

Aus dem  
Leibniz-Institut für Neurobiologie

**Auswirkungen von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen auf die  
Struktur und Funktion des Hippocampus im Alter**

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

Vorgelegt von: Matthias Raschick

aus: Bielefeld

Magdeburg 2023

## Bibliographische Beschreibung

Raschick, Matthias

Auswirkungen von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen auf die Struktur und Funktion des Hippocampus im Alter. 2023. 123 Bl., 11. Abb., 15 Tab.

## Kurzreferat

Mit zunehmendem Alter wächst die Besorgnis vieler Menschen, ihr Gedächtnis könne mit der Zeit nachlassen. Tatsächlich sinkt generell die Leistungsfähigkeit des episodischen Gedächtnisses mit dem Alter, auch wenn sonst keine Erkrankungen vorliegen, die diesen Prozess erklären könnten.

Das Immunsystem gerät dabei immer mehr in den Fokus als Ursache für kognitive Defizite im Alter. Die vorliegende Arbeit untersucht welchen Einfluss das alternde Immunsystem auf die Lern- und Gedächtnisleistung und deren anatomische und funktionellen Korrelate hat. Dabei wurden von insgesamt 188 Proband\*innen die Plasmakonzentrationen vom C-reaktiven Protein (CRP) und den Zytokinen Interleukin 6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), und Transforming Growth Factor- $\beta_1$  (TGF  $\beta_1$ ) gemessen und deren Einfluss auf die Lern und Gedächtnisleistung untersucht sowie auf das Volumen des Hippocampus und auf die funktionelle Aktivität des Gehirns während des Enkodierungsprozesses.

Es wurde beobachtet, dass bei älteren Proband\*innen eine höhere TGF- $\beta_1$  Konzentration mit einem größeren Volumen in der CA4 Region und im Gyrus dentatus beider Hemisphären korreliert. Gleichzeitig ist ein größeres Volumen in diesen Regionen mit einer besseren Lern- und Gedächtnisleistung im Untertest „Logisches Gedächtnis“ der Wechsler Memory Scale assoziiert. Eine Mediatoranalyse konnte den Effekt von TGF- $\beta_1$  auf die Gedächtnisleistung mit der rechten CA4 Region des Hippocampus als Mediator tendenziell bestätigen. Weiterhin wird dargestellt, dass IL-6 und TNF- $\alpha$  im Hippocampus und CRP im dorsolateralen präfrontalen Cortex zu veränderten Aktivierungen während des Enkodierens führen aber dass diese Aktivierungsänderungen nicht mit der Lern- und Gedächtnisleistung der Proband\*innen assoziiert sind.

### Schlüsselwörter

Zytokine, Lernen, Gedächtnis, Enkodierung, Alter, Inflammaging, funktionelle Magnetresonanztomographie, Interleukin 6, Tumornekrosefaktor  $\alpha$ , Transforming growth factor  $\beta_1$ , C-reaktives Protein, CA4, Gyrus dentatus

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Tabellenverzeichnis .....	VIII
Abkürzungsverzeichnis .....	X
1 Einführung.....	1
1.1 Lernen und Gedächtnis .....	1
1.1.1 Episodisches Gedächtnis.....	1
1.1.2 Gedächtnisbildung .....	2
1.1.3 Altersabhängige Veränderungen des episodischen Gedächtnisses .....	4
1.1.4 Zelluläre Mechanismen von Lernen und Gedächtnis .....	6
1.2 Das alternde Immunsystem.....	7
1.2.1 „Inflammaging“ .....	7
1.2.2 Zelluläre Seneszenz und Immunoseneszenz.....	9
1.2.3 Rolle von Zytokinen in zellulärer Seneszenz.....	10
1.3 Auswirkungen des Immunsystems auf Lernen und Gedächtnis .....	12
1.3.1 Interaktionen zwischen dem Immun- und Nervensystem.....	12
1.3.2 Zytokine und die Blut-Hirn-Schranke .....	12
1.3.3 Auswirkungen von IL-6 auf Lernen und Gedächtnis .....	13
1.3.4 Auswirkungen von TNF- $\alpha$ auf Lernen und Gedächtnis .....	15
1.3.5 Auswirkungen vom C-reaktiven Protein auf Lernen und Gedächtnis ....	17
1.3.6 Auswirkungen von TGF- $\beta_1$ auf Lernen und Gedächtnis.....	18
1.4 Fragestellungen und Hypothesen.....	20
2 Material und Methoden .....	23
2.1 Kohorte.....	23
2.1.1 Rekrutierung .....	23
2.1.2 Studienkohorte.....	23

2.1.3	Allgemeiner Ablauf der Testung.....	25
2.1.4	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) .....	26
2.1.5	Wechsler Memory Scale: Logisches Gedächtnis (WMS).....	26
2.1.6	Statistische Auswertung der Verhaltensdaten.....	27
2.2	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) .....	28
2.2.1	Probengewinnung, -verarbeitung und Lagerung.....	28
2.2.2	Probenmessung.....	28
2.3	Volumenmessung des Hippocampus .....	29
2.3.1	Statistische Auswertung der strukturellen Daten.....	29
2.4	Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT).....	30
2.4.1	Experimentelles Design .....	30
2.4.2	Erfassung der fMRT-Daten .....	32
2.4.3	Präprozessierung der fMRT-Daten .....	33
2.4.4	First Level Analyse: Allgemeines Lineares Modell .....	34
2.4.5	Second Level Analyse: Multiple lineare Regression .....	34
3	Ergebnisse .....	36
3.1	Direkte Auswirkungen der Zytokine auf die Lern- und Gedächtnisleistung..	36
3.1.1	Ergebnisse im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest.....	36
3.1.2	Ergebnisse im Untertest „Logisches Gedächtnis“ der Wechsler Memory Scale	38
3.2	Indirekte Auswirkungen der Zytokine auf die Lern- und Gedächtnisleistung	39
3.2.1	Auswirkungen der Zytokine auf das Hippocampusvolumen.....	39
3.2.2	Zusammenhang der Hippocampusvolumina mit der Lern- und Gedächtnisleistung.....	42
3.2.3	Rechte CA4-Region als Mediator zwischen TGF- $\beta_1$ und der Lern- und Gedächtnisleistung im WMS.....	45
3.2.4	Auswirkungen der Zytokine auf die funktionelle Aktivierung während des erfolgreichen Enkodierens .....	46

4	Diskussion.....	50
4.1	Limitationen der Studie.....	53
4.2	Klinische Anwendung.....	58
5	Zusammenfassung.....	61
6	Literaturverzeichnis.....	63
	Danksagung.....	91
	Anhang.....	92
	Lebenslauf.....	110
	Ehrenerklärung.....	111

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: TGF- $\beta$  Signalwege und Auswirkungen auf zelluläre Seneszenz (Quelle: Tominaga und Suzuki 2019)..... 11
- Abbildung 2: Darstellung des Aufgabenverlaufs. Die Bilder wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert, jeweils gefolgt von einem in der Länge variablen Interstimulusintervall. Modifiziert von Soch et al. 2021a..... 31
- Abbildung 3 Mediationsanalyse (>50 Jährige, n = 86): Indirekter Effekt von TGF- $\beta$ 1 über die rechte CA4 Region auf die Anzahl der erinnerten Items in beiden Geschichten (A+B) des Lerndurchgangs im WMS ..... 45
- Abbildung 4 Mediationsanalyse (>50 Jährige, n = 86): Indirekter Effekt von TGF- $\beta$ 1 über die rechte CA4 Region auf die Anzahl der erinnerten Items in beiden Geschichten (A+B) des 24 Stunden Abrufs im WMS..... 46
- Abbildung 5 Lokalisierung IL-6 abhängiger Aktivierungen: whole-brain (grün) und im Hippocampus ROI (rot), b) Zusammenhang zwischen der Peak-Voxel Aktivierung im Hippocampuscluster und der IL-6 Konzentration..... 47
- Abbildung 6 a) Lokalisierung TNF- $\alpha$  abhängiger Aktivierungen: whole-brain (grün) und im Hippocampus ROI (rot), b) Zusammenhang zwischen der Peak-Voxel Aktivierung im Hippocampuscluster und der TNF- $\alpha$  Konzentration ..... 47
- Abbildung 7 a) Lokalisierung CRP abhängiger Aktivierungen: whole-brain (grün) und im rechten dIPFC ROI (rot), b) Zusammenhang zwischen der Peak-Voxel Aktivierung im dIPFC Cluster und der CRP Konzentration ..... 48
- Abbildung 8 a) Lokalisierung CRP abhängiger Aktivierungen: whole-brain (grün) und im linken dIPFC ROI (rot), b) Zusammenhang zwischen der Peak-Voxel Aktivierung im dIPFC Cluster und der CRP Konzentration ..... 48
- Abbildung 9 a) Lokalisierung CRP abhängiger Aktivierungen: whole-brain (grün) und im rechten Hippocampus ROI (rot), b) Zusammenhang zwischen der Peak-Voxel Aktivierung im Hippocampuscluster und der CRP Konzentration .. 49
- Abbildung 10 Darstellung eines Hippocampus-Querschnittes. SP = suprapyramidal, IIP = intra- und infrapyramidal, OR = Stratum oriens, RD = Stratum radiatum, LM = Stratum lacunosum-moleculare, FI = fimbria hippocampi, FD = Fascia dentata, OL = Outer molecular layer of Fascia dentata, ML

middle molecular layer of Fascia dentata, SG = Subgranular layer, GC = granular cells, (Quelle: Crusio und Schwegler (2005)) ..... 53

Abbildung 11 Altersgruppen- und geschlechtsspezifische Diagnoseprävalenz (Diagnosecodierung in mindestens zwei Quartalen eines Jahres) der Hypertonie (Angaben in Prozent) und Prävalenz-Ratio als Quotient aus der Prävalenz bei Männern und Frauen im Jahr 2018, Linke Y-Achse: Diagnoseprävalenz, Rechte Y-Achse: Prävalenz-Ratio. Die Skalierungen sind nicht vergleichbar. .... 54

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Angaben zur finalen Kohorte: Geschlechts- und Altersverteilung (Mittelwert + Standardabweichung) sowie mittlere Konzentrationen der gemessenen Zytokine und CRP mit Standardabweichungen *Signifikanter Unterschied der $\geq 50$ Jährigen gegenüber den 18-35 Jährigen im Mann-Whitney-U-Test $p < 0,001$ .....	25
Tabelle 2: Multiple lineare Regression, ganze Kohorte, $n = 176$ , abhängige Variable: Summe der erinnerten Items aus den Lerndurchgängen 1-5 im VLMT ...	36
Tabelle 3: Multiple lineare Regression mit Alter und Geschlecht als zusätzliche unabhängige Variablen, ganze Kohorte, $n = 176$ , abhängige Variable: Summe der erinnerten Items aus den Lerndurchgängen 1-5 im VLMT. Alter und Geschlecht überlagern deutlich den Effekt der Zytokine.....	37
Tabelle 4: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, $n = 107$ , abhängige Variable: Summe der erinnerten Items aus den Lerndurchgängen 1-5 im VLMT .....	37
Tabelle 5: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, $n = 107$ , abhängige Variable: Anzahl der erinnerten Items im 24 Stunden Abruf .....	38
Tabelle 6: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, $n = 105$ , abhängige Variable: Summe der erinnerten Items beider Geschichten im Lerndurchgang des WMS .....	38
Tabelle 7: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, $n = 105$ , abhängige Variable: Summe der erinnerten Items beider Geschichten im 24 Stunden Abruf des WMS.....	39
Tabelle 8: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, $n = 90$ , abhängige Variable: Volumen des rechten Gyrus dentatus.....	40
Tabelle 9: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, $n = 90$ , abhängige Variable: Volumen der rechten CA4 Region .....	40
Tabelle 10: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, $n = 90$ , abhängige Variable: Volumen des gesamten rechten Hippocampus .....	41

Tabelle 11: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, n = 90, abhängige Variable: Volumen des linken Gyrus dentatus .....	41
Tabelle 12: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, n = 90, abhängige Variable: Volumen der linken CA4 Region .....	41
Tabelle 13: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, n = 90, abhängige Variable: Volumen des gesamten linken Hippocampus .....	42
Tabelle 14: Shepherd's Pi Korrelationen der X: TGF- $\beta$ 1 Plasma Konzentrationen mit Y: den Volumina der verschiedenen Hippocampus Regionen in mm <sup>3</sup> . Kohorte: $\geq$ 50 Jährige, n = 90 .....	42
Tabelle 15: Shepherd's Pi Korrelationen der Volumina der verschiedenen Hippocampus Regionen in mm <sup>3</sup> mit der Leistung in den Lern- und Gedächtnistest. Kohorte: $\geq$ 50 Jährige .....	44

# Abkürzungsverzeichnis

AAL.....	Automated Anatomic Labeling
AMPA.....	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid Rezeptoren
BHS .....	Blut-Hirn-Schranke
CA 1-4 .....	Cornu Ammonis 1-4
CD .....	Cluster of Differentiation
CRP .....	C-reaktives Protein
CVLT .....	California Verbal Learning Test
DAMP .....	Danger Associated Molecular Patterns
dIPFC.....	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DM-Effekt.....	Difference due to later Memory Effekt
DMN .....	Default Mode Network
DNA.....	Desoxyribonukleinsäure
ELISA .....	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EPI.....	Echo Planar Imaging
fMRT.....	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE.....	(small volume) Family Wise Error
GABA.....	Gamma-Amino-Buttersäure
HPA .....	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
IL .....	Interleukin
LTD.....	Langzeitdepression
LTP .....	Langzeitpotenzierung
MCI .....	Mild Cognitive Impairment
MMSE.....	Mini Mental State Examination
MPRAGE .....	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
mRNA .....	messenger-Ribonukleinsäure
NF- $\kappa$ B .....	Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of Activated B-cells
NLR .....	Nod-Like Receptor
NMDAR .....	N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor
NSC .....	Neural Stem Cell
pgACC.....	pregenualer anteriorer cingulärer Kortex
PRR.....	Pattern Recognition Receptor
RAGE .....	Receptors of Advanced Glycation Endproducts

ROI .....	Region-of-interest
ROS.....	Reactive Oxygen Species
SASP .....	Senescence Associated Secretory Phenotype
SGZ .....	Subgranuläre Zone
TE .....	Echozeit
TGF- $\beta$ .....	Transforming Growth Factor $\beta$
TNF- $\alpha$ .....	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TR.....	Repetitionszeit
VLMT .....	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WMS.....	Wechsler Memory Scale
ZNS .....	zentrales Nervensystem

# 1 Einführung

Mit zunehmendem Alter wächst bei vielen Menschen die Besorgnis, dass das nachlassende Gedächtnis, welches sie im Alter bemerken ein Zeichen einer beginnenden Demenz sein könnte. Diese Sorge ist jedoch häufig unbegründet, denn auch bei gesunden Menschen lässt insbesondere das episodische Gedächtnis mit dem Alter nach. Wenn aber keine pathologischen Vorgänge das Gedächtnis beeinflussen, weshalb lässt das Gedächtnis im Alter dann trotzdem nach? Um dieser Frage nachzugehen ist es zunächst wichtig, sich den Aufbau und die Funktion des episodischen Gedächtnisses vor Augen zu führen, um dann zu überprüfen, was sich daran mit dem Alterungsprozess ändert.

## 1.1 Lernen und Gedächtnis

Das menschliche Langzeitgedächtnis unterteilt sich inhaltlich in das deklarative und das nicht-deklarative Gedächtnis. Das nicht-deklarative Gedächtnis ist ein Überbegriff für viele verschiedene Formen von unbewussten Gedächtnisprozessen. Darunter fallen sowohl das motorische Gedächtnis und erlernte Reflexe als auch klassische Konditionierung und das Wahrnehmungslernen. Das deklarative Gedächtnis hingegen ist für bewusste Lern- und Gedächtnisprozesse zuständig und wird in semantisches und episodisches Gedächtnis gegliedert. Dabei ist das semantische Gedächtnis hauptsächlich für das Fakten-Lernen zuständig, während das episodische Gedächtnis es ermöglicht erlebte Ereignisse in ihrem räumlichen und zeitlichen Kontext abzuspeichern und wiederzuerleben (Squire 2004).

### 1.1.1 Episodisches Gedächtnis

Man geht davon aus, dass sich das episodische Gedächtnis aus dem semantischen Gedächtnis heraus entwickelt habe, da es neben dem einfachen Faktenwissen, welches das semantische Gedächtnis auszeichnet, sich zusätzlich auch mit dem Ort, dem Zeitpunkt, den Emotionen und anderen Umständen beschäftigt, die bei der Erlangung des Wissens eine Rolle gespielt haben (Tulving 2002). Außerdem setzt das episodische Gedächtnis ein autozoetisches Bewusstsein voraus und erzielt damit eine komplexere Gedächtnisleistung als das semantische Gedächtnis allein (Tulving 2002). Es gibt aber einige Hinweise darauf, dass diese beiden Gedächtnissysteme sich gegenseitig in der Enkodierung und beim Abruf von Informationen beeinflussen (Greenberg und Verfaellie 2010). Daneben gibt es noch weitere Theorien zur Funktion des episodischen und semantischen Gedächtnisses, zum Beispiel von Squire und Zola (1996),

die davon ausgehen, dass beide Systeme parallel zueinander stehen und unabhängig voneinander Gedächtnisinhalte speichern.

Wenn vom episodischen Gedächtnis gesprochen wird, sind meist sowohl das autobiographische als auch das experimentelle episodische Gedächtnis gemeint. Sie unterscheiden sich zum einen in ihrem Inhalt. So deckt das autobiographische Gedächtnis eine wesentlich größere Zeitspanne ab. Die gespeicherten Informationen beinhalten Erlebnisse, die das Individuum selbst involvieren und beim Abruf erfordert es weniger Aufmerksamkeit (Gilboa 2004). Beim experimentellen episodischen Gedächtnis hingegen werden Informationen über gelernte Items mit mehr Konzentration und Aufmerksamkeit und bereits nach Minuten oder Stunden abgerufen. Zum anderen unterscheiden sich diese beiden Formen des Gedächtnisses auch in ihrer Aktivierung beim Abruf der gespeicherten Inhalte insofern, dass das experimentell episodische Gedächtnis mehr Aktivierungsspitzen (Peaks) im rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex zeigt als das Autobiographische (Gilboa 2004).

### **1.1.2 Gedächtnisbildung**

Die Informationsverarbeitung für das semantische und episodische Gedächtnis sieht in der Regel fünf Stufen vor (Piefke und Markowitsch 2008):

1. Registrierung
2. Enkodierung
3. Konsolidierung
4. Speicherung
5. Abruf

In dieser Arbeit soll hauptsächlich die Enkodierung von Informationen in das episodische Gedächtnis genauer beschrieben und untersucht werden. Der Prozess der Enkodierung kann sowohl absichtlich als auch inzidentell erfolgen. Das bedeutet, dass einer Person nicht aktiv bewusst sein muss, dass sie gerade etwas lernt. Dabei beeinflusst das Level of Processing, also wie sehr sich der/die Proband\*in mit dem Stimulus beschäftigt, wie gut dieser enkodiert, gespeichert und wie gut sich später daran erinnert wird. So wird zum Beispiel ein Wort, das einer bestimmten Kategorie zugeordnet werden soll besser behalten, als eins, das nur gelesen wird und nicht mit einer Aufgabe verbunden ist ( Craik und Lockhart 1972).

Für die Enkodierung von Informationen in das episodische Gedächtnis ist der Hippocampus von zentraler Bedeutung. Einige Fallberichte wiesen schon früh auf diesen Zusammenhang hin. Zu Berühmtheit hat es der Fall des Patienten H.M. gebracht. Er unterzog sich einer bilateralen Hippocampektomie und erlitt danach eine anterograde und teilweise retrograde Amnesie, bei erhaltener Intelligenz und Persönlichkeit (SCOVILLE und MILNER 1957). In dem Zusammenhang werden oft auch die drei Patienten von Vargha-Khadem et al. (1997) zitiert, die mit frühkindlich erworbenen Hippocampus-Läsionen ebenfalls Schwierigkeiten aufwiesen, sich an neue Ereignisse zu erinnern aber keine Auffälligkeiten bezüglich des semantischen Gedächtnisses zeigten.

Seitdem wurden viele Studien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) durchgeführt, die sich ein Paradigma zu Nutze gemacht haben, bei dem verschiedene Stimuli zum Enkodieren präsentiert und später erneut abgefragt werden. Dabei zeigen sich Event-bezogene Aktivierungen, die stärker sind, je nachdem ob sich die Proband\*innen später an das Ereignis erinnern haben oder nicht. Dies wird als *subsequent memory effect* oder *difference due to later memory effect* (DM-Effekt) bezeichnet (Paller et al. 1987). Dieser Effekt kann darüber Aufschluss geben, welche Aktivierungsmuster für ein erfolgreiches Enkodieren der präsentierten Stimuli sprechen. Dadurch haben sich inzwischen einige Regionen herausgestellt, deren Aktivierung über mehrere Studien hinweg zuverlässig ein erfolgreiches Enkodieren voraussagen. Zu diesen Regionen zählen der Präfrontale Kortex, der Gyrus fusiformis und der Hippocampus mit Parahippocampus, der auch stärker aktiv ist, wenn das zu enkodierende Material aus Bildern besteht, im Vergleich zu Wörtern (Kim 2011). Diese Vielzahl der aktivierten Hirnregionen unterstreicht die Annahme, dass für das Enkodieren nicht der Hippocampus allein, sondern eher ein Netzwerk mehrerer Regionen zuständig ist, in dem der Hippocampus aber immer noch zentraler Bestandteil ist (Nyberg et al. 2000; Nyberg 2017). Darauf aufbauend häufen sich inzwischen auch die Hinweise, dass erfolgreiches Enkodieren nicht nur mit der Aktivierung bestimmter Netzwerke assoziiert ist, sondern auch mit Deaktivierungen. Diese Deaktivierungen betreffen hauptsächlich den medialen und lateralen parietalen Kortex, und zwar Bereiche, die mit dem sogenannten *Default Mode Network* (DMN) assoziiert sind, einem Netzwerk, welches hauptsächlich in Ruhe aktiv ist und für die interne Prozessierung von Erinnerungen verantwortlich gemacht wird, sowie für Tagträume oder das Planen der Zukunft (Miller

et al. 2008; Düzel et al. 2011; Maillet und Rajah 2014; Buckner et al. 2008; Soch et al. 2021a).

Nach der Enkodierung folgt die Konsolidierung der erworbenen Gedächtnisinhalte, welche sowohl auf zellulärer als auch auf systemischer Ebene stattfindet. Auf zellulärer Ebene führt die wiederholte Aktivierung von Neuronen durch zelluläre Mechanismen, die im Weiteren noch besprochen werden (siehe Abschnitt 1.1.4), zur Ausbildung und Festigung von Synapsen, während auf systemischer Ebene über längere Zeit eine Umstrukturierung von Gedächtnisinhalten und damit auch eine längerfristige Speicherung erzielt wird (Dudai et al. 2015).

Der Abruf von Informationen kann auf unterschiedliche Weise stattfinden. Er kann als freier Abruf vollzogen werden, bei dem sich die Proband\*innen selbstständig an bestimmte Informationen erinnern oder mit Hilfe eines Denkanstoßes, einem sogenannten „*cued recall*“. Besonders beim wiederholten Präsentieren von vorher gelernten Items wird meist zwischen einer gewissen Vertrautheit („*familiarity*“) das Item schon gesehen zu haben und dem definitiven Erinnern („*recollection*“) unterschieden (Squire et al. 2007). Diese Unterscheidung kann zum Beispiel mit Hilfe einer Likert-Skala eingeschätzt werden, bei der Proband\*innen von 1 bis 5 angeben, ob das präsentierte Item für sie neu ist (1) oder definitiv schon einmal gesehen wurde (5). Dieser Prozess des Abrufs ist wichtig, weil nur durch ihn indirekt auch auf das Maß der Enkodierung Rückschlüsse gezogen werden können (Craik und Rose 2012).

### **1.1.3 Altersabhängige Veränderungen des episodischen Gedächtnisses**

Gemeinhin nimmt die Leistung des episodischen Gedächtnisses mit dem Alter ab. In longitudinalen verhaltenspsychologischen Studien konnte gezeigt werden, dass dieser Effekt in etwa ab dem 60. Lebensjahr einsetzt. (Rönnlund et al. 2005; Josefsson et al. 2012; Nyberg 2017).

In fMRT-Studien konnte für den DM-Effekt eine Abnahme der Aktivierungsstärke mit dem Alter in den Regionen des pregenualen anterioren cingulären Kortex (pgACC), des Gyrus fusiformis und parahippocampal festgestellt werden, sowie eine reduzierte Deaktivierung im Precuneus und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) (Soch et al. 2021a). Ebenso verändert sich das Aktivierungsmuster: Ältere Proband\*innen überaktivieren Regionen, die bei jüngeren Proband\*innen mit nicht erfolgreichem Enkodieren assoziiert sind. Dazu zählen der mediale und superiore Frontallappen, der

Precuneus und inferiore Parietallappen. Bei den älteren Proband\*innen steht diese Aktivierung jedoch für erfolgreiches Enkodieren (Maillet und Rajah 2014). Es sei dazu aber gesagt, dass dieser Effekt der Überaktivierung nicht bei allen älteren Menschen zu finden ist, sondern eher von Individuen mit einer weniger guten Gedächtnisleistung getrieben wird. Daher sehen einige Autoren in der Überaktivierung eine mögliche Kompensation für eine nachlassende strukturelle und funktionelle Integrität des Gedächtnisnetzwerkes (Craig und Rose 2012; Park und Reuter-Lorenz 2009). Dagegen steht, dass eine Überaktivierung hauptsächlich in Querschnittsstudien zu finden ist, während longitudinale Studien generell eher eine abnehmende Aktivierung feststellen (Nyberg et al. 2012; Nyberg et al. 2010). Bei manchen älteren Proband\*innen mit einer besseren Gedächtnisleistung zeigen sich wiederum auch erhaltene Aktivitätsmuster, die denen von jungen Proband\*innen gleichen (Düzel et al. 2011; Soch et al. 2021a). Deshalb wird davon ausgegangen, dass ein erfolgreiches Altern des Gedächtnisses mit der Aufrechterhaltung von Strukturen und Gedächtnisfunktionen assoziiert ist und nicht mit der Kompensation von Schäden (Nyberg et al. 2012).

#### **1.1.3.1 Zusammenhänge zwischen Alter, Hippocampusvolumen und Gedächtnis**

Einhergehend mit den funktionellen Änderungen des episodischen Gedächtnisses steht auch die Beobachtung, dass mit dem Alter einige Gehirnstrukturen, insbesondere auch der Hippocampus, an Volumen und grauer Substanz verlieren (Raz et al. 2005). Diese Beobachtungen, zusammen mit den Tatsachen, dass der Hippocampus für das episodische Gedächtnis essentiell ist und dass das episodische Gedächtnis mit dem Alter nachlässt, führt zu der Vermutung, dass diese Vorkommnisse kausal miteinander verbunden sein könnten. Jedoch ist die Beweislage, laut einer Metaanalyse von van Petten (2004), für diesen Zusammenhang sehr dünn.

Ungeachtet dessen zeigen neuere MRT-Studien inzwischen, dass ein Zusammenhang zwischen Hippocampus-Volumen und dem episodischen Gedächtnis doch möglich sein könnte, so zum Beispiel durch die longitudinale Studie von Gorbach et al. (2017), bei der auch gezeigt werden konnte, dass diese Assoziation insbesondere bei über 65-Jährigen signifikant ist. Darüber hinaus konnten, mit immer höher auflösenden MRT-Geräten, auch die Subregionen des Hippocampus unterteilt und deren Verbindung mit mnestischen Fähigkeiten untersucht werden. Dabei häuft sich die Evidenz, dass das Volumen der Input-Regionen des Hippocampus, also des Gyrus dentatus,

der CA4 und CA3 Region positiv mit der Lernleistung im *California Verbal Learning Test* (CVLT) und der *Wechsler Memory Scale* (WMS) korreliert sind (Mueller et al. 2011; Aslaksen et al. 2018; Travis et al. 2014). Während das Volumen der Output-Regionen, also CA1 und Subiculum, eher mit verzögertem Gedächtnisabruf im Zusammenhang steht (Mueller et al. 2011; Aslaksen et al. 2018). Eine Studie zur funktionellen Aktivität der Subregionen unterstützt auch diese Einteilung (Eldridge 2005). Eine klare Trennung der Aufgaben des Enkodierens und des Abrufs auf die Subregionen ist aber trotzdem so pauschal nicht anzunehmen, da auch teilweise das Volumen der CA1 Region mit der Lernleistung korreliert und der Gyrus dentatus sowie CA4 mit der Leistung im verspäteten Abruf (Aslaksen et al. 2018). Das lässt vermuten, dass diese noch sehr grobe Einteilung in Enkodierung und Abruf nicht wegweisend ist, sondern eine Konkretisierung der Aufgaben notwendig ist. So hat eine neuere Studie zur funktionellen Aktivität der Regionen während des Enkodierens von Informationen festgestellt, dass Enkodieren mit erfolgreichem späterem Abruf (DM-Effekt) mit Aktivität in der CA1 Region korreliert, während die Aktivität beim alleinigen Betrachten neuer Bilder (Novelty Effekt) im Gyrus dentatus, CA2 und 3 stärker ausgeprägt ist (Maass et al. 2014).

#### **1.1.4 Zelluläre Mechanismen von Lernen und Gedächtnis**

Auf zellulärer Ebene ist neuronale Plastizität entscheidend für das Bilden neuer Erinnerungen. Unter diesem Begriff werden mehrere Prozesse der strukturellen und funktionellen Plastizität zusammengefasst. Zum einen das Entstehen und Aufrechterhalten von Langzeitpotenzierung (LTPs) und Langzeitdepressionen (LTDs), die Bildung neuer Synapsen (Citri und Malenka 2008) und zum anderen, insbesondere im Hippocampus, die Neurogenese, die Fähigkeit neue Neuronen zu bilden (Eriksson et al. 1998).

Grundlage für Lernprozesse auf neuronaler Ebene stellen die LTPs dar. Am besten erforscht sind die N-Methyl-D-Aspartat Rezeptoren (NMDAR) abhängigen LTPs. Dabei wird durch häufigere und stärkere Depolarisation über glutamaterge  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid Rezeptoren (AMPA) eines postsynaptischen Neurons die  $Mg^{2+}$  Blockade der NMDAR aufgehoben, wodurch es zum vermehrten  $Ca^{2+}$  Einstrom in die Postsynapse kommt, was wiederum über längere Zeit zum vermehrten Einbau von AMPAR führt (Citri und Malenka 2008) und zum Wachstum der Synapsen beiträgt (Lisman 2003). Die Aufrechterhaltung dieser Mechanismen ist wichtig zur Ausbildung einer Gedächtnisspur (Pastalkova et al. 2006).

Weiterhin existieren deutliche Hinweise dafür, dass die Neurogenese, die im Hippocampus in der Subgranulären Zone (SGZ) und über das Alter hinweg auch bei Menschen stattfinden (Spalding et al. 2013; Boldrini et al. 2018), für hippocampus-abhängige Lernprozesse wichtig ist. Letzteres belegen verschiedenen Ablationsstudien an Mausmodellen. Dabei führen unterschiedliche Wege, wie Neuroprogenitorzellen ablatiert werden zu unterschiedliche Ergebnisse: Eine chemische Ablation mit Temozolomid behindert das räumliche Lernen im Morris-Wasserlabyrinth (Garthe et al. 2009). Physikalische Ablation mittels Röntgenstrahlen führte zu Beeinträchtigungen in der Furcht-Konditionierung, während das räumliche Lernen unbeeindruckt blieb (Saxe et al. 2006). Die vorübergehende Hemmung der Neurogenese in transgenen Mäusen zeigte im Morris-Wasserlabyrinth keinen Unterschied beim Lernen, aber bei der Formierung eines Langzeitgedächtnisses (Deng et al. 2009).

Neue Neurone, die bei einem Erwachsenen gebildet werden, zeigen gegenüber bereits ausgereiften Neuronen eine erhöhte Plastizität (Deng et al. 2010). Sie haben eine niedrigere Schwelle und höhere Amplitude für Langzeitpotenzierungen. Außerdem wird bei einigen neugebildeten Neuronen, abhängig vom Alter, durch Lernprozesse das Überleben gefördert, während bei anderen jüngeren Neuronen die Apoptose eingeleitet wird. Somit werden die neugebildeten Neurone nach ihrer Funktion und Reife selektiert (Deng et al. 2010). Diese Eigenschaften und die Tatsache, dass die Neurogenese in der SGZ durch hippocampusabhängige (und nicht durch hippocampusunabhängige) Lernprozesse induziert wird, deuten darauf hin, dass die Neurogenese wichtig ist für das Ausbilden eines Gedächtnisses (Gould et al. 1999).

Die Neurogenese im Hippocampus kann zudem durch viele intrinsische und extrinsische Faktoren beeinflusst werden. Neurotransmitter, verschiedene Gene, Wachstumsfaktoren und Zytokine können die Proliferation, Differenzierung und Integration neuer Neurone beeinflussen (Toda und Gage 2018). Darüber hinaus scheinen Umwelt und Bewegung auch eine Rolle bei der Neurogenese zu spielen (Toda und Gage 2018).

## **1.2 Das alternde Immunsystem**

### **1.2.1 „Inflammaging“**

Als mögliche Erklärung für altersbezogene kognitive Defizite und Krankheiten beim Menschen gerät das Immunsystem immer stärker in den Fokus der Forschung. Einige Volkskrankheiten wie Atherosklerose, Depressionen und auch Alzheimer haben eine

entzündliche Komponente oder gehen mit Dysregulationen im Immunsystem einher (Singh und Newman 2011; Dowlati et al. 2010; Akiyama et al. 2000). Und auch das normale Altern, obwohl es keine Krankheit ist (Rattan 2014), weist einen chronisch niedriggradigen pro-inflammatorischen Zustand auf, der erstmals von Franceschi et al. (2000) als „*Inflammaging*“ bezeichnet wurde. Die Ursachen dafür sind vielseitig. Menschen sind über die Spanne ihres Lebens einer chronischen Antigenbelastung ausgesetzt, sowohl durch die Umwelt in der sie leben und durch persistierende Virusinfektionen als auch durch ihre Ernährung (Martinis et al. 2005) sowie nicht zuletzt auch durch Dysregulationen des gastrointestinalen Mikrobioms (Claesson et al. 2012). All dies setzt das Immunsystem konstant und, aufgrund der stammesgeschichtlich erst neuzeitlich erreichten Langlebigkeit der Menschen, über ein evolutionär vorgesehenes Maß hinaus unter Stress, was zu einer chronisch asymptomatischen, entzündlichen Aktivität führt (Martinis et al. 2005).

Ein weiterer Mechanismus, der im Alter zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist die Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies (*reactive oxygen species*, ROS), vor allem in Mitochondrien. Auch wenn das Entstehen und der Abbau von ROS gut reguliert ist, nimmt diese Fähigkeit zur Regulation der ROS mit dem Alter ab (Sohal und Orr 2012), was zu Zellmembran- und DNA-Schäden führt. Gleichzeitig nimmt auch die Fähigkeit der Zellen zur Mitophagie und somit auch die Kontrolle geschädigter Mitochondrien ab (Diot et al. 2016). Dadurch akkumulieren ROS in der Zelle, was einerseits die Zelle dazu bringt in den seneszenten Zustand überzugehen, worauf im weiteren Verlauf noch genauer eingegangen wird. Andererseits wird durch die ROS das Inflammasom „*nod-like receptor family pyrin containing 3*“ (NLRP3) aktiviert, welches ein Multiproteinkomplex ist, der Gefahrensignale, sogenannte „*danger associated molecular patterns*“ (DAMP), erkennt, zu denen auch die ROS zählen. Über den NF- $\kappa$ B Signalweg wird dann nach Aktivierung des Inflammasoms die Sekretion der proinflammatorischen Zytokine Interleukin 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin 1  $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) und Interleukin 18 (IL-18) bewirkt (Rea et al. 2018). Aber nicht nur ROS aktivieren „*pattern recognition receptors*“ (PRR), wie NLRP3, sondern auch Endprodukte des Stoffwechsels der Zellen und fehlgefaltete Proteine sammeln sich vor allem in nicht mehr proliferierenden Zellen, wie zum Beispiel Neuronen, an und werden von „*nod-like receptors*“ (NLR) oder „*receptors of advanced glycation endproducts*“ (RAGE) erkannt. Diese können wieder-

rum auch über den NF- $\kappa$ B Signalweg und der Freisetzung von Zytokinen der Interleukin-1 Familie zum Entzündungsprozess beitragen (Davis et al. 2011; Lin et al. 2009b; Franceschi et al. 2017).

### 1.2.2 Zelluläre Seneszenz und Immunoseneszenz

Seneszente Zellen zeichnen sich unter anderem durch einen stillgelegten Zellzyklus und einen proinflammatorischen Phänotypen („*senescence associated secretory phenotype*“, SASP) aus. Zelluläre Seneszenz war zuvor nur mit DNA-Schäden und verkürzten Telomeren assoziiert (Di Leonardo et al. 1994; Herbig et al. 2004) und soll der Entstehung von Tumoren vorbeugen, indem geschädigte Zellen unter Wachstums- und Teilungsarrest gestellt werden (Campisi 2001). Heute weiß man, dass auch ROS und fehlgefaltete Proteine über PRR ebenfalls zelluläre Seneszenz induzieren können (Rea et al. 2018).

Der SASP ist definiert durch eine Seneszenz-induzierte vermehrte Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen, Proteasen, Wachstumsfaktoren, Chemokinen und Matrixmetalloproteasen (Für einen ausführlichen proteomischen Atlas, siehe <http://www.saspatlas.com/> (Basisty et al. 2020)). Diese durch den SASP produzierten Zytokine induzieren ihrerseits als parakrinen Bystander-Effekt zelluläre Seneszenz in angrenzenden Zellen (Nelson et al. 2012; Acosta et al. 2013). Somit entsteht ein sich selbst verstärkender Prozess, der letztendlich dazu führt, dass mehr und mehr Zellen in einen seneszenten Zustand übergehen und mehr pro-inflammatorische Zytokine produzieren, was u.a. auch das *Inflammaging* erklären könnte.

Hinzu kommt, dass nicht nur das adaptive Immunsystem ein Gedächtnis ausbilden kann. Auch die Zellen des angeborenen Immunsystems durchlaufen mit dem Alter eine Art Training (Kleinnijenhuis et al. 2012; Sun et al. 2009) und weisen Veränderungen auf. So zeigen zum Beispiel Monozyten im Alter auch bei ansonsten gesunden Menschen vermehrt den CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> Phänotypen, der unter anderem mit einer gesteigerten Produktion von den pro-inflammatorischen Zytokinen IL-6 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) assoziiert ist (Seidler et al. 2010).

Aber auch die Zellen des adaptiven Immunsystems unterliegen altersbedingten Veränderungen. Am besten gesichert ist die Abnahme von naiven CD8<sup>+</sup>-Zellen und eine Zunahme von differenzierten CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup>-Zellen (Saurwein-Teissl et al. 2002), die ebenfalls zelluläre Seneszenz und einen SASP vorweisen, was wie bereits erwähnt

mit einer erhöhten Zytokin-Produktion einhergeht (Akbar et al. 2016). Dadurch, dass weniger naive T-Zellen zur Verfügung stehen, ist das adaptive Immunsystem nicht mehr so gut in der Lage sich auf neue Immunherausforderungen einzustellen. Dies zeigt sich zum Beispiel auch in einem geringeren Ansprechen auf Impfstoffe (Saurwein-Teissl et al. 2002). Es wird davon ausgegangen, dass diese nachlassende Leistung des adaptiven Immunsystems dazu führt, dass das angeborene Immunsystem durch die vermehrte Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine verstärkt aktiviert wird, um die nachlassenden Leistungen des adaptiven Immunsystems zu kompensieren (Fulop et al. 2017). Allerdings hat das den Nachteil, dass der pro-inflammatorische Zustand zu altersbedingten Krankheiten und Defiziten führt. Von diesen negativen Auswirkungen sind aber nicht alle Menschen gleichermaßen betroffen. Einige Menschen schaffen es auch im hohen Alter gesund zu bleiben, weshalb insbesondere die über Hundertjährigen für die Altersforschung von Interesse sind. Bei dieser Alterskohorte konnte festgestellt werden, dass sie neben dem alterstypischen pro-inflammatorischen auch einen ausgeglichenen anti-inflammatorischen Phänotypen aufweist, welcher sie vermutlich vor den negativen Effekten des Inflammaging schützt (Franceschi et al. 2007).

### **1.2.3 Rolle von Zytokinen in zellulärer Seneszenz**

Die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen beeinflusst, wie oben bereits erwähnt, nicht nur benachbarte Zellen, sondern sie übt auch systemischen Einfluss aus. In einer Studie von Xu et al. (2018) führte die Transplantation von seneszenten Zellen zur verringerten Laufgeschwindigkeit und Griffstärke bei Mäusen, während die Ablation der seneszenten Zellen durch JAK-Inhibitoren und Rapamycin diesen Effekt wieder rückgängig machte. Beim Menschen weisen die Zytokine IL-6, TNF- $\alpha$  und der Entzündungsmarker CRP im Alter, im Vergleich zu jungen Menschen, meist erhöhte Konzentrationen im Plasma auf (Ferrucci et al. 2005). Sie sind negativ mit verschiedenen kognitiven Funktionen assoziiert (Tegeler et al. 2016; Lin et al. 2018) sowie mit Gebrechlichkeit im Alter (Marcos-Pérez et al. 2020) und spielen bei vielen altersbedingten Erkrankungen eine Rolle (Ovadya und Krizhanovsky 2014).

Ein weiteres Zytokin, welches bei altersbedingten Erkrankungen, wie Alzheimer, kardiovaskulären Erkrankungen und Osteoarthritis eine Rolle spielt (Goumans und Dijke 2018; van der Kraan 2017) und über einen anderen Signalweg auch an zellulärer Seneszenz beteiligt ist, ist der *transforming growth factor β* (TGF-β). Zur Superfamilie TGF-β gehören insgesamt 33 Proteine im Menschen, zu denen auch Activine und knochenmorphogenetische Proteine (*bone morphogenetic protein*, BMP) gehören. Das eigentliche Protein TGF-β kommt bei Säugetieren in drei verschiedenen Varianten vor (TGF-β<sub>1</sub>, TGF-β<sub>2</sub> und TGF-β<sub>3</sub>), wobei in dieser Studie hauptsächlich das Augenmerk auf TGF-β<sub>1</sub> gerichtet ist. Es bindet, wie die anderen beiden Varianten auch, überwiegend an TGF-β Typ I und Typ II Rezeptoren und aktiviert über Serin/Threoninkinasen rezeptorabhängige Smad-Proteine, die zusammen mit Co-Smads als Transkriptionsfaktoren wirken (Tominaga und Suzuki 2019). TGF-β ist ein sehr pleiotropes Molekül und die Auswirkungen von TGF-β<sub>1</sub> sind sehr vom zellulären Kontext abhängig (Morikawa et al. 2016). Im Alterungsprozess und im Rahmen der zellulären Seneszenz

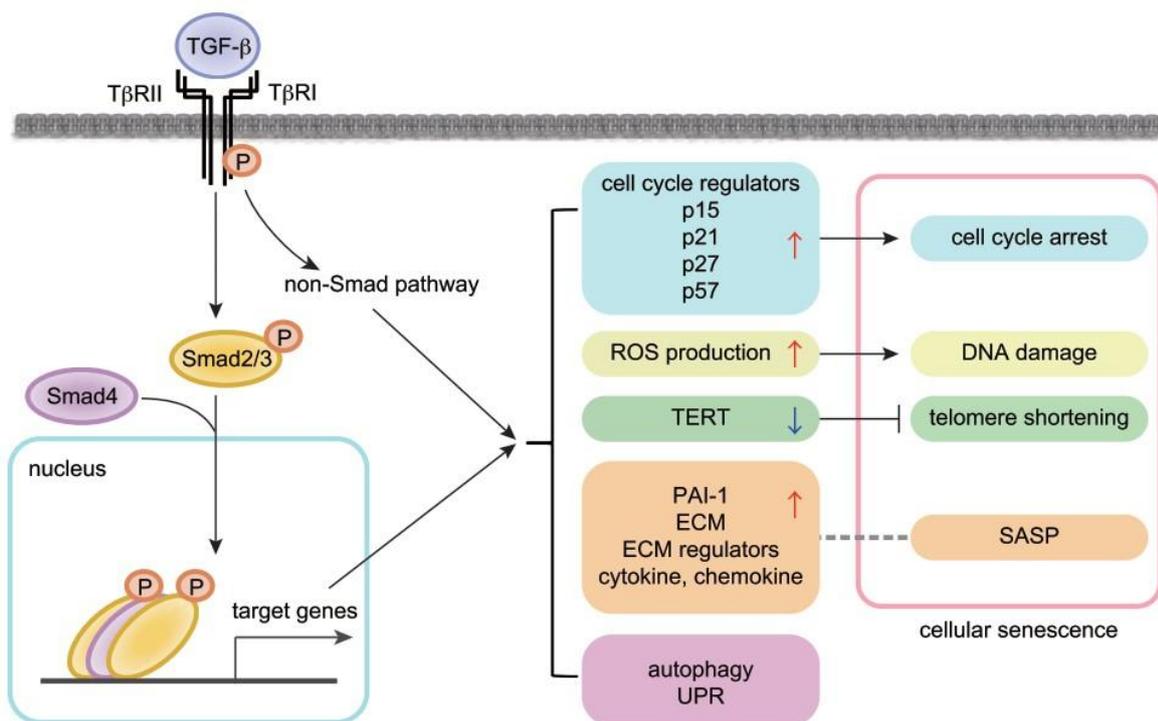


Abbildung 1: TGF-β Signalwege und Auswirkungen auf zelluläre Seneszenz (Quelle: Tominaga und Suzuki 2019). wird TGF-β<sub>1</sub> als ein Protein des SASP ausgeschüttet und trägt über mehrere Effekte zur Erhaltung dieses Phänotypen bei (siehe Abbildung 1).

## **1.3 Auswirkungen des Immunsystems auf Lernen und Gedächtnis**

### **1.3.1 Interaktionen zwischen dem Immun- und Nervensystem**

Auch wenn das zentrale Nervensystem (ZNS) aufgrund der Blut-Hirn-Schranke (BHS) als immunprivilegiert gilt, bedeutet das nicht, dass beide Systeme, das Nerven- und das Immunsystem, nicht im Austausch miteinander stehen. So kann zum Beispiel schon milder Stress, der in vielen Lernszenarien bereits auftritt, dazu führen, dass die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, „HPA-Achse“) und das sympathische Nervensystem aktiviert werden. Durch diese Achse wird in der Nebennierenrinde Corticosteroide erzeugt, was wiederum das Immunsystem moduliert (Yirmiya und Goshen 2011). Das Immunsystem reagiert unter anderem mit einer veränderten Ausschüttung von Zytokinen, die wiederum wichtig für Lern- und Gedächtnisprozesse sind, worauf im Weiteren noch genauer eingegangen wird.

### **1.3.2 Zytokine und die Blut-Hirn-Schranke**

Eine Voraussetzung dafür, dass Immunbotenstoffe, die im Blut ausgeschüttet und gemessen werden, Effekte im zentralen Nervensystem ausüben, ist die Fähigkeit die BHS überwinden zu können. Hierbei gibt es ebenfalls mehrere Möglichkeiten, wie das geschehen könnte: Viele Wachstumsfaktoren und Zytokine, darunter auch IL-6 und TNF- $\alpha$ , sind zu groß um die BHS via Diffusion zu durchdringen und besitzen stattdessen aber eigene Transporter in der BHS (Banks 2005; Banks et al. 1994; Gutierrez et al. 1993). Zudem sind die Endothelzellen der BHS in der Lage spontan und auch als Reaktion auf äußere Stimuli Zytokine zu produzieren, die dann, sowohl ins Blut als auch ins Gehirn, abgegeben werden können (Verma et al. 2006). Periphere Zytokine können auch über Aktivierung vegetativer Nerven, zum Beispiel über IL-1-abhängige Aktivierung des Nervus Vagus, das zentrale Nervensystem beeinflussen (Yirmiya und Goshen 2011). Eine Umgehung der BHS über den Plexus choroideus wäre ebenfalls insofern denkbar, als dass die Zytokine über den dort sekretierten Liquor in die Ventrikel gelangen und von dort aus in das Gehirn diffundieren können. Jedoch wäre in diesem Szenario der einzige Antrieb für die Zytokine die brownsche Molekularbewegung, die sie von den Ventrikeln aus nur wenige hundert Mikrometer diffundieren lässt. Das Blutgefäßsystem ist wesentlich stärker räumlich mit den Neuronen des Gehirns asso-

ziiert als das Ventrikelsystem (jedes Neuron ist etwa 30-40 Mikrometer von einer Kapillare entfernt), weshalb der Weg über den Plexus choroideus eher zu vernachlässigen ist und der Weg über die BHS stärker im Fokus steht (Banks 2005).

Die BHS besitzt aber nicht für alle Zytokine einen Transporter, der die Diffusion vereinfacht. Insbesondere TGF- $\beta_1$  ist nicht in der Lage die intakte BHS zu durchdringen (Kastin et al. 2003). Jedoch lässt die Integrität der BHS mit dem Alter auch bei gesunden Menschen zunehmend nach. Dies geschieht in einigen Regionen des Gehirns schneller als in anderen. Der Hippocampus und insbesondere dessen Subregionen CA1 und Gyrus dentatus scheinen besonders von dieser altersbedingten Veränderung betroffen zu sein, während die BHS in anderen Cortices, zum Beispiel frontal und temporal, intakt bleibt (Montagne et al. 2015). Gleichzeitig führt diese vermehrte Durchlässigkeit der BHS im Alter zu einer verstärkten Aktivierung von TGF- $\beta$  Signalwegen und einer vermehrten Expression von TGF- $\beta_1$  im Hippocampus (Senatorov et al. 2019). Bestätigt wird dies dadurch, dass auch in menschlichen Hippocampi (aus postmortalen Proben) mit dem Alter eine höhere TGF- $\beta_1$  Konzentration zu finden ist (Werry et al. 2010).

Ein weiterer Grund für die erhöhte TGF- $\beta_1$  Aktivität könnte auch sein, dass TGF- $\beta_1$  bei der Angiogenese und dem Aufbau der BHS beteiligt ist (Diniz et al. 2019) und reaktiv auf die Schädigungen der BHS erhöht sein könnte.

Zu TGF- $\beta_1$  lässt sich also festhalten, dass es zwar allein nicht in der Lage ist die BHS zu durchdringen. Aber durch die erhöhte Durchlässigkeit der BHS im Alter werden trotzdem vermehrt TGF- $\beta_1$  im Gehirn nachgewiesen und verstärkt TGF- $\beta_1$  Signalwege im Gehirn aktiviert.

Das Alter ist aber nicht der alleinige Faktor, der zu einer vermehrt durchlässigen BHS führt. Systemische Inflammation, kann sowohl disruptiv als auch nicht-disruptiv die BHS beeinträchtigen (Varatharaj und Galea 2017). Dabei spielt das akute Phase Protein CRP, welches als Marker systemischer Inflammation genutzt wird, auch eine Rolle und führt ab klinisch relevanten Konzentrationen ab 10 mg/L zu einer erhöhten Permeabilität der BHS (Kuhlmann et al. 2009; Hsueh et al. 2012).

### **1.3.3 Auswirkungen von IL-6 auf Lernen und Gedächtnis**

Nachdem etabliert wurde, wie die einzelnen Zytokine die BHS überwinden oder beeinflussen und dass Veränderungen an der BHS besonders am Hippocampus stattfinden,

steht nun im Fokus wie die einzelnen Zytokine letztendlich Lern- und Gedächtnisprozesse u.a. im Hippocampus, beeinflussen.

IL-6 ist aktuell eines der am besten untersuchtesten Zytokine. Es nimmt sehr viele diverse Rollen im Körper ein, sowohl bei immunologischen als auch bei Stoffwechselprozessen. Eine zentrale Entdeckung des Inflammaging, ist, dass die Konzentration von IL-6 im Blut bei älteren Menschen chronisch erhöht ist. Dabei lag die Annahme zugrunde, dass IL-6 ein überwiegend pro-inflammatorisches Zytokin sei, was im Kontext einer akuten Infektion definitiv auch zutrifft. Jedoch sind die Aufgaben von IL-6 noch wesentlich vielseitiger. Es ist nicht nur an Inflammation sondern auch an Zell-Homöostase beteiligt (Del Giudice und Gangestad 2018). Welche Effekte IL-6 ausübt, ist demnach stark kontextabhängig.

Im Kontext des Lernens und des Gedächtnisses konnten anhand von Tiermodellen verschiedene Situationen nachgestellt werden, in denen IL-6 wirkt. Eine akute Erhöhung von IL-6 vor einem Test hatte zum Beispiel keinen Effekt auf Hippocampus abhängige Lernprozesse (Bianchi et al. 1997; Brennan et al. 2004), konnte aber *in vitro* die Ausbildung von LTPs verringern (Li et al. 1997).

Die chronische Überexpression von IL-6 in transgenen Mäusen führte bei diesen zwar nach drei Monaten, aber nicht mehr nach sechs und zwölf Monaten zu einem verringerten Gedächtnis im Vergleich zu den Kontrollmäusen (Heyser et al. 1997). Außerdem führt die Blockade von IL-6 entweder bei Knock-Out Mäusen oder durch die Gabe von IL-6 Antikörpern zu einer verbesserten Gedächtnisleistung (Balschun et al. 2004; Braida et al. 2004).

Weiterhin hat IL-6 auch Auswirkungen auf die neuronalen Korrelate des Lernens. So konnte ebenfalls anhand von Mausmodellen gezeigt werden, dass eine vermehrte Ausschüttung von IL-6 in transgenen Mäusen die Ausprägung von LTPs im Gyrus dentatus herabsenkt (Bellinger et al. 1995). Ferner wird in Mäusen mit einer chronisch erhöhten Expression von IL-6 im Gehirn auch die Neurogenese beeinträchtigt (Vallières et al. 2002).

Ähnlich konnte beim Menschen auch ein geringeres Volumen der hippocampalen grauen Substanz mit höheren IL-6 Konzentrationen beobachtet werden (Marsland et al. 2008). Dies könnte mit einer beeinträchtigten Neurogenese durch IL-6 zusammenhängen und es könnte auch einen negativen Einfluss auf das Gedächtnis erklären,

denn generell ist IL-6 häufig mit nachlassenden kognitiven Fähigkeiten älterer Menschen assoziiert worden (Marsland et al. 2006; Lekander et al. 2011; Economos et al. 2013). Aber auch speziell steht die Fähigkeit zum Enkodieren von Informationen im negativen Zusammenhang mit der IL-6 Konzentration (Elderkin-Thompson et al. 2012). Die schädlichen Einflüsse des Zytokins gehen soweit, dass ältere Menschen mit höheren IL-6 Konzentrationen eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, später an leichter kognitiver Störung (*mild cognitive impairment*, MCI) zu erkranken (Alley et al. 2008; Weaver et al. 2002). Dies konnte in der MacArthur Study of Successful Aging anhand longitudinal erworbener Daten nachgewiesen werden (Weaver et al. 2002). Ebenso konnte in der Mayo Clinic Study of Aging das auch in der Querschnitts-, jedoch nicht in der Langzeitanalyse bestätigt werden (Wennberg et al. 2019).

Es hat sich jedoch auch gezeigt, dass IL-6 in bestimmten Situationen einen protektiven Effekt auf das Gedächtnis haben kann. So konnte beispielsweise bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes und bei Patienten nach einer Operation (laparoskopische Cholezystektomien und Hernien-Eingriffe) eine bessere Gedächtnisleistung mit höherer IL-6 Konzentration nachgewiesen werden. Dies unterstreicht, wie anfangs erwähnt, die Kontextabhängigkeit der Effekte von IL-6. Aufgrund der zur Verfügung stehenden Literatur ist jedoch zusammenfassend festzuhalten, dass für ältere gesunde Menschen ein eher negativer Einfluss von IL-6 auf das Gedächtnis anzunehmen ist.

#### **1.3.4 Auswirkungen von TNF- $\alpha$ auf Lernen und Gedächtnis**

TNF- $\alpha$  ist ähnlich wie IL-6 ein Molekül mit vielen verschiedenen Aufgaben. Es ist aber vor allem auch in einer Reihe von pathologischen Prozessen involviert und bereits Ziel von anti-inflammatorischen Therapien verschiedenster Erkrankungen geworden. Es wird hauptsächlich von Makrophagen und Monozyten produziert (Idriss und Naismith 2000). Viele andere Zellen sind aber ebenfalls zur Synthese von TNF- $\alpha$  befähigt, so zum Beispiel auch aktivierte Mikroglia während neuroinflammatorischer Prozesse (Chen und Palmer 2013).

Eine der physiologischen Aufgaben von TNF- $\alpha$  im ZNS bezieht sich auf die Homöostase von Neuronen. Einerseits schützt TNF- $\alpha$  vor weiteren Schäden nach Verletzungen (Cheng et al. 1994), denn TNF- $\alpha$  Knock-Out Mäuse zeigten nach Pneumokokken Meningitis eine schlechtere Leistung im Wasserlabyrinth-Experiment als die Kontrollmäuse (Gerber et al. 2004; Yirmiya und Goshen 2011). Andererseits fördert es auch

synaptische Plastizität, indem es die Expression von AMPA-Rezeptoren hochreguliert und die Anzahl von inhibierenden Gamma-Amino-Buttersäure- (GABA) Rezeptoren verringert (Stellwagen et al. 2005). Darüber hinaus spielt es auch bei der Morphogenese des Hippocampus eine wichtige Rolle (Golan et al. 2004).

Wenn jedoch die Konzentration von TNF- $\alpha$  pathologisch erhöht ist, hat dies, unter anderem, negative Auswirkungen auf die Mechanismen von Lernen und Gedächtnis. So konnte gezeigt werden, dass LTPs im Gyrus dentatus der Hippocampi von Ratten durch die Inkubation mit TNF- $\alpha$  inhibiert wurden (Cunningham et al. 1996). Zudem wird auch die Neurogenese durch TNF- $\alpha$  beeinflusst (Iosif et al. 2006), auf welche Weise ist jedoch davon abhängig, welche TNF- $\alpha$  Rezeptoren aktiviert werden. Dabei zeigen die beiden Rezeptoren TNFR1 und TNFR2 konträre Effekte bezüglich der Neurogenese: TNFR2 fördert sie, während TNFR1 eher inhibiert. Beide Rezeptoren werden von neuronalen Stammzellen exprimiert (Iosif et al. 2006). Die Injektion von TNF- $\alpha$  in den Hippocampus von Ratten hatte eine geringere Neurogenese zur Folge. Dies könnte damit zu tun haben, dass TNFR2 eher von membranständigen anstatt von löslichem TNF- $\alpha$  aktiviert wird (MacEwan 2002; Chen und Palmer 2013). Auch in Kulturen von menschlichen hippocampalen neuronalen Stammzellen (*neural stem cells*, NSC) bewirkt TNF- $\alpha$  eine Reduktion der Neurogenese stattdessen werden die NSC vermehrt zu Astrozyten differenziert (Johansson et al. 2008). Als Fazit wäre also beim Menschen unter systemisch erhöhten Konzentrationen von löslichem TNF- $\alpha$  eine Reduktion der Neurogenese zu erwarten.

Bezüglich der Beeinträchtigung in Lern- und Gedächtnisexperimenten konnte in Tierversuchen ein Alterseffekt für TNF- $\alpha$  entdeckt werden. Dabei zeigten transgene Ratten, die TNF- $\alpha$  im Gehirn überexprimieren, mit steigendem Alter eine langsamere Reaktion im Passive Avoidance Test (Fiore et al. 1996; Fiore et al. 2000). Außerdem brauchten Ratten, denen TNF- $\alpha$  intracerebroventrikulär injiziert wurde, mehr Zeit, um aus dem Wasserlabyrinth-Experiment zu entkommen und zeigten auch nach sieben Tagen Training keine Präferenz für einen Quadranten (Bjugstad et al. 1998).

Beim Menschen ist bisher noch keine Evidenz für eine Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses durch TNF- $\alpha$  vorhanden. TNF- $\alpha$  scheint zwar sowohl mit einem Verlust an grauer Masse im Gehirn als auch mit niedrigeren Scores im Mini Mental State Test (MMST) assoziiert zu sein, jedoch nicht mit exekutiven Funktionen des Gehirns oder dem episodischen Gedächtnis (Lindbergh et al. 2020). In der longitudinalen

Studie von Wennberg et. al. konnte auch nur bei IL-6, aber nicht bei TNF- $\alpha$ , Auswirkungen auf das Gedächtnis und auf die Wahrscheinlichkeit ein MCI zu entwickeln festgestellt werden (Wennberg et al. 2019).

### **1.3.5 Auswirkungen vom C-reaktiven Protein auf Lernen und Gedächtnis**

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein, welches hauptsächlich in der Leber als Reaktion auf entzündliche Prozesse im Körper ausgeschüttet wird, meist folgend auf eine Erhöhung der Konzentration von IL-6 im Blut. Die Aufgabe von CRP besteht unter anderem in der Opsonierung von Mikroorganismen, es ist aber auch ein Immunregulator und bewirkt die Ausschüttung von sowohl pro- als auch anti-inflammatorischen Zytokinen, wie IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 und IL-1 Rezeptorantagonist (Del Giudice und Gangestad 2018). Daher stellt es nicht nur in der Klinik einen guten laborchemischen Repräsentanten des Inflammationstatus' dar.

Die Auswirkungen von CRP auf Lernen und Gedächtnis sind besser auf verhaltenspsychologischer Ebene erforscht als auf zellulärer Ebene. So konnte in einem Mausmodell gezeigt werden, dass die Tiere, die CRP intracerebroventrikulär verabreicht bekommen haben, im Wasserlabyrinth nach den Lernversuchen eine längere Zeit gebraucht haben, um zur Zielplattform zu gelangen (Lin et al. 2009a). Ebenso haben sie im Passive Avoidance Test weniger gezögert in den Raum zu gehen, der mit einem Schock assoziiert war, was auf ein beeinträchtigtes Gedächtnis hinweist (Lin et al. 2009a). Bei diesem Experiment konnte auch im Nachhinein gezeigt werden, dass die intrathekale Gabe von CRP zur erhöhten mRNA Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen wie IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  und IL-6 im Hippocampus und cerebralem Kortex der Mäuse führte. Dies legt nahe, dass die neurodegenerativen Effekte von CRP am ehesten auf die pro-inflammatorische Aktivierung von Neuronen und Glia und der damit verbundenen Ausschüttung von Zytokinen zurückzuführen sind (Lin et al. 2009a).

Beim Menschen gehen höhere Blutkonzentrationen von CRP auch mit Einschränkungen höherer kognitiver Fähigkeiten einher. Alley et al. (2008) konnten zum Beispiel, wenn auch geringe, Beeinträchtigungen von Abstraktion und Sprache bei gesunden Erwachsenen feststellen. Die Beeinträchtigung des verbalen oder räumlichen Gedächtnisses wurde jedoch eher durch andere Faktoren wie Alter oder sozioökonomischer Status beeinflusst. Hingegen konnte in einer anderen Studie an gesunden älteren Proband\*innen festgestellt werden, dass diejenigen Teilnehmer\*innen mit detektierbaren CRP-Konzentrationen (>1 mg/L) ein geringeres Volumen des linken mittleren

Temporallappens hatten und damit einhergehend eine schwächere Leistung im verbalen Gedächtnis zeigten (Bettcher et al. 2012). Eine mögliche Erklärung für diese Unterschiede ergibt sich, wenn pathologische oder grenzwertig pathologische Zustände des Inflammationsstatus betrachtet werden. So konnte bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ebenfalls ein Zusammenhang von erhöhten CRP-Konzentrationen mit einer geringeren Leistung im verbalen Gedächtnis sowie mit dem visuell-räumlichen Gedächtnis beobachtet werden (Gunstad et al. 2006). Ähnliche Beobachtungen machten auch (Noble et al. 2010) bei gesunden Proband\*innen, jedoch erst in einer Untergruppe mit klinisch relevanten CRP Konzentrationen  $>9,9$  mg/L. Dies ist bezeichnender Weise auch die Schwelle, bei der, wie in Kapitel 1.3.2 dargestellt, die BHS durch CRP gestört und durchlässiger wird (Kuhlmann et al. 2009). Somit legt sich nahe, dass CRP und die damit einhergehenden Inflammationsprozesse ab einem bestimmten Schwellenwert schädlich für Neurone werden und sich negativ auf die zellulären Mechanismen von Lernen und Gedächtnis auswirken.

### **1.3.6 Auswirkungen von TGF- $\beta_1$ auf Lernen und Gedächtnis**

Im Kapitel 1.2.3 wurden bereits die vielfältigen Aufgaben von TGF- $\beta_1$  erwähnt, unter anderem die zur Erhaltung des Inflammagings. In Bezug auf die zellulären Mechanismen von Lernen und Gedächtnis übt TGF- $\beta_1$  auch zahlreiche protektive und anti-inflammatorische Effekte aus. So konnte gezeigt werden, dass Mäuse, die mit TGF- $\beta_1$  behandelt wurden, bevor ihnen Amyloid  $\beta$  verabreicht wurde, weniger Verlust von Synapsen und ein besseres Gedächtnis vorwiesen (Diniz et al. 2017). In ähnlichen Experimenten konnte TGF- $\beta_1$  auch vor Neurodegeneration und der Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen durch Glia schützen, die durch Amyloid  $\beta$  verursacht würden (Shen et al. 2014; Chen et al. 2015). Auch nach Verletzungen von Neuronen im Hippocampus durch Bestrahlung bewirkt TGF- $\beta_1$  ein erneutes Auswachsen der beschädigten Neurone (Abe et al. 1996).

Aber TGF- $\beta_1$  schützt nicht nur Synapsen und Neurone vor äußeren Einflüssen es ist auch aktiv an den Prozessen von Lernen und Gedächtnis beteiligt: In Zellkulturen von Ratten Hippocampi konnte TGF- $\beta_1$  das Wachstum von Neuriten fördern (Ishihara et al. 1994). Außerdem wurde ebenfalls bei erwachsenen Ratten im Gyrus dentatus durch aktivierte Mikroglia eine erhöhte TGF- $\beta_1$  Konzentration nachgewiesen, die stark mit einer erhöhten Neurogenese korrelierte (Battista et al. 2006). TGF- $\beta_1$  scheint also so-

wohl die synaptische Plastizität, als auch die Neurogenese in hippocampalen Neuronen zu fördern. Umgekehrt konnte wiederum auch bei TGF- $\beta_1$  Knock-Out Mäusen gezeigt werden, dass die Neurone im Hippocampus weniger Synaptophysin und Laminin sowie eine geringere synaptische Dichte vorwiesen (Brionne et al. 2003).

Dazu kommt, dass TGF- $\beta_1$  auch physiologisch an der Ausbildung von LTPs im Hippocampus und folglich der Bildung von Gedächtnisinhalten beteiligt ist. Dies wurde anhand von Mäusen gezeigt, bei denen TGF- $\beta_1$ -Signalwege mithilfe eines spezifischen Inhibitors im Hippocampus blockiert wurden. Diese zeigten eine geringere Ausprägung von LTPs und verbrachten in einem Experiment genauso viel Zeit damit neue Gegenstände zu explorieren wie bereits bekannte Gegenstände, im Gegensatz zu den Kontrollmäusen, die wesentlich mehr Zeit verbrachten die neuen Gegenstände zu begutachten. Dies deutet darauf hin, dass sich die Mäuse durch die Blockade von TGF- $\beta_1$  die bereits bekannten Gegenstände nicht so gut merken konnten (Caraci et al. 2015). Die Auswirkung auf LTPs konnte seitdem auch in weiteren Studien bestätigt sowie differenziert werden, dass TGF- $\beta_1$  nicht die frühe Phase von LTPs beeinflusst (Mikheeva et al. 2019; Nenov et al. 2019), sondern eher den Übergang in die späte Phase (Caraci et al. 2015).

TGF- $\beta_1$  scheint aber nicht nur Vorteile für das Gedächtnis und den Hippocampus zu haben. Bei transgenen Mäusen mit einer chronisch erhöhten Expression von TGF- $\beta_1$  wurde zwar auch eine vermehrte Neurogenese festgestellt, es wurden sogar vergrößerte Volumina des Gyrus dentatus gemessen. Jedoch hatte die damit einhergehende Umstrukturierung des Hippocampus einen altersabhängigen negativen Effekt auf das räumliche Gedächtnis der Mäuse (Martinez-Canabal et al. 2013). Dies könnte nahelegen, dass die Effekte von TGF- $\beta_1$  dosis- und altersabhängig sind und dass eventuell auch die Dauer der Exposition gegenüber erhöhten Dosen eine Rolle spielen könnte.

Auch wenn es viel Literatur über die Auswirkungen von TGF- $\beta_1$  auf die zellulären Mechanismen von Lernen und Gedächtnis vorhanden ist und es auch einige Studien gibt, die Auswirkungen auf das Gedächtnis von Mäusen feststellen konnten, so liegt kaum Literatur zu den Auswirkungen von TGF- $\beta_1$  auf das menschliche Gedächtnis vor, noch nicht einmal unter pathologischen Bedingungen. TGF- $\beta_1$  ist zwar mit vielen neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere bei Alzheimer und Multipler Sklerose (Martínez-Canabal 2015) assoziiert. Aber auch wenn TGF- $\beta_1$  bei diesen Erkrankungen überwiegend eine neuroprotektive Wirkung hat (Diniz et al. 2019; Martínez-Canabal

2015), ist bisher keine Wirkung auf die Lern- und Gedächtnisprozesse beim Menschen bekannt.

## 1.4 Fragestellungen und Hypothesen

Die Ausgangsfrage dieser Arbeit ist, ob pro- und antiinflammatorische Zytokine Auswirkungen auf die Lern- und Gedächtnisleistung im Alter haben. In den vorhergehenden Kapiteln konnten viele Hinweise gesammelt werden, dass pro- und anti-inflammatorische Zytokine im Alter vermehrt ausgeschüttet werden und dass diese auch die BHS überwinden können und die zellulären Mechanismen von Lernen und Gedächtnis beeinflussen. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit sollten verschiedene direkte und indirekte Effekte der Zytokine auf die Lern- und Gedächtnisleistung älterer Menschen untersucht werden. Zunächst wird der direkte Einfluss der Zytokine auf die Leistung der Proband\*innen während verhaltenspsychologischer Gedächtnistests untersucht. Hierfür werden folgende Hypothesen formuliert:

- Ältere Proband\*innen mit höheren Konzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine (IL-6, TNF- $\alpha$ ) und CRP erinnern sich an weniger Items des Verbales Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT, siehe 2.1.4) und des Untertests „Logisches Gedächtnis“ der Wechsler Memory Scale (WMS, siehe 2.1.5) während der Lerndurchgänge und beim 24 Stunden Abruf.
- Proband\*innen mit einer höheren Konzentration von TGF- $\beta_1$  erinnern sich an mehr Items des VLMT und des WMS' während der Lerndurchgänge und beim 24 Stunden Abruf.

Da pro- und antiinflammatorische Zytokine einen Einfluss auf die Neurogenese haben, welche im Hippocampus in der Subgranulären Zone stattfindet, wären Einflüsse der Zytokine auf das Volumen des Hippocampus am ehesten im Gyrus dentatus und in der CA4 Region zu erwarten (Lucia et al. 2021; Zhao et al. 2008). Daraus ergeben sich folgende Hypothesen:

Pro- und anti-inflammatorische Zytokine haben einen Effekt auf das Volumen des Hippocampus älterer Menschen.

- Ältere Proband\*innen mit höheren Konzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine (IL-6, TNF- $\alpha$ ) und CRP haben ein geringeres Hippocampusvolumen, insbesondere in der Region CA4 und im Gyrus dentatus.

- Ein geringeres Volumen in der Region CA4 und im Gyrus dentatus geht mit einer geringeren Gedächtnisleistung im fMRT Experiment und weniger erinnerten Items beim VLMT und WMS in den Lerndurchgängen und im 24 Stunden Abruf einher.
- Ältere Proband\*innen mit einer höheren Konzentration von TGF- $\beta_1$  zeigen ein größeres Hippocampusvolumen, insbesondere in der Region CA4 und im Gyrus dentatus.
- Ein größeres Volumen in der Region CA4 und im Gyrus dentatus geht mit einer besseren Gedächtnisleistung im fMRT Experiment und mehr erinnerten Items beim VLMT und WMS in den Lerndurchgängen und im 24 Stunden Abruf einher.

Da die Zytokine nicht nur Auswirkungen auf die Neurogenese haben, sondern wie bereits dargestellt auch auf andere zelluläre Mechanismen von Lernen und Gedächtnis, wäre zu erwarten, dass in Abhängigkeit von den Konzentrationen der Zytokine, auch eine veränderte funktionelle Aktivierung beim Enkodieren von Informationen auftritt. Diese wäre im dlPFC, im Precuneus und im Hippocampus zu erwarten, da wie im Kapitel 1.1.3 beschrieben, dort altersbedingte Veränderungen in der funktionellen Aktivierung für den DM-Effekt auftreten. Die Hypothesen dazu, wie die Aktivierung durch die Zytokine verändert wird, lauten wie folgt:

- Ältere Proband\*innen mit höheren Konzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine (IL-6, TNF- $\alpha$ ) und CRP zeigen eine geringere gedächtnisbezogene Aktivierung im Hippocampus.
- Diese geringere Aktivierung geht mit einer verminderten Gedächtnisleistung im fMRT-Experiment und weniger erinnerten Items beim VLMT und WMS in den Lerndurchgängen und im 24 Stunden Abruf einher.
- Ältere Proband\*innen mit höheren Konzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine (IL-6, TNF- $\alpha$ ) und CRP zeigen eine stärkere gedächtnisbezogene Aktivierung - bzw. verminderte Deaktivierung - im Precuneus und im dlPFC.
- Die stärkere Aktivierung geht mit einer verminderten Gedächtnisleistung im fMRT-Experiment und weniger erinnerten Items beim VLMT und WMS in den Lerndurchgängen und im 24 Stunden Abruf einher.
- Ältere Proband\*innen mit einer höheren Konzentration von TGF- $\beta_1$  zeigen eine stärkere gedächtnisbezogene Aktivierung im Hippocampus.

- Die stärkere Aktivierung geht mit einer besseren Gedächtnisleistung im fMRT-Experiment und mehr erinnerten Items beim VLMT und WMS in den Lerndurchgängen und im 24 Stunden Abruf einher.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Kohorte**

#### **2.1.1 Rekrutierung**

Die Rekrutierung der Proband\*innen erfolgte über Aufrufe in der Lokalpresse in Magdeburg, über den Online-Auftritt des Leibniz-Instituts für Neurobiologie und über soziale Medien (Facebook, Instagram, Twitter, etc.). Zudem wurden in Magdeburg Flyer und Aushänge verteilt und in Einkaufszentren oder bei Veranstaltungen der Otto-von-Guericke Universität Informationsstände errichtet, um auf die Studie aufmerksam zu machen.

Interessierte Proband\*innen wurden telefonisch zu ihrem Gesundheitsstatus befragt, bevor sie zur Testung eingeladen wurden. Dabei wurden insbesondere Ausschlusskriterien für die Studie überprüft sowie aktuelle Medikation und Kontraindikationen für eine MRT-Messung.

#### **2.1.2 Studienkohorte**

Die im Folgenden beschriebene Studie „Immunfaktoren und Altern“ ist Teil des interdisziplinären Forschungsverbandes „Autonomie im Alter“ (AiA) und wird durch den Europäischen Fond für regionale Entwicklung (EFRE) gefördert. Alle Testungen wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg genehmigt und entsprechend deren Richtlinien durchgeführt (Ethikvotum 33/15). Alle Proband\*innen wurden schriftlich und mündlich über die Risiken der Experimente, Ziele der Studie sowie über ihre Rechte bezüglich des Datenschutzes informiert und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (siehe Anhang 1).

Bis Dezember 2020 hatten 320 Proband\*innen an der Studie teilgenommen. Aufgrund des Ausfalls eines -80°C Tiefkühlschranks im September 2017 sind Blutproben von insgesamt 101 Proband\*innen aufgetaut und konnten nicht mehr berücksichtigt werden (Für ein Flowchart zur Entscheidungsfindung, welche Blutproben und Messwerte eingeschlossen wurden, siehe Anhang 4). Um von Anfang an möglichst viele Einflussfaktoren auf das Immunsystem oder das Gedächtnis auszuschließen wurden strikte Ausschlusskriterien angewandt, die außer in dem telefonischen Interview auch in einem Gesundheitsfragebogen (siehe Anhang 2) abgefragt wurden. Von dieser Analyse

ausgeschlossen wurden alle Probanden mit schwerwiegenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Myokardinfarkt, medikamentös therapierefraktäre Hypertonie, Lungenembolie), Krebserkrankungen, neurologische Erkrankungen (z.B. Schlaganfall, Epilepsie, Multiple Sklerose, Demenz), psychiatrischen Erkrankungen (z.B. chronische Depression, Schizophrenie, bipolare Störung, Suchterkrankungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung), chronischen Infektionserkrankungen, chronisch entzündlichen Erkrankungen (z.B. Morbus Crohn, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder rheumatische Erkrankungen) und Autoimmunerkrankungen (am häufigsten sind hier Hashimoto-Thyreoiditis und Zöliakie zu nennen). Weiterhin wurde die Einnahme von immunmodulierender und anti-inflammatorischer Medikation als Grund zum Ausschluss von der Analyse angesehen. Thrombozytenaggregationshemmer, orale Antikoagulation und systemische Kortisontherapie z.B. führten somit häufig zum Ausschluss von der Studie.

Durch die Anwendung dieser Kriterien konnten bereits vor der Testung die meisten nicht geeigneten Proband\*innen erkannt werden. Jedoch mussten noch im Nachhinein von den übrigen 219 Proband\*innen (nach Ausschluss aufgetauter Blutproben), die an der Studie teilgenommen hatten

- 16 wegen Autoimmunerkrankungen / Borreliose / stattgehabter Sepsis / chronischer schwerer Gastritis
- Sechs wegen eingenommener Medikamente
- Vier wegen eines auffälligen M.I.N.I. (siehe Kapitel 2.1.3)
- Zwei Personen wegen fehlender Blutproben
- Eine Person wegen einer positiven Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen
- Eine Person, weil sie die Testreihe bereits kannte
- Und zwei Personen wegen auffällig hoher Messwerte und Auffälligkeiten im Gesundheitsfragebogen

ausgeschlossen werden, sodass für die finale Analyse 187 Proband\*innen zur Verfügung standen.

Um zumindest unter den jungen Teilnehmer\*innen den Bildungsstand vergleichbar zu halten, wurden nur diejenigen berücksichtigt, die mindestens die Allgemeine Hochschulreife (Abitur) vorweisen konnten. Unter den älteren Proband\*innen ist aufgrund

der Teilung Deutschlands von 1949 bis 1990 und den damit verbundenen unterschiedlichen Schulsystemen die Vergleichbarkeit des Bildungsniveaus deutlich erschwert und deshalb nicht berücksichtigt worden.

	ganze Kohorte	≥ 50 Jährige	18-35 Jährige
Anzahl	n = 187	n = 114	n = 73
Mittleres Alter ± SD	48,34 ± 20,33	63,81 ± 7,03	24,18 ± 4,39
	W/M	W/M	W/M
Geschlechterverteilung	113/74	70/44	43/30
	$\chi^2 = 8,134$	$\chi^2 = 5,930$	$\chi^2 = 2,315$
	p = 0,004	p = 0,015	p = 0,128
IL-6 [pg/mL]	1,29 ± 1,03	1,54 ± 1,11 *	0,9049 ± 0,7541
TNF-α [pg/mL]	0,35 ± 0,18	0,39 ± 0,16 *	0,2767 ± 0,1983
TGF-β <sub>1</sub> [pg/mL]	2995,80 ± 1555,98	2929,67 ± 1455,53	3099,08 ± 1706,38
CRP [ng/mL]	2611,82 ± 2492,86	2584,96 ± 2167,67	2653,77 ± 2945,55

Tabelle 1: Demographische Angaben zur finalen Kohorte: Geschlechts- und Altersverteilung (Mittelwert + Standardabweichung) sowie mittlere Konzentrationen der gemessenen Zytokine und CRP mit Standardabweichungen \*Signifikanter Unterschied der ≥ 50 Jährigen gegenüber den 18-35 Jährigen im Mann-Whitney-U-Test p < 0,001

### 2.1.3 Allgemeiner Ablauf der Testung

Möglichst an zwei aufeinander folgenden Tagen führten die Proband\*innen mehrere Tests durch. Nachdem sie die Einverständnis- und Datenschutzerklärung unterschrieben hatten, füllten die Probanden einen Gesundheits- und MRT-Fragebogen aus, der unter anderem noch einmal die Ausschlusskriterien für die Studie prüft (siehe Anhang 2 und 3). Zusätzlich wurden eine Drogenanamnese, Fehlsichtigkeit und die Anzahl der Bildungsjahre der Proband\*innen erhoben. Um mögliche psychische Erkrankungen auszuschließen, kam eine deutsche Version des Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) zum Einsatz (Sheehan et al. 1998). Um Persönlichkeitsstörungen auszuschließen, wurde ein Teil der zweiten Achse des Structured Clinical Interview for DSM (SCID II) genutzt. Alle Proband\*innen, die älter als 50 Jahre sind, mussten sich zusätzlich noch der Mini Mental State Examination (MMSE) unterziehen (Folstein et al. 1975), um eine mögliche Demenz auszuschließen. Danach führten alle Teilnehmer\*innen noch einen Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) durch, bevor mit der eigentlichen computerbasierten, verhaltenspsychologischen Testung begonnen wurde. Diese umfasst eine deutsche Version des „Verbal Learning and Memory Test“

(VLMT, siehe 2.1.4) (Helmstaedter 2001), gefolgt vom dem „Alertness“-Test, Task-Switch-Test und den N-back-Test von der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann und Fimm 1993). Diese Tests dauern ca. 30 Minuten. Danach wurde die ursprüngliche Wortliste des VLMT erneut abgefragt. Anschließend folgte eine deutsche Audioversion der Wechsler Memory Scale (WMS) für das logische Gedächtnis (siehe 2.1.5) (Wechsler 2000; Härting C. 2000) und ein modifizierter Flanker-Test (Eriksen und Eriksen 1974). Diese Tests nahmen erneut ca. 30 Minuten in Anspruch, wonach abschließend das erneute Aufschreiben der Geschichten vom WMS erfolgte.

Am zweiten Tag der Testung erfolgte die fMRT-Messung (siehe Kapitel 2.4.1). Nach der erneuten Abfrage der Bilder aus dem MRT-Experiment wurden dann nach insgesamt etwa 24 Stunden die erste Wortliste aus dem VLMT und die Geschichten aus dem WMS erneut abgefragt.

#### **2.1.4 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)**

Der VLMT umfasst zwei Wortlisten mit jeweils 15 Wörtern und ist eine leicht abgeänderte Form der deutschen Version des California Verbal Learning Test (Helmstaedter 2001). Die Wörter der beiden Listen stehen nicht im semantischen Zusammenhang zur jeweils anderen Wortliste. Das Experiment unterteilt sich in eine Lern- und eine Abrufphase. In der Lernphase werden die Wörter der ersten Liste nacheinander präsentiert und sollen danach von den Proband\*innen aufgeschrieben werden. Dieser Vorgang wird insgesamt fünfmal hintereinander durchgeführt. Als nächstes werden Wörter der zweiten Liste ein einziges Mal präsentiert und anschließend aufgeschrieben. Diese Liste dient als Störfaktor, um das Arbeitsgedächtnis zu überschreiben. Danach folgt die Abrufphase, bei der die erste Liste zunächst direkt im Anschluss an die Störliste, dann nach 30 Minuten und zuletzt nach 24 Stunden jeweils erneut aufgeschrieben werden soll, ohne dass sie erneut präsentiert wird. Die Proband\*innen wurden vorher nicht informiert, dass die erste Wortliste später erneut abgefragt wird.

#### **2.1.5 Wechsler Memory Scale: Logisches Gedächtnis (WMS)**

Der Untertest „Logisches Gedächtnis“ vom WMS wurde als leicht abgeänderte, auditive Version über Kopfhörer abgespielt (Härting C. 2000). Die Proband\*innen hörten dabei zwei Kurzgeschichten, die sie jeweils, nachdem sie sie gehört hatten, möglichst im Wortlaut aufschreiben sollten. Anschließend wurde den Teilnehmer\*innen mitge-

teilt, dass im Verlauf der Testung erneut nach den Geschichten gefragt wird. Entsprechend erfolgte jeweils nach 30 Minuten und nach 24 Stunden ein Abruf der beiden Geschichten.

Die von den Proband\*innen aufgeschriebenen Geschichten wurden von zwei unabhängigen Personen ausgewertet, entsprechend eines Auswertungsbogens mit 25 Items und somit maximal 25 erreichbaren Punkten pro Geschichte und Durchgang.

### **2.1.6 Statistische Auswertung der Verhaltensdaten**

Die statistische Auswertung der Verhaltensdaten wurde mit dem Programm SPSS® Statistics 21 der Firma IBM® durchgeführt. Um eine direkte Assoziation der pro- und antiinflammatorischen Zytokine mit der Lern- und Gedächtnisleistung im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest und im Untertest „Logisches Gedächtnis“ der Wechsler Memory Scale zu untersuchen, wurden multiple lineare Regressionen gerechnet mit den Konzentrationen von CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  und TGF- $\beta$ , Alter und Geschlecht als unabhängige Variablen. Zudem wurde die Angabe, ob die Proband\*innen einen Infekt („Erkältung, Schnupfen, Grippe, Blasenentzündung oder ähnliches“, siehe Frage 4 im Gesundheitsfragebogen, Anhang 2) oder eine Impfung (siehe Frage 17 im Gesundheitsfragebogen) in den vier Wochen vor der Testung durchgemacht hatten, als zusätzliche unabhängige Variable eingefügt (im Weiteren als „Immunereignis“ bezeichnet). Dies hat den Zweck einer potentiellen Verzerrung der Zytokin-Konzentrationen und damit auch der Ergebnisse entgegenzuwirken. Abhängige Variable ist entsprechend die Lern- und Gedächtnisleistungen aus dem VLMT und dem WMS. Als Maß für die Lernleistung wurde beim VLMT die Summe der erinnerten Items aus den Lerndurchgängen 1-5 gebildet. Beim WMS wurde die Summe der erinnerten Items aus beiden Geschichten im Lerndurchgang gebildet. Gleichermaßen wurde für die Gedächtnisleistung beim VLMT die Anzahl der erinnerten Items beim 24 Stunden Abruf und beim WMS die Summe der erinnerten Items aus beiden Geschichten beim 24 Stunden Abruf als abhängige Variable genutzt. Es wurden nur Proband\*innen ausgewertet, bei denen jeweils der VLMT oder entsprechend der WMS vollständig und korrekt durchgeführt wurde. Auf diese Weise mussten bei der Auswertung des VLMT von den finalen 187 Proband\*innen noch elf Proband\*innen ausgeschlossen werden und beim WMS zwölf. Somit wurden für den VLMT insgesamt 176 Proband\*innen ausgewertet (davon waren 107 mindestens 50 Jahre alt) und für den WMS 175, von denen 105 mindestens 50 Jahre alt waren.

## 2.2 Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)

### 2.2.1 Probengewinnung, -verarbeitung und Lagerung

Allen Proband\*innen wurden nach ihrer Einwilligung durch medizinisches Fachpersonal Blutproben entnommen, darunter zwei Citrat-Plasma Röhrrchen, ein Serum-SST Röhrrchen und drei EDTA-Röhrrchen. Die Gesamtmenge an entnommenem Blut lag unter 35ml. Das Blut wurde anschließend zentrifugiert, das Serum und das thrombozytenfreie Citrat-Plasma abgetragen und auf mehrere Eppendorf-Reaktionsgefäße aufgeteilt und bei  $-80^{\circ}$  Celsius bis zur Messung gelagert. Lagen die beiden Testtage, aufgrund von organisatorischen oder terminlichen Gründen sieben Tage oder länger auseinander, wurde für beide Testtage jeweils eine Blutprobe entnommen. Zur Messung von CRP und der Zytokine wurde letztendlich das thrombozytenfreie Plasma verwendet und insbesondere zur Messung von TGF- $\beta_1$  nach Reinhold et al. (1997) aufbereitet, sodass es zu keinen fälschlich erhöhten Konzentrationen von TGF- $\beta_1$  durch Aktivierung von Thrombozyten kommt.

### 2.2.2 Probenmessung

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Molekulare und Klinische Immunologie der Universitätsklinik Magdeburg wurden dort unter Leitung von Prof. Dr. B. Schraven und in direkter Kooperation mit Prof. Dr. D. Reinhold die Plasma-Konzentrationen von CRP und der Zytokine IL-6, TNF- $\alpha$  und TGF- $\beta_1$  mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt. Dafür wurden kommerziell verfügbare Quantikine® ELISA Kits von R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA verwendet. Für IL-6 und TNF- $\alpha$  wurde die High-Sensitive (HS) Variante genutzt, da für diese Zytokine bei gesunden Proband\*innen besonders niedrige Konzentrationen erwartet wurden und sich die HS-Variante unter anderem durch eine niedrigere *Minimum Detection Dose* (MDD) auszeichnet.

Die Quantifizierung der Zytokine und CRP erfolgt über das sogenannte Sandwich-Prinzip. Die Böden der Messplatten sind fest mit Antikörpern gegen das jeweilige Antigen beschichtet und freie Flächen zwischen den Antikörpern sind mit Proteinen blockiert, die für die Testung irrelevant sind.

Mit der Zugabe und Inkubation des Probanden-Plasmas binden sich die zu messenden Antigene an die Antikörper. Nach einem Waschvorgang, bei dem das Plasma aus den Kavernen der Messplatte entfernt wird, wird eine Lösung mit Antikörpern gegen ein weiteres Epitop des Antigens hinzugefügt. Diese zweiten Antikörper sind mit einem

Enzym konjugiert, welches im nächsten Schritt ein chromogenes Substrat spaltet. Des-  
sen Produkte können dann photometrisch gemessen werden (Schütt C. 2009).

Jedem ELISA Kit liegt eine Standardlösung mit einer bestimmten, vorher definierten  
Konzentration des zu messenden Antigens bei, welche verdünnt wird und damit als  
Vergleich für die eigentlichen Proben dient. In der Photometrie wird die optische Dichte  
des Standards und der Proben gemessen. Anhand der unterschiedlichen Konzentra-  
tionen des Standards, die durch die Verdünnung erreicht werden, lässt sich eine Stan-  
dardkurve ermitteln. Mit Hilfe der gemessenen optischen Dichte der Probe kann die  
Konzentration des Antigens in dieser Probe berechnet werden.

## **2.3 Volumenmessung des Hippocampus**

Die Hippocampi der Proband\*innen wurden mit Hilfe des Programmes FreeSurfer 6.0  
(Fischl 2012) in ihre einzelnen Subregionen segmentiert. Dabei wurden neben hoch-  
auflösenden T1 auch T2\*-Bilder (siehe 2.4.2) genutzt, weil sich dabei gezeigt hat, dass  
dieses Vorgehen wesentlich genauere Ergebnisse liefert (Dounavi et al. 2020). Als  
Vorlage für die Segmentierung diente ein detaillierter statistischer Atlas, der aus *in-  
vivo* Scans von Proband\*innen und *ex-vivo* Scans von Hippocampi aus Autopsie-Pro-  
ben erstellt wurde (Iglesias et al. 2015). Dieses Vorgehen liefert robuste Ergebnisse  
über verschiedene Altersgruppen hinweg und auch bei der Nutzung verschiedener  
MRT-Geräte (Quattrini et al. 2020; Soch et al. 2021a)

### **2.3.1 Statistische Auswertung der strukturellen Daten**

Die statistische Auswertung der strukturellen Daten wurde mit dem Programm SPSS®  
Statistics 21 der Firma IBM® durchgeführt. Dabei wurde untersucht, ob die Zytokine  
einen Einfluss auf die Volumina der einzelnen Hippocampus-Regionen haben. Zuerst  
wurden multiple lineare Regressionen berechnet. Als unabhängige Variable dienten  
Alter, Geschlecht, Immunereignis und die Konzentrationen von IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$   
und CRP. Abhängige Variable war jeweils das Volumen der zu untersuchende Subre-  
gion des Hippocampus.

Um zu überprüfen, ob die untersuchten Subregionen des Hippocampus auch einen  
Einfluss auf die Lern- und Gedächtnisleistung älterer Menschen haben, wurden die  
Hippocampusvolumina mit der Anzahl der erinnerten Items aus den Lerndurchgängen  
und aus dem 24 Stunden Abruf jeweils vom VLMT und vom WMS korreliert. Hierbei

wurde eine außreißerrobuste Shepherd's Pi Korrelation gerechnet, welche zur Verbesserung der Ergebnisse bei Brain-Behaviour-Korrelationen vorgeschlagen wird (Schwarzkopf et al. 2012). Sie basiert auf einer nicht-parametrischen Spearman- $\rho$  Korrelation, bei der vorher Ausreißer ausgeschlossen werden, die mehr als sechs quadrierte Einheiten der gebootstrapten Mahalanobis-Distanz übersteigen. Anschließend wird der p-Wert verdoppelt, um die ausgeschlossenen Datenpunkte zu berücksichtigen.

Weiterhin wurden mittels PROCESS Vers. 3.5 von Hayes (2018) regressionsbasierte Mediatoranalysen durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Zytokine über die Hippocampusregionen als Mediator einen Einfluss auf die Lern- und Gedächtnisleistung haben. Indirekte Effekte wurden als signifikant angesehen, wenn das 95%-Konfidenzintervall die Null nicht mit eingeschlossen hat. Um diese zu berechnen wurde der Datensatz mit 5000 Wiederholungen gebootstrappt (Zhao et al. 2010) und es wurden heteroskedastizitäts-konsistente Standardfehler genutzt (Davidson und MacKinnon 1993).

## **2.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)**

### **2.4.1 Experimentelles Design**

Um die Gehirnaktivität beim Enkodieren von Informationen zu erfassen, wurde ein bereits gut etabliertes fMRT-Experiment eingesetzt, welches im Vergleich zu vorherigen Veröffentlichungen (Düzel et al. 2011; Barman et al. 2014; Schott et al. 2014; Assmann et al. 2020), unter anderem längere Pausenintervalle zwischen den Stimuli vorweist (Düzel et al. 2011; Soch et al. 2021b). Bei diesem Experiment werden den Proband\*innen 88 neue Bilder präsentiert, davon sind 44 Innenaufnahmen und 44 Außenaufnahmen. Zusätzlich werden jeweils 22 Wiederholungen von zwei Master-Bildern (eine Innen- und eine Außenaufnahme) gezeigt, die vor dem eigentlichen Experiment jeweils fünfmal gezeigt wurden, um die Teilnehmer\*innen mit dem Versuch und den Bildern vertraut zu machen. Bei der Aufgabe im MRT sollten die Proband\*innen dann per Knopfdruck entscheiden, ob es sich bei dem gezeigten Bild um eine Außen- oder Innenaufnahme handelt. Jedes Bild wurde 2.5 Sekunden lang gezeigt, danach folgte jeweils eine Pause mit variabler Länge (0.7-2.65 Sekunden), bei der nur ein Kreuz gezeigt wurde, welches mit den Augen fixiert werden sollte. Die unterschiedlich lange

Pause zwischen den Bildern dient der optimierten Schätzung der hämodynamischen Antwortfunktion auf die Stimuli (Hinrichs et al. 2000).

Etwa 70 Minuten nach Beginn fMRT-Experimentes, wurden auf einem separaten Computer außerhalb des MRTs den Proband\*innen erneut insgesamt 134 Bilder präsentiert, darunter sind 90 bereits im MRT gesehene Bilder (44 Innenaufnahmen, 44 Außenaufnahmen und die beiden Master-Bilder) und 44 neue Distraktor-Bilder. Die Teil-

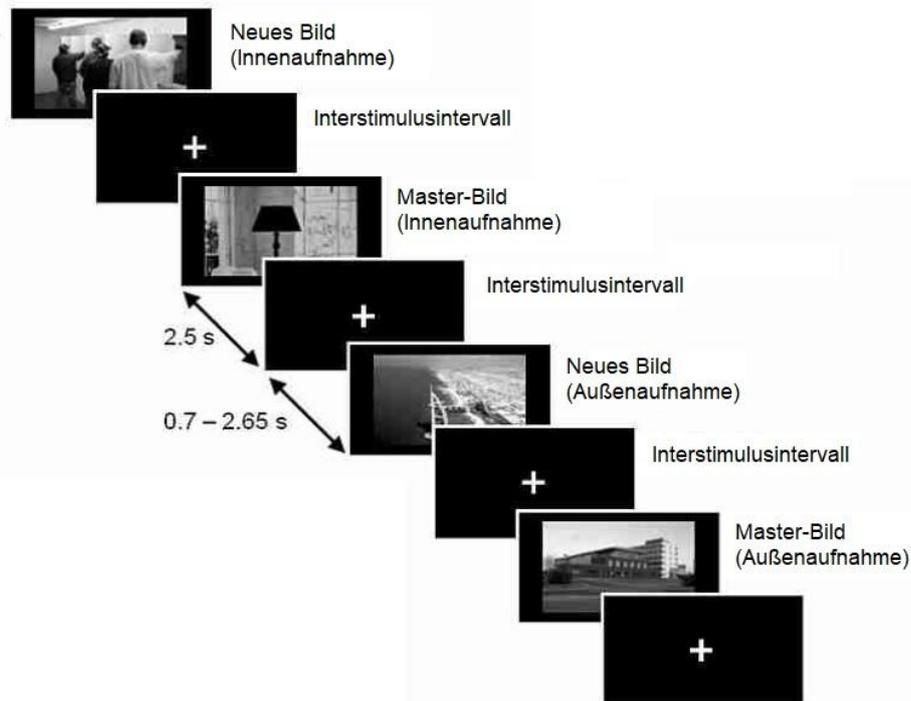


Abbildung 2: Darstellung des Aufgabenverlaufs. Die Bilder wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert, jeweils gefolgt von einem in der Länge variablen Interstimulusintervall. Modifiziert von Soch et al. 2021a

nehmer\*innen wurden instruiert mit einer Likert-Skala von 1 bis 5 anzugeben, wie sicher sie sich sind, ob sie das gezeigte Bild schon im MRT gesehen haben oder ob es ein neues Bild ist („1“ = sicher neu; „2“ = wahrscheinlich neu; „3“ = Ich weiß nicht; „4“ = wahrscheinlich alt; „5“ = sicher alt). Aus diesen Angaben wurde dann im Weiteren auch der DM-Effekt berechnet.

Die Gedächtnisleistung „A-prime“ ( $A'$ ) aus dem MRT-Experiment berechnet sich aus dem Integral der Hit-Rate  $H(t)$  als Funktion der False-Alarm-Rate  $FA(t)$ :

$$A' = \int_0^1 f(x) dx = \int_0^1 H(FA) dFA$$

Dabei sind die Hit-Raten und False-Alarm-Raten, als Funktion eines Schwellenwertes  $t \in \{0, 1, 2, 3, 4, 5\}$  definiert:

$$H(t) = \frac{1}{O} \sum_{i=t+1}^5 o_i$$

$$FA(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=t+1}^5 n_i$$

$o_i$  und  $n_i$  sind die Anzahl der Antworten auf die präsentierten alten und neuen Stimuli, die jeweils mit 1 („sicher neu“) bis 5 („sicher alt“) eingeschätzt wurden.  $O$  und  $N$  sind jeweils die Summen aus allen gegebenen Antworten bezogen auf alte ( $O$ ) und neue ( $N$ ) Stimuli, sodass  $O = o_1 + o_2 + o_3 + o_4 + o_5$  und  $N = n_1 + n_2 + n_3 + n_4 + n_5$  ist. Wenn alle Antworten auf alle gezeigten Stimuli geraten werden, wären die Antworten relativ gleich verteilt und  $A'$  würde den Wert 0,5 annehmen. Wenn alle neuen Stimuli sicher als neu und alle alten sicher als alt erkannt werden, würde  $A'$  den Wert 1 annehmen, was einer perfekten Gedächtnisleistung entsprechen würde (Soch et al. 2021a).

#### 2.4.2 Erfassung der fMRT-Daten

Die strukturellen und funktionellen MRT-Daten wurden, aufgrund eines Hard- und Software-Updates im Sommer 2018, mit zwei MRT-Systemen erhoben. Die ersten 151 Proband\*innen wurden mit einem 3 Tesla Verio-Syngo MR-System (Siemens Medical Systems, Erlangen) getestet. Nach dem Update auf das 3 Tesla Skyra Fit MR-System wurden 169 Proband\*innen gemessen. Es konnte aber bereits in einer vorangegangenen Studie über die hier genutzten Daten gezeigt werden, dass die unterschiedlichen MRT-Systeme keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der funktionellen Messung haben (Soch et al. 2021a).

Ausgewertet wurden auch beim MRT-Experiment nur die Proband\*innen, bei denen die Messung vollständig war und der Abruf korrekt durchgeführt wurde. Dadurch mussten von den 187 finalen Proband\*innen für die Auswertung des MRTs weitere 34 ausgeschlossen werden. Von den übrigen 153 Teilnehmer\*innen sind 90 mindestens 50 Jahre alt gewesen.

Bevor die funktionellen MRT-Daten erhoben wurden, wurde eine T1- gewichtete 3D *Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo* (MPRAGE) Sequenz vorge-

schaltet zur Koregistrierung und verbesserten räumlichen Normalisierung. Die Repetitionszeit (TR) betrug 2,5 Sekunden, die Echozeit (TE) 4,37 Millisekunden. Der Flipwinkel lag bei 7°. Die Bilder bestanden jeweils aus 192 sagittalen Schichten mit einer Auflösung von 256 x 256 und einem *Field of View (FoV)* von 256 mm<sup>2</sup> x 256 mm<sup>2</sup>. Jede Schicht hatte eine Dicke von einem Millimeter bei einer Voxelgröße von 1 x 1 x 1 mm. Außerdem wurden „*Phase- und Magnitude-FieldMap*“ Bilder aufgenommen, um die Feldinhomogenitäten auszugleichen, welche durch die unterschiedliche magnetische Suszeptibilität unterschiedlichen Gewebes entstehen (Wohlschläger und Kellermann T. 2013). Das ist wichtig zur Korrektur der Bilder der darauf folgenden T2\*-gewichteten *Echo Planar Imaging (EPI)* Sequenz mit 206 Bildern des gesamten Kopfes. Die EPI-Sequenz stellt die eigentliche funktionelle Messung dar und ist sehr artefaktanfällig. Es wurde für diese Sequenz eine TR von 2.5 Sekunden, eine TE von 30 Millisekunden verwendet. Der Flipwinkel betrug 80°, jedes Bild hatte 47 Schichten und eine Auflösung von 64 x 64. Die Voxelgröße lag bei 3,5 x 3,5 x 3,5 mm. Die Schichten in jedem Bild wurden überlappend in Zweierschritten aufgenommen, was bedeutet, dass zuerst die Schichten 1, 3, 5..., 47 und dann die Schichten 2, 4, 6..., 46 aufgenommen wurden. Die komplette Messzeit des fMRT-Experimentes lag bei 531.48 Sekunden.

### **2.4.3 Präprozessierung der fMRT-Daten**

Die Präprozessierung und anschließende statistische Analyse der fMRT-Daten wurde mithilfe des Programms SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Center for Neuroimaging, University College London, London UK) unter MATLAB 9.8 R2020a, (Mathworks, Inc., Sherborn, MA) durchgeführt. Zuerst wurden die Aufnahmezeiten der einzelnen Schichten für die EPIs korrigiert (*slice-timing correction*), anschließend die Bewegung des Kopfes (*realignment*) sowie die Inhomogenitäten des Magnetfeldes ausgeglichen (*unwarping*). Dies wurde mithilfe von „*Voxel-Displacement Maps*“ ermöglicht, die aus den *FieldMap*-Daten gewonnen wurden (siehe Abschnitt 2.4.2). Die Bilder der MPRAGE Sequenz wurden genutzt zur Koregistrierung auf den Mittelwert der EPI-Bilder und segmentiert, um optimale Normalisierungsparameter zu bekommen, die dann auf die EPI-Bilder angewendet wurden, mit denen sie auf ein standardisiertes anatomisches Koordinatensystem (MNI, Montreal Neurological Institute) mit einer Voxelgröße von 3 x 3 x 3 mm transformiert wurden. Zuletzt wurden die normalisierten Bilder noch mit einem 6 mm *full width at half maximum (FWHM)* Gaussfilter räumlich geglättet und Signalrauschen mit einer Frequenz von unter 128 Hz wurde hochpassgefiltert.

#### 2.4.4 First Level Analyse: Allgemeines Lineares Modell

Für die weitere statistische Analyse wurde ein allgemeines lineares Modell genutzt (ALM, (Wohlschläger und Kellermann T. 2013)). Damit ist es möglich den Zeitverlauf der Signaländerung nach bestimmten Stimuli innerhalb eines Voxels zu beschreiben. Das Baseline-Modell modelliert diese Signaländerung entlang der 2,5 Sekunden, während denen das entsprechende Bild gezeigt wird. Es unterscheidet dabei aber nicht zwischen Innen- und Außenbildern. Es beinhaltet einen Regressor für neue Bilder, die die Proband\*innen bisher noch nicht gesehen haben und einen Regressor für Master-Bilder, die die Proband\*innen bereits kennen. Beide Regressoren sind jeweils mit der hämodynamischen Antwortfunktion gekoppelt. Darüber hinaus beinhaltet es auch noch sechs Regressoren für *Rigid-Body*-Bewegungsparameter und eine Konstante, die den Mittelwert von allen Scans einer/s Probandin/Probanden darstellt. Für den DM-Effekt wird der Regressor für die neuen Bilder mit der Arcsinus-Funktion:

$$PM = \arcsin\left(\frac{x-3}{2}\right) \cdot \frac{2}{\pi}$$

parametrisch moduliert, wobei  $x \in \{1, 2, 3, 4, 5\}$  ist, entsprechend der beim Abruf der Bilder angegebenen Sicherheit, das Bild wiedererkannt zu haben (siehe Abschnitt 2.4.1). Dabei werden sicher erkannte Bilder (1 und 5) relativ stärker gewichtet als nicht sicher erkannte Bilder (2 und 4). Dieses Modell hat sich gegenüber anderen Einteilungen der Regressoren durchgesetzt, so auch gegenüber der in vorherigen Veröffentlichungen des Paradigmas genutzten kategorischen Einteilung (Soch et al. 2021b).

#### 2.4.5 Second Level Analyse: Multiple lineare Regression

Für die Second Level Analyse wurde gleichfalls eine multiple lineare Regression gerechnet mit Alter, Geschlecht, Immunereignis und den Konzentrationen von IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta_1$  und CRP als unabhängige Variablen und dem DM-Effekt aus der First Level Analyse als abhängige Variable. Danach wurden die Zytokine einzeln als F-Kontrast betrachtet. Aufgrund der bereits aufgestellten Hypothese, dass die Effekte der Zytokine am ehesten dort Auswirkungen zeigen, bei denen bereits altersbedingt Veränderungen in den Aktivitätsmustern auftreten, wurden *Region-of-interest* (ROI) Analysen jeweils für den linken und rechten Hippocampus, dIPFC und Precuneus durchgeführt. Die ROI des Hippocampus basiert auf einem probabilistischen, cytoarchitektonischen Atlas (SPM Anatomy Toolbox, (Eickhoff et al. 2005)), die ROIs für den Precuneus wur-

den aufgrund von vorrausgehenden fMRT-Studien generiert und mit den korrespondierenden *automated anatomical labeling* (AAL) ROIs vom WFU Pickatlas (Wake Forest University) maskiert (Schott et al. 2019). Für die ROIs des dlPFC wurden ebenfalls mit dem AAL die Regionen des superioren und medialen Gyrus ausgewählt (Richter 2016). Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$ , *small volume family-wise error* (FWE) korrigiert festgelegt. Von signifikanten Clustern wurde die Aktivität des Peak-Voxels extrahiert. Um zu überprüfen, ob die Aktivität in diesen Clustern auch mit einer veränderten Lern- und Gedächtnisleistung einhergeht, wurde jeweils eine Shepherd's Pi Korrelation mit der Anzahl an erinnerten Items in den Lerndurchgängen und im 24 Stunden Abruf vom VLMT und WMS sowie mit dem Maß der Gedächtnisleistung aus dem MRT-Experiment durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Direkte Auswirkungen der Zytokine auf die Lern- und Gedächtnisleistung

Zur Überprüfung, ob sich für die Zytokine schon in den verhaltenspsychologischen Gedächtnistests ein direkter Effekt auf die Lern- und Gedächtnisleistung finden lässt, wurden, wie in Kapitel 2.1.6 beschrieben, multiple lineare Regressionen berechnet mit der Anzahl an erinnerten Items aus den verschiedenen Tests als abhängige Variable.

##### 3.1.1 Ergebnisse im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest

Bevor die endgültige Entscheidung für das Modell der Regressionsrechnung, bestehend aus den Konzentrationen der Zytokine, Immunereignis, Alter und Geschlecht als unabhängige Variablen, fiel, wurde zunächst untersucht, ob die Zytokine für sich allein bereits einen Effekt haben. Erst danach wurden Alter und Geschlecht als Kovariaten in die Betrachtung einbezogen. Für einen ersten Überblick wurde die gesamte Kohorte untersucht. Es zeigte sich für IL-6 und TNF- $\alpha$  ein signifikant negativer Effekt auf die Anzahl der erinnerten Items in den Lerndurchgängen des VLMT und im 24 Stunden Abruf (siehe Tabelle 2). Wenn jedoch Alter und Geschlecht in einem zweiten Modell hinzugefügt wurden, waren die Effekte dieser beiden Zytokine nicht mehr signifikant und wurden insbesondere durch den Alterseffekt überlagert (siehe Tabelle 3). Deswegen fiel der Fokus in allen weiteren Rechnungen hauptsächlich auf die Gruppe „ $\geq 50$  Jahre“, um gezielt die Effekte bei älteren Menschen zu untersuchen. Die Ergebnisse für die 18-35 jährigen Proband\*innen sind zum Vergleich dem Anhang 5 beigefügt.

Ganze Kohorte (n=176): Abhängige Variable: VLMT Summe der Lerndurchgänge 1-5				
R <sup>2</sup>	0,141			
Korr. R <sup>2</sup>	0,116			
F (df = 5; 170)	5,576***			
Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
Konstante	67,810***	2,489	[62,897; 72,723]	
TGF- $\beta_1$	-0,0003	0,0005	[-0,001; 0,001]	-0,047
IL-6	-2,273*	0,869	[-3,989; -0,558]	-0,201*
TNF- $\alpha$	-18,739***	4,220	[-27,070; -10,408]	-0,318***
CRP	0,0003	0,0003	[-0,0003; 0,001]	0,074
Immunereignis	1,619	2,075	[-2,478; 5,716]	0,057

\*p  $\leq$  0,05; \*\*p  $\leq$  0,01; \*\*\*p  $\leq$  0,001

Tabelle 2: Multiple lineare Regression, ganze Kohorte, n = 176, abhängige Variable: Summe der erinnerten Items aus den Lerndurchgängen 1-5 im VLMT

Ganze Kohorte (n=176): Abhängige Variable: VLMT Summe der Lerndurchgänge 1-5

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
Konstante	74,478***	2,783	[68,983; 79,972]	
TGF-β <sub>1</sub>	-0,0004	0,0004	[-0,001; 0,0003]	-0,061
IL-6	0,357	0,687	[-0,999; 1,714]	0,032
TNF-α	-4,875	3,352	[-11,492; 1,742]	-0,083
CRP	-0,0002	0,0003	[-0,001; 0,0003]	-0,056
Immunereignis	1,277	1,544	[-1,770; 4,324]	0,045
Alter	-0,365***	0,031	[-0,427; -0,303]	-0,691***
Geschlecht	2,795*	1,194	[0,438; 5,152]	0,128*

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

Tabelle 3: Multiple lineare Regression mit Alter und Geschlecht als zusätzliche unabhängige Variablen, ganze Kohorte, n = 176, abhängige Variable: Summe der erinnerten Items aus den Lerndurchgängen 1-5 im VLMT. Alter und Geschlecht überlagern deutlich den Effekt der Zytokine

Doch auch bei den über 50-Jährigen konnte für keines der Zytokine weder in den Lerndurchgängen, noch im 24 Stunden Abruf des VLMTs ein signifikanter Effekt auf die Lern- und Gedächtnisleistung festgestellt werden. Den größten Effekt auf die Lernleistung hatten weiterhin die Variablen Alter und Geschlecht (vgl. Tabelle 4 und Tabelle 5).

≥ 50 Jahre (n = 107): Abhängige Variable: VLMT Summe der Lerndurchgänge 1-5

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
Konstante	78,440***	8,301	[61,969; 94,911]	
TGF-β <sub>1</sub>	-0,001	0,001	[-0,002; 0,0003]	-0,134
IL-6	0,275	0,995	[-1,699; 2,249]	0,029
TNF-α	-0,868	5,748	[-12,274; 10,537]	-0,015
CRP	-0,0002	0,0004	[-0,001; 0,001]	-0,057
Immunereignis	1,152	2,325	[-3,461; 5,766]	0,046
Alter	-0,476***	0,127	[-0,728; -0,223]	-0,358***
Geschlecht	4,488**	1,692	[1,130; 7,845]	0,239**

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

Tabelle 4: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, n = 107, abhängige Variable: Summe der erinnerten Items aus den Lerndurchgängen 1-5 im VLMT

Auch beim 24 Stunden Abruf erklären Alter und Geschlecht am ehesten die Varianz in der Gedächtnisleistung. Bei den 18-35-Jährigen wurden ebenso keine signifikanten Effekte für die Zytokine festgestellt (s. Anhang 5). Diese Erkenntnis war aber insofern zu erwarten, als bereits im Vorfeld angenommen wurde, dass die Zytokine erst im höheren Alter Auswirkungen auf das Gedächtnis haben.

≥ 50 Jahre (n = 107): Abhängige Variable: VLMT 24 Stunden Abruf

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
Konstante	18,173***	3,130	[11,963; 24,383]	
TGF-β <sub>1</sub>	-0,0002	0,0002	[-0,001; 0,0002]	-0,095
IL-6	-0,241	0,375	[-0,986; 0,503]	-0,068
TNF-α	-0,007	2,167	[-4,307; 4,294]	-0,0003
CRP	-0,0002	0,0002	[-0,001; 0,0001]	-0,119
Immunereignis	1,186	0,877	[-0,554; 2,925]	0,126
Alter	-0,168***	0,048	[-0,264; -0,073]	-0,335***
Geschlecht	1,756**	0,638	[0,490; 3,022]	0,247**

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

Tabelle 5: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, n = 107, abhängige Variable: Anzahl der erinnerten Items im 24 Stunden Abruf

### 3.1.2 Ergebnisse im Untertest „Logisches Gedächtnis“ der Wechsler Memory Scale

Beim Untertest „Logisches Gedächtnis“ der WMS konnte bei den über 50-Jährigen kein signifikanter Effekt der Zytokine auf die Lern- und Gedächtnisleistung festgestellt werden. Das Alter ist auch bei diesem Test der beste Prädiktor für die Lern- und Gedächtnisleistung, nur das Geschlecht ist beim WMS kein signifikanter Einflussfaktor mehr gewesen (vgl. Tabelle 6 und Tabelle 7).

≥ 50 Jahre (n = 105): Abhängige Variable: WMS Summe beider Geschichten im Lerndurchgang

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
Konstante	47,371***	5,788	[35,884; 58,857]	
TGF-β <sub>1</sub>	-0,0002	0,0004	[-0,001; 0,001]	-0,040
IL-6	0,628	0,691	[-0,744; 1,999]	0,098
TNF-α	-6,265	4,042	[-14,288; 1,757]	-0,154
CRP	-0,00008	0,0003	[-0,001; 0,001]	-0,029
Immunereignis	-0,909	1,617	[-4,119; 2,301]	-0,054
Alter	-0,313***	0,089	[-0,490; -0,136]	-0,346***
Geschlecht	0,243	1,184	[-2,108; 2,594]	0,019

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

Tabelle 6: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, n = 105, abhängige Variable: Summe der erinnerten Items beider Geschichten im Lerndurchgang des WMS

≥ 50 Jahre (n = 105): Abhängige Variable: WMS Summe beider Geschichten im 24 Stunden Abruf

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
R <sup>2</sup>	0,136			
Korr. R <sup>2</sup>	0,073			
F (df = 7; 97)	2,176*			
Konstante	39,457***	6,616	[26,326; 52,588]	
TGF-β <sub>1</sub>	0,0001	0,0004	[-0,001; 0,001]	0,029
IL-6	0,867	0,790	[-0,701; 2,435]	0,122
TNF-α	-4,718	4,621	[-13,889; 4,454]	-0,105
CRP	-0,0005	0,0004	[-0,001; 0,0003]	-0,142
Immunereignis	-0,346	1,849	[-4,016; 3,324]	-0,018
Alter	-0,274**	0,102	[-0,477; -0,072]	-0,274**
Geschlecht	0,656	1,354	[-2,031; 3,343]	0,046

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

Tabelle 7: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, n = 105, abhängige Variable: Summe der erinnerten Items beider Geschichten im 24 Stunden Abruf des WMS

Zusammenfassend zeichnet sich für die verhaltenspsychologischen Gedächtnistests ab, dass die Variable „Alter“ ist in beiden Tests (VLMT und WMS), sowohl in den Lern-durchgängen als auch im 24 Stunden Abruf der beste Prädiktor für die Anzahl der erinnerten Items, sogar nachdem die Proband\*innen bereits nach Altersgruppen separiert wurden.

### 3.2 Indirekte Auswirkungen der Zytokine auf die Lern- und Gedächtnisleistung

Nachdem die Analyse der verhaltenspsychologischen Gedächtnistests keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der direkten Auswirkungen der Zytokine geliefert hatte, sollen nun die Auswirkungen der Zytokine und CRP auf die zellulären Mechanismen von Lernen und Gedächtnis und damit indirekt auch die Auswirkungen auf die Gedächtnisleistung untersucht werden.

#### 3.2.1 Auswirkungen der Zytokine auf das Hippocampusvolumen

Wie in den Kapiteln 1.3.3 bis 1.3.6 beschrieben, ist von den untersuchten Zytokinen bekannt, dass sie die Neurogenese auch bei Erwachsenen beeinflussen. Da diese im Hippocampus in der SGZ stattfindet, wären der Gyrus dentatus und die CA4 Region dementsprechend diejenigen Subregionen des Hippocampus, die am ehesten einen Einfluss durch Zytokine erfahren würden. Um zu untersuchen, ob die Zytokine tatsächlich einen Einfluss auf das Volumen dieser Regionen und auf den Hippocampus als Ganzes haben, wurden wieder multiple lineare Regressionen gerechnet mit dem Volumen der zu untersuchenden Regionen als abhängige Variable. Der Hippocampus und seine Subregionen wurden jeweils getrennt für jede Hemisphäre betrachtet.

Dabei wurde festgestellt, dass TGF- $\beta_1$  bei den über 50-Jährigen sowohl in den Subregionen CA4 und Gyrus dentatus als auch im gesamten Hippocampus in beiden Hemisphären signifikant positiv mit dem Volumen korreliert ist. Weitere Einflussfaktoren auf das Volumen sind auch wiederum Alter und Geschlecht (vgl. Tab 7-12). Allerdings treten diese Effekte nur in der Altersgruppe der über 50-Jährigen auf. Bei den 18-35 Jährigen sind weder der Einfluss von TGF- $\beta_1$  noch von Alter und Geschlecht zu beobachten (siehe Anhang 6), was bedeutet, dass der Einfluss von TGF- $\beta_1$  sich insbesondere im höheren Alter manifestiert und hier einen positiven Einfluss auf das Volumen des Hippocampus ausübt. Bekannt ist, dass Alter einen negativen Einfluss hat, der sich ab dem 50. Lebensjahr bei Männern und ab dem 60.-65. Lebensjahr bei Frauen beschleunigt (Nobis et al. 2019) und sich auch in den vorliegenden Ergebnissen bestätigt.

≥ 50 Jahre (n = 90): Abhängige Variable: Volumen des rechten Gyrus dentatus				
R <sup>2</sup>	0,315			
Korr. R <sup>2</sup>	0,256			
F (df = 7; 82)	5,382***			
Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
Konstante	400,891	33,322	[334,602; 467,180]	
TGF- $\beta_1$	0,007**	0,002	[0,003; 0,012]	0,301**
IL-6	6,318	3,932	[-1,504; 14,139]	0,170
TNF- $\alpha$	-15,278	24,301	[-63,621; 33,065]	-0,063
CRP	-0,0002	0,002	[-0,004; 0,003]	-0,014
Immunereignis	-16,367	8,905	[-34,082; 1,348]	-0,178
Alter	-1,696***	0,487	[-2,664; -0,727]	-0,344***
Geschlecht	-15,512*	6,841	[-28,761; -1,542]	-0,204*

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

Tabelle 8: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, n = 90, abhängige Variable: Volumen des rechten Gyrus dentatus

≥ 50 Jahre (n = 90): Abhängige Variable: Volumen der rechten CA4 Region				
R <sup>2</sup>	0,326			
Korr. R <sup>2</sup>	0,268			
F (df = 7; 82)	5,662***			
Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
Konstante	324,010	26,220	[271,851; 376,169]	
TGF- $\beta_1$	0,006***	0,002	[0,003; 0,010]	0,327***
IL-6	5,039	3,094	[-1,116; 11,193]	0,171
TNF- $\alpha$	-11,566	19,121	[-49,604; 26,473]	-0,060
CRP	-0,000008	0,001	[-0,003; 0,003]	-0,001
Immunereignis	-16,197*	7,007	[-30,136; -2,257]	-0,222*
Alter	-1,123**	0,383	[-1,885; -0,361]	-0,287**
Geschlecht	-14,904**	5,383	[-25,613; -4,196]	-0,253**

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

Tabelle 9: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, n = 90, abhängige Variable: Volumen der rechten CA4 Region

≥ 50 Jahre (n = 90): Abhängige Variable: Volumen des gesamten rechten Hippocampus

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
R <sup>2</sup>	0,347			
Korr. R <sup>2</sup>	0,291			
F (df = 7; 82)	6,216***			
Konstante	4224,245	283,977	[3659,323; 4789,166]	
TGF-β <sub>1</sub>	0,048*	0,019	[0,010; 0,086]	0,227*
IL-6	24,445	33,507	[-42,210; 91,100]	0,075
TNF-α	-223,456	207,098	[-635,440; 188,528]	-0,106
CRP	0,035*	0,015	[0,005; 0,065]	0,243*
Immunereignis	-155,756*	75,891	[-306,727; -4,785]	-0,194*
Alter	-11,733**	4,149	[-19,986; -3,480]	-0,273**
Geschlecht	-208,846***	58,303	[-322,830; -90,862]	-0,319***

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

Tabelle 10: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, n = 90, abhängige Variable: Volumen des gesamten rechten Hippocampus

≥ 50 Jahre (n = 90): Abhängige Variable: Volumen des linken Gyrus dentatus

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
R <sup>2</sup>	0,280			
Korr. R <sup>2</sup>	0,219			
F (df = 7; 82)	4,555***			
Konstante	386,033	30,846	[306,670; 429,396]	
TGF-β <sub>1</sub>	0,006**	0,002	[0,002; 0,010]	0,280**
IL-6	5,343	3,640	[-1,897; 12,583]	0,159
TNF-α	-2,550	22,496	[-47,301; 42,201]	-0,012
CRP	0,001	0,002	[-0,002; 0,004]	0,058
Immunereignis	-6,892	8,243	[-23,291; 9,506]	-0,083
Alter	-1,511***	0,451	[-2,408; -0,615]	-0,339***
Geschlecht	-13,243*	6,333	[-25,842; -0,645]	-0,197*

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

Tabelle 11: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, n = 90, abhängige Variable: Volumen des linken Gyrus dentatus

≥ 50 Jahre (n = 90): Abhängige Variable: Volumen der linken CA4 Region

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
R <sup>2</sup>	0,320			
Korr. R <sup>2</sup>	0,262			
F (df = 7; 82)	5,522***			
Konstante	300,473***	23,611	[253,502; 347,443]	
TGF-β <sub>1</sub>	0,006***	0,002	[0,003; 0,009]	0,334***
IL-6	3,491	2,786	[-2,051; 9,033]	0,132
TNF-α	1,766	17,219	[-32,489; 36,020]	0,010
CRP	0,001	0,001	[-0,001; 0,003]	0,085
Immunereignis	-8,655	6,310	[-21,208; 3,897]	-0,132
Alter	-1,023**	0,345	[-1,710; -0,337]	-0,292**
Geschlecht	-14,618**	4,848	[-24,261; -4,974]	-0,276**

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

Tabelle 12: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, n = 90, abhängige Variable: Volumen der linken CA4 Region

≥ 50 Jahre (n = 90): Abhängige Variable: Volumen des gesamten linken Hippocampus

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
Konstante	3979,890***	270,705	[3441,373; 4518,408]	
TGF-β <sub>1</sub>	0,045*	0,018	[0,009; 0,081]	0,232*
IL-6	20,072	31,940	[-43,468; 83,612]	0,068
TNF-α	-5,419	197,418	[-398,147; 387,309]	-0,003
CRP	0,028	0,014	[-0,0004; 0,057]	0,211
Immunereignis	-128,726	72,344	[-272,641; 15,189]	-0,175
Alter	-11,324**	3,955	[-19,191; -3,457]	-0,287**
Geschlecht	-160,465**	55,578	[-271,028; -49,902]	-0,270**

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

Tabelle 13: Multiple lineare Regression, Gruppe: 50 Jahre und älter, n = 90, abhängige Variable: Volumen des gesamten linken Hippocampus

Die positiven Korrelationen von TGF- β<sub>1</sub> mit dem Hippocampusvolumen beider Seiten bleibt für CA4 (zumindest im Trend) und den Gyrus dentatus auch in der ausreißerrobusten Shepherd's Pi Korrelation bestehen (s.Tabelle 14).

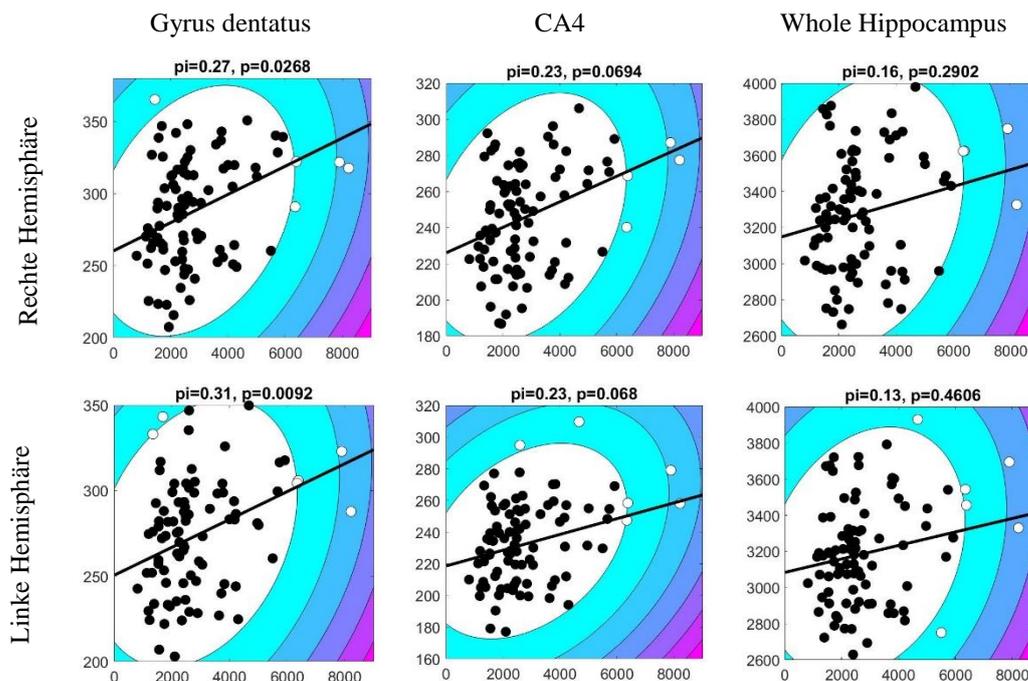


Tabelle 14: Shepherd's Pi Korrelationen der X: TGF-β<sub>1</sub> Plasma Konzentrationen mit Y: den Volumina der verschiedenen Hippocampus Regionen in mm<sup>3</sup>. Kohorte: ≥ 50 Jährige, n = 90

### 3.2.2 Zusammenhang der Hippocampusvolumina mit der Lern- und Gedächtnisleistung

In einem zweiten Schritt wurde überprüft, ob der Hippocampus und die untersuchten Subregionen auch mit der Gedächtnisleistung der älteren Proband\*innen in dieser Kohorte assoziiert sind. Für den linken Gyrus dentatus ist eine positive Korrelation mit

dem Untertest „Logisches Gedächtnis“ aus dem WMS im Lerndurchgang bereits beschrieben (Travis et al. 2014), was auch in dieser Studie zumindest im Trend auch bestätigt wurde (siehe Tabelle 15).

Darüber hinaus zeigte insbesondere die CA4-Region, sowohl links als auch rechts, eine signifikant positive Korrelation mit der Lernleistung im WMS. Das Volumen der rechten CA4 Region steht sogar mit der Gedächtnisleistung im 24 Stunden Abruf des WMS in Zusammenhang. Zudem war selbst das Volumen des ganzen linken Hippocampus mit der Lernleistung des WMS assoziiert. Der rechte Hippocampus hat nur knapp die Signifikanz nicht erreicht ( $r=0,25$ ;  $p=0,0505$ ). Weitere nennenswerte Trends sind auch für den rechten Gyrus dentatus erkennbar gewesen, der fast signifikant positiv mit dem 24 Stunden Abruf des WMS ( $r=0,24$ ;  $p=0,0511$ ) und auch mit der Gedächtnisleistung im MRT-Experiment (A-prime,  $r=0,22$ ;  $p=0,0785$ ) korreliert. Für den VLMT erbrachte jedoch keine der genannten Regionen signifikante Ergebnisse.

Im Ergebnis betrachtet wurden nicht nur vorangegangene Erkenntnisse für den Zusammenhang zwischen Hippocampusvolumen und der Lern- und Gedächtnisleistung älterer Menschen bestätigt. Zusätzlich konnten noch weitere Hinweise für einen positiven Zusammenhang gewonnen werden, die im Gegensatz zu vorherigen Studien nun durch das Verwenden der Shepherd's Pi Korrelation auch ausreißerrobust sind.

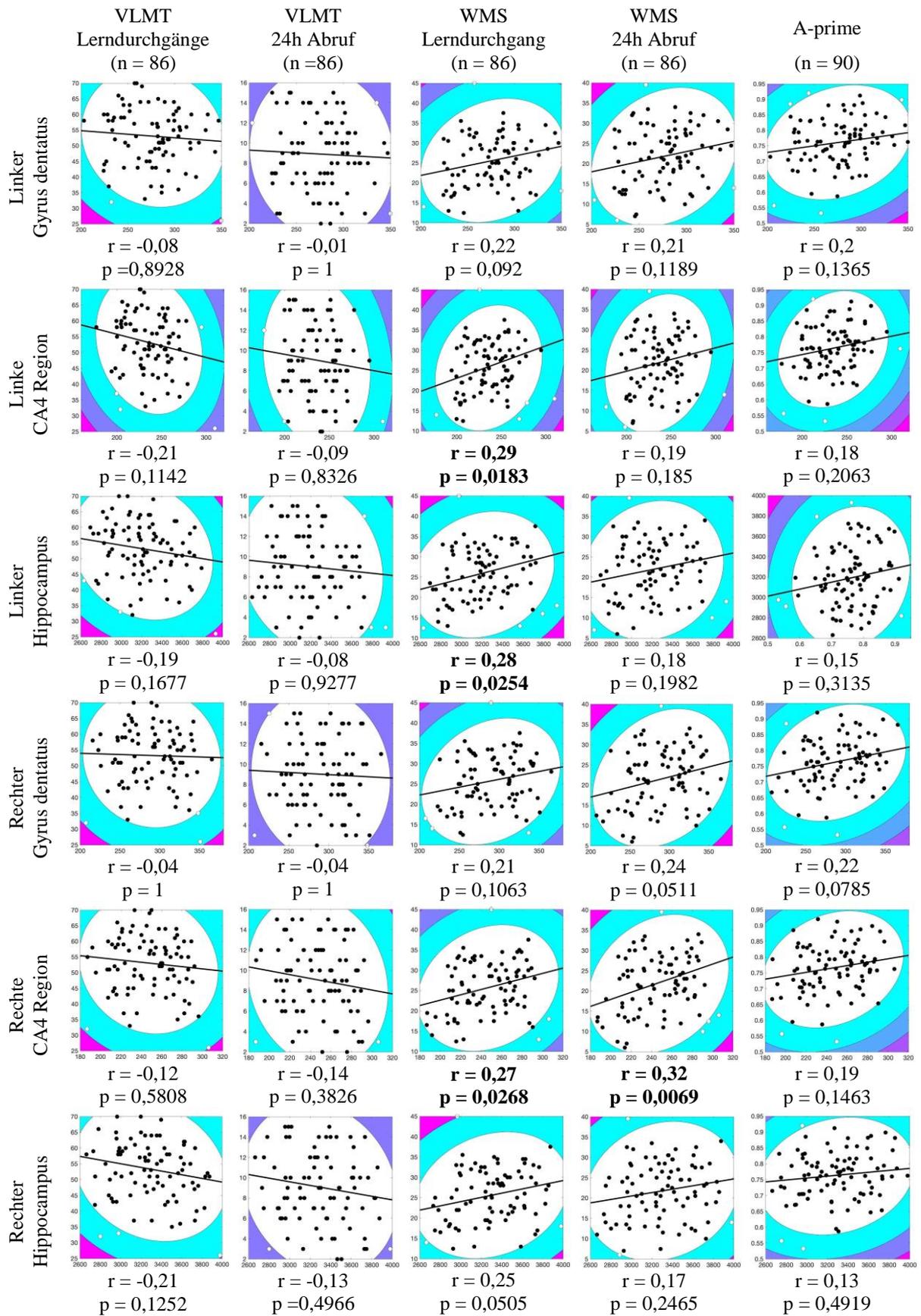


Tabelle 15: Shepherd's Pi Korrelationen der Volumina der verschiedenen Hippocampus Regionen in mm<sup>3</sup> mit der Leistung in den Lern- und Gedächtnistest. Kohorte:  $\geq 50$  Jährige

### 3.2.3 Rechte CA4-Region als Mediator zwischen TGF- $\beta_1$ und der Lern- und Gedächtnisleistung im WMS

Es konnte hier zwar gezeigt werden, dass TGF- $\beta_1$  mit dem Volumen der CA4 Region und dass das Volumen der CA4 Region positiv mit der Lernleistung im WMS (und für die rechte CA4 Region auch mit der Gedächtnisleistung im 24 Stunden Abruf) korreliert. Das allein reicht jedoch nicht aus, diesen beiden Ergebnissen einen kausalen Zusammenhang zu bescheinigen. Deshalb wurde noch eine Mediationsanalyse durchgeführt, um zu überprüfen ob TGF- $\beta_1$  über die CA4 Regionen einen indirekten Effekt auf die Lern- und Gedächtnisleistung älterer Menschen ausübt. Diese Analyse zeigte für TGF- $\beta_1$  auf den Lerndurchgang im WMS einen schwachen aber signifikanten indirekten Mediationseffekt über die rechte CA4 Region ( $ab = 0,00032150$ ; 95%-KI  $[0,00000198; 0,00071645]$ ), nicht aber über die linke CA4 Region oder den gesamten rechten oder linken Hippocampus. Ein direkter Effekt von TGF- $\beta_1$  auf die Lernleistung konnte nicht festgestellt werden (siehe Abbildung 3).

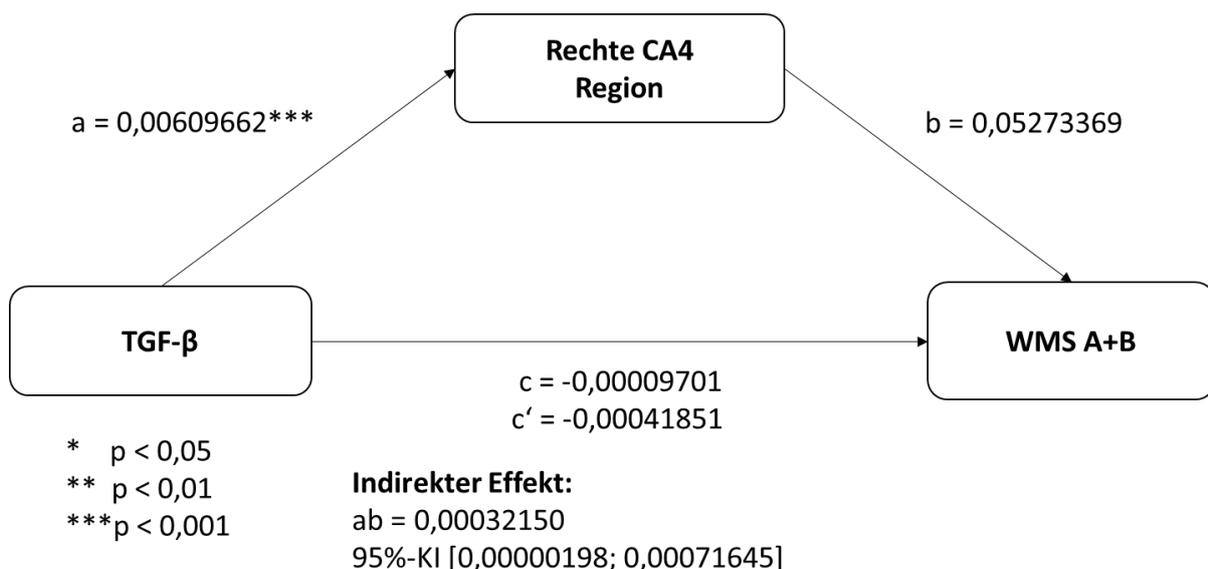


Abbildung 3: Mediationsanalyse (>50 Jährige, n = 86): Indirekter Effekt von TGF- $\beta_1$  über die rechte CA4 Region auf die Anzahl der erinnerten Items in beiden Geschichten (A+B) des Lerndurchgangs im WMS

Gleichermaßen konnte auch auf den 24 Stunden Abruf des WMS ein indirekter Effekt von TGF- $\beta_1$  über das Volumen der rechten CA4 Region nachgewiesen werden (siehe Abbildung 4). Ein direkter Effekt von TGF- $\beta_1$  auf die Gedächtnisleistung wurde hier ebenfalls nicht beobachtet.

Diese Ergebnisse sind dennoch mit Zurückhaltung zu beurteilen, da die Größe des indirekten Effektes sehr gering und das 95%-Konfidenzintervall sehr nah an der Null

gelegen ist. Da das Konfidenzintervall über Bootstrapping berechnet wurde, ist es auch möglich, dass durch ein anderes Resampling beim Bootstrapping das Konfidenzintervall anders ausfällt und eventuell auch die Null mit beinhalten kann und damit nicht mehr signifikant wäre.

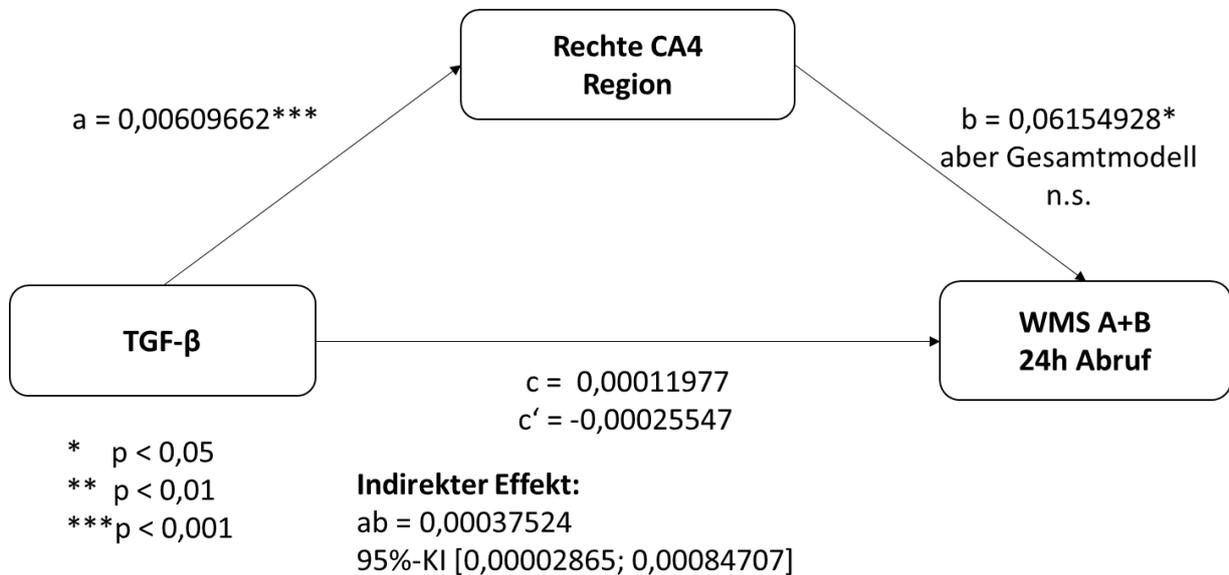


Abbildung 4: Mediationsanalyse (>50 Jährige,  $n = 86$ ): Indirekter Effekt von TGF- $\beta_1$  über die rechte CA4 Region auf die Anzahl der erinnerten Items in beiden Geschichten (A+B) des 24 Stunden Abrufs im WMS

### 3.2.4 Auswirkungen der Zytokine auf die funktionelle Aktivierung während des erfolgreichen Enkodierens

Nachdem sich bereits Hinweise darauf ergeben haben, dass TGF- $\beta_1$  einen Einfluss auf die Lern- und Gedächtnisleistung über das Volumen der der CA4 Region ausübt, ist nun noch zu überprüfen, ob auch die funktionelle Aktivierung während des erfolgreichen Enkodierens durch Zytokine beeinflusst wird. Wie in Kapitel 2.4.5 beschrieben, wurde mit den  $\geq 50$ -Jährigen eine multiple lineare Regression gerechnet mit dem DM-Effekt als abhängige Variable. Dabei wurde jeweils ein F-Kontrast (Freiheitsgrade 1;82) auf die einzelnen Zytokine gelegt und ROI-Analysen für den Hippocampus, den Precuneus und den dIPFC durchgeführt.

Zuerst wurde IL-6 untersucht. Es zeigte sich in den untersuchten Regionen lediglich im rechten Hippocampus (MNI: 30 / -31 / 4) ein zwei Voxel großes Cluster, welches eine höhere Aktivierung aufwies, mit steigender IL-6 Konzentration,  $p = 0,049$  FWE-

korrigiert (siehe Abbildung 5). Allerdings korreliert diese Aktivierung weder mit der Lern- und Gedächtnisleistung im MRT-Experiment noch mit der vom VLMT und WMS.

Für TNF- $\alpha$  konnte mit 3 Voxeln ein ähnlich großes Cluster im linken Hippocampus

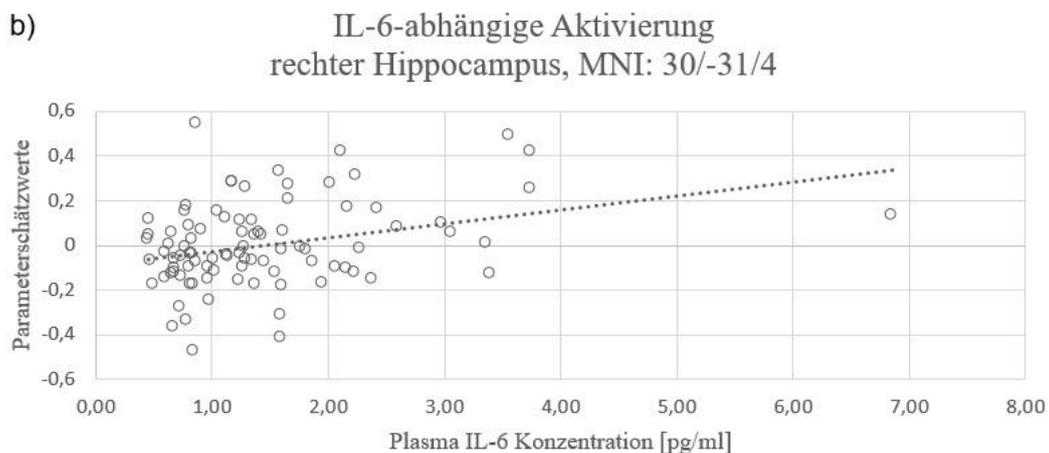
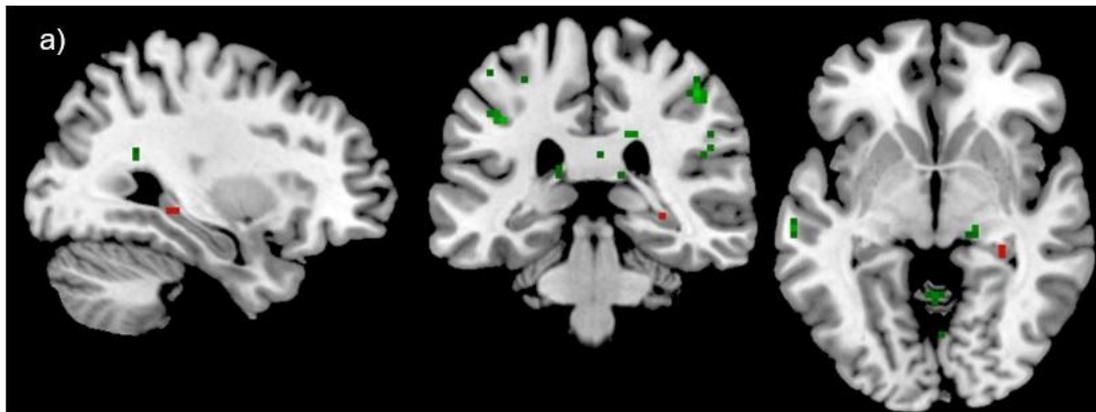


Abbildung 5: a) Lokalisierung IL-6 abhängiger Aktivierungen: whole-brain (grün) und im Hippocampus ROI (rot), b) Zusammenhang zwischen der Peak-Voxel Aktivierung im Hippocampuscluster und der IL-6 Konzentration

gefunden werden (MNI: -33 / -28 / -10), welches abhängig von der Plasma TNF- $\alpha$  Konzentration eine stärkere Aktivierung aufwies,  $p = 0,034$  FWE korrigiert (siehe Abbildung 6). Hier konnte aber ebenfalls kein Effekt auf die Lern- und Gedächtnisleistung der älteren Proband\*innen festgestellt werden.

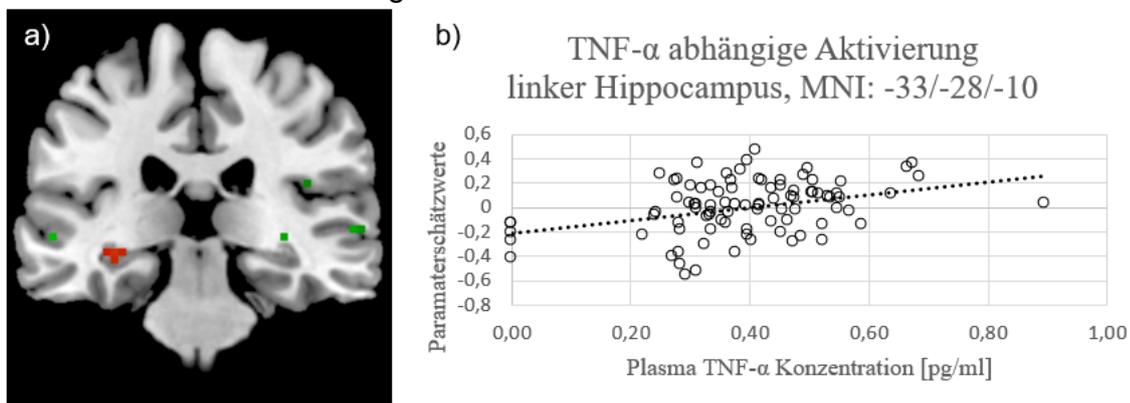


Abbildung 6: a) Lokalisierung TNF- $\alpha$  abhängiger Aktivierungen: whole-brain (grün) und im Hippocampus ROI (rot), b) Zusammenhang zwischen der Peak-Voxel Aktivierung im Hippocampuscluster und der TNF- $\alpha$  Konzentration

Bei CRP konnte, abhängig von der Plasma Konzentration, auch außerhalb des Hippocampus in Bereichen, die ebenfalls beim erfolgreichen Enkodieren aktiv sind, veränderte Aktivität festgestellt werden. Dabei fällt insbesondere der dIPFC auf. Hier konnte in der ROI-Analyse des rechten dIPFCs ein 11 Voxel großes Cluster entdeckt werden,  $p = 0,049$  FWE-korrigiert, welches CRP-abhängig eine geringere Aktivität aufweist (siehe Abbildung 7). Diese Aktivitätsänderung korreliert aber nicht mit den Lern- und Gedächtnisleistungen im VLMT, WMS oder im MRT-Experiment.

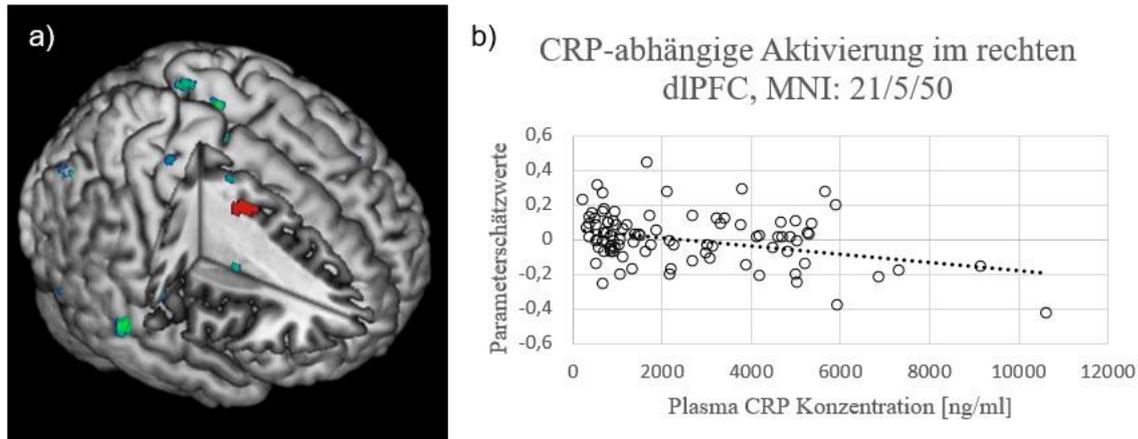


Abbildung 7: a) Lokalisierung CRP abhängiger Aktivierungen: whole-brain (grün) und im rechten dIPFC ROI (rot), b) Zusammenhang zwischen der Peak-Voxel Aktivierung im dIPFC Cluster und der CRP Konzentration

Außerdem konnte bei den über 50-Jährigen für CRP auch in zwei weiteren Regionen eine signifikante Änderung der Aktivierung beim Memory Effekt festgestellt werden.

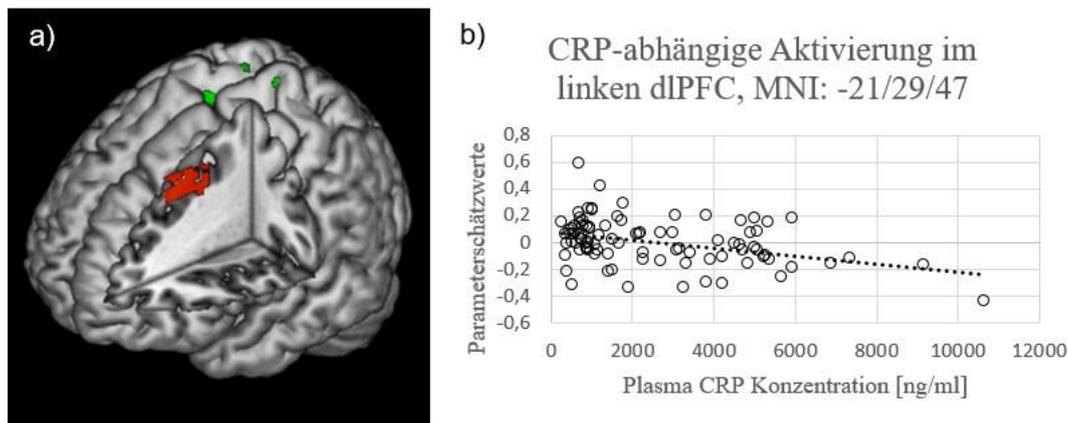


Abbildung 8: a) Lokalisierung CRP abhängiger Aktivierungen: whole-brain (grün) und im linken dIPFC ROI (rot), b) Zusammenhang zwischen der Peak-Voxel Aktivierung im dIPFC Cluster und der CRP Konzentration

Zum einen auch im linken dIPFC, wo bei der ROI-Analyse ein 41 Voxel großes Cluster ausgemacht werden konnte,  $p < 0,001$  FWE-korrigiert (siehe Abbildung 8), zum anderen im rechten Hippocampus ein zwei Voxel großes Cluster,  $p = 0,049$  FWE-korrigiert

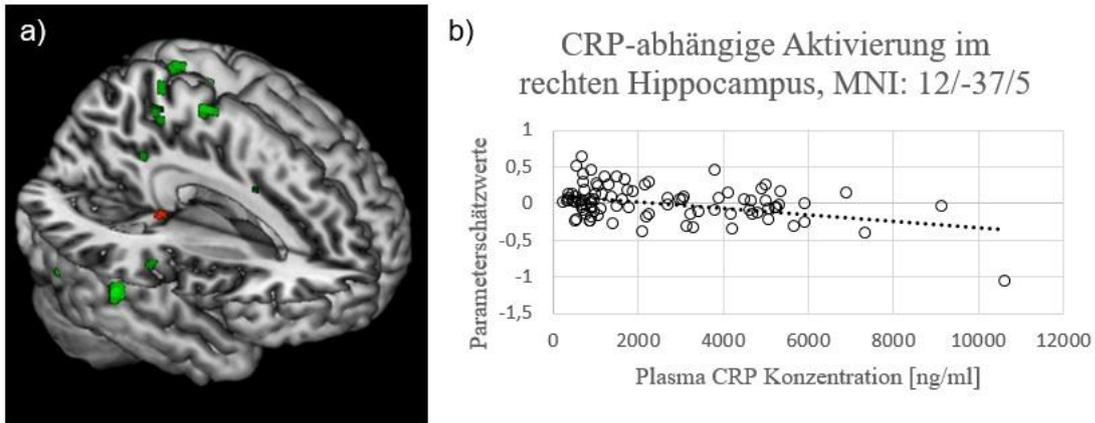


Abbildung 9: a) Lokalisierung CRP abhängiger Aktivierungen: whole-brain (grün) und im rechten Hippocampus ROI (rot), b) Zusammenhang zwischen der Peak-Voxel Aktivierung im Hippocampuscluster und der CRP Konzentration

(siehe Abbildung 9). Beide dieser CRP-abhängigen Aktivitätsänderungen waren geringer mit steigender Konzentration des Akute-Phase-Proteins, aber keines war mit der Leistung in den Gedächtnistests assoziiert.

In der Kohorte der jungen Proband\*innen konnten für den DM-Effekt keine Effekte weder für eines der Zytokine noch für CRP festgestellt werden.

In Auswertung der funktionellen Daten lässt sich sagen, dass IL-6, TNF- $\alpha$  und CRP zwar die Aktivität während des Enkodierens im höheren Alter modulieren aber keines dieser Aktivitätsänderungen ist mit einer veränderten Lern- und Gedächtnisleistung assoziiert. Für TGF- $\beta_1$  konnten in den ausgewählten ROIs keine Cluster mit einer signifikanten Änderung der Aktivität während des erfolgreichen Enkodierens festgestellt werden.

## 4 Diskussion

Es wurden bereits zahlreiche Studien zu dem Thema Inflammaging und dessen Auswirkung auf die kognitiven Fähigkeiten älterer Menschen veröffentlicht. Einige haben sich auf relative allgemeine Parameter der kognitiven Leistung bezogen, wie zum Beispiel der MMSE (Economos et al. 2013; Wright et al. 2006; Lindbergh et al. 2020; Baune et al. 2008). Andere wiederum haben sich darauf spezialisiert höhere kognitive Leistungen zu betrachten wie das episodische Gedächtnis, abstraktes Denken oder Sprache (Elderkin-Thompson et al. 2012; Weaver et al. 2002; Ashraf-Ganjouei et al. 2020; Noble et al. 2010). Die vorliegende Studie reiht sich ein in die bereits ausführliche Literatur über das episodische Gedächtnis. Sie beabsichtigt diese mit einem Beitrag zu Lern- und Enkodierungsprozessen zu erweitern. Deshalb wurde bei der Auswertung der Gedächtnistests der Fokus vor allem auch auf die Lerndurchgänge gerichtet. Zusätzlich wurden im fMRT Aktivierungen während der Enkodierung von Bildinformationen einbezogen.

Bezüglich der direkten Korrelation von pro-inflammatorischen Zytokinen mit der Lern- und Gedächtnisleistung älterer Menschen konnten die Ergebnisse aus vorherigen Studien insofern bestätigt werden, als dass zunächst die Plasma-Konzentrationen insbesondere von IL-6 und TNF- $\alpha$  tatsächlich auch mit dem Alter ansteigen (siehe Tabelle 1). Betrachtet man aber die Lern- und Gedächtnisleistungen der Proband\*innen nach Korrektur von Alter und Geschlecht, so sind die Ergebnisse der vorherigen Studien teilweise etwas widersprüchlich. Während einige einen signifikanten Effekt von IL-6, TNF- $\alpha$  oder CRP feststellen konnten (Marsland et al. 2006; Ashraf-Ganjouei et al. 2020), wurde dies nicht in allen Studien bestätigt (Tegeler et al. 2016; Wennberg et al. 2019). Entgegen der eingangs aufgestellten Hypothese, konnten keine Effekte für die pro-inflammatorischen Zytokine auf die Lern- und Gedächtnisleistung der älteren Menschen festgestellt werden, sofern man Alter, Geschlecht und einen Faktor für immunologische Ereignisse in den vier Wochen vor Testung mit in die Berechnung einbezieht. Insbesondere die letzte Kovariate ist in vorherigen Studien nicht hinreichend berücksichtigt worden. Da aber in einer Querschnittsstudie die Konzentrationsmessungen der Zytokine immer nur Momentaufnahmen eines Systems sind, das intraindividuell großen Schwankungen unterliegt, legt es sich nahe, einen Faktor für momentane Konzentrationsschwankungen mit in die Berechnung aufzunehmen. Zumindest für die Auswirkungen der Zytokine auf das Volumen des rechten Hippocampus scheint dieser

Faktor auch relevant zu sein (vgl. Tabelle 9 und Tabelle 10). Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die verwendete Multiple Lineare Regression sehr anfällig für Ausreißer ist und die Aussagekraft der Ergebnisse daher vermindert ist.

Aufschlussreicher sind hingegen die Regressionsmodelle zur Vorhersage der Volumina der einzelnen Hippocampusregionen, insbesondere des Gyrus dentatus und der anliegenden CA4 Region. Wie bereits im Kapitel 1.1.4 dargestellt, findet dort die Neurogenese im Hippocampus statt. Wenn diese von Zytokinen beeinflusst wird, wäre ein Volumeneffekt am ehesten in den genannten Regionen zu erwarten.

Tatsächlich konnte für TGF- $\beta_1$  eine positive Korrelation mit dem Hippocampusvolumen beider Seiten und explizit auch des Gyrus dentatus und der CA4 Region beider Seiten nachgewiesen werden (vgl. Tabellen 8 – 14).

Die CA4 Regionen beider Hemisphären sind außerdem mit einer besseren Lernleistung im WMS assoziiert (vgl. Tabelle 15). Aber nur die rechte CA4 Region zeigte einen geringen Effekt als Mediator zwischen der TGF- $\beta_1$  Konzentration und Lern- und Gedächtnisleistung im WMS (vgl. Abbildung 3 und Abbildung 4).

Dies könnte ein erster Hinweis darauf sein, dass höhere Plasmakonzentrationen von TGF- $\beta_1$  einen Effekt auf die Lern- und Gedächtnisleistung älterer Menschen haben könnten, indem sie zu einem höheren Volumen der rechten CA4 Region beitragen, mutmaßlich durch eine besser erhaltene Neurogenese.

Wie im Kapitel 3.2.4 dargestellt, konnten in der Auswertung des fMRT-Experimentes einige Regionen festgestellt werden, die abhängig von IL-6, TNF- $\alpha$  oder CRP eine veränderte Aktivierung zeigten. Die Parameterschätzwerte für die Aktivierung im Peak Voxel, also im Voxel mit dem signifikantesten Aktivierungsunterschied, korrelieren jedoch in keinem Fall mit der Lern- und Gedächtnisleistung der Proband\*innen. Darüber hinaus lassen die Umstände, in denen diese Aktivitätsänderungen gemessen wurden, nur wenige Vermutungen über deren Bedeutung zu. Es wurde explizit die Aktivierung während des Enkodierens bekannter und unbekannter Bilder gemessen. Diese wurden dann moduliert, abhängig davon ob die Proband\*innen sich später an die Bilder erinnern haben. Denkbar sind allenfalls Alterationen im Arbeitsgedächtnis, bei dem der PFC in Verbindung mit dem Hippocampus ebenfalls eine Rolle spielt (Rezayat et al.

2021). Die Beeinflussung anderer kognitiver Fähigkeiten durch die Zytokin-abhängigen Aktivitätsänderungen ist aber aufgrund des experimentellen Designs und der First-Level-Analyse eher unwahrscheinlich.

Auffallend ist aber, dass diese Aktivitätsänderungen lediglich bei den älteren Proband\*innen beobachtet wurden und nicht bei den 18-35 Jährigen. Möglicherweise lässt sich ein Teil der altersbedingten Aktivitätsänderungen im Netzwerk des episodischen Gedächtnisses, insbesondere die Abnahme der Aktivität im dlPFC (Nyberg et al. 2010; Nyberg 2017; Soch et al. 2021a), durch CRP erklären, auch wenn dies scheinbar keine Konsequenz für die Performance der Proband\*innen hat.

In Zusammenschau dieser Ergebnisse lässt sich mutmaßen, dass ältere Menschen nicht per se als Alterseffekt höhere TGF- $\beta_1$  Konzentrationen im Plasma aufweisen (siehe Tabelle 1). Wenn sie dennoch individuell höhere Konzentrationen haben, zeigen sie auch eher eine erhaltene Lern- und Gedächtnisleistung. Dieser Effekt wird durch die CA4 Region des rechten Hippocampus mediiert, welcher abhängig von der TGF- $\beta_1$  Konzentration ein größeres Volumen besitzt und zu einer besseren Lernleistung führt. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass sich in der CA4 Region hauptsächlich die Moosfasern befinden, die von Neuronen des Gyrus dentatus ausgehen (siehe Abbildung 10). Anhand von Experimenten mit Mäusen konnte bereits festgestellt werden, dass das Volumen der CA4 Region mit einem besseren räumlichen Gedächtnis einhergeht (Schwegler et al. 1990; Crusio und Schwegler 2005). Ein größeres Volumen in dieser Region könnte sowohl durch mehr Neuronen im Gyrus dentatus aufgrund von erhaltener Neurogenese entstanden sein als auch durch eine erhöhte Anzahl an Dendriten. Passend dazu wird die Erhaltung der Neurogenese und das Auswachsen von Dendriten durch TGF- $\beta_1$  gefördert (Battista et al. 2006; Luo et al. 2016; Mathieu et al. 2010). Auf molekularer Ebene führt es zusätzlich noch zur Ausbildung von LTPs und neuer Synapsen (Caraci et al. 2015; Mikheeva et al. 2019). Durch die Förderung dieser Mechanismen durch TGF- $\beta_1$  kann im Umkehrschluss auch die verbesserte Lern- und Gedächtnisleistung erklärt werden. Es sei dazu aber erwähnt, dass zumindest der As-

pekt der Neurogenese auch in Frage gestellt wird, da es entgegen der eingangs gestellten Hypothese inzwischen auch Hinweise gibt, dass über das Kindesalter hinaus kaum bzw. keine Neurogenese stattfindet (Sorrells et al. 2021).

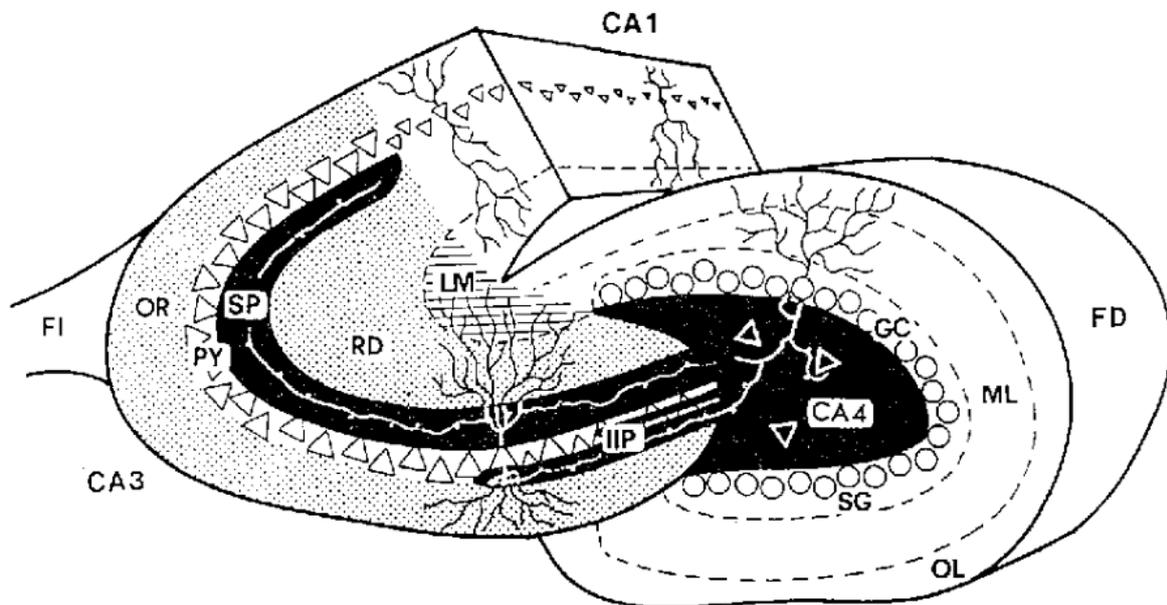


Abbildung 10: Darstellung eines Hippocampus-Querschnittes. SP = suprapyrämidal, IIP = intra- und infrapyrämidal, OR = Stratum oriens, RD = Stratum radiatum, LM = Stratum lacunosum-moleculare, FI = fimbria hippocampi, FD = Fascia dentata, OL = Outer molecular layer of Fascia dentata, ML middle molecular layer of Fascia dentata, SG = Subgranular layer, GC = granular cells, (Quelle: Crusio und Schwegler (2005))

#### 4.1 Limitationen der Studie

Ein großer Vorzug der vorliegenden Studie ist der rigorose Ausschluss von Vorerkrankungen (siehe Kapitel 2.1.1) durch ein telefonisches Interview, einen Gesundheitsfragebogen (siehe Anhang 2) und einem psychologischen Screening durch den MINI sowie bei älteren Proband\*innen auch durch den MMSE. Dadurch konnten viele Einflussfaktoren auf das Immunsystem und auf die kognitiven Leistungen der Proband\*innen ausgeschlossen werden. Weiterhin wurde auch bei allen Regressionsrechnungen ein Faktor für „Infekte oder Impfungen in den vier Wochen vor der Testung“ mit einbezogen, weil die Zytokine nur einmalig gemessen wurden und somit mögliche momentane intraindividuelle Schwankungen berücksichtigt werden konnten.

Dadurch spiegelt aber die gemessene Kohorte nicht unbedingt die durchschnittliche Bevölkerung und den normalen Alterungsprozess wider. Ein Indiz dafür ist, dass die Geschlechterverteilung signifikant stärker auf der weiblichen Seite liegt (vgl. Tabelle 1). Selbst wenn man berücksichtigt, dass die Geschlechterverteilung etwa ab dem 70. Lebensjahr nicht mehr bei 50:50 liegt (Bundeszentrale für politische Bildung 2022), besteht die in dieser Studie gemessene Kohorte immer noch signifikant aus mehr weib-

lichen als männlichen Teilnehmer\*innen. Ferner könnte durch die Anwendung der vielen Ausschlusskriterien potentiell eine zu gesunde Kohorte entstanden sein, was eventuell ein Erklärungsansatz wäre, warum für die pro-inflammatorischen Zytokine keine signifikanten Effekte auf die Gedächtnisleistung festgestellt werden konnten.

Es wurden jedoch nicht alle möglichen Einflussfaktoren auf das Immunsystem und die kognitiven Fähigkeiten ausgeschlossen. Ein relevanter Punkt ist, dass die Erkrankungen arterielle Hypertonie und Artherosklerose nicht grundsätzlich zu den Ausschlusskriterien gehörten, sondern nur wenn sie nicht normoton durch Antihypertensiva (maximal drei verschiedenen Medikamente waren zulässig) eingestellt waren. Grund dafür ist die außerordentlich hohe Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der deutschen Bevölkerung. Insgesamt lag sie bei den gesetzlich Versicherten im Jahr 2018 bei 26,3%. In Sachsen-Anhalt, wo die Studie durchgeführt wurde, liegt die rohe Prävalenz mit 39,39% sogar am höchsten. Außerdem weist die Prävalenz einen deutlichen Anstieg mit dem Alter auf, wie in Abbildung 11 zu erkennen ist (Holstiege et al.).

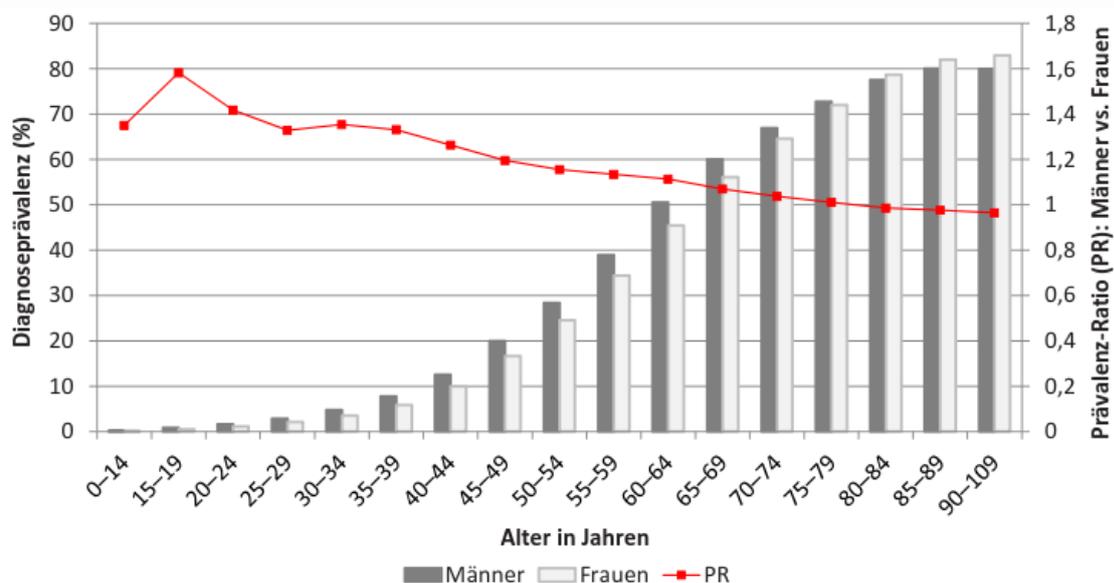


Abbildung 11: Altersgruppen- und geschlechtsspezifische Diagnoseprävalenz (Diagnosecodierung in mindestens zwei Quartalen eines Jahres) der Hypertonie (Angaben in Prozent) und Prävalenz-Ratio als Quotient aus der Prävalenz bei Männern und Frauen im Jahr 2018, Linke Y-Achse: Diagnoseprävalenz, Rechte Y-Achse: Prävalenz-Ratio. Die Skalierungen sind nicht vergleichbar.

Quellen: (Holstiege et al.): KM6-Statistik und bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V

Da in dieser Studie vorwiegend „normale Alterseffekte“ untersucht werden sollte, führten diese hohen Prävalenzen dazu, die arterielle Hypertonie als Teil des Alterungsprozesses zu sehen und sie nur in extremen Fällen als Ausschlusskriterium zu werten. Trotzdem ist die Erkrankung Arterielle Hypertonie und die daraus resultierende

Artherosklerose stark assoziiert mit inflammatorischen Prozessen und damit auch pro-inflammatorischer Zytokine (Rea et al. 2018). Umgekehrt können geringgradige Inflam-mationsprozesse auch zu Artherosklerose führen (Geng et al. 2016). Dies sollte in zu-künftigen Studien berücksichtigt werden sollte.

Weitere Faktoren, die sowohl das Immunsystem und die Ausschüttung von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen als auch die kognitiven Fähigkeiten von Menschen beeinflussen, wurden in dem Gesundheitsfragebogen erfasst:

- Übergewicht: Die zellulären Vorgänge im Fettgewebe bei Übergewicht und die der zellulären Seneszenz ähneln sich in einigen Aspekten. Preadipozyten in Fettgewebe zeigen einige Marker der zellulären Seneszenz, zum Beispiel SA- $\beta$ -Galactosidase (Tchkonia et al. 2010). Sowohl Adipozyten als auch senes-zente Zellen unterliegen keiner weiteren Zell-Differenzierung. Beide Zustände, Übergewicht und zelluläre Seneszenz, aktivieren Immunzellen, im Fall des Übergewichts hauptsächlich Makrophagen, die sich im Fettgewebe ansam-meln. Beide führen zur Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen, wie IL-6 und TNF- $\alpha$  (Gregor und Hotamisligil 2011). Aufgrund dieser Gemeinsam-keiten und durch die Zunahme des Körperfettanteils im Alter, kann davon aus-gegangen werden, dass sich beide Prozesse auch gegenseitig bedingen (Tch-konia et al. 2010).
- Sportverhalten: Sport übt zweierlei Einflüsse auf die Ausschüttung von Zytoki-nen aus. Direkt nach einer körperlichen Belastung sind die pro-inflammatori-schen Zytokine und CRP stark (im Fall von IL-6 bis zu 100-fach) erhöht, gefolgt von einem Anstieg der anti-inflammatorischen Zytokine (Febbraio und Peder-sen 2002; Kasapis und Thompson 2005). Regelmäßiges aerobes Training wie-derum führt über einen längeren Zeitraum zur Abnahme von Entzündungsmar-kern wie CRP (Ford 2002; Kasapis und Thompson 2005). Außerdem konnte in einer vorherigen Studie gezeigt werden, dass Proband\*innen, die regelmäßig Sport betrieben im Vergleich zu denen, die nicht regelmäßig Sport gemacht ha-ben, ein größeres Volumen an grauer Masse und weniger kognitive Defizite be-saßen (Papenberg et al. 2016). Im Besonderen konnte für den Hippocampus gezeigt werden, dass ältere Menschen über 55 Jahren, die regelmäßig Sport treiben, über einen Zeitraum von einem Jahr sogar ein Wachstum des Volu-mens im vorderen Hippocampus und im Gyrus dentatus aufweisen und dass

dies auch mit einem besseren räumlichen Gedächtnis assoziiert ist (Erickson et al. 2011).

- Raucherstatus: Es ist unbestritten, dass Rauchen negative Auswirkungen auf die Lunge hat und zu Artherosklerose beiträgt (Yanbaeva et al. 2007). Darüber hinaus hat Rauchen auch einige andere systemische Auswirkungen auf das Immunsystem. Die Ansammlung und Persistenz von Teerpartikeln in der Lunge trägt maßgeblich zur Antigenstimulation des Immunsystems und in extremen Fällen auch zur Pathogenese der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD) bei (Barnes et al. 2003). Zusätzlich verursacht Rauchen auch oxidativen Stress auf den Körper und führt zur Freisetzung von ROS in Phagozyten (van Antwerpen et al. 1995), Freisetzung von Superoxiden in peripheren Granulozyten (Ludwig und Hoidal 1982) und zur ROS Produktion in endothelialen Progenitor Zellen (Michaud et al. 2006). Weiterhin konnte in mehreren größeren Kohortenstudien eine erhöhte Plasma Konzentration für CRP und das Zytokin IL-6 festgestellt werden (Bazzano et al. 2003; Woodward et al. 1999). Es existieren auch Hinweise, dass bei gesunden Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern TNF- $\alpha$  im Plasma ebenfalls erhöht ist (Wirtz et al. 2004; Petrescu et al. 2010), auch wenn dies nicht immer bestätigt wurde (Gander et al. 2004).
- Bildung: Eine höhere Bildung, im Sinne von mehr Bildungsjahren und eines qualifizierteren Berufsabschlusses, ist bereits häufig mit einer besseren Leistung des episodischen Gedächtnisses assoziiert worden (Mohammad et al. 2020; Lövdén et al. 2020). Ein höheres Bildungsniveau führte vermehrt dazu, dass Proband\*innen in longitudinalen Studien auch beim Follow-Up eine erhaltene Gedächtnisleistung zeigten (Josefsson et al. 2012; Lee et al. 2018). Deshalb wird, wenn auch nicht ganz unumstritten (Nyberg et al. 2012), aktuell davon ausgegangen, dass der Erwerb von Bildung zu einer kognitiven Reserve führt, die länger vor einem Verfall des Gedächtnisses schützt. Sobald diese Reserve jedoch aufgebraucht ist, kommt es zu einem schnellen Verfall der kognitiven Leistungen (Zahodne et al. 2019; Mungas et al. 2018; Mungas et al. 2021; Jansen et al. 2021).

Somit lässt sich festhalten, dass wesentlich mehr Faktoren Einfluss auf das Immunsystem und das episodische Gedächtnis haben, als die in dieser Studie berücksichtigten Zytokine und soziodemographischen Faktoren. Das Zusammenspiel unterschiedlicher Zellen, Gene und Zytokine beim Inflammaging ist insgesamt viel zu komplex, als

dass es sich mit den untersuchten Inflammationsmarkern erklären ließe. Dazu müssten wesentlich mehr Informationen über die Proband\*innen gewonnen werden, um diese dann idealerweise in einem „Inflammationsscore“ zusammenzufassen.

Ein solcher Inflammationsscore wurde auch bereits mit „iAge“ ansatzweise realisiert (Sayed et al. 2021). Dabei handelt es sich um einen Score aus 50 Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren, mit dem erfolgreich das kalendarische Alter, Gebrechlichkeit und Multimorbidität vorhergesagt werden können. Dafür wurde künstliche Intelligenz genutzt, um das nicht lineare Verhalten und die gegenseitige Beeinflussung der Zytokine zu berücksichtigen. Dieser Ansatz hat sich auch gegenüber anderen Analyseformen, zum Beispiel einer Hauptkomponentenanalyse, durchgesetzt. Der größte Faktor dieses Scores ist das Chemokin CXCL9, gefolgt von *TNF-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL), Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), Eotaxin und CXCL1. Insgesamt sind unter den 15 wichtigsten Einflussfaktoren dieses Scores nur zwei Zytokine, die typischerweise mit Inflammaging assoziiert waren, nämlich IFN- $\gamma$  und IL-1 $\beta$ . Die Zytokine IL-6, TNF- $\alpha$  und TGF- $\beta$ 1 hatten nur geringere, kaum nennenswerte Effekte (Sayed et al. 2021).

Dennoch wurden diese Zytokine für die vorliegende Studie ausgewählt, weil sie, wie in den Kapiteln 1.3.3 - 1.3.5 beschrieben, bisher am besten untersucht sind bezüglich ihrer Auswirkungen auf das Gedächtnis und auf Lernprozesse. IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  und IL-10 wurden ebenfalls für diese Studie einbezogen und untersucht. Jedoch war der Anteil an Proband\*innen, bei denen die Messwerte unter dem Detektionsniveau der ELISA-Kits lagen, zu hoch, sodass diese Zytokine in der Auswertung nicht mehr berücksichtigt wurden. Für weiterführende Studien auf diesem Gebiet würde es naheliegen sowohl ein breiteres Spektrum an Zytokinen zu betrachten und auch die von Sayed et al. in Fokus gerückten Chemokine hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf kognitive Fähigkeiten zu berücksichtigen.

Dennoch wird es weiterhin ein Problem sein, exakt einzuschätzen, welchen Effekt die peripher im Blut gemessenen Zytokine auf das ZNS haben. Das betrifft auch die Interpretation der hier dargestellten Ergebnisse. Es konnte zwar in anderen Arbeiten gezeigt werden, dass die Zytokine in der Lage sind die BHS zu überwinden (Gutierrez et al. 1993; Banks et al. 1994; Banks 2005) (vgl. Kapitel 1.3.2), dennoch ist es bei Menschen nicht möglich die genaue Konzentration im ZNS zu wissen. Es gibt zwar Annäherungsversuche, zum Beispiel durch Messung der Zytokine im Liquor oder in Gewebeproben.

Diese Verfahren lassen sich jedoch bei gesunden Proband\*innen, aufgrund ihrer Invasivität und Komplikationen, ethisch nicht rechtfertigen.

Es wäre sehr wohl von großem Interesse, die tatsächlichen Konzentrationen im Gehirn und speziell in den Subregionen des Hippocampus zu kennen, da vor allem Mikroglia und Astrozyten eine zentrale Rolle als Mediator zwischen peripherer, niedriggradiger Inflammation und den zellulären Mechanismen von Lernen und Gedächtnis spielen (Yirmiya und Goshen 2011). Sie reagieren auf periphere Entzündungsprozesse indem pro- und anti-inflammatorische Zytokine im Alter vermehrt von Mikroglia und Astrozyten exprimiert werden (Sierra et al. 2007). So produzieren Mikroglia zum Beispiel als Reaktion auf einen Entzündungsstimulus IL-10, was Astrozyten dazu veranlasst TGF- $\beta$  zu produzieren, welches wiederum die Entzündungsreaktion der Mikroglia hemmt (Norden et al. 2014). Alternde Astrozyten reagieren jedoch, als Teil des im Alter veränderten Expressionsmusters, nicht mehr so effektiv auf IL-10 und exprimieren weniger TGF- $\beta$  (Norden et al. 2016). Dadurch verschiebt sich das Gleichgewicht auch bei den Mikroglia eher zu einem pro-inflammatorischen Zustand (Diniz et al. 2019), was unter anderem auch negative Auswirkungen auf die Neurogenese hat (Kempermann und Neumann 2003; Yirmiya und Goshen 2011). Dies könnte erklären, warum Menschen, die im Alter noch höhere Konzentrationen von TGF- $\beta_1$  vorweisen, ein größeres Volumen in der CA4 Region haben, was wiederum mit einer besseren Lern- und Gedächtnisleistung assoziiert ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen eine solche Vermutung nahe.

## 4.2 Klinische Anwendung

Der Einsatz von Antikörpern, die gegen pro-inflammatorische Zytokine gerichtet sind, gehört schon seit einigen Jahren zum Arsenal der Medizin in der Bekämpfung von Erkrankungen mit inflammatorischer Ätiologie und Pathogenese. Beispielsweise sind unter anderem Anti-TNF- $\alpha$  Antikörper bei Psoriasis vulgaris, Morbus Crohn und Spondylitis ankylosans in den entsprechenden S3-Leitlinien bei frustranen Versuchen der initialen Therapie indiziert (Nast et al. 2020; Sturm und Stallmach 2021; Kiltz 2019). Auch in der Behandlung der Arthereosklerose haben sich Anti-IL-1 $\beta$  Antikörper als wirksam erwiesen, werden aber im klinischen Alltag nicht genutzt, unter anderem wegen der erhöhten Wahrscheinlichkeit für tödliche Infektionen (Ridker et al. 2017).

Aufgrund der erwiesenen Wirksamkeit läge es nahe, dass sich die Anwendung dieser sogenannten *Biologicals* auch auf andere Erkrankungen ausweiten lässt, bei denen

Entzündungsprozesse eine wichtige Komponente in der Pathogenese darstellen. Dies ist auch bei der Alzheimer Demenz der Fall, wo Neuroinflammation als Verstärker und Beschleuniger der Erkrankung festgestellt werden konnte (Kinney et al. 2018; Chaney et al. 2019). Allerdings wäre im Falle der Alzheimer Demenz die rein theoretische Anwendung von Biologicals aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils erst im fortgeschrittenen Stadium gerechtfertigt, in dem aber die Schäden durch die Krankheit bereits irreversibel sind (Ozben und Ozben 2019).

Folglich sind für die Alzheimer Demenz eher Medikamente indiziert, die als Prävention oder Prophylaxe eingesetzt werden können. Zu erwägen ist dann aber, bei welchem Patientenkontext die Prävention ansetzen soll. Im Idealfall wären Patienten geeignet, die eine familiäre Vorbelastung aufweisen. Aber auch in der Allgemeinbevölkerung können, wie in dieser Arbeit diskutiert, inflammatorische Prozesse im Alter mit einer geringeren Lern- und Gedächtnisleistung einhergehen. Ein Medikament, dessen Anwendung in der Primärprophylaxe verschiedener Erkrankungen diskutiert wird, ist niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS). Neben seiner antithrombotischen Wirkung, hat ASS auch eine anti-inflammatorische Komponente, die letztendlich auch die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen vermindert (Mortaz et al. 2005). Daher ist es denkbar, dass die Prophylaxe mit niedrigdosiertem ASS auch im Alter vor der Einschränkung kognitiver Fähigkeiten schützt. Dazu wurden bereits mehrere Studien durchgeführt, unter anderem auch randomisierte, kontrollierte und teilweise doppelverblindete Studien (Price et al. 2008; Kang et al. 2007; Group 2008). Letzendlich konnte in einer Metaanalyse kein Schutz vor Demenz oder leichter kognitiver Einschränkung festgestellt werden. Es konnte auch bei gesunden, älteren Teilnehmer\*innen keine Verbesserung in der globalen Kognition nachgewiesen werden (Veronese et al. 2017). Diese Ergebnisse zur Anwendung von ASS sind auch konstant damit, dass ein negativer Effekt von pro-inflammatorischen Zytokinen bei ansonsten gesunden älteren Menschen, wie in dieser Arbeit, nicht vorhanden ist. Dementsprechend wäre dann auch kein Effekt von einer Therapie mit ASS auf kognitive Fähigkeiten zu erwarten.

Im Unterschied zu den pro-inflammatorischen Zytokinen konnte für TGF- $\beta_1$  ein positiver Effekt auf das Volumen des Hippocampus und darüber auch auf die Lern- und Gedächtnisleistungen festgestellt werden. TGF- $\beta_1$  ist aber auch an einigen pathologischen Prozessen beteiligt, weshalb die therapeutische Gabe des Zytokins noch nicht

in Erwägung gezogen wurde. Zum Beispiel spielt TGF- $\beta_1$  bei der Entstehung von Krebsmetastasen (PERERA et al. 2010) und in der Pathogenese der vaskulären Demenz eine Rolle, wo es in aberrant hohen Konzentrationen vorkommt. Bei Letzterem wird auch die Inhibition von TGF- $\beta_1$  Signalwegen als therapeutisches Ziel diskutiert (Kandasamy et al. 2020). Darum ist es naheliegend, dass höhere Konzentrationen von TGF- $\beta_1$  zwar förderlich sein können für Lern- und Gedächtnisprozesse aber zu hohe Konzentrationen wiederum schädlich sind.

Letztlich ist die Regulierung von Lifestyle Faktoren die am besten gesicherte Maßnahme zur Prävention von kognitiven Verlusten, der Entwicklung einer MCI oder Demenz und auch zur Abmilderung der negativen Effekte des Inflammaging. Zu diesen Lifestyle Faktoren zählen sportliche Aktivität (Papenberg et al. 2016), kognitive Übungen (Cheng 2016; Yates et al. 2016), Ernährung, insbesondere mit mediterraner Diät (Dominguez et al. 2021), soziales Engagement (Zhou et al. 2020), Gewichtskontrolle und ein Stopp des Rauchens (Krivanek et al. 2021). Solche Maßnahmen sind sehr effektiv und, auch im Hinblick auf das Gesundheitssystem in Deutschland, kostengünstig. Sie fördern aber auch die Verantwortung für die eigene Gesundheit, die jeder selbst zu tragen hat. Darum sollte eine noch bessere Aufklärung und Motivationsarbeit betrieben werden und zugleich mehr Möglichkeiten und Angebote unterbreitet werden, sich sportlich, geistlich und sozial zu engagieren.

## 5 Zusammenfassung

Mit zunehmendem Alter wächst bei vielen Menschen die Besorgnis, dass das nachlassende Gedächtnis, welches sie im Alter bemerken ein Zeichen einer beginnenden Demenz sein könnte. Auch gesunde Menschen, die im weiteren Lebensverlauf nicht an Demenz oder MCI erkranken und auch keinerlei familiäre Vorbelastung haben, leiden unter dem Phänomen. Die vorliegende Arbeit untersucht dabei, welchen Einfluss das alternde Immunsystem und insbesondere das Inflammaging auf die Lern- und Gedächtnisleistung und deren zelluläre Korrelate haben. Sie versucht damit eine Erklärung für das nachlassende Gedächtnis im Alter zu finden. Dabei wurden von insgesamt 187 Proband\*innen die Plasma-Konzentrationen von CRP und der Zytokine IL-6, TNF- $\alpha$ , und TGF- $\beta_1$  gemessen und deren Einfluss auf dreierlei Aspekte untersucht:

Zuerst wurden diese Immunfaktoren mit der Leistung im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest und im Untertest „Logisches Gedächtnis“ der Wechsler Memory Scale korreliert, um zu überprüfen, ob sich bereits direkte Auswirkungen auf das Gedächtnis älterer Menschen zeigen. Es konnten jedoch in den Regressionsanalysen keine signifikanten Assoziationen der Zytokine mit der Lern- und Gedächtnisleistung festgestellt werden.

In einem zweiten Schritt wurden MRT-Aufnahmen des Gehirns der Teilnehmer\*innen angefertigt und das Volumen des Hippocampus und seiner Subregionen gemessen. Ziel war es zu testen, ob die Zytokine und CRP einen Einfluss auf die zellulären Mechanismen von Lernen und Gedächtnis haben, insbesondere auf die Neurogenese, die in der subgranulären Zone des Gyrus dentatus stattfindet. Sollten die Zytokine einen Einfluss auf die Neurogenese haben, wäre am ehesten ein Volumeneffekt im Gyrus dentatus und der anliegenden CA4 Region zu erwarten. Daher wurden die Immunfaktoren mit den Volumina dieser Regionen korreliert. Hier zeigte sich eine positive Korrelation für TGF- $\beta_1$  mit dem Volumen des Gyrus dentatus und der CA4 Region beider Hemisphären. Die CA4 Region ist gleichzeitig auch mit der Lernleistung im WMS assoziiert. Eine Mediatoranalyse bestätigte tendenziell einen Effekt der rechten CA4 Region als Mediator zwischen TGF- $\beta_1$  und der Lern- und Gedächtnisleistung im WMS.

Drittens wurde die funktionelle Aktivität des Gehirns während des Enkodierens von Bildern im MRT bei einem Experiment gemessen, abhängig davon ob die Proband\*innen sich später an die Bilder erinnert haben. Es wurde untersucht, ob die Zytokine und CRP einen Einfluss auf die funktionelle Aktivität haben. Dabei wurden ROI Analysen

für prominente Vertreter des Enkodierungsnetzwerkes im Gehirn durchgeführt und zwar für den Hippocampus, den dlPFC und Precuneus. Hier zeigten sich abhängig von IL-6 und TNF- $\alpha$  Cluster im Hippocampus mit Aktivitätsänderungen und abhängig von CRP Aktivitätsänderungen im dlPFC. Jedoch hatten diese keine Auswirkungen auf die Lern- und Gedächtnisleistung.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie festgestellt werden, dass höhere Konzentrationen von TGF- $\beta_1$  im Alter mit einem größeren Volumen in der CA4 Region des Hippocampus assoziiert sind und dass dies wiederum mit einer besseren Lern- und Gedächtnisleistung einhergeht.

## 6 Literaturverzeichnis

Abe, Kazuho; Chu, Peng-jiang; Ishihara, Akane; Saito, Hiroshi (1996): Transforming growth factor- $\beta$ 1 promotes re-elongation of injured axons of cultured rat hippocampal neurons. In: *Brain Research* 723 (1-2), S. 206–209. DOI: 10.1016/0006-8993(96)00253-3.

Acosta, Juan Carlos; Banito, Ana; Wuestefeld, Torsten; Georgilis, Athena; Janich, Peggy; Morton, Jennifer P. et al. (2013): A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. In: *Nat Cell Biol* 15 (8), S. 978–990. DOI: 10.1038/ncb2784.

Akbar, Arne N.; Henson, Sian M.; Lanna, Alessio (2016): Senescence of T Lymphocytes: Implications for Enhancing Human Immunity. In: *Trends in immunology* 37 (12), S. 866–876. DOI: 10.1016/j.it.2016.09.002.

Akiyama, H.; Barger, S.; Barnum, S.; Bradt, B.; Bauer, J.; Cole, G. M. et al. (2000): Inflammation and Alzheimer's disease. In: *Neurobiology of aging* 21 (3), S. 383–421. DOI: 10.1016/s0197-4580(00)00124-x.

Alley, Dawn E.; Crimmins, Eileen M.; Karlamangla, Arun; Hu, Peifeng; Seeman, Teresa E. (2008): Inflammation and rate of cognitive change in high-functioning older adults. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 63 (1), S. 50–55. DOI: 10.1093/gerona/63.1.50.

Ashraf-Ganjouei, Amir; Moradi, Kamyar; Bagheri, Sayna; Aarabi, Mohammad Hadi (2020): The association between systemic inflammation and cognitive performance in healthy adults. In: *Journal of Neuroimmunology* 345, S. 577272. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577272.

Aslaksen, Per M.; Bystad, Martin K.; Ørbo, Marte C.; Vangberg, Torgil R. (2018): The relation of hippocampal subfield volumes to verbal episodic memory measured by the California Verbal Learning Test II in healthy adults. In: *Behavioural Brain Research* 351, S. 131–137. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.06.008.

Assmann, Anne; Richter, Anni; Schütze, Hartmut; Soch, Joram; Barman, Adriana; Behnisch, Gusaliya et al. (2020): Neurocan genome-wide psychiatric risk variant affects explicit memory performance and hippocampal function in healthy humans. In: *European Journal of Neuroscience*. DOI: 10.1111/ejn.14872.

- Balschun, D.; Wetzel, W.; Del Rey, A.; Pitossi, F.; Schneider, H.; Zuschratter, W.; Besedovsky, H. O. (2004): Interleukin-6: a cytokine to forget. In: *The FASEB Journal* 18 (14), S. 1788–1790. DOI: 10.1096/fj.04-1625fje.
- Banks, William A. (2005): Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. In: *Current pharmaceutical design* 11 (8), S. 973–984. DOI: 10.2174/1381612053381684.
- Banks, William A.; Kastin, Abba J.; Gutierrez, Enrique G. (1994): Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. In: *Neuroscience Letters* 179 (1-2), S. 53–56. DOI: 10.1016/0304-3940(94)90933-4.
- Barman, Adriana; Assmann, Anne; Richter, Sylvia; Soch, Joram; Schütze, Hartmut; Wüstenberg, Torsten et al. (2014): Genetic variation of the RASGRF1 regulatory region affects human hippocampus-dependent memory. In: *Frontiers in human neuroscience* 8, S. 260. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00260.
- Barnes, P. J.; Shapiro, S. D.; Pauwels, R. A. (2003): Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. In: *The European respiratory journal* 22 (4), S. 672–688. DOI: 10.1183/09031936.03.00040703.
- Basisty, Nathan; Kale, Abhijit; Jeon, Ok Hee; Kuehnemann, Chisaka; Payne, Therese; Rao, Chirag et al. (2020): A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development. In: *PLoS Biology* 18 (1), e3000599. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000599.
- Battista, Daniela; Ferrari, Carina C.; Gage, Fred H.; Pitossi, Fernando J. (2006): Neurogenic niche modulation by activated microglia: transforming growth factor beta increases neurogenesis in the adult dentate gyrus. In: *The European journal of neuroscience* 23 (1), S. 83–93. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04539.x.
- Baune, Bernhard T.; Ponath, Gerald; Golledge, Jonathan; Varga, Gerald; Arolt, Volker; Rothermundt, Matthias; Berger, Klaus (2008): Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population--the MEMO-Study. In: *Neurobiology of aging* 29 (6), S. 937–944. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.12.003.
- Bazzano, Lydia A.; He, Jiang; Muntner, Paul; Vupputuri, Suma; Whelton, Paul K. (2003): Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. In: *Annals of internal medicine* 138 (11), S. 891–897. DOI: 10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00010.

Bellinger, F. P.; Madamba, S. G.; Campbell, I. L.; Siggins, G. R. (1995): Reduced long-term potentiation in the dentate gyrus of transgenic mice with cerebral overexpression of interleukin-6. In: *Neuroscience Letters* 198 (2), S. 95–98. DOI: 10.1016/0304-3940(95)11976-4.

Bettcher, Brianne Magouirk; Wilhelm, Reva; Rigby, Taylor; Green, Ralph; Miller, Joshua W.; Racine, Caroline A. et al. (2012): C-reactive protein is related to memory and medial temporal brain volume in older adults. In: *Brain, behavior, and immunity* 26 (1), S. 103–108. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.07.240.

Bianchi, M.; Ferrario, P.; Clavenna, A.; Panerai, A. E. (1997): Interleukin-6 affects scopolamine-induced amnesia, but not brain amino acid levels in mice. In: *Neuroreport* 8 (7), S. 1775–1778. DOI: 10.1097/00001756-199705060-00041.

Bjugstad, Kimberly B.; Flitter, William D.; Garland, William A.; Su, George C.; Arendash, Gary W. (1998): Preventive actions of a synthetic antioxidant in a novel animal model of AIDS dementia. In: *Brain Research* 795 (1-2), S. 349–357. DOI: 10.1016/S0006-8993(98)00351-5.

Boldrini, Maura; Fulmore, Camille A.; Tartt, Alexandria N.; Simeon, Laika R.; Pavlova, Ina; Poposka, Verica et al. (2018): Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. In: *Cell stem cell* 22 (4), 589-599.e5. DOI: 10.1016/j.stem.2018.03.015.

Braida, Daniela; Sacerdote, Paola; Panerai, Alberto E.; Bianchi, Mauro; Aloisi, Anna Maria; Iosue, Stefania; Sala, Mariaelvina (2004): Cognitive function in young and adult IL (interleukin)-6 deficient mice. In: *Behavioural Brain Research* 153 (2), S. 423–429. DOI: 10.1016/j.bbr.2003.12.018.

Brennan, Francis X.; Beck, Kevin D.; Servatius, Richard J. (2004): Proinflammatory cytokines differentially affect leverpress avoidance acquisition in rats. In: *Behavioural Brain Research* 153 (2), S. 351–355. DOI: 10.1016/j.bbr.2003.12.025.

Brionne, Thomas C.; Tesseur, Ina; Masliah, Eliezer; Wyss-Coray, Tony (2003): Loss of TGF- $\beta$ 1 Leads to Increased Neuronal Cell Death and Microgliosis in Mouse Brain. In: *Neuron* 40 (6), S. 1133–1145. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00766-9.

Buckner, Randy L.; Andrews-Hanna, Jessica R.; Schacter, Daniel L. (2008): The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124, S. 1–38. DOI: 10.1196/annals.1440.011.

Bundeszentrale für politische Bildung (2022): Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht. In: *Bundeszentrale für politische Bildung*, 12.01.2022. Online verfügbar unter <https://www.bpb.de/kurz-knapp/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61538/bevoelkerung-nach-altersgruppen-und-geschlecht/>, zuletzt geprüft am 12.03.2022.

Campisi, Judith (2001): Cellular senescence as a tumor-suppressor mechanism. In: *Trends in Cell Biology* 11 (11), S27-S31. DOI: 10.1016/S0962-8924(01)02151-1.

Caraci, Filippo; Gulisano, Walter; Guida, Chiara A.; Impellizzeri, Agata A. R.; Drago, Filippo; Puzzo, Daniela; Palmeri, Agostino (2015): A key role for TGF- $\beta$ 1 in hippocampal synaptic plasticity and memory. In: *Scientific Reports* 5, S. 11252. DOI: 10.1038/srep11252.

Chaney, Aisling; Williams, Steve R.; Boutin, Herve (2019): In vivo molecular imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease. In: *Journal of neurochemistry* 149 (4), S. 438–451. DOI: 10.1111/jnc.14615.

Chen, Jia-Hui; Ke, Kai-Fu; Lu, Jian-Hua; Qiu, Yi-Hua; Peng, Yu-Ping (2015): Protection of TGF- $\beta$ 1 against neuroinflammation and neurodegeneration in A $\beta$ 1-42-induced Alzheimer's disease model rats. In: *PLOS ONE* 10 (2), e0116549. DOI: 10.1371/journal.pone.0116549.

Chen, Zhiguo; Palmer, Theo D. (2013): Differential roles of TNFR1 and TNFR2 signaling in adult hippocampal neurogenesis. In: *Brain, behavior, and immunity* 30, S. 45–53. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.01.083.

Cheng, Bin; Christakos, Sylvia; Mattson, Mark P. (1994): Tumor necrosis factors protect neurons against metabolic-excitotoxic insults and promote maintenance of calcium homeostasis. In: *Neuron* 12 (1), S. 139–153. DOI: 10.1016/0896-6273(94)90159-7.

Cheng, Sheung-Tak (2016): Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. In: *Current Psychiatry Reports* 18 (9), S. 85. DOI: 10.1007/s11920-016-0721-2.

Citri, Ami; Malenka, Robert C. (2008): Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. In: *Neuropsychopharmacol* 33 (1), S. 18–41. DOI: 10.1038/sj.npp.1301559.

Claesson, Marcus J.; Jeffery, Ian B.; Conde, Susana; Power, Susan E.; O'Connor, Eibhlís M.; Cusack, Siobhán et al. (2012): Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. In: *Nature* 488 (7410), S. 178–184. DOI: 10.1038/nature11319.

Craik, Fergus I. M.; Rose, Nathan S. (2012): Memory encoding and aging: a neurocognitive perspective. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 36 (7), S. 1729–1739. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.11.007.

Craik, Fergus I.M.; Lockhart, Robert S. (1972): Levels of processing: A framework for memory research. In: *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 11 (6), S. 671–684. DOI: 10.1016/S0022-5371(72)80001-X.

Crusio, Wim E.; Schwegler, Herbert (2005): Learning spatial orientation tasks in the radial-maze and structural variation in the hippocampus in inbred mice. In: *Behavioral and brain functions : BBF* 1 (1), S. 3. DOI: 10.1186/1744-9081-1-3.

Cunningham, A. J.; Murray, C. A.; O'Neill, L.A.J.; Lynch, M. A.; O'Connor, J. J. (1996): Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and tumour necrosis factor (TNF) inhibit long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vitro. In: *Neuroscience Letters* 203 (1), S. 17–20. DOI: 10.1016/0304-3940(95)12252-4.

Davidson, Russell; MacKinnon, James G. (1993): Estimation and Inference in Econometrics. In: *OUP Catalogue*. Online verfügbar unter <https://ideas.repec.org/b/oxp/obooks/9780195060119.html>.

Davis, Beckley K.; Wen, Haitao; Ting, Jenny P-Y (2011): The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. In: *Annual review of immunology* 29, S. 707–735. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101405.

Del Giudice, Marco; Gangestad, Steven W. (2018): Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. In: *Brain, behavior, and immunity* 70, S. 61–75. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.02.013.

Deng, Wei; Aimone, James B.; Gage, Fred H. (2010): New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? In: *Nature reviews. Neuroscience* 11 (5), S. 339–350. DOI: 10.1038/nrn2822.

Deng, Wei; Saxe, Michael D.; Gallina, Iryna S.; Gage, Fred H. (2009): Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory

in the brain. In: *J. Neurosci.* 29 (43), S. 13532–13542. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3362-09.2009.

Di Leonardo, A.; Linke, S. P.; Clarkin, K.; Wahl, G. M. (1994): DNA damage triggers a prolonged p53-dependent G1 arrest and long-term induction of Cip1 in normal human fibroblasts. In: *Genes Dev.* 8 (21), S. 2540–2551. DOI: 10.1101/gad.8.21.2540.

Diniz, Luan Pereira; Matias, Isadora; Siqueira, Michele; Stipursky, Joice; Gomes, Flávia Carvalho Alcantara (2019): Astrocytes and the TGF- $\beta$ 1 Pathway in the Healthy and Diseased Brain: a Double-Edged Sword. In: *Mol Neurobiol* 56 (7), S. 4653–4679. DOI: 10.1007/s12035-018-1396-y.

Diniz, Luan Pereira; Tortelli, Vanessa; Matias, Isadora; Morgado, Juliana; Bérnago Araujo, Ana Paula; Melo, Helen M. et al. (2017): Astrocyte Transforming Growth Factor Beta 1 Protects Synapses against A $\beta$  Oligomers in Alzheimer's Disease Model. In: *J. Neurosci.* 37 (28), S. 6797–6809. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3351-16.2017.

Diot, Alan; Morten, Karl; Poulton, Joanna (2016): Mitophagy plays a central role in mitochondrial ageing. In: *Mammalian Genome* 27 (7-8), S. 381–395. DOI: 10.1007/s00335-016-9651-x.

Dominguez, Ligia J.; Veronese, Nicola; Vernuccio, Laura; Catanese, Giuseppina; Inzerillo, Flora; Salemi, Giuseppe; Barbagallo, Mario (2021): Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. In: *Nutrients* 13 (11). DOI: 10.3390/nu13114080.

Dounavi, Maria-Eleni; Mak, Elijah; Wells, Katie; Ritchie, Karen; Ritchie, Craig W.; Su, Li; O' Brien, John T. (2020): Volumetric alterations in the hippocampal subfields of subjects at increased risk of dementia. In: *Neurobiology of aging* 91, S. 36–44. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.03.006.

Dowlati, Yekta; Herrmann, Nathan; Swardfager, Walter; Liu, Helena; Sham, Lauren; Reim, Elyse K.; Lanctôt, Krista L. (2010): A meta-analysis of cytokines in major depression. In: *Biological psychiatry* 67 (5), S. 446–457. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.

Dudai, Yadin; Karni, Avi; Born, Jan (2015): The Consolidation and Transformation of Memory. In: *Neuron* 88 (1), S. 20–32. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.004.

Düzel, Emrah; Schütze, Hartmut; Yonelinas, Andrew P.; Heinze, Hans-Jochen (2011): Functional phenotyping of successful aging in long-term memory: Preserved performance in the absence of neural compensation. In: *Hippocampus* 21 (8), S. 803–814. DOI: 10.1002/hipo.20834.

Economos, Alexis; Wright, Clinton B.; Moon, Yeseon Park; Rundek, Tatjana; Rabbani, LeRoy; Paik, Myunghee C. et al. (2013): Interleukin 6 plasma concentration associates with cognitive decline: the northern Manhattan study. In: *Neuroepidemiology* 40 (4), S. 253–259. DOI: 10.1159/000343276.

Eickhoff, Simon B.; Stephan, Klaas E.; Mohlberg, Hartmut; Grefkes, Christian; Fink, Gereon R.; Amunts, Katrin; Zilles, Karl (2005): A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. In: *NeuroImage* 25 (4), S. 1325–1335. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.12.034.

Elderkin-Thompson, Virginia; Irwin, Michael R.; Hellemann, Gerhard; Kumar, Anand (2012): Interleukin-6 and memory functions of encoding and recall in healthy and depressed elderly adults. In: *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 20 (9), S. 753–763. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31825d08d6.

Eldridge, L. L. (2005): A Dissociation of Encoding and Retrieval Processes in the Human Hippocampus. In: *J. Neurosci.* 25 (13), S. 3280–3286. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3420-04.2005.

Erickson, Kirk I.; Voss, Michelle W.; Prakash, Ruchika Shaurya; Basak, Chandramallika; Szabo, Amanda; Chaddock, Laura et al. (2011): Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. In: *PNAS* 108 (7), S. 3017–3022. DOI: 10.1073/pnas.1015950108.

Eriksen, Barbara A.; Eriksen, Charles W. (1974): Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. In: *Perception & Psychophysics* 16 (1), S. 143–149. DOI: 10.3758/BF03203267.

Eriksson, P. S.; Perfilieva, E.; Björk-Eriksson, T.; Alborn, A. M.; Nordborg, C.; Peterson, D. A.; Gage, F. H. (1998): Neurogenesis in the adult human hippocampus. In: *Nat Med* 4 (11), S. 1313–1317. DOI: 10.1038/3305.

Febbraio, Mark A.; Pedersen, Bente Klarlund (2002): Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. In: *The FASEB Journal* 16 (11), S. 1335–1347. DOI: 10.1096/fj.01-0876rev.

Ferrucci, Luigi; Corsi, Annamaria; Lauretani, Fulvio; Bandinelli, Stefania; Bartali, Benedetta; Taub, Dennis D. et al. (2005): The origins of age-related proinflammatory state. In: *Blood* 105 (6), S. 2294–2299. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2599.

Fiore, M.; Probert, L.; Kollias, G.; Akassoglou, K.; Alleva, E.; Aloe, L. (1996): Neurobehavioral alterations in developing transgenic mice expressing TNF-alpha in the brain. In: *Brain, behavior, and immunity* 10 (2), S. 126–138. DOI: 10.1006/brbi.1996.0013.

Fiore, Marco; Angelucci, Francesco; Alleva, Enrico; Branchi, Igor; Probert, Lesley; Aloe, Luigi (2000): Learning performances, brain NGF distribution and NPY levels in transgenic mice expressing TNF-alpha. In: *Behavioural Brain Research* 112 (1-2), S. 165–175. DOI: 10.1016/S0166-4328(00)00180-7.

Fischl, Bruce (2012): FreeSurfer. In: *NeuroImage* 62 (2), S. 774–781. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.

Folstein, Marshal F.; Folstein, Susan E.; McHugh, Paul R. (1975): “Mini-mental state”. In: *Journal of Psychiatric Research* 12 (3), S. 189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

Ford, Earl S. (2002): Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. In: *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 13 (5), S. 561–568. DOI: 10.1097/00001648-200209000-00012.

Franceschi, C.; Bonafè, M.; Valensin, S.; Olivieri, F.; Luca, M. de; Ottaviani, E.; Benedictis, G. de (2000): Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 908 (1), S. 244–254. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.

Franceschi, Claudio; Capri, Miriam; Monti, Daniela; Giunta, Sergio; Olivieri, Fabiola; Sevini, Federica et al. (2007): Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. In: *Mechanisms of ageing and development* 128 (1), S. 92–105. DOI: 10.1016/j.mad.2006.11.016.

- Franceschi, Claudio; Garagnani, Paolo; Vitale, Giovanni; Capri, Miriam; Salvioli, Stefano (2017): Inflammaging and 'Garb-aging'. In: *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 28 (3), S. 199–212. DOI: 10.1016/j.tem.2016.09.005.
- Fulop, Tamas; Larbi, Anis; Dupuis, Gilles; Le Page, Aurélie; Frost, Eric H.; Cohen, Alan A. et al. (2017): Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? In: *Frontiers in Immunology* 8, S. 1960. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01960.
- Gander, Marie-Louise; Fischer, Joachim E.; Maly, Friedrich E.; Känel, Roland von (2004): Effect of the G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor (TNF)-alpha gene promoter site on plasma levels of TNF-alpha and C-reactive protein in smokers: a cross-sectional study. In: *BMC Cardiovascular Disorders* 4, S. 17. DOI: 10.1186/1471-2261-4-17.
- Garthe, Alexander; Behr, Joachim; Kempermann, Gerd (2009): Adult-generated hippocampal neurons allow the flexible use of spatially precise learning strategies. In: *PLOS ONE* 4 (5), e5464. DOI: 10.1371/journal.pone.0005464.
- Geng, Shuo; Chen, Keqiang; Yuan, Ruoxi; Peng, Liang; Maitra, Urmila; Diao, Na et al. (2016): The persistence of low-grade inflammatory monocytes contributes to aggravated atherosclerosis. In: *Nat Commun* 7 (1), S. 13436. DOI: 10.1038/ncomms13436.
- Gerber, Joachim; Böttcher, Tobias; Hahn, Michael; Siemer, Alexander; Bunkowski, Stephanie; Nau, Roland (2004): Increased mortality and spatial memory deficits in TNF-alpha-deficient mice in ceftriaxone-treated experimental pneumococcal meningitis. In: *Neurobiology of Disease* 16 (1), S. 133–138. DOI: 10.1016/j.nbd.2004.01.013.
- Gilboa, Asaf (2004): Autobiographical and episodic memory--one and the same? Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. In: *Neuropsychologia* 42 (10), S. 1336–1349. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.014.
- Golan, H.; Levav, T.; Mendelsohn, A.; Huleihel, M. (2004): Involvement of tumor necrosis factor alpha in hippocampal development and function. In: *Cereb Cortex* 14 (1), S. 97–105. DOI: 10.1093/cercor/bhg108.
- Gorbach, Tetiana; Pudas, Sara; Lundquist, Anders; Orädd, Greger; Josefsson, Maria; Salami, Alireza et al. (2017): Longitudinal association between hippocampus atrophy and episodic-memory decline. In: *Neurobiology of aging* 51, S. 167–176. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.002.

Gould, E.; Beylin, A.; Tanapat, P.; Reeves, A.; Shors, T. J. (1999): Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. In: *Nat Neurosci* 2 (3), S. 260–265. DOI: 10.1038/6365.

Goumans, Marie-José; Dijke, Peter ten (2018): TGF- $\beta$  Signaling in Control of Cardiovascular Function. In: *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 10 (2). DOI: 10.1101/cshperspect.a022210.

Greenberg, Daniel L.; Verfaellie, Mieke (2010): Interdependence of episodic and semantic memory: evidence from neuropsychology. In: *Journal of the International Neuropsychological Society* 16 (5), S. 748–753. DOI: 10.1017/S1355617710000676.

Gregor, Margaret F.; Hotamisligil, Gökhan S. (2011): Inflammatory mechanisms in obesity. In: *Annual review of immunology* 29, S. 415–445. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.

Group, A. CollaborativeD (2008): Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial. In: *The Lancet Neurology* 7 (1), S. 41–49. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70293-4.

Gunstad, John; Bausserman, Linda; Paul, Robert H.; Tate, David F.; Hoth, Karin; Poppas, Athena et al. (2006): C-reactive protein, but not homocysteine, is related to cognitive dysfunction in older adults with cardiovascular disease. In: *Journal of Clinical Neuroscience* 13 (5), S. 540–546. DOI: 10.1016/j.jocn.2005.08.010.

Gutierrez, Enrique G.; Banks, William A.; Kastin, Abba J. (1993): Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. In: *Journal of neuroimmunology* 47 (2), S. 169–176. DOI: 10.1016/0165-5728(93)90027-V.

Härting C. (2000): Deutsche Adaption der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale (WMS- R). Unter Mitarbeit von Markowitsch H. J., Neufeld H., Calabrese P., Deisinger K., Kessler J. Göttingen: Hans Huber- Verlag.

Hayes, Andrew F. (2018): Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis. A regression-based approach. Second edition. New York, London: The Guilford Press (Methodology in the social sciences).

Helmstaedter, Christoph (2001): VLMT : Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Göttingen: Beltz Test. Online verfügbar unter <http://worldcatlibraries.org/wcpa/oclc/257049440>.

Herbig, Utz; Jobling, Wendy A.; Chen, Benjamin P.C; Chen, David J.; Sedivy, John M. (2004): Telomere Shortening Triggers Senescence of Human Cells through a Pathway Involving ATM, p53, and p21CIP1, but Not p16INK4a. In: *Molecular Cell* 14 (4), S. 501–513. DOI: 10.1016/S1097-2765(04)00256-4.

Heyser, C. J.; Masliah, E.; Samimi, A.; Campbell, I. L.; Gold, L. H. (1997): Progressive decline in avoidance learning paralleled by inflammatory neurodegeneration in transgenic mice expressing interleukin 6 in the brain. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94 (4), S. 1500–1505. DOI: 10.1073/pnas.94.4.1500.

Hinrichs, H.; Scholz, M.; Tempelmann, C.; Woldorff, M. G.; Dale, A. M.; Heinze, H. J. (2000): Deconvolution of event-related fMRI responses in fast-rate experimental designs: tracking amplitude variations. In: *Journal of cognitive neuroscience* 12 Suppl 2, S. 76–89. DOI: 10.1162/089892900564082.

Holstiege, Jakob; Akmatov, Manas K.; Steffen, Annika; Bätzing, Jörg: Diagnoseprävalenz der Hypertonie in der vertragsärztlichen Versorgung – aktuelle deutschlandweite Kennzahlen. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) Versorgungsatlas-Bericht Nr. 20/01. Berlin 2020. DOI: 10.20364/VA-20.01.

Hsuchou, Hung; Kastin, Abba J.; Mishra, Pramod K.; Pan, Weihong (2012): C-reactive protein increases BBB permeability: implications for obesity and neuroinflammation. In: *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* 30 (5), S. 1109–1119. DOI: 10.1159/000343302.

Idriss, Haitham T.; Naismith, James H. (2000): TNF alpha and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s). In: *Microsc. Res. Tech.* 50 (3), S. 184–195. DOI: 10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H.

Iglesias, Juan Eugenio; Augustinack, Jean C.; Nguyen, Khoa; Player, Christopher M.; Player, Allison; Wright, Michelle et al. (2015): A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. In: *NeuroImage* 115, S. 117–137. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.04.042.

Iosif, Robert E.; Ekdahl, Christine T.; Ahlenius, Henrik; Pronk, Cornelis J. H.; Bonde, Sara; Kokaia, Zaal et al. (2006): Tumor necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis. In: *J. Neurosci.* 26 (38), S. 9703–9712. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2723-06.2006.

Ishihara, Akane; Saito, Hiroshi; Abe, Kazuho (1994): Transforming growth factor- $\beta$ 1 and - $\beta$ 2 promote neurite sprouting and elongation of cultured rat hippocampal neurons. In: *Brain Research* 639 (1), S. 21–25. DOI: 10.1016/0006-8993(94)91759-0.

Jansen, Michelle G.; Geerligs, Linda; Claassen, Jurgen A. H. R.; Overdorp, Eduard J.; Brazil, Inti A.; Kessels, Roy P. C.; Oosterman, Joukje M. (2021): Positive Effects of Education on Cognitive Functioning Depend on Clinical Status and Neuropathological Severity. In: *Front. Hum. Neurosci.* 15, S. 723728. DOI: 10.3389/fnhum.2021.723728.

Johansson, Saga; Price, Jack; Modo, Michel (2008): Effect of inflammatory cytokines on major histocompatibility complex expression and differentiation of human neural stem/progenitor cells. In: *STEM CELLS* 26 (9), S. 2444–2454. DOI: 10.1634/stem-cells.2008-0116.

Josefsson, Maria; Luna, Xavier de; Pudas, Sara; Nilsson, Lars-Göran; Nyberg, Lars (2012): Genetic and lifestyle predictors of 15-year longitudinal change in episodic memory. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 60 (12), S. 2308–2312. DOI: 10.1111/jgs.12000.

Kandasamy, Mahesh; Anusuyadevi, Muthuswamy; Aigner, Kiera M.; Unger, Michael S.; Kniewallner, Kathrin M.; Sousa, Diana M. Bessa de et al. (2020): TGF- $\beta$  Signaling: A Therapeutic Target to Reinstat Regenerative Plasticity in Vascular Dementia? In: *Aging and disease* 11 (4), S. 828–850. DOI: 10.14336/AD.2020.0222.

Kang, Jae Hee; Cook, Nancy; Manson, JoAnn; Buring, Julie E.; Grodstein, Francine (2007): Low dose aspirin and cognitive function in the women's health study cognitive cohort. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 334 (7601), S. 987. DOI: 10.1136/bmj.39166.597836.BE.

Kasapis, Christos; Thompson, Paul D. (2005): The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. In: *Journal of the American College of Cardiology* 45 (10), S. 1563–1569. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.12.077.

Kastin, Abba J.; Akerstrom, Victoria; Pan, Weihong (2003): Circulating TGF- $\beta_1$  Does Not Cross the Intact Blood-Brain Barrier. In: *Journal of molecular neuroscience : MN* 21 (1), S. 43–48. DOI: 10.1385/JMN:21:1:43.

Kempermann, Gerd; Neumann, Harald (2003): Neuroscience. Microglia: the enemy within? In: *Science* 302 (5651), S. 1689–1690. DOI: 10.1126/science.1092864.

Kiltz, Uta (2019): Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019. AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060/003, Entwicklungsstufe: S3, Version: 2018 : evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiteren Organisationen. Berlin: Springer Medizin (Zeitschrift für Rheumatologie, Band 78, Supplement 1, Dezember 2019).

Kim, Hongkeun (2011): Neural activity that predicts subsequent memory and forgetting: a meta-analysis of 74 fMRI studies. In: *NeuroImage* 54 (3), S. 2446–2461. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.045.

Kinney, Jefferson W.; Bemiller, Shane M.; Murtishaw, Andrew S.; Leisgang, Amanda M.; Salazar, Arnold M.; Lamb, Bruce T. (2018): Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions* 4, S. 575–590. DOI: 10.1016/j.trci.2018.06.014.

Kleinnijenhuis, Johanneke; Quintin, Jessica; Preijers, Frank; Joosten, Leo A. B.; Ifrim, Daniela C.; Saeed, Sadia et al. (2012): Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. In: *PNAS* 109 (43), S. 17537–17542. DOI: 10.1073/pnas.1202870109.

Krivanek, Taylor J.; Gale, Seth A.; McFeeley, Brittany M.; Nicastrì, Casey M.; Daffner, Kirk R. (2021): Promoting Successful Cognitive Aging: A Ten-Year Update. In: *Journal of Alzheimer's Disease* 81 (3), S. 871–920. DOI: 10.3233/JAD-201462.

Kuhlmann, Christoph R. W.; Librizzi, Laura; Closhen, Dorothea; Pflanzner, Thorsten; Lessmann, Volkmar; Pietrzik, Claus U. et al. (2009): Mechanisms of C-reactive protein-induced blood-brain barrier disruption. In: *Stroke* 40 (4), S. 1458–1466. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.535930.

- Lee, Seonjoo; Zhou, Xingtao; Gao, Yizhe; Vardarajan, Badri; Reyes-Dumeyer, Dolly; Rajan, Kumar B. et al. (2018): Episodic memory performance in a multi-ethnic longitudinal study of 13,037 elderly. In: *PLOS ONE* 13 (11), e0206803. DOI: 10.1371/journal.pone.0206803.
- Lekander, Mats; Essen, Jan von; Schultzberg, Marianne; Andreasson, Anna Nixon; Garlind, Anita; Hansson, Lars-Olof; Nilsson, Lars-Göran (2011): Cytokines and memory across the mature life span of women. In: *Scandinavian journal of psychology* 52 (3), S. 229–235. DOI: 10.1111/j.1467-9450.2010.00865.x.
- Li, Ai-Jun; Katafuchi, Toshihiko; Oda, Shinichiro; Hori, Tetsuro; Oomura, Yutaka (1997): Interleukin-6 inhibits long-term potentiation in rat hippocampal slices. In: *Brain Research* 748 (1-2), S. 30–38. DOI: 10.1016/S0006-8993(96)01283-8.
- Lin, Huan-Bing; Yang, Xue-Mei; Li, Tie-Jun; Cheng, Yu-Fang; Zhang, Han-Ting; Xu, Jiang-Ping (2009a): Memory deficits and neurochemical changes induced by C-reactive protein in rats: implication in Alzheimer's disease. In: *Psychopharmacology* 204 (4), S. 705–714. DOI: 10.1007/s00213-009-1499-2.
- Lin, Li; Park, Sungha; Lakatta, Edward G. (2009b): RAGE signaling in inflammation and arterial aging. In: *Frontiers in bioscience (Landmark edition)* 14, S. 1403–1413. DOI: 10.2741/3315.
- Lin, Tian; Liu, Gene A.; Perez, Eliany; Rainer, Robert D.; Febo, Marcelo; Cruz-Almeida, Yenisel; Ebner, Natalie C. (2018): Systemic Inflammation Mediates Age-Related Cognitive Deficits. In: *Frontiers in Aging Neuroscience* 10, S. 236. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00236.
- Lindbergh, Cutter A.; Casaletto, Kaitlin B.; Staffaroni, Adam M.; Elahi, Fanny; Walters, Samantha M.; You, Michelle et al. (2020): Systemic Tumor Necrosis Factor-Alpha Trajectories Relate to Brain Health in Typically Aging Older Adults. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 75 (8), S. 1558–1565. DOI: 10.1093/gerona/glz209.
- Lisman, John (2003): Actin's Actions in LTP-Induced Synapse Growth. In: *Neuron* 38 (3), S. 361–362. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00257-5.
- Lövdén, Martin; Fratiglioni, Laura; Glymour, M. Maria; Lindenberger, Ulman; Tucker-Drob, Elliot M. (2020): Education and Cognitive Functioning Across the Life Span. In:

*Psychological Science in the Public Interest* 21 (1), S. 6–41. DOI: 10.1177/1529100620920576.

Lucia, Chiara de; Murphy, Tytus; Maruszak, Aleksandra; Wright, Paul; Powell, Timothy R.; Hartopp, Naomi et al. (2021): Serum from Older Adults Increases Apoptosis and Molecular Aging Markers in Human Hippocampal Progenitor Cells. In: *Aging and disease* 12 (8), S. 2151–2172. DOI: 10.14336/AD.2021.0409.

Ludwig, P. W.; Hoidal, J. R. (1982): Alterations in leukocyte oxidative metabolism in cigarette smokers. In: *The American review of respiratory disease* 126 (6), S. 977–980. DOI: 10.1164/arrd.1982.126.6.977.

Luo, Sarah X.; Timbang, Leah; Kim, Jae-Ick; Shang, Yulei; Sandoval, Kadellyn; Tang, Amy A. et al. (2016): TGF- $\beta$  Signaling in Dopaminergic Neurons Regulates Dendritic Growth, Excitatory-Inhibitory Synaptic Balance, and Reversal Learning. In: *Cell reports* 17 (12), S. 3233–3245. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.11.068.

Maass, Anne; Schütze, Hartmut; Speck, Oliver; Yonelinas, Andrew; Tempelmann, Claus; Heinze, Hans-Jochen et al. (2014): Laminar activity in the hippocampus and entorhinal cortex related to novelty and episodic encoding. In: *Nature Communications* 5, S. 5547. DOI: 10.1038/ncomms6547.

MacEwan, David J. (2002): TNF ligands and receptors--a matter of life and death. In: *British Journal of Pharmacology* 135 (4), S. 855–875. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704549.

Maillet, David; Rajah, M. Natasha (2014): Age-related differences in brain activity in the subsequent memory paradigm: a meta-analysis. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 45, S. 246–257. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.06.006.

Marcos-Pérez, Diego; Sánchez-Flores, María; Proietti, Stefania; Bonassi, Stefano; Costa, Solange; Teixeira, Joao Paulo et al. (2020): Association of inflammatory mediators with frailty status in older adults: results from a systematic review and meta-analysis. In: *GeroScience* 42 (6), S. 1451–1473. DOI: 10.1007/s11357-020-00247-4.

Marsland, Anna L.; Gianaros, Peter J.; Abramowitch, Sarah M.; Manuck, Stephen B.; Hariri, Ahmad R. (2008): Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. In: *Biological psychiatry* 64 (6), S. 484–490. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.04.016.

Marsland, Anna L.; Petersen, Karen L.; Sathanoori, Rama; Muldoon, Matthew F.; Neumann, Serina A.; Ryan, Christopher et al. (2006): Interleukin-6 covaries inversely with cognitive performance among middle-aged community volunteers. In: *Psychosomatic medicine* 68 (6), S. 895–903. DOI: 10.1097/01.psy.0000238451.22174.92.

Martinez-Canabal, Alonso; Wheeler, Anne L.; Sarkis, Dani; Lerch, Jason P.; Lu, Wei-Yang; Buckwalter, Marion S. et al. (2013): Chronic over-expression of TGF $\beta$ 1 alters hippocampal structure and causes learning deficits. In: *Hippocampus* 23 (12), S. 1198–1211. DOI: 10.1002/hipo.22159.

Martínez-Canabal, Alonso (2015): Potential neuroprotective role of transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1) in the brain. In: *The International journal of neuroscience* 125 (1), S. 1–9. DOI: 10.3109/00207454.2014.903947.

Martinis, Massimo de; Franceschi, Claudio; Monti, Daniela; Ginaldi, Lia (2005): Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. In: *FEBS Letters* 579 (10), S. 2035–2039. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.02.055.

Mathieu, Patricia; Piantanida, Ana Paula; Pitossi, Fernando (2010): Chronic expression of transforming growth factor-beta enhances adult neurogenesis. In: *Neuroimmunomodulation* 17 (3), S. 200–201. DOI: 10.1159/000258723.

Michaud, Sophie Elise; Dussault, Sylvie; Haddad, Paola; Groleau, Jessika; Rivard, Alain (2006): Circulating endothelial progenitor cells from healthy smokers exhibit impaired functional activities. In: *Atherosclerosis* 187 (2), S. 423–432. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.10.009.

Mikheeva, I. B.; Malkov, A. E.; Pavlik, L. L.; Arkhipov, V. I.; Levin, S. G. (2019): Effect of TGF-beta1 on long-term synaptic plasticity and distribution of AMPA receptors in the CA1 field of the hippocampus. In: *Neuroscience Letters* 704, S. 95–99. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.04.005.

Miller, Saul L.; Celone, Kim; DePeau, Kristina; Diamond, Eli; Dickerson, Bradford C.; Rentz, Dorene et al. (2008): Age-related memory impairment associated with loss of parietal deactivation but preserved hippocampal activation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (6), S. 2181–2186. DOI: 10.1073/pnas.0706818105.

- Mohammad, Neda; Rezapour, Tara; Kormi-Nouri, Reza; Abdekhodaie, Ehsan; Gham-sari, Atieh M.; Ehsan, Hadi B.; Hatami, Javad (2020): The effects of different proxies of cognitive reserve on episodic memory performance: aging study in Iran. In: *International psychogeriatrics* 32 (1), S. 25–34. DOI: 10.1017/S1041610219001613.
- Montagne, Axel; Barnes, Samuel R.; Sweeney, Melanie D.; Halliday, Matthew R.; Sagare, Abhay P.; Zhao, Zhen et al. (2015): Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. In: *Neuron* 85 (2), S. 296–302. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.032.
- Morikawa, Masato; Derynck, Rik; Miyazono, Kohei (2016): TGF- $\beta$  and the TGF- $\beta$  Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. In: *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 8 (5). DOI: 10.1101/cshperspect.a021873.
- Mortaz, Esmaeil; Redegeld, Frank A.; Nijkamp, Frans P.; Engels, Ferdi (2005): Dual effects of acetylsalicylic acid on mast cell degranulation, expression of cyclooxygenase-2 and release of pro-inflammatory cytokines. In: *Biochemical Pharmacology* 69 (7), S. 1049–1057. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.12.018.
- Mueller, S. G.; Chao, L. L.; Berman, B.; Weiner, M. W. (2011): Evidence for functional specialization of hippocampal subfields detected by MR subfield volumetry on high resolution images at 4 T. In: *NeuroImage* 56 (3), S. 851–857. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.028.
- Mungas, Dan; Fletcher, Evan; Gavett, Brandon E.; Widaman, Keith; Zahodne, Laura B.; Hohman, Timothy J. et al. (2021): Comparison of Education and Episodic Memory as Modifiers of Brain Atrophy Effects on Cognitive Decline: Implications for Measuring Cognitive Reserve. In: *Journal of the International Neuropsychological Society* 27 (5), S. 401–411. DOI: 10.1017/S1355617720001095.
- Mungas, Dan; Gavett, Brandon; Fletcher, Evan; Farias, Sarah Tomaszewski; DeCarli, Charles; Reed, Bruce (2018): Education amplifies brain atrophy effect on cognitive decline: implications for cognitive reserve. In: *Neurobiology of aging* 68, S. 142–150. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.04.002.
- Nast, A.; Smith, C.; Spuls, P. I.; Avila Valle, G.; Bata-Csörgö, Z.; Boonen, H. et al. (2020): EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. In: *Journal of the European Academy*

*of Dermatology and Venereology : JEADV* 34 (11), S. 2461–2498. DOI: 10.1111/jdv.16915.

Nelson, Glyn; Wordsworth, James; Wang, Chunfang; Jurk, Diana; Lawless, Conor; Martin-Ruiz, Carmen; Zglinicki, Thomas von (2012): A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence. In: *Aging Cell* 11 (2), S. 345–349. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2012.00795.x.

Nenov, Miroslav N.; Malkov, Anton E.; Konakov, Maxim V.; Levin, Sergey G. (2019): Interleukin-10 and transforming growth factor- $\beta$ 1 facilitate long-term potentiation in CA1 region of hippocampus. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 518 (3), S. 486–491. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.08.072.

Nobis, Lisa; Manohar, Sanjay G.; Smith, Stephen M.; Alfaro-Almagro, Fidel; Jenkinson, Mark; Mackay, Clare E.; Husain, Masud (2019): Hippocampal volume across age: Nomograms derived from over 19,700 people in UK Biobank. In: *NeuroImage : Clinical* 23, S. 101904. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101904.

Noble, James M.; Manly, Jennifer J.; Schupf, Nicole; Tang, Ming Xing; Mayeux, Richard; Luchsinger, José A. (2010): Association of C-reactive protein with cognitive impairment. In: *Arch Neurol* 67 (1), S. 87–92. DOI: 10.1001/archneurol.2009.308.

Norden, Diana M.; Fenn, Ashley M.; Dugan, Allison; Godbout, Jonathan P. (2014): TGF $\beta$  produced by IL-10 redirected astrocytes attenuates microglial activation. In: *Glia* 62 (6), S. 881–895. DOI: 10.1002/glia.22647.

Norden, Diana M.; Trojanowski, Paige J.; Walker, Frederick R.; Godbout, Jonathan P. (2016): Insensitivity of astrocytes to interleukin 10 signaling following peripheral immune challenge results in prolonged microglial activation in the aged brain. In: *Neurobiology of aging* 44, S. 22–41. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.04.014.

Nyberg, L. (2017): Functional brain imaging of episodic memory decline in ageing. In: *Journal of internal medicine* 281 (1), S. 65–74. DOI: 10.1111/joim.12533.

Nyberg, Lars; Lövdén, Martin; Riklund, Katrine; Lindenberger, Ulman; Bäckman, Lars (2012): Memory aging and brain maintenance. In: *Trends in cognitive sciences* 16 (5), S. 292–305. DOI: 10.1016/j.tics.2012.04.005.

Nyberg, Lars; Persson, Jonas; Habib, Reza; Tulving, Endel; McIntosh, Anthony R.; Cabeza, Roberto; Houle, Sylvain (2000): Large Scale Neurocognitive Networks Underlying Episodic Memory. In: *Journal of cognitive neuroscience* 12 (1), S. 163–173. DOI: 10.1162/089892900561805.

Nyberg, Lars; Salami, Alireza; Andersson, Mikael; Eriksson, Johan; Kalpouzos, Grégoria; Kauppi, Karolina et al. (2010): Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. In: *PNAS* 107 (52), S. 22682–22686. DOI: 10.1073/pnas.1012651108.

Ovadya, Yossi; Krizhanovsky, Valery (2014): Senescent cells: SASPected drivers of age-related pathologies. In: *Biogerontology* 15 (6), S. 627–642. DOI: 10.1007/s10522-014-9529-9.

Ozben, Tomris; Ozben, Serkan (2019): Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. In: *Clinical biochemistry* 72, S. 87–89. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2019.04.001.

Paller, Ken A.; Kutas, Marta; Mayes, Andrew R. (1987): Neural correlates of encoding in an incidental learning paradigm. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 67 (4), S. 360–371. DOI: 10.1016/0013-4694(87)90124-6.

Papenberg, Goran; Ferencz, Beata; Mangialasche, Francesca; Mecocci, Patrizia; Cecchetti, Roberta; Kalpouzos, Grégoria et al. (2016): Physical activity and inflammation: effects on gray-matter volume and cognitive decline in aging. In: *Human brain mapping* 37 (10), S. 3462–3473. DOI: 10.1002/hbm.23252.

Park, Denise C.; Reuter-Lorenz, Patricia (2009): The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. In: *Annual review of psychology* 60, S. 173–196. DOI: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093656.

Pastalkova, Eva; Serrano, Peter; Pinkhasova, Deana; Wallace, Emma; Fenton, André Antonio; Sacktor, Todd Charlton (2006): Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. In: *Science* 313 (5790), S. 1141–1144. DOI: 10.1126/science.1128657.

PERERA, M.; TSANG, C. S.; DISTEL, R. J.; LACY, J. N.; OHNO-MACHADO, L.; RICCHIUTI, V. et al. (2010): TGF-beta1 interactome: metastasis and beyond. In: *Cancer Genomics & Proteomics* 7 (4), S. 217–229. Online verfügbar unter <https://cgp.iiarjournals.org/content/7/4/217.long>.

Petrescu, Florin; Voican, Sebastian Cosmin; Silosi, Isabela (2010): Tumor necrosis factor-alpha serum levels in healthy smokers and nonsmokers. In: *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 5, S. 217–222. DOI: 10.2147/copd.s8330.

Piefke, Martina; Markowitsch, Hans J. (2008): Anatomische und funktionelle Grundlagen von Gedächtnisfunktionen. In: *Psychologieunterricht* 9. Online verfügbar unter <https://pub.uni-bielefeld.de/record/2296185>.

Price, Jackie F.; Stewart, Marlene C.; Deary, Ian J.; Murray, Gordon D.; Sandercock, Peter; Butcher, Isabella; Fowkes, F. Gerald R. (2008): Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomised controlled trial. In: *BMJ* 337, a1198. DOI: 10.1136/bmj.a1198.

Quattrini, Giulia; Pievani, Michela; Jovicich, Jorge; Aiello, Marco; Bargalló, Núria; Barkhof, Frederik et al. (2020): Amygdalar nuclei and hippocampal subfields on MRI: Test-retest reliability of automated volumetry across different MRI sites and vendors. In: *NeuroImage* 218, S. 116932. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.116932.

Rattan, Suresh I. S. (2014): Aging is not a disease: implications for intervention. In: *Aging and disease* 5 (3), S. 196–202. DOI: 10.14336/AD.2014.0500196.

Raz, Naftali; Lindenberger, Ulman; Rodrigue, Karen M.; Kennedy, Kristen M.; Head, Denise; Williamson, Adrienne et al. (2005): Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 15 (11), S. 1676–1689. DOI: 10.1093/cercor/bhi044.

Rea, Irene Maeve; Gibson, David S.; McGilligan, Victoria; McNerlan, Susan E.; Alexander, H. Denis; Ross, Owen A. (2018): Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. In: *Frontiers in Immunology* 9, S. 586. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00586.

Reinhold, D.; Bank, U.; Bühling, F.; Junker, U.; Kekow, J.; Schleicher, E.; Ansorge, S. (1997): A detailed protocol for the measurement of TGF-beta1 in human blood samples. In: *Journal of immunological methods* 209 (2), S. 203–206. DOI: 10.1016/S0022-1759(97)00160-9.

Rezayat, Ehsan; Clark, Kelsey; Dehaqani, Mohammad-Reza A.; Noudoost, Behrad (2021): Dependence of Working Memory on Coordinated Activity Across Brain Areas. In: *Frontiers in Systems Neuroscience* 15, S. 787316. DOI: 10.3389/fnsys.2021.787316.

Richter, Anni (2016): Auswirkungen genetischer Variabilität der DRD2- Expression auf motivierte Kontroll-, Lern-, und Gedächtnisprozesse des Menschen. Dissertation. Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg.

Ridker, Paul M.; Everett, Brendan M.; Thuren, Tom; MacFadyen, Jean G.; Chang, William H.; Ballantyne, Christie et al. (2017): Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. In: *The New England journal of medicine* 377 (12), S. 1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.

Rönnlund, Michael; Nyberg, Lars; Bäckman, Lars; Nilsson, Lars-Göran (2005): Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. In: *Psychology and aging* 20 (1), S. 3–18. DOI: 10.1037/0882-7974.20.1.3.

Saurwein-Teissl, Maria; Lung, Thomas L.; Marx, Florentine; Gschösser, Claudio; Asch, Esther; Blasko, Imrich et al. (2002): Lack of antibody production following immunization in old age: association with CD8(+)/CD28(-) T cell clonal expansions and an imbalance in the production of Th1 and Th2 cytokines. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 168 (11), S. 5893–5899. DOI: 10.4049/jimmunol.168.11.5893.

Saxe, Michael D.; Battaglia, Fortunato; Wang, Jing-Wen; Malleret, Gael; David, Denis J.; Monckton, James E. et al. (2006): Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (46), S. 17501–17506. DOI: 10.1073/pnas.0607207103.

Sayed, Nazish; Huang, Yingxiang; Nguyen, Khiem; Krejciova-Rajaniemi, Zuzana; Grawe, Anissa P.; Gao, Tianxiang et al. (2021): An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. In: *Nat Aging* 1 (7), S. 598–615. DOI: 10.1038/s43587-021-00082-y.

Schott, B. H.; Assmann, A.; Schmierer, P.; Soch, J.; Erk, S.; Garbusow, M. et al. (2014): Epistatic interaction of genetic depression risk variants in the human subgenual cingulate cortex during memory encoding. In: *Translational psychiatry* 4, e372. DOI: 10.1038/tp.2014.10.

Schott, Björn H.; Wüstenberg, Torsten; Lücke, Eva; Pohl, Ina-Maria; Richter, Anni; Seidenbecher, Constanze I. et al. (2019): Gradual acquisition of visuospatial associative

memory representations via the dorsal precuneus. In: *Human brain mapping* 40 (5), S. 1554–1570. DOI: 10.1002/hbm.24467.

Schütt C., Bröker B. (2009): *Grundwissen Immunologie*. 2. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

Schwarzkopf, Dietrich Samuel; Haas, Benjamin de; Rees, Geraint (2012): Better ways to improve standards in brain-behavior correlation analysis. In: *Frontiers in human neuroscience* 6, S. 200. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00200.

Schwegler, H.; Crusio, W. E.; Brust, I. (1990): Hippocampal mossy fibers and radial-maze learning in the mouse: A correlation with spatial working memory but not with non-spatial reference memory. In: *Neuroscience* 34 (2), S. 293–298. DOI: 10.1016/0306-4522(90)90139-U.

SCOVILLE, W. B.; MILNER, B. (1957): Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 20 (1), S. 11–21. DOI: 10.1136/jnnp.20.1.11.

Seidler, Sebastian; Zimmermann, Henning W.; Bartneck, Matthias; Trautwein, Christian; Tacke, Frank (2010): Age-dependent alterations of monocyte subsets and monocyte-related chemokine pathways in healthy adults. In: *BMC Immunology* 11, S. 30. DOI: 10.1186/1471-2172-11-30.

Senatorov, Vladimir V.; Friedman, Aaron R.; Milikovsky, Dan Z.; Ofer, Jonathan; Saar-Ashkenazy, Rotem; Charbash, Adiel et al. (2019): Blood-brain barrier dysfunction in aging induces hyperactivation of TGF $\beta$  signaling and chronic yet reversible neural dysfunction. In: *Science translational medicine* 11 (521). DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw8283.

Sheehan, D. V.; Lecrubier, Y.; Sheehan, K. H.; Amorim, P.; Janavs, J.; Weiller, E. et al. (1998): The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. In: *The Journal of clinical psychiatry* 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9881538/>.

Shen, Wei-Xing; Chen, Jia-Hui; Lu, Jian-Hua; Peng, Yu-Ping; Qiu, Yi-Hua (2014): TGF- $\beta$ 1 protection against A $\beta$ 1-42-induced neuroinflammation and neurodegeneration in rats. In: *International Journal of Molecular Sciences* 15 (12), S. 22092–22108. DOI: 10.3390/ijms151222092.

Sierra, Amanda; Gottfried-Blackmore, Andres C.; McEwen, Bruce S.; Bulloch, Karen (2007): Microglia derived from aging mice exhibit an altered inflammatory profile. In: *Glia* 55 (4), S. 412–424. DOI: 10.1002/glia.20468.

Singh, Tushar; Newman, Anne B. (2011): Inflammatory markers in population studies of aging. In: *Ageing research reviews* 10 (3), S. 319–329. DOI: 10.1016/j.arr.2010.11.002.

Soch, Joram; Richter, Anni; Schütze, Hartmut; Kizilirmak, Jasmin M.; Assmann, Anne; Behnisch, Gusalija et al. (2021a): A comprehensive score reflecting memory-related fMRI activations and deactivations as potential biomarker for neurocognitive aging. In: *Human brain mapping*. DOI: 10.1002/hbm.25559.

Soch, Joram; Richter, Anni; Schütze, Hartmut; Kizilirmak, Jasmin M.; Assmann, Anne; Knopf, Lea et al. (2021b): Bayesian model selection favors parametric over categorical fMRI subsequent memory models in young and older adults. In: *NeuroImage*, S. 117820. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.117820.

Sohal, Rajindar S.; Orr, William C. (2012): The redox stress hypothesis of aging. In: *Free radical biology & medicine* 52 (3), S. 539–555. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.445.

Sorrells, Shawn F.; Paredes, Mercedes F.; Zhang, Zhuangzhi; Kang, Eugene; Pastor-Alonso, Oier; Biagiotti, Sean et al. (2021): Positive Controls in Adults and Children Support That Very Few, If Any, New Neurons Are Born in the Adult Human Hippocampus. In: *J. Neurosci.* 41 (12), S. 2554–2565. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0676-20.2020.

Spalding, Kirsty L.; Bergmann, Olaf; Alkass, Kanar; Bernard, Samuel; Salehpour, Mehran; Huttner, Hagen B. et al. (2013): Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. In: *Cell* 153 (6), S. 1219–1227. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.002.

Squire, L. R.; Zola, S. M. (1996): Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93 (24), S. 13515–13522. DOI: 10.1073/pnas.93.24.13515.

Squire, Larry R. (2004): Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. In: *Neurobiology of learning and memory* 82 (3), S. 171–177. DOI: 10.1016/j.nlm.2004.06.005.

Squire, Larry R.; Wixted, John T.; Clark, Robert E. (2007): Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. In: *Nature reviews. Neuroscience* 8 (11), S. 872–883. DOI: 10.1038/nrn2154.

Stellwagen, David; Beattie, Eric C.; Seo, Jae Y.; Malenka, Robert C. (2005): Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. In: *J. Neurosci.* 25 (12), S. 3219–3228. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4486-04.2005.

Sturm, A.; Stallmach, A. (2021): Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Hg. v. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (AWMF-Registernummer: 021-004). Online verfügbar unter [https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/01/Leitlinie-LL-MC\\_25.08.2021\\_final-Entwurf-Webversion.htm](https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/01/Leitlinie-LL-MC_25.08.2021_final-Entwurf-Webversion.htm), zuletzt aktualisiert am 25.01.2022, zuletzt geprüft am 05.03.2022.

Sun, Joseph C.; Beilke, Joshua N.; Lanier, Lewis L. (2009): Adaptive immune features of natural killer cells. In: *Nature* 457 (7229), S. 557–561. DOI: 10.1038/nature07665.

Tchkonia, Tamara; Morbeck, Dean E.; Zglinicki, Thomas von; van Deursen, Jan; Lustgarten, Joseph; Scrable, Heidi et al. (2010): Fat tissue, aging, and cellular senescence. In: *Aging Cell* 9 (5), S. 667–684. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x.

Tegeler, Christina; O'Sullivan, Julie Lorraine; Bucholtz, Nina; Goldeck, David; Pawelec, Graham; Steinhagen-Thiessen, Elisabeth; Demuth, Ilja (2016): The inflammatory markers CRP, IL-6, and IL-10 are associated with cognitive function--data from the Berlin Aging Study II. In: *Neurobiology of aging* 38, S. 112–117. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.039.

Toda, Tomohisa; Gage, Fred H. (2018): Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. In: *Cell Tissue Res* 373 (3), S. 693–709. DOI: 10.1007/s00441-017-2735-4.

Tominaga, Kana; Suzuki, Hiroshi I. (2019): TGF- $\beta$  Signaling in Cellular Senescence and Aging-Related Pathology. In: *International Journal of Molecular Sciences* 20 (20). DOI: 10.3390/ijms20205002.

- Travis, S. G.; Huang, Y.; Fujiwara, E.; Radomski, A.; Olsen, F.; Carter, R. et al. (2014): High field structural MRI reveals specific episodic memory correlates in the subfields of the hippocampus. In: *Neuropsychologia* 53, S. 233–245. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.11.016.
- Tulving, Endel (2002): Episodic memory: from mind to brain. In: *Annual review of psychology* 53, S. 1–25. DOI: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114.
- Vallières, Luc; Campbell, Iain L.; Gage, Fred H.; Sawchenko, Paul E. (2002): Reduced Hippocampal Neurogenesis in Adult Transgenic Mice with Chronic Astrocytic Production of Interleukin-6. In: *J. Neurosci.* 22 (2), S. 486–492. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-02-00486.2002.
- van Antwerpen, Violet L.; Theron, Annette J.; Richards, Guy A.; Steenkamp, Kitty J.; van der Merwe, Carel A.; van der Walt, Renée; Anderson, Ronald (1995): Vitamin E, pulmonary functions, and phagocyte-mediated oxidative stress in smokers and non-smokers. In: *Free radical biology & medicine* 18 (5), S. 935–941. DOI: 10.1016/0891-5849(94)00225-9.
- van der Kraan, Peter M. (2017): The changing role of TGF $\beta$  in healthy, ageing and osteoarthritic joints. In: *Nat Rev Rheumatol* 13 (3), S. 155–163. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.219.
- van Petten, Cyma (2004): Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. In: *Neuropsychologia* 42 (10), S. 1394–1413. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.04.006.
- Varatharaj, Aravinthan; Galea, Ian (2017): The blood-brain barrier in systemic inflammation. In: *Brain, behavior, and immunity* 60, S. 1–12. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.03.010.
- Vargha-Khadem, F.; Gadian, D. G.; Watkins, K. E.; Connelly, A.; van Paesschen, W.; Mishkin, M. (1997): Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. In: *Science* 277 (5324), S. 376–380. DOI: 10.1126/science.277.5324.376.
- Verma, Sulekha; Nakaoke, Ryota; Dohgu, Shinya; Banks, William A. (2006): Release of cytokines by brain endothelial cells: A polarized response to lipopolysaccharide. In: *Brain, behavior, and immunity* 20 (5), S. 449–455. DOI: 10.1016/j.bbi.2005.10.005.

- Veronese, Nicola; Stubbs, Brendon; Maggi, Stefania; Thompson, Trevor; Schofield, Patricia; Muller, Christoph et al. (2017): Low-Dose Aspirin Use and Cognitive Function in Older Age: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 65 (8), S. 1763–1768. DOI: 10.1111/jgs.14883.
- Weaver, J. D.; Huang, M-H; Albert, M.; Harris, T.; Rowe, J. W.; Seeman, T. E. (2002): Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. In: *Neurology* 59 (3), S. 371–378. DOI: 10.1212/wnl.59.3.371.
- Wechsler, David (2000): Wechsler-Gedächtnistest - revidierte Fassung. WMS-R ; Manual ; deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory scale. 1. Aufl. Bern [u.a.]: Huber. Online verfügbar unter <http://worldcatlibraries.org/wcpa/oclc/833526915>.
- Wennberg, Alexandra M. V.; Hagen, Clinton E.; Machulda, Mary M.; Knopman, David S.; Petersen, Ronald C.; Mielke, Michelle M. (2019): The Cross-sectional and Longitudinal Associations Between IL-6, IL-10, and TNF $\alpha$  and Cognitive Outcomes in the Mayo Clinic Study of Aging. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 74 (8), S. 1289–1295. DOI: 10.1093/gerona/gly217.
- Werry, Eryn L.; Enjeti, Shilpa; Halliday, Glenda M.; Sachdev, Perminder S.; Double, Kay L. (2010): Effect of age on proliferation-regulating factors in human adult neurogenic regions. In: *Journal of neurochemistry* 115 (4), S. 956–964. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06992.x.
- Wirtz, Petra H.; Känel, Roland von; Kunz-Ebrecht, Sabine; Ehlert, Ulrike; Fischer, Joachim E. (2004): Enhanced glucocorticoid sensitivity of cytokine release from circulating leukocytes stimulated with lipopolysaccharide in healthy male smokers. In: *Brain, behavior, and immunity* 18 (6), S. 536–543. DOI: 10.1016/j.bbi.2004.01.002.
- Wohlschläger, A.; Kellermann T. (2013): Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung. In: Frank Schneider und Gereon R. Fink (Hg.): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Woodward, M.; Rumley, A.; Tunstall-Pedoe, H.; Lowe, G. D. (1999): Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. In: *British Journal of Haematology* 104 (2), S. 246–257. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01158.x.

Wright, Clinton B.; Sacco, Ralph L.; Rundek, Tatjana R.; Delman, Joshua B.; Rabbani, LeRoy E.; Elkind, Mitchell S. V. (2006): Interleukin-6 is associated with cognitive function: the Northern Manhattan Study. In: *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 15 (1), S. 34–38. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.08.009.

Xu, Ming; Pirtskhalava, Tamar; Farr, Joshua N.; Weigand, Bettina M.; Palmer, Allyson K.; Weivoda, Megan M. et al. (2018): Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. In: *Nat Med* 24 (8), S. 1246–1256. DOI: 10.1038/s41591-018-0092-9.

Yanbaeva, Dilyara G.; Dentener, Mieke A.; Creutzberg, Eva C.; Wesseling, Geertjan; Wouters, Emiel F. M. (2007): Systemic effects of smoking. In: *Chest* 131 (5), S. 1557–1566. DOI: 10.1378/chest.06-2179.

Yates, Lauren A.; Ziser, Shier; Spector, Aimee; Orrell, Martin (2016): Cognitive leisure activities and future risk of cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis. In: *International psychogeriatrics* 28 (11), S. 1791–1806. DOI: 10.1017/S1041610216001137.

Yirmiya, Raz; Goshen, Inbal (2011): Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. In: *Brain, behavior, and immunity* 25 (2), S. 181–213.

Zahodne, Laura B.; Mayeda, Elizabeth Rose; Hohman, Timothy J.; Fletcher, Evan; Racine, Annie M.; Gavett, Brandon et al. (2019): The role of education in a vascular pathway to episodic memory: brain maintenance or cognitive reserve? In: *Neurobiology of aging* 84, S. 109–118. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.009.

Zhao, Chunmei; Deng, Wei; Gage, Fred H. (2008): Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. In: *Cell* 132 (4), S. 645–660. DOI: 10.1016/j.cell.2008.01.033.

Zhao, Xinshu; Lynch, John G.; Chen, Qimei (2010): Reconsidering Baron and Kenny: Myths and Truths about Mediation Analysis. In: *J Consum Res* 37 (2), S. 197–206. DOI: 10.1086/651257.

Zhou, Shuduo; Song, Suhang; Jin, Yinzi; Zheng, Zhi-Jie (2020): Prospective association between social engagement and cognitive impairment among middle-aged and older adults: evidence from the China Health and Retirement Longitudinal Study. In: *BMJ Open* 10 (11), e040936. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040936.

Zimmermann, Peter; Fimm, Bruno (1993): Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. (TAP). Herzogenrath: Psytest.

## **Danksagung**

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

# Anhang

## Anhang 1: Informationsblatt und Einverständniserklärung



Leibniz-Institut für Neurobiologie – Brenneckestr. 6 – 39118 Magdeburg

Abteilung Verhaltensneurologie  
AG Synapse-Brain-Cognition  
PD Dr. Björn Schott  
Prof. Dr. Constanze Seldenbecher  
Tel. +49 391 6263-92291  
Fax +49 391 6263-92429  
E-Mail: [alterstudie@lin-magdeburg.de](mailto:alterstudie@lin-magdeburg.de)

Leibniz-Institut für Neurobiologie  
Stiftung des Öffentlichen Rechts  
Brenneckestraße 6  
39118 Magdeburg  
[www.lin-magdeburg.de](http://www.lin-magdeburg.de)

### Informationsblatt für Probanden

#### **Untersuchungen zur Rolle von Synapsen-Proteinen und Immunfaktoren bei kognitiven Funktionen**

Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,

Synapsen sind Orte der Reizübertragung zwischen Nervenzellen. Sie bestehen aus komplexen „Mikromaschinen“, die aus einer großen Zahl unterschiedlicher Proteine aufgebaut sind. In dieser Studie soll untersucht werden, welche Bedeutung einzelne Synapsen-Proteine für kognitive Prozesse haben. In einer Vorstudie konnten wir bereits einige Proteine identifizieren, denen bei komplexen Hirnfunktionen wie Aufmerksamkeit, Lernen, oder Handlungskontrolle eine besondere Bedeutung zukommt. Diese Ergebnisse sollen nun bestätigt und erweitert werden. Außerdem soll in dieser Studie untersucht werden, welchen Einfluss das Immunsystem auf diese kognitiven Funktionen hat. Es ist bekannt, dass Immunfaktoren auch im Gehirn aktiv sind und die synaptische Funktion beeinflussen können.

Im Folgenden erhalten Sie einige Informationen zum Ablauf und den wissenschaftlichen Zielen der Untersuchung. Selbstverständlich können Sie sich mit allen Fragen zu diesem Thema jederzeit, auch nach Beginn der Untersuchungen, an die Mitarbeiter und Versuchsleiter wenden. Sie können von der Untersuchung ohne Angabe von Gründen jederzeit zurücktreten. Zum Zweck der Auswertung und Dokumentation werden die erfassten Daten in rechnerzugreifbarer Form archiviert. Die Vorschriften des Datenschutzes werden dabei beachtet. Diese Untersuchung dient nur zu Forschungszwecken. Die Ergebnisse der Untersuchung werden in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht, wobei Ihre Daten anonym bleiben. Ihnen wird jederzeit Einsicht in die Ergebnisse der Sie betreffenden

Forschungsarbeiten gewährt.

#### **Kontaktdaten**

Personenbezogene Daten, die Sie auf unseren Fragebögen eintragen, werden ausschließlich zu Studienzwecken genutzt und nicht an dritte weitergegeben. Wir speichern ihre Kontaktdaten, um sie bei Rückfragen oder auffälligen MRT Befunden erreichen zu können und um Sie erneut zu einer Testung einzuladen. Auf diese Daten haben nur Mitglieder der Arbeitsgruppe Imaging Genetics Zugriff. Unter die gespeicherten Daten fallen Name, Geburtsdatum, Telefonnummer und E- Mail Adresse. Die Postanschrift wird nicht digital gespeichert.

#### **Computer-basierte Testaufgaben**

Die Untersuchung findet am Computer statt. Nach Beantwortung einiger einleitender Fragen zu allgemeinen Persönlichkeitsmerkmalen erhalten Sie eine Reihe von Aufgaben, die Sie nach vorgegebener Instruktion bearbeiten sollen. Wenn Sie Fragen zur Bearbeitung haben, können Sie sich jederzeit an einen der Untersucher wenden.

***Dies ist kein Intelligenz-Test.*** Auch wenn einige Aufgaben in ähnlicher Form in IQ-Tests und vergleichbaren Testbatterien vorkommen können, wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass diese Batterie nicht standardisiert ist und dass das Abschneiden bei diesen Tests ***keine Rückschlüsse auf allgemeine Intelligenz*** erlaubt und erst recht ***keine prädiktiven Aussagen über akademische oder berufliche Leistungsfähigkeit*** zulässt.

#### **Fragebögen**

Wir bitten Sie des Weiteren, einige Fragebögen zu Persönlichkeitsmerkmalen auszufüllen. Diese Fragebögen erfassen die normale Variabilität bestimmter Persönlichkeitsmerkmale. Einige dieser Fragebögen werden auch in der klinischen Diagnostik eingesetzt. Ein Ergebnis ist aber nur im Gesamtzusammenhang von klinischer Bedeutung und ***hat für Sie keine diagnostische Bedeutung***. Sie haben selbstverständlich das Recht, Ihre Testergebnisse zu erfahren. Falls Sie von diesem Recht Gebrauch machen möchten, haben Sie bitte Verständnis, dass es bis zur Ergebnismitteilung mehrere Wochen dauern kann, da die Datenauswertung viel Zeit in Anspruch nimmt.

#### **Blutentnahme für molekularbiologische Untersuchungen**

Neben dem Einsatz von psychometrischen Tests und bildgebenden Verfahren ist eine Untersuchung von individuellen Unterschieden von Proteinen, also Eiweißstoffen, bzw. von deren Genen vorgesehen. Die Proteine, deren Eigenschaften untersucht werden sollen, sind an der Signalübertragung an Synapsen direkt oder indirekt beteiligt. Außerdem werden hormonelle und immunologische Parameter untersucht, von welchen wir vermuten, dass sie

synaptische Prozesse beeinflussen könnten. Dazu ist die Entnahme einer Blutprobe (ca. 35 ml) aus einer peripheren Vene erforderlich. Die Blutentnahme erfolgt durch eine entsprechend qualifizierte medizinische Fachkraft. Bitte teilen Sie uns vor der Studienteilnahme mit, ob bei Ihnen eine erhöhte Blutungsneigung vorliegt oder ob Sie Blutgerinnungs-Hemmer einnehmen (z.B. ASS, Marcumar).

#### **Molekulargenetische Untersuchungen**

Untersucht werden häufige, individuelle Unterschiede in Genen, sogenannte Gen-Polymorphismen. Durch solche Unterschiede können Proteine geringe Unterschiede in ihren Eigenschaften zeigen oder auch in der Menge, in der sie in den Zellen produziert werden. **Diese Polymorphismen haben nach dem heutigen Stand der Forschung keinen Krankheitswert.** Der Focus der Untersuchungen liegt entsprechend unserer Fragestellung auf genetischen Polymorphismen von Synapsen-Proteinen und Molekülen, welche indirekt die synaptische Funktion beeinflussen können. Dabei wird neben PCR-basierten Typisierungen einzelner Polymorphismen auch eine Genom-weite Untersuchung durchgeführt, welche jedoch ebenfalls keine Varianten mit Krankheitswert beinhaltet.

#### **Hormone**

Bei den zu untersuchenden hormonellen Parametern handelt es sich um Steroidhormone (z.B. Östrogene, Gestagene), Schilddrüsenhormone sowie um Peptidhormone, welche die Synthese anderer Hormone steuern. Falls bei Ihnen eine Unterfunktion oder Überfunktion der Schilddrüse bekannt ist, teilen Sie uns dies bitte mit. Sollten sich bezüglich der Schilddrüsenhormone im Rahmen unserer Untersuchung auffällige Werte ergeben, werden wir Sie darüber informieren. **Bitte beachten Sie, dass die Bestimmung der Werte nicht notwendigerweise zeitnah erfolgt; die Teilnahme an dieser Untersuchung ersetzt daher keinesfalls eine klinische Laboruntersuchung bei Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung!**

#### **Immunfaktoren**

Bezüglich der immunologischen Parameter sollen insbesondere im Blut vorkommende Abwehrzellen (v.a. Lymphozyten, Monozyten) sowie die Konzentration von immunologischen Botenstoffen (z.B. CRP, Interleukine, Interferone) untersucht werden. **Auch wenn die Konzentrationen dieser Botenstoffe bei bestimmten Erkrankungen (z.B. Infektionen) verändert sein können, haben sie für sich genommen keinen Krankheitswert.** Bitte geben Sie dem Versuchsleiter bekannt, ob Sie derzeit an einer Erkältung oder anderen entzündlichen Erkrankung (z.B. Wundinfektion) leiden, da diese das Testergebnis verfälschen könnte. Darüber hinaus soll der Immunstatus für *Toxoplasma gondii* und das Cytomegalie-Virus (CMV)

erhoben werden. Ein positiver Immunstatus ist in beiden Fällen häufig und hat keine gesundheitlichen Auswirkungen bei immunkompetenten Erwachsenen. Eine Ausnahme besteht bei Frauen mit Schwangerschaft oder Kinderwunsch: In diesem Fall wäre ein **negativer** Immunstatus von Bedeutung, da **Neuinfektionen** während der Schwangerschaft zu schweren Schäden beim Ungeborenen führen können. Die Blut-Untersuchungen zu Toxoplasma und CMV erfolgen am Institut für Mikrobiologie der Universität Magdeburg. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass im Rahmen der Teilnahme kein Infektionsrisiko besteht. Studienteilnehmer haben das Recht, ihren Serostatus zu erfahren; bei Frauen mit Kinderwunsch wird eine Mitteilung des Ergebnisses unsererseits ausdrücklich empfohlen. **Bitte beachten Sie aber, dass die Bestimmung der Werte nicht notwendigerweise zeitnah erfolgt; die Teilnahme an dieser Untersuchung ersetzt daher keinesfalls eine klinische Laboruntersuchung bei Schwangerschaft oder Kinderwunsch!**

Weitergehende Untersuchungen sind nicht vorgesehen; sollten diese im Zusammenhang mit den aus der Analyse der Blutbestandteile oder aus den Verhaltens- und Bildgebungs-Experimenten gewonnen Erkenntnissen erforderlich werden, so können sie nur mit Ihrer ausdrücklichen, schriftlichen Zustimmung vorgenommen werden. Die aus der Blutprobe gewonnenen und am Leibniz-Institut für Neurobiologie sowie an der Otto von Guericke-Universität (Institut für Humangenetik, Institut für Inflammation und Neurodegeneration, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Institut für Immunologie) aufbewahrten Blutproben werden spätestens zehn Jahre nach der Blutentnahme vollständig anonymisiert, womit keinerlei Rückschluss mehr auf Ihre Person möglich ist. Eine frühere Anonymisierung kann auf Ihren Wunsch jederzeit geschehen. Bitte beachten Sie, dass Auskünfte über Ihre Testergebnisse nach Anonymisierung Ihrer Daten technisch nicht mehr möglich sind.

Die Proben werden zur Aufbewahrung mit Codes aus Buchstaben und Zahlen versehen. Die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen werden getrennt von der allgemeinen Probanden-Datenbank der Klinik für Neurologie gespeichert. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass es nur unmittelbar an der Durchführung und Auswertung der Experimente beteiligten Personen möglich ist, die Proben einzelnen Versuchspersonen zuzuordnen. Proben, die von auswärtigen Kooperationspartnern (Charité Universitätsmedizin Berlin, DZNE, Universitätsmedizin Göttingen, Universitätsklinikum Halle, Universität Basel) untersucht werden, gehen den Kooperationspartnern ausschließlich mit den entsprechenden Codes zu; die Kooperationspartner erhalten keine Information über die Identität der Studienteilnehmer.

Die Blutbestandteile werden ausschließlich zur Forschung verwandt, und Ihnen erwachsen hieraus keinerlei persönlichen Vor- oder Nachteile. Wenn die Ergebnisse im Rahmen von wissenschaftlichen Veröffentlichungen publiziert werden, so geschieht dies ausschließlich in einer anonymisierten Form, aus der keine Rückschlüsse über die Identität einzelner Versuchsteilnehmer möglich sind.

### EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG DES PROBANDEN

Die oben aufgeführten Erläuterungen zu Zweck und Art der Untersuchung habe ich gelesen. Zum Ablauf und den möglichen Risiken konnte ich Fragen stellen; die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich verstanden.

Ich willige hiermit in die Teilnahme an der Untersuchung ein. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Ich weiß, dass die bei Untersuchungen mit mir gewonnenen Daten mit Computern weiterverarbeitet werden und eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Die gesamte elektronische Datenverarbeitung erfolgt entsprechend den Vorgaben des Landesdatenschutzgesetzes Sachsen-Anhalt, womit gewährleistet wird, dass ein Rückschluss auf meine Identität für nicht an der Studie Beteiligte ausgeschlossen ist. Hiermit erkläre ich mich ebenfalls einverstanden. Auch diese Einwilligung kann ich bis zum Zeitpunkt der vollständigen Anonymisierung meiner Daten ohne Angabe von Gründen widerrufen. Ebenso ist mir bekannt, dass ich jederzeit auf eine sofortige irreversible Anonymisierung meiner Daten, auch vor Abschluss der Studie, Anspruch habe. Mir ist bekannt, dass eine Teilnahme an Folgestudien oder eine Auskunft über meine Testergebnisse nach Anonymisierung oder Löschung meiner Daten nicht mehr möglich ist. Ich wurde darauf hingewiesen, dass diese Studie nur zu Forschungszwecken dient und ich durch meine Teilnahme keinen medizinischen Nutzen erhalte.

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Magdeburg, \_\_\_\_\_

(Datum)

(Unterschrift Studienteilnehmer/in)

Magdeburg, \_\_\_\_\_

(Datum)

(Unterschrift Untersucher/in)

Kopie erhalten

Kopie abgelehnt

Datum/Unterschrift

## Anhang 2: Gesundheitsfragebogen

### Gesundheitsfragebogen

- 1) Sehen Sie sich als Person mit guter Gesundheit?  JA  NEIN
- 2) Haben Sie in der Vergangenheit eine der folgenden Krankheiten oder Gesundheitsprobleme erlitten?
- a) Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstlosigkeit (mehr als 5 Min)  JA  NEIN
  - b) Epilepsie (Fallsucht)  JA  NEIN
  - c) Blutvergiftung  JA  NEIN
  - d) Tuberkulose (Schwindsucht)  JA  NEIN
  - e) Meningitis / Encephalitis (Hirnhautentzündung)  JA  NEIN
  - f) Multiple Sklerose  JA  NEIN
  - g) Hirninfarkt (Apoplex, Schlaganfall)  JA  NEIN
  - h) Herzinfarkt, Angina pectoris  JA  NEIN
  - i) Lungenembolie  JA  NEIN
  - j) Asthma  JA  NEIN
  - k) Diabetes (Zuckerkrankheit)  JA  NEIN
  - l) Bluthochdruck (mehr als 150 mm HG)  JA  NEIN
  - m) Rheumatische Arthritis („Rheuma“)  JA  NEIN
  - n) Borreliose  JA  NEIN
  - o) Erkrankung/ Entfernung/ OP der Schilddrüse  JA  NEIN
  - p) Eine Krebserkrankung  JA  NEIN
  - q) Depression  JA  NEIN
  - r) Migräne  JA  NEIN
  - s) Angstzustände (Panikattacken)  JA  NEIN
  - t) kindliche Hyperaktivität (ADHS)  JA  NEIN
  - u) Suchterkrankung  JA  NEIN
  - v) andere neurologische Erkrankungen  JA  NEIN
- Welche?  
.....
- w) Andere psychische Krankheiten  JA  NEIN  
Welche?  
.....
- 3) **Halten Sie sich für besonders anfällig für die häufigsten Infektionskrankheiten?** (wie Grippe, Erkältung, Husten, laufende Nase, Schnupfen, häufiges Fieber, etc.)  JA  NEIN
- 4) **Hatten sie in den letzten 4 Wochen eine Infektion** (Erkältung, Schnupfen, Grippe, Blasenentzündung oder ähnliches)?  JA  NEIN
- 5) **Leiden sie an einer chronisch-infektiösen Krankheit** (HIV, Hepatitis B/ C) **oder einer chronisch-entzündlichen Erkrankung** (M. Crohn, Colitis ulzerosa, COPD) **oder einer Autoimmunerkrankung?**  JA  NEIN
- 6) **Wie häufig sind Sie betroffen von Infektionen der Atemwege und/oder des Verdauungstraktes?**
- a. Einmal in 5 Jahren
  - b. Einmal in 2 Jahren
  - c. Einmal pro Jahr
  - d. Zweimal im Jahr
  - e. 3 bis 6mal im Jahr
  - f. mehr als 5 mal im Jahr

- 7) **Wenn Sie eine Infektion haben, betrachten Sie sie im Allgemeinen als,**
- a. weniger ernst im Vergleich zu Gleichaltrigen
  - b. genauso ernst wie bei anderen Gleichaltrigen
  - c. stärker ausgeprägt als bei anderen Gleichaltrigen
- 8) **Hatten Sie jemals Lippenherpes?**  JA  NEIN
- 9) **Haben sie Allergien?**  JA  NEIN
- Wenn ja, welche?**  
 .....
- 10) **Schlafgewohnheiten,**
- a. ich brauche mehr als 10 Stunden Schlaf täglich
  - b. ich brauche zw. 8 und 10 Stunden Schlaf täglich
  - c. ich brauche zw. 6 und 8 Stunden Schlaf täglich
  - d. ich brauche weniger als 6 Stunden Schlaf täglich
- 11) **Verspüren Sie häufig Schläfrigkeit während des Tages**  JA  NEIN
- 12) **Trinken Sie Alkohol?**
- a. Nie
  - b. Selten
  - c. Für gewöhnlich,
    - i. mehrere Mal pro Woche
    - ii. ungefähr ein Glas Bier oder Wein pro Tag
    - iii. mehr als ein Glas Bier oder Wein pro Tag
    - iv. mehr als 5 Gläser Bier oder Wein pro Tag
- 13) **Spielgewohnheiten (Glücksspiel)**
- a. Ich habe nie gespielt.
  - b. Ich habe nur gelegentlich gespielt.
  - c. Ich habe regelmäßig gespielt.
  - d. Ich kann nicht aufhören zu spielen.
- 14) **Sport,**
- a. Ich treibe nicht regelmäßig Sport.
  - b. Ich mache 1 bis 3mal pro Woche Sport
  - c. Ich mache mehr als 3mal pro Woche Sport
  - d. Ich bin "abhängig" davon, Sport zu treiben.
  - e. Mir gefallen riskante Sportarten.
- 15) **Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?** (z.B. gegen Bluthochdruck, Herzbeschwerden, für die Schilddrüse, gegen Thrombose, Antibabypille) :  
 .....  
 .....
- 16) **Haben sie in den letzten 2 Tagen noch andere Medikamente als den Regelbedarf wie z.B. Kopfschmerzmittel eingenommen?**  JA  NEIN  
**Wenn ja, welche?**  
 .....

17) Wurden sie in den letzten 4 Wochen geimpft?  JA  NEIN

18) Bestehende physische oder psychische Erkrankungen in der Familie (z.B., Epilepsie, Alkoholismus, Schizophrenie, manische-depressive oder bipolare Erkrankung etc.):

Vater .....  
Mutter .....  
Bruder .....  
Schwester .....

19) Wieviel wiegen Sie im Moment ungefähr? .....

20) Betrachten Sie sich als übergewichtig?  JA  NEIN

21) Glauben Sie, Sie wiegen weniger als Sie sollten?  JA  NEIN

22) Haben Sie jemals in Ihrem Leben Probleme mit Ihrem Essverhalten gehabt?  JA  NEIN

Wenn ja, können Sie das kurz erklären?

.....  
.....

23) Wie groß sind Sie? .....

24) Rauchgewohnheiten

- a) Ich rauche nie
- b) Ich habe geraucht, aber vor \_\_\_\_\_ Jahren aufgehört.
- c) Ich rauche weniger als 10 Zigaretten am Tag
- d) Ich rauche zwischen 10 und 20 Zigaretten pro Tag
- e) Ich rauche mehr als 20 Zigaretten pro Tag
- f) Ich rauche mehr als 40 Zigaretten am Tag.

25) Wenn Sie rauchen, bitte beantworten Sie die folgende Frage,

- a) Ich halte es nicht lange ohne Zigarette aus.
- b) Es würde mir leichtfallen, mit dem Rauchen aufzuhören.
- c) Ich habe versucht, mit dem Rauchen aufzuhören, aber ich habe es nicht geschafft.
- d) Ich halte mich für nikotinabhängig.

26) Wenn Sie rauchen, beantworten Sie bitte auch folgenden Fragebogen:

a) Wie schnell nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?

- 0. frühestens nach 30 Minuten  JA  NEIN
- 1. innerhalb der ersten dreißig Minuten  JA  NEIN

b) Finden Sie es schwierig, an Orten mit Rauchverbot auf das Rauchen zu verzichten?

Zum Beispiel in der Bibliothek, im Theater oder einer Arztpraxis?  JA  NEIN

c) Welche der Zigaretten, die sie über den Tag verteilt rauchen, ist am befriedigendsten?

- 0. irgendeine andere als die erste Zigarette am Morgen  JA  NEIN
- 1. die erste Zigarette am Morgen  JA  NEIN

d) 4. Wie viele Zigaretten rauchen Sie am Tag?

- 0. 1-15  JA  NEIN
- 1. 16-25  JA  NEIN
- 2. mehr als 26  JA  NEIN

e) Rauchen Sie morgens mehr als den Rest des Tages?

JA  NEIN

f) Rauchen Sie auch, wenn Sie so krank sind, dass sie die meiste Zeit des Tages im Bett verbringen?

JA  NEIN

g) Hat die Zigarettenmarke die Sie rauchen einen niedrigen, mittleren oder hohen Nikotingehalt?

0. niedrig

JA  NEIN

1. mittel

JA  NEIN

2. hoch

JA  NEIN

h) Wie häufig inhalieren Sie den Rauch Ihrer Zigarette?

0. niemals

JA  NEIN

1. manchmal

JA  NEIN

2. immer

JA  NEIN

27) **Bitte geben Sie die Nationalität/Herkunft Ihrer Eltern und Großeltern an.** (Für die Genotypisierung ist es wichtig zu wissen, welche Nationalität Ihre unmittelbaren Vorfahren haben.)

- Nationalität/Herkunft der Mutter: \_\_\_\_\_
- Nationalität/Herkunft des Vaters: \_\_\_\_\_
- Nationalität/Herkunft der Großmutter (mütterlicherseits): \_\_\_\_\_
- Nationalität/Herkunft der Großmutter (väterlicherseits): \_\_\_\_\_
- Nationalität/Herkunft des Großvaters (mütterlicherseits): \_\_\_\_\_
- Nationalität/Herkunft des Großvaters (väterlicherseits): \_\_\_\_\_

28) **Wenn Sie über Ihre Eltern und Großeltern hinaus Vorfahren "nicht-deutscher" Abstammung haben, so geben Sie dies bitte hier an:**

---

---

## Anhang 3: MRT Fragebogen

### **Fragebogen für Teilnehmer/innen an Magnetresonanztomographieuntersuchungen an der Klinik für Neurologie der OvG-Universität Magdeburg oder am Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg**

Name:.....  
Vorname:..... Geschlecht:.....Gewicht:.....  
Geburtsdatum:.....  
Straße und Hausnummer:.....  
Wohnort:.....  
Telefon:.....  
Beruf:.....

#### **Beantworten Sie bitte folgende Fragen zu möglichen Gegenanzeigen für Ihre Teilnahme an den Untersuchungen (Zutreffendes unterstreichen):**

Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers oder anderer elektrischer Geräte?	ja	weiß nicht	nein
Tragen Sie metallische Implantate (zum Beispiel Zahnschrauben, künstliche Gelenke, Knochennägel oder metallische mechanische Verhütungsmittel)?	ja	weiß nicht	nein
Befinden sich an oder in Ihrem Körper andere metallische Fremdkörper (z.B. Piercing) ?	ja	weiß nicht	nein
Haben Sie Tattoos?	ja	weiß nicht	nein
Wurde bei Ihnen eine Gefäßoperation durchgeführt?	ja	weiß nicht	nein
Haben oder hatten Sie einen Tinnitus?	ja	weiß nicht	nein
Haben Sie ein Anfallsleiden (Fallsucht, Epilepsie)?	ja	weiß nicht	nein
Leiden Sie unter Platzangst?	ja	weiß nicht	nein
Besteht die Möglichkeit, daß Sie schwanger sind?	ja	weiß nicht	nein

#### **Beantworten Sie bitte folgende für unsere Untersuchungen wichtigen Fragen:**

Sind Sie Brillenträger/in?	ja	weiß nicht	nein
Tragen Sie Kontaktlinsen?	ja	weiß nicht	nein
Haben Sie Hörprobleme?	ja	weiß nicht	nein
Sind Sie linkshändig oder rechtshändig?	links	weiß nicht	rechts

**Ich habe alle Fragen auf dieser Seite wahrheitsgemäß und nach bestem Wissen beantwortet.**

---

Ort                      Datum                      Unterschrift der Probandin/des Probanden

**Informationsblatt**

Sehr geehrte Probandin! Sehr geehrter Proband!

Wenn Sie Ihr Einverständnis erklären, nehmen Sie an Untersuchungen teil, bei denen die Methode der Magnetresonanztomographie (MRT) angewandt wird. Im folgenden erhalten Sie einige Informationen zu derartigen Messungen. Selbstverständlich können Sie sich mit allen Fragen zu diesem Thema jederzeit, auch nach Beginn der Untersuchungen, an die Mitarbeiter des Labors für Magnetresonanztomographie wenden.

### **Allgemeine Informationen**

Vor Beginn einer Untersuchung werden Sie vom Untersuchungsleiter ausführlich über die für den Tag geplanten Messungen und deren Zielstellung informiert. Sie haben das Recht, ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Messung abzulehnen. Auch während der gesamten Untersuchung werden Sie vom Untersuchungsleiter jederzeit gehört und können ohne Angabe von Gründen den Abbruch der Untersuchung verlangen.

Die Untersuchungen dürfen erst beginnen, wenn Sie den Probandenfragebogen und die Einverständniserklärung ausgefüllt und unterschrieben haben.

Die bei den Untersuchungen mit Ihnen gewonnenen Daten werden mit Computern weiterverarbeitet und sollen eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden. Die Verarbeitung und Veröffentlichung erfolgt in anonymisierter Form, damit ist eine Zuordnung zu Ihrer Person nicht möglich.

Für Ihren Weg zur und von der Untersuchung besteht kein Unfallversicherungsschutz.

### **Ablauf einer Untersuchung**

Für die Untersuchungen müssen Sie sich auf eine Liege legen. Bei einigen Messungen wird in der Nähe des zu untersuchenden Körperteils eine Spule angebracht. Auf der Liege werden Sie dann langsam in die Röhre des Magnetresonanztomographen geschoben oder gefahren. Dort befinden Sie sich während der gesamten Untersuchung, die normalerweise 60 bis 90 Minuten dauert, in einem starken Magnetfeld, das für die Untersuchung benötigt wird. Während der eigentlichen Messung werden zusätzliche Hochfrequenzfelder, die Sie weder spüren noch hören können, und sogenannte Magnetfeldgradienten, die sich als klopfendes oder piepsendes Geräusch bemerkbar machen, eingeschaltet. Während der gesamten Untersuchungen sollten Sie versuchen, möglichst ruhig liegen zu bleiben. Bei Untersuchungen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie müssen Sie zusätzlich einige Aufgaben erfüllen, die Ihnen zuvor vom Untersuchungsleiter erklärt werden. Auch bei diesen Untersuchungen ist es von großer Bedeutung, daß Sie sich wenig bewegen. Um dies zu erleichtern, wird Ihr Kopf während einer funktionellen Magnetresonanztomographieuntersuchung mit Polstern und anderen Hilfsmitteln schmerzfrei fixiert.

### **Methode der Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die MRT ist ein weitverbreitetes Standardverfahren der bildgebenden Diagnostik, welches bei Einhaltung der Sicherheitsvorschriften nach heutigem Wissensstand keine schädigenden Nebenwirkungen verursacht. Sie nutzt den Effekt, daß die Atomkerne des Wasserstoffs, aus dem wir zu einem ganz großen Teil bestehen, magnetisch sind. Bildlich kann man sich diese als winzig kleine Kompaßnadeln vorstellen. In einem starken *Magnetfeld* orientieren sich die Atomkerne des Wasserstoffs nun so, wie sich eine Kompaßnadel im Erdmagnetfeld ausrichtet. Mittels geeigneter Antennen, die hier Spulen genannt werden, strahlt man für Bruchteile von Sekunden Radiowellen mit geeigneter Frequenz, der sogenannten *Resonanzfrequenz*, aus, die den Orientierungszustand der Wasserstoffatomkerne stören. Veranschaulicht drehe man mit dem Finger die Kompaßnadel in Ost-West-Richtung. So wie beim Loslassen der Kompaßnadel diese sich wieder in Nord-Süd-Richtung

zurückdreht so drehen sich die Atomkerne des Wasserstoffs nach Abschalten der Radiowellen zurück in ihre ursprüngliche Richtung. Dabei senden sie nun ihrerseits Radiowellen zurück, deren Stärke und zeitliches Verhalten vom Gewebetyp abhängt. Zudem kann man durch das zusätzliche Schalten von sogenannten Magnetfeldgradienten den räumlichen Ursprung der Radiowellen eindeutig festlegen. Ein Computer errechnet schließlich aus den aufgezeichneten Radiowellen die Schnittbilder, welche man fachlich auch als *Tomogramme* bezeichnet.

### **Ziele der Untersuchungen**

Mit einer Magnetresonanztomographie können verschiedene Ziele verfolgt werden. Beispielsweise kann ein Bild aufgenommen werden, mit dem Abstände und Volumina von unterschiedlichen Strukturen vermessen werden sollen. Eine andere Variante, nämlich die sogenannte funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), misst die Vorgänge im Gehirn begleitenden Durchblutungsänderungen mit hoher räumlicher Auflösung. Sie werden vor jeder Untersuchung ausführlich über das konkrete Ziel der Messung informiert.

### **Mögliche Risiken der Methode**

Der Magnetresonanztomograph hält alle für die Sicherheit des Betriebes und insbesondere die Sicherheit der Probanden oder Patienten erforderlichen Grenzwerte ein. Es wurde vom TÜV einer Sicherheitsprüfung unterzogen und wird darüber hinaus in den vorgeschriebenen Intervallen überprüft. Dennoch müssen die nachfolgenden Punkte beachtet werden:

- (a) Herzschrittmacher können im Magnetfeld ihre Funktionsfähigkeit verlieren. Deshalb dürfen Personen mit Herzschrittmachern nicht an den Untersuchungen teilnehmen.
- (b) Personen mit Cochlea-Implantaten, Neurostimulatoren, Defibrillatoren oder Pumpensystemen sollten nicht einem hohen Magnetfeld ausgesetzt werden, da es auch in diesen Fällen zu Risiken durch magnetische Kräfte oder Felder kommen kann.
- (c) Metallische Implantate und andere Fremdkörper wie Geschossteile können ebenfalls ferromagnetisch sein, durch magnetische Kräfte ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen.
- (d) Auf ferromagnetische Gegenstände (z. B. Gegenstände, die Eisen oder Nickel enthalten) im Bereich des Magneten (z. B. Messer, Schraubenzieher, Münzen, Haarspangen, ...) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Die Gegenstände werden mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Versuchspersonen erheblich verletzen.
- (e) Kleine Metallsplitter im Auge können durch magnetische Kräfte bewegt oder gedreht werden und das Auge verletzen.
- (f) Bei einer Messung mit der Magnetresonanztomographie kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z. B. bei Radiosendern und Funktelefonen auftritt. Dies kann zu einer geringfügigen, aber nicht spürbaren Erwärmung des untersuchten Gewebes führen.
- (g) Bei großflächigen Tattoos kann es zu starken Erwärmungen kommen.
- (h) Das Schalten der Magnetfeldgradienten erzeugt als unerwünschten Nebeneffekt Lärm, der Schallpegel von über 100 dB(A) erreichen kann. Deshalb müssen Sie bei allen Messungen entweder schallabsorbierende Kopfhörer oder Lärmschutzohrenstopfen tragen, die von uns zur Verfügung gestellt werden. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahme kann eine Schädigung des Hörsystems ausgeschlossen werden.

## Einwilligungserklärung

Name der Probandin/des Probanden \_\_\_\_\_

Ich bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der geplanten Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie eingehend unterrichtet worden. Dazu lag mir ein entsprechender Fragebogen zu Kontraindikationen sowie ein Informationsblatt vor. Zu dem Ablauf und den möglichen Risiken konnte ich Fragen stellen; die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Ich willige hiermit in die Teilnahme an den Untersuchungen ein. Mir ist bekannt, daß ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Ich weiß, daß die bei Untersuchungen mit mir gewonnenen Daten mit Computern weiterverarbeitet und eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Hiermit bin ich einverstanden, wenn die Verarbeitung und Veröffentlichung in einer Form erfolgt, die eine Zuordnung zu meiner Person ausschließt. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ich weiß, dass die Erstellung einer individuellen Diagnostik nicht das Ziel der hier durchgeführten Messungen ist und dass die aufgenommenen Bilder nicht systematisch auf Auffälligkeiten untersucht werden. Sollten dennoch zufällig in den erhobenen Daten Besonderheiten bemerkt werden, bin ich damit einverstanden, dass die Bilder zur Beurteilung an einen Arzt weitergeleitet werden. Erscheint es nach dieser ersten Beurteilung sinnvoll und notwendig, werde ich über den Befund informiert und beraten.

Mir ist bekannt, dass für meine Wege zur und von der Untersuchung kein Unfallversicherungsschutz besteht.

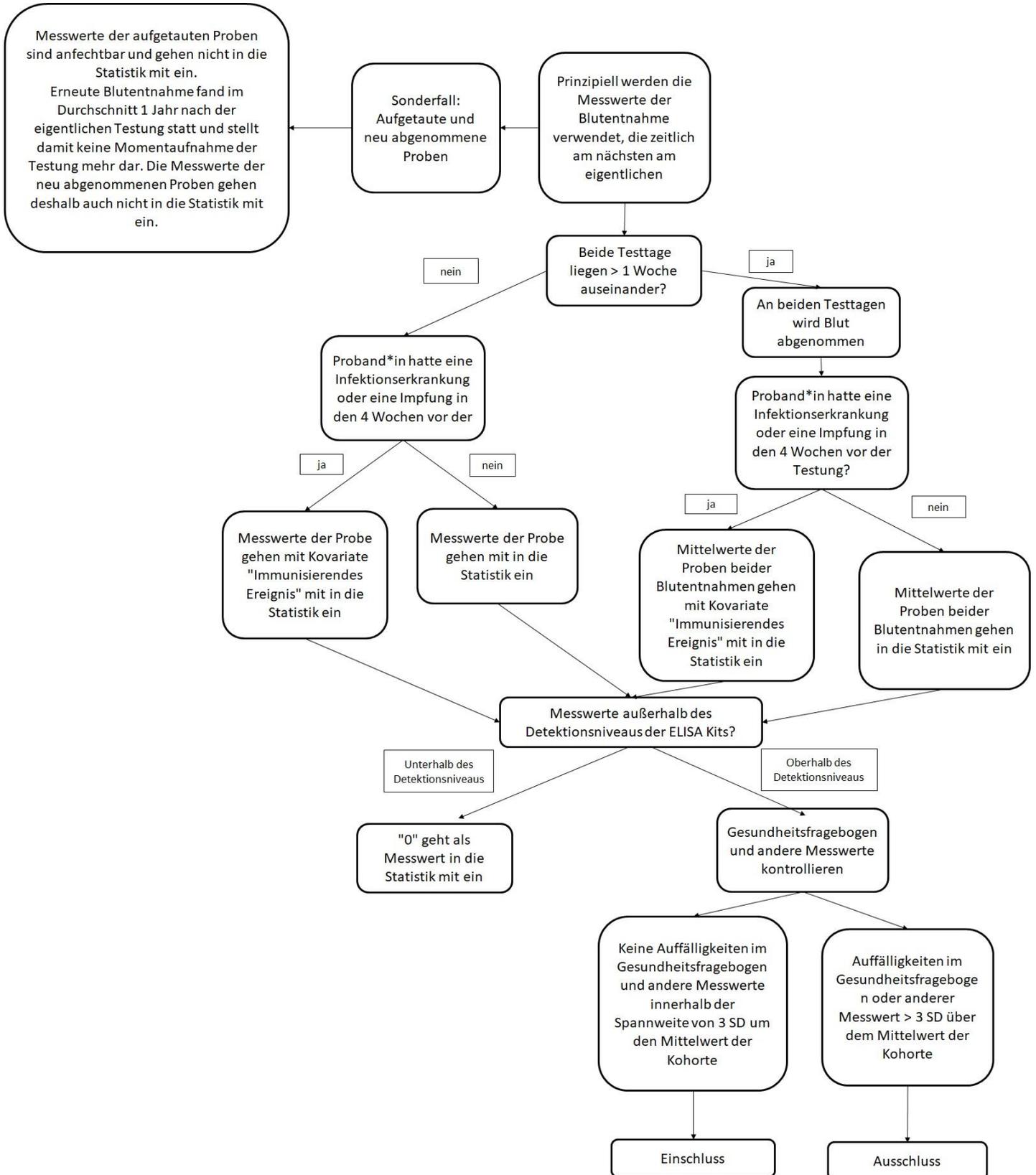
---

Ort	Datum	Unterschrift der Probandin/des Probanden
-----	-------	--

---

Ort	Datum	Unterschrift der Mitarbeiterin/des Mitarbeiters, die/der das Informationsgespräch geführt hat
-----	-------	--

## Anhang 4: Flowchart – Verwendung von Blutproben und Messwerten



## **Anhang 5: Ergebnisse im VLMT und WMS für die Altersgruppe der 18-35**

### **Jährigen**

18-35 Jährige (n = 69): Abhängige Variable: VLMT Summe der Lerndurchgänge 1-5

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
R <sup>2</sup>	0,160			
Korr. R <sup>2</sup>	0,064			
F (df = 7; 61)	1,660			
Konstante	59,579***	4,896	[49,788; 69,370]	
TGF-β <sub>1</sub>	0,0003	0,0004	[-0,0004; 0,001]	0,113
IL-6	0,715	0,801	[-0,887; 2,317]	0,111
TNF-α	-5,180	3,051	[-11,282; 0,912]	-0,208
CRP	-0,00004	0,0002	[-0,0005; 0,0004]	-0,021
Immunereignis	1,496	1,565	[-1,634; 4,626]	0,119
Alter	0,279	0,142	[-0,004; 0,562]	0,244
Geschlecht	0,575	1,420	[-2,264; 3,414]	0,056

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

18-35 Jährige (n = 69): Abhängige Variable: VLMT 24 Stunden Abruf

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
R <sup>2</sup>	0,140			
Korr. R <sup>2</sup>	0,042			
F (df = 7; 61)	1,424			
Konstante	14,669***	1,212	[12,246; 17,093]	
TGF-β <sub>1</sub>	0,0001	0,00009	[-0,00004; 0,0003]	0,189
IL-6	-0,111	0,198	[-0,508; 0,285]	-0,071
TNF-α	-0,956	0,755	[-2,466; 0,554]	-0,157
CRP	0,0001*	0,0006	[0,000001; 0,0002]	0,284*
Immunereignis	0,246	0,387	[-0,529; 1,020]	0,080
Alter	0,0003	0,035	[-0,070; 0,070]	0,001
Geschlecht	-0,552	0,351	[-1,254; 0,151]	-0,221

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

18-35 Jährige (n = 70): Abhängige Variable: WMS Summe beider Geschichten im Lerndurchgang

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
R <sup>2</sup>	0,166			
Korr. R <sup>2</sup>	0,071			
F (df = 7; 62)	1,758			
Konstante	26,995***	6,287	[14,467; 39,523]	
TGF-β <sub>1</sub>	0,001	0,0005	[-0,0004; 0,001]	0,143
IL-6	1,010	1,077	[-1,143; 3,163]	0,115
TNF-α	0,169	4,030	[-7,887; 8,226]	0,005
CRP	0,0005	0,0003	[0,0001; 0,001]	0,219
Immunereignis	3,338	1,942	[-0,545; 7,221]	0,210
Alter	0,034	0,184	[-0,333; 0,401]	0,023
Geschlecht	-0,034	1,873	[-3,778; 3,709]	-0,003

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

18-35 Jährige (n = 70): Abhängige Variable: WMS Summe beider Geschichten im 24 Stunden Abruf

R <sup>2</sup>	0,180			
Korr. R <sup>2</sup>	0,087			
F (df = 7; 62)	1,938			
Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
Konstante	20,464**	6,892	[6,687; 34,242]	
TGF-β <sub>1</sub>	0,0004	0,001	[-0,001; 0,001]	0,102
IL-6	-0,028	1,184	[-2,396; 2,339]	-0,003
TNF-α	2,510	4,432	[-6,350; 11,370]	0,067
CRP	0,001*	0,0003	[0,000008; 0,001]	0,276*
Immunereignis	3,988	2,136	[-0,282; 8,258]	0,226
Alter	0,224	0,202	[-0,179; 0,628]	0,135
Geschlecht	-0,188	2,059	[-4,305; 3,929]	-0,013

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

### **Anhang 6: Ergebnisse der Untersuchung des Einflusses der Zytokine auf das Hippocampus Volumen bei 18-35 Jährigen**

18-35 Jährige (n = 63): Abhängige Variable: Volumen des rechten Gyrus dentatus

R <sup>2</sup>	0,127			
Korr. R <sup>2</sup>	0,016			
F (df = 7; 55)	1,144			
Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
Konstante	287,758***	38,933	[209,735; 365,781]	
TGF-β <sub>1</sub>	-0,002	0,003	[-0,007; 0,004]	-0,088
IL-6	2,284	8,061	[-13,871; 18,440]	0,040
TNF-α	23,727	23,085	[-22,536; 69,990]	0,135
CRP	0,002	0,002	[-0,002; 0,005]	0,123
Immunereignis	3,923	12,540	[-21,209; 29,054]	0,044
Alter	1,421	1,111	[-0,805; 3,647]	0,174
Geschlecht	-15,810	10,914	[-37,682; 6,061]	-0,215

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

18-35 Jährige (n = 63): Abhängige Variable: Volumen der rechten CA4 Region

R <sup>2</sup>	0,109			
Korr. R <sup>2</sup>	-0,005			
F (df = 7; 55)	0,958			
Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
Konstante	239,532***	32,225	[174,952; 304,112]	
TGF-β <sub>1</sub>	-0,002	0,002	[-0,006; 0,003]	-0,095
IL-6	1,651	6,673	[-11,721; 15,023]	0,035
TNF-α	18,740	19,107	[-19,551; 57,032]	0,130
CRP	0,001	0,002	[-0,002; 0,004]	0,114
Immunereignis	2,694	10,380	[-18,108; 23,495]	0,037
Alter	1,039	0,919	[-0,803; 2,882]	0,155
Geschlecht	-11,537	9,033	[-29,640; 6,556]	-0,191

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

18-35 Jährige (n = 63): Abhängige Variable: Volumen des gesamten rechten Hippocampus

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
R <sup>2</sup>	0,136			
Korr. R <sup>2</sup>	0,026			
F (df = 7; 55)	1,235			
Konstante	3302,256***	322,939	[2655,071; 3949,441]	
TGF-β <sub>1</sub>	-0,013	0,023	[-0,058; 0,033]	-0,073
IL-6	43,144	66,868	[-90,862; 177,151]	0,091
TNF-α	307,465	191,482	[-76,273; 691,203]	0,210
CRP	0,010	0,015	[-0,020; 0,041]	0,098
Immunereignis	-20,503	104,020	[-228,963; 187,958]	-0,027
Alter	10,077	9,214	[-8,389; 28,542]	0,148
Geschlecht	-116,816	90,256	[-298,234; 64,602]	-0,190

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

18-35 Jährige (n = 63): Abhängige Variable: Volumen des linken Gyrus dentatus

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
R <sup>2</sup>	0,105			
Korr. R <sup>2</sup>	-0,009			
F (df = 7; 55)	0,924			
Konstante	303,407***	38,033	[22,188; 379,626]	
TGF-β <sub>1</sub>	0,0004	0,003	[-0,005; 0,006]	0,021
IL-6	3,588	7,875	[-12,194; 19,370]	0,065
TNF-α	31,171	22,551	[-14,022; 76,364]	0,184
CRP	0,0005	0,002	[-0,003; 0,004]	0,039
Immunereignis	1,021	12,250	[-23,529; 25,572]	0,012
Alter	0,514	1,085	[-1,661; 2,688]	0,065
Geschlecht	-17,757	10,661	[-39,123; 3,608]	-0,250

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

18-35 Jährige (n = 63): Abhängige Variable: Volumen der linken CA4 Region

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
R <sup>2</sup>	0,104			
Korr. R <sup>2</sup>	-0,010			
F (df = 7; 55)	0,909			
Konstante	234,902***	28,992	[185,800; 302,004]	
TGF-β <sub>1</sub>	0,0005	0,002	[-0,004; 0,005]	0,032
IL-6	3,953	6,003	[-8,078; 15,984]	0,094
TNF-α	25,202	17,191	[-9,248; 59,653]	0,195
CRP	0,001	0,001	[-0,002; 0,003]	0,066
Immunereignis	-2,557	9,339	[-21,272; 16,158]	-0,039
Alter	0,485	0,827	[-1,173; 2,143]	0,081
Geschlecht	-12,081	8,127	[-28,305; 4,269]	-0,222

\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

18-35 Jährige (n = 63): Abhängige Variable: Volumen des gesamten linken Hippocampus

Variable	B	Standardfehler	95% CI	Beta
Konstante	3140,718***	308,527	[2522,415; 3759,021]	
TGF- $\beta_1$	-0,003	0,022	[-0,047; 0,040]	-0,019
IL-6	22,908	63,884	[-105,118; 150,934]	0,050
TNF- $\alpha$	349,930	182,936	[-16,682; 716,543]	0,250
CRP	0,004	0,015	[-0,025; 0,033]	0,040
Immunereignis	-41,472	99,378	[-240,630; 157,685]	-0,058
Alter	11,657	8,803	[-5,985; 29,298]	0,179
Geschlecht	-77,421	86,486	[-250,754; 95,900]	-0,132

\* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ; \*\*\* $p \leq 0,001$

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Auswirkungen von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen auf die  
Struktur und Funktion des Hippocampus im Alter**

im Leibniz-Institut für Neurobiologie

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 22.03.2025

Matthias Raschick