is to develop new lifestyle and health based strategies for prevention.