

Meditation und Hirnalterung:
Implikationen für die Demenz-Prävention

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Rumpf, Karl Philipp

aus Minden

Gießen (2016)

Aus dem Bender Institute of Neuroimaging
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Otto-Behaghel-Str. 10H
35394 Gießen

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Rudolf Stark

Erstgutachter: Prof. Dr. Bernd Gallhofer

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. Dr. Petra Netter

Tag der Disputation: 11.05.2017

„Wir sind, was wir denken.

Alles, was wir sind, entsteht aus unseren Gedanken.

Mit unseren Gedanken formen wir die Welt.“

Siddhartha Gautama (563 v. Chr. – 483 v. Chr.)

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Problemstellung	1
1.2	Alterungsprozesse des Gehirns	3
1.2.1	Ätiopathogenese	5
1.2.2	Biochemische und neurobiologische Mechanismen	9
1.2.3	Bildgebung und Bio-Marker der Demenz	11
1.2.4	Risikofaktoren und Präventionsmaßnahmen	17
1.3	Meditation und Selbstregulation	20
1.3.1	Neuronale Korrelate der Meditation	20
1.3.2	Achtsamkeitsmeditation und Selbstregulation	24
1.3.3	Meditation und Alterungsprozesse des Gehirns	26
1.3.4	Meditation als Baustein der Demenz-Prävention	29
1.4	Zielsetzung der Arbeit	31
2	METHODEN	32
2.1	Ziel-Datensatz aus der Marburger Meditationsstudie	35
2.1.1	Erhebung der Daten der Marburger Meditationsstudie	35
2.1.2	Stichprobe des Ziel-Datensatzes	35
2.2	Trainings-Datensatz aus der IXI-Datenbank	37
2.2.1	Herkunft der IXI-Datenbank und Auswahl des Trainings-Datensatzes	37
2.2.2	Stichprobe des Trainings-Datensatzes	40
2.3	Auswertungsmethoden	41
2.3.1	Vorverarbeitung der Datensätze mit der VBM8-Toolbox	41
2.3.2	Altersschätzung mit der Pattern Recognition for Neuroimaging Toolbox	43
2.3.3	Statistische Auswertungsmethoden	47
3	ERGEBNISSE	49
3.1	Zusammenhang von chronologischem und geschätztem Hirnalter	49
3.1.1	Zusammenhang in der Trainingsstichprobe	49
3.1.2	Zusammenhang in der Zielstichprobe	51
3.2	Einfluss der Meditationserfahrung auf das geschätzte Hirnalter	54
3.3	Neuronale Gewichtungen zur Beurteilung des Beitrags einzelner Hirnregionen zur Altersschätzung	54
3.4	Einfluss konfundierender Variablen	58
3.4.1	Einfluss des chronologischen Alters auf die Schätzung des Hirnalters	58

3.4.2	Einfluss des chronologischen Alters auf die Meditationserfahrung.....	60
3.4.3	Weitere potenzielle Einflussvariablen (Bildungsgrad und Geschlecht)....	61
4	DISKUSSION.....	63
4.1	Einfluss des chronologischen Alters auf die Schätzung des Hirnalters.....	63
4.2	Einfluss des chronologischen Alters auf die Meditation und die Meditationserfahrung.....	64
4.3	Weitere Einflussvariablen.....	66
4.3.1	Auswirkungen des Bildungsgrads auf die Hirnalterung	66
4.3.2	Auswirkungen des Geschlechts auf die Hirnalterung	67
4.4	Integration neuronaler Gewichtungen zur Beurteilung des Beitrags einzelner Hirnregionen zu der Altersschätzung	68
4.5	Vergleich der Relevance Vector mit der Kernel Ridge Regression	71
4.6	Limitationen.....	71
4.7	Fazit	72
5	ZUSAMMENFASSUNG	74
5.1	Zusammenfassung	74
5.2	Summary.....	75
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	76
7	DARSTELLUNGSVERZEICHNIS	79
7.1	Abbildungsverzeichnis	79
7.2	Tabellenverzeichnis	80
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	81
9	ANHANG.....	94
9.1	IXI-Auswahl für die Trainingsstichprobe (N = 180).....	94
9.1.1	Soziodemografische Merkmale der Trainingsstichprobe (N = 180).....	94
9.1.2	Übersicht über das chronologische und das mit dem jeweiligen Regressionsalgorithmus errechnete Hirnalter sowie die Hirnalter- Schätzwert-Differenzen der Trainingsstichprobe (N = 180).....	98
9.2	Qualitätsprüfung der Datensätze mit der VBM8-Toolbox	106
9.2.1	Qualitätsprüfung des Ziel-Datensatzes (N = 64).....	106
9.2.2	Qualitätsprüfung des Trainings-Datensatzes (N = 180).....	109
9.3	Gewichtungen der Altersschätzung nach Voxel und nach ROI jeweils für den KRR- und den RVR-Algorithmus	117
10	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION.....	121
11	DANKSAGUNG.....	122
12	TABELLARISCHER LEBENS LAUF.....	123

1 EINLEITUNG

1.1 Problemstellung

Wie eng der Zusammenhang zwischen Hirnalterung und Demenz-Risiko ist, wurde jüngst in einer Studie gezeigt, in der das geschätzte Hirnalter Brain Age Gap Estimate (BrainAGE) die Erkrankungs Wahrscheinlichkeit für Demenz besser als bisherige Marker vorhersagen konnte (Gaser et al. 2013). Zur Primär- (Walach und Loef 2012) bzw. Sekundär- und Tertiärprävention der Altersdemenz (Innes und Selfe 2014) wurden bereits mehrere Elemente vorgestellt, zu denen auch Meditation als integraler Baustein gehört. Tatsächlich mehren sich in letzter Zeit die Hinweise darauf, dass durch Meditation Hirnalterungsprozesse verlangsamt werden könnten (Gard et al. 2014a). Damit könnten die Grundlagen geschaffen werden für zukünftige Interventionen bzw. Präventionsmaßnahmen zur Vorbeugung neurodegenerativer Erkrankungen. Gestützt wird diese Annahme zusätzlich durch eine aktuelle Studie, die kurz vor Abschluss dieser Arbeit publiziert wurde. In dieser wurden 50 Langzeit-Meditierende im Alter von 50 Jahren mittels Gasers BrainAGE-Punktwert 7,5 Jahre jünger im Vergleich zu der Kontrollgruppe und mit jedem zusätzlichen Lebensjahr über 50 Jahren fast 2 Monate jünger als ihr chronologisches Alter geschätzt (Luders et al. 2016).

Durch die steigende Lebenserwartung in den Industrieländern und den demographischen Wandel hat die Prävalenz von neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Alzheimer-Demenz (AD), die mit zwei Dritteln die häufigste Form der Demenzerkrankungen ausmacht, in den letzten Jahren stark zugenommen (Deutsche Alzheimer Gesellschaft 2014). Bereits im Jahre 2005 litten beinahe eine Million Deutsche an Demenz, mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate von rund 200.000, wobei unter den 65- bis 69-Jährigen weniger als 2%, bei den 90-Jährigen bereits über 30% betroffen waren (Robert Koch Institut 2005). Die Deutsche Alzheimer Gesellschaft schätzt, dass sich die Krankenzahl bis zum Jahr 2050 auf etwa drei Millionen erhöhen wird. Das entspräche einer mittleren Zunahme von ca. 40.000 Erkrankten pro Jahr alleine in Deutschland (Deutsche Alzheimer Gesellschaft 2014). Eine ebenfalls 2005 im Medizin-Journal *The Lancet* publizierte Studie betrachtete die gesamte Weltbevölkerung und schätzte die Prävalenz von Demenz auf über 24 Millionen Betroffene (dies entspricht ca. 4% der über 60-Jährigen weltweit). Außerdem gingen die Autoren davon aus, dass sich die Anzahl der

Demenzkranken alle 20 Jahre nahezu verdoppeln werde (Ferri et al. 2005). Diese Entwicklung hat zweierlei zur Folge: Zum einen entstehen direkte Kosten für das jeweilige Gesundheitssystem, zum anderen werden indirekt Kräfte für die Pflege und Betreuung dementer Angehöriger gebunden, was sich wiederum volkswirtschaftlich negativ auswirken kann (Alzheimer's Disease International 2009). Die zunehmende Krankheitslast durch Demenz, die laut eines Berichtes der WHO aus dem Jahre 2003 einen Anteil von 11,2% an den Gesamt-Disability-adjusted life years (DALYs, behinderungsbereinigte Lebensjahre, ein Maß für die Lebensqualität) ausmache (Ferri et al. 2005), zeigt das Ausmaß der gesamtgesellschaftlichen Relevanz.

Zusammengenommen stellt die steigende Prävalenz neurodegenerativer Erkrankungen auf individueller wie auch volkswirtschaftlicher Ebene eine ernst zu nehmende Entwicklung dar, der, neben bisherigen medikamentösen Therapieformen, auf weiteren Ebenen begegnet werden muss. Dabei wird oftmals zu spät mit einer dann nur noch symptomatischen Therapie begonnen. Es gilt demnach Risikogruppen schneller ausfindig zu machen und diesen schon vor Krankheitsausbruch präventive Maßnahmen zukommen zu lassen.

Insbesondere die Beeinflussung von Lebensstil-Faktoren, die auf eine Änderung des Alltagsverhaltens abzielt, spielt eine besondere Rolle. Dieser Ansatz zur Prävention umfasst zum einen äußere Umstände wie Ernährung, Bewegung und Sozialkontakte (<http://www.wegweiser-demenz.de/vorbeugung-und-praevention.html>, Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, Zugriff am 03.01.2015). Zum anderen auch innere Faktoren, zu denen Walach und Loef (2012) als weiteren Baustein der Primärprävention noch Entspannung/Stressbewältigung durch Achtsamkeit bzw. Meditation ergänzt haben. Doch auch bei Menschen mit Risikofaktoren (Sekundärprävention) bzw. mit bereits bestehender Beeinträchtigung (Tertiärprävention) könnte eine Änderung der Lebensgewohnheiten zur Vorbeugung bzw. Verlangsamung des Voranschreitens der Erkrankung führen (Innes und Selfe 2014). Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen ausgewählten klinischen Hinweisen auf eine schlechte Gesundheit (metabolisches Syndrom bei Männern, Unterversorgung mit Vitamin B12 bei Frauen, ungünstige Leber- und Nierenwerte geschlechtsübergreifend) und struktureller Hirnalterung sowie dem damit vergesellschafteten Risiko eine Demenz zu entwickeln, gezeigt werden (Franke et al. 2014).

In dieser Arbeit soll die Wirkung von Meditation auf das geschätzte Hirnalter untersucht werden. Zunächst werden Alterungsprozesse des Gehirns (vgl. Kap. 1.2) näher beleuchtet und danach auf die Wirkungsweise von Meditation und Selbstregulation (vgl. Kap. 1.3) eingegangen. Im Zuge dessen werden mehrere Studien zu den Auswirkungen von Meditation auf Hirnalterungsprozesse vorgestellt. Im Anschluss an die Einleitung erfolgt die Darlegung des methodischen Vorgehens (vgl. Kap. 2), die Präsentation der Ergebnisse (vgl. Kap. 3) und deren anschließende Diskussion (vgl. Kap. 4).

1.2 Alterungsprozesse des Gehirns

Durch die zunehmende Verbesserung der neuroradiologischen Bildgebung unterliegt die Erforschung der neurokognitiven Alterung einem stetigen Wandel. Die Annahme, dass neuronale Alterungsprozesse und der damit einhergehende Plastizitätsverlust des Gehirns endogen und unveränderlich sind, wurde mittlerweile revidiert und um eine Vielzahl exogener Einflussfaktoren ergänzt (vgl. Abb. 1, Grady 2012), die den strukturellen wie auch funktionellen Alterungsprozess sowohl beschleunigen als auch in gewissem Maße verlangsamen können (Bouchard und Villeda 2015).

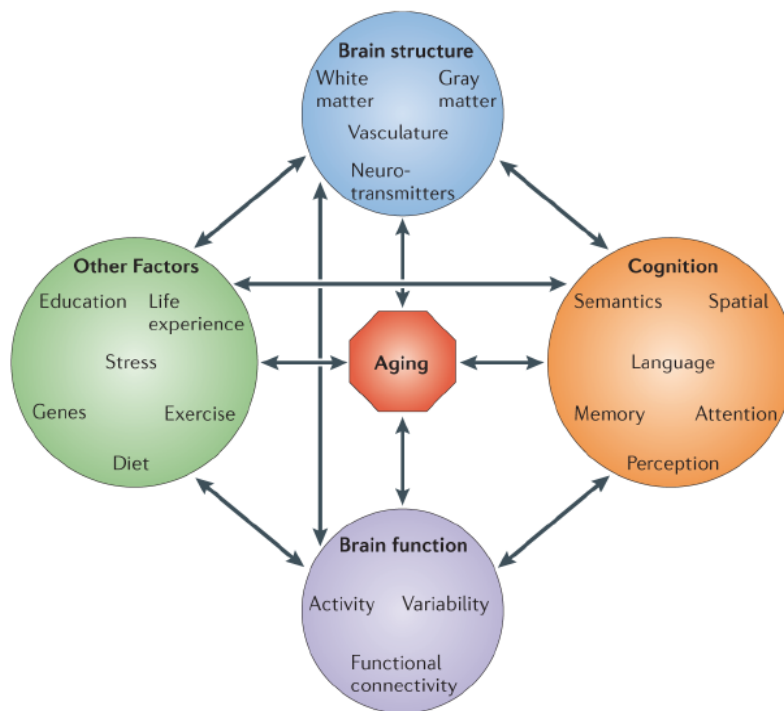


Abbildung 1: Multifaktorielles Modell zu den wechselwirkenden Dimensionen des neuronalen Alterungsprozesses (Grady 2012).

Dies hat das pathophysiologische Verständnis grundlegend verändert und so vielen neuen Präventionsmöglichkeiten den Weg bereitet, die im Laufe der Arbeit noch vorgestellt werden. Betrachtet man pathologische Alterungsprozesse des Gehirns, so muss man diese von physiologischen Prozessen abgrenzen, denen – mehr oder minder ausgeprägt – alle Menschen im Laufe ihres Lebens ausgesetzt sein werden. Diese Übergänge können sich klinisch fließend darstellen und erschweren zum Teil die Differenzierung zw. pathologischem und physiologischem Altern. Zu den physiologischen Alterungsprozessen, mit dem Hauptrisikofaktor des individuellen Alterns selbst, zählen Gedächtnisverlust und veränderte Aktivität im präfrontalen Cortex (PFC) und Hippocampus, einem kortikalen Knotenpunkt des limbischen Systems, welcher unter anderem für die Gedächtniskonsolidierung zuständig ist (Yankner et al. 2008). Im Allgemeinen lässt sich festhalten, dass insbesondere das Ausmaß des neuronalen Verlustes zusammen mit der Schwere der klinischen Symptomatik die nötige Trennschärfe zwischen physiologischem hin zu pathologischem Alterungsprozess bildet, der nicht selten in eine dementielle Erkrankung münden kann und hier das Alter selbst einen Hauptrisikofaktor darstellt (Hedden und Gabrieli 2004, Yankner et al. 2008).

Die Demenzerkrankungen gliedern sich ihrer Pathogenese nach in primäre (vgl. Tab. 1) und sekundäre Formen. Die sekundäre Form (ca. 10% der Demenzen) ist zumeist Folge einer Grunderkrankung, d.h. bei deren Behandlung teilweise reversibel. Als Grunderkrankungen, die zu einer sekundären dementiellen Symptomatik führen können, kommen zum einen neurochirurgische Krankheitsbilder, wie das Subduralhämatom, der Normaldruckhydrozephalus, intrakranielle Tumoren oder Abszesse in Betracht. Zum anderen Neuro-Infektionen und -Entzündungen, wie Meningitis, Enzephalitis, zerebrale Vaskulitis, Neurosyphilis, Neuroborreliose, Morbus Whipple und Sarkoidose. Desweiteren sind metabolische Erkrankungen, wie Hypo- bzw. Hyperthyreose, Hashimoto-Enzephalitis, Hypo- bzw. Hyperparathyroidismus, Hypophyseninsuffizienz, Hyperkalzämie, Cushing-Syndrom, Morbus Addison, Hypoglykämie, Vitamin B1-, B6-, B12- sowie Folsäuremangel, chronisches Leberversagen, chronische respiratorische Insuffizienz bzw. Nierenversagen und Morbus Wilson in Erwägung zu ziehen. Darüberhinaus können die sog. Pseudodemenz (Ganser-Syndrom) bei Depression, Epilepsie, Intoxikationen, Alkoholabusus, Schlaf-Apnoe sowie neoplastische oder autoimmune Erkrankungen ebenfalls mögliche Ursachen darstellen (Tripathi und Vibha 2009).

Tabelle 1: Gliederung der primären, irreversiblen Demenzerkrankungen
 (<https://www.deutsche-alzheimer.de/die-krankheit/andere-demenzformen.html>,
 13.07.2015)

Degenerativ		Vaskulär	Mischformen
Kortikal	Subkortikal		
M. Alzheimer	M. Parkinson	Multiinfarktdemenz (MID)	degenerativ-vaskulär
M. Pick (fronto-temporal)	Chorea Huntington		
Lewy-Körper-Demenz			
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK)			

Bei der primären Form (ca. 90% der Demenzen) liegt die Ursache der Erkrankung hingegen im Gehirn selbst, diese sind per definitionem irreversibel. Sie lassen sich weiter unterteilen in degenerative, vaskuläre und degenerativ-vaskuläre Demenzen (<https://www.deutsche-alzheimer.de/die-krankheit/andere-demenzformen.html>, Zugriff am 13.07.2015, vgl. Tab. 1). In dieser Arbeit soll der Fokus auf der AD liegen, die mit einem Anteil von zwei Dritteln die häufigste Demenzform in der Bundesrepublik Deutschland darstellt (Deutsche Alzheimer Gesellschaft 2014).

1.2.1 Ätiopathogenese

Man nahm lange Zeit an, dass die erhöht gemessenen Hirnfunktionen bei älteren Erwachsenen (65 Jahre und älter) vornehmlich im Bereich des bilateralen PFC während Gedächtnisaufgaben im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen (im zweiten Lebensjahrzehnt) einem Kompensationsmechanismus des alternden Gehirns entsprechen (Grady et al. 1994, Grady 2012). Heute geht man davon aus, dass erhöhte Aktivität ebenso mit einer verbesserten, wie auch mit einer verschlechterten oder indifferenten Hirnfunktion einhergehen kann. Generell sollte der Interpretation altersbezogener erhöhter Hirnaktivität eine eingehende Betrachtung des Verhaltens und Lebensstils, das diese hervorrufen könnte, vorangehen (Grady 2012).

Während man früher davon ausging, dass die Anzahl der Neuronen weitestgehend konstant bleibt und nur das dendritische Verzweigungsmuster insbesondere im Hippocampus schwankt (Burke und Barnes 2006), weiß man heute, dass das Gehirn ein Leben lang zur Neurogenese fähig ist (Galvan und Jin 2007). Auch die weiße Substanz nimmt ab, insbesondere im Bereich des PFC (Raz et al. 2004 zitiert nach Hedden und Gabrieli 2004). Vor allem aber der Verlust von Synapsen und deren reduzierte Dichte im frontalen Cortex korreliert mit verminderter Aktivierung im PFC (Liu et al. 2004, Yankner et al. 2008).

Es wird davon ausgegangen, dass zusätzlich eine verminderte Gen-Expression integrativer Hirn-Zentren an der Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen und kognitiven Verlustes beteiligt ist und den Übergang zu pathologischen Alterungsprozessen einleitet (Yankner et al. 2008). Direkte Schäden an der Desoxyribonukleinsäure (DNS) durch z.B. Doppelstrangbrüche oder indirekt durch Affektion der Reparaturmechanismen können zu einer Vielzahl von neurodegenerativen Erkrankungen bzw. Syndromen beschleunigten Alterns führen. Einer Hypothese nach sollen hierbei reaktive Sauerstoffradikale (Reactive Oxygen Species, ROS), die sich von alternden Mitochondrien (unter anderem beschädigte Enzyme der Atmungskette bzw. Mutationen der mitochondrialen DNS selbst) herleiten, zu oxidativen Schäden an der DNS führen können (Wallace 2005, zitiert nach Yankner et al. 2008).

So sind bisher eine Vielzahl von Faktoren beschrieben worden, die alle für sich genommen ebenso wie in ihrer wechselwirkenden Gesamtheit die Pathogenese der Neurodegeneration vorantreiben bzw. beschleunigen können (vgl. Abb. 2, Yankner et al. 2008). Insbesondere das Zusammenspiel zwischen schwindender synaptischer Plastizität, der daraus hervorgehenden neuronalen Anfälligkeit (einschließlich des Untergangs weißer und grauer Substanz sowie von Synapsen selbst) sowie der reduzierten mitochondrialen Funktion und der darauffolgenden Akkumulation fehlgefalteter Proteine scheinen dabei eine entscheidende Rolle zu spielen (Yankner et al. 2008).

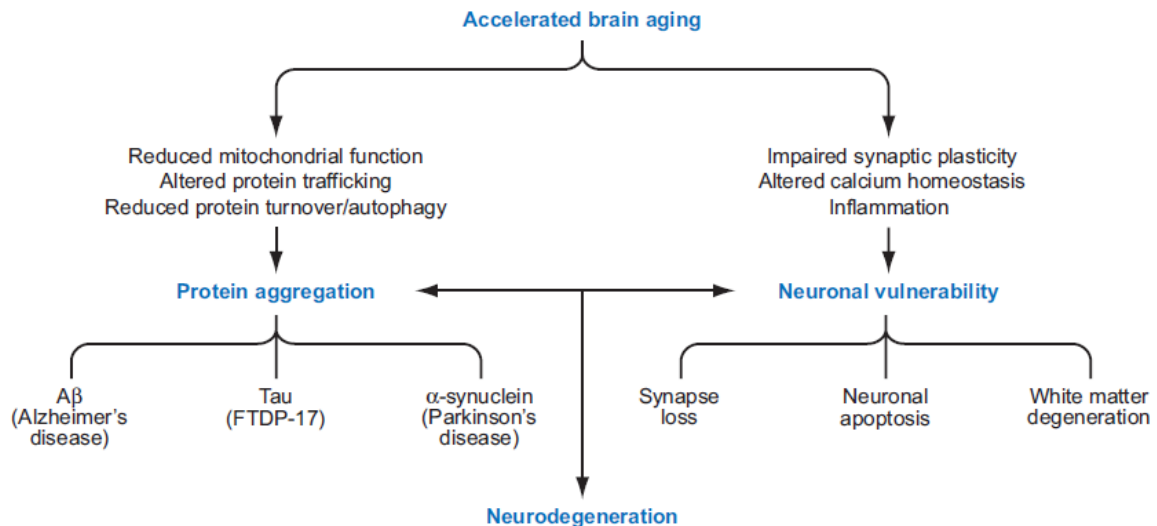


Abbildung 2: Faktoren beschleunigter Hirnalterung, die zu Neurodegeneration führen können (Yankner et al. 2008).

Beschleunigte Hirnalterung kann sowohl durch Schäden der neuronalen Integrität (z.B. über beeinträchtigte synaptische Plastizität, erhöhte Kalzium-Homöostase, Entzündung) als auch durch Proteinaggregation (z.B. durch verminderte mitochondriale Funktion, erhöhten Protein-Transport bzw. reduzierten -Abbau) entstehen. Beide Wege wiederum können zu Neurodegeneration führen: entweder direkt über den Verlust von Synapsen, neuronale Apoptose sowie Degeneration weißer Substanz oder indirekt über Protein-Ansammlungen (A β , Tau, α -Synuclein).

Weniger die Ansammlungen von Beta-Amyloid-Peptiden (senile Plaques, A β -Peptide) als intrazelluläre neurofibrilläre Ablagerungen aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein (Neurofibrillary tangles, NFTs) zusammen mit dem Verlust von Synapsen und Neuronen korrelieren mit dem kognitivem Verlust (Terry et al. 1991, zitiert nach Yankner et al. 2008). Die genaue Verteilung und dessen Ausmaß erlauben eine näherungsweise Unterscheidung zwischen normalem Alterungsprozess und dem pathologischen Altern (vgl. Abb. 3, Yankner et al. 2008). Hier wird die neuropathologische Entwicklung und Verteilung von Alterungsprozessen des Gehirns mit dem schrittweisen neuronalen Verlust veranschaulicht. Im auf der Abbildung ungefärbten Gehirn lassen sich keine Auffälligkeiten finden (junge Menschen), während sich der pathologische (leichte kognitive Beeinträchtigung, Mild Cognitive Impairment, MCI) vom physiologischen Alterungsprozess (normales Altern) dadurch unterscheidet, dass zum einen Amyloid-Plaques stärker ausgeprägt sind und die NFTs in weiteren Teilen des Temporallappens vorkommen sowie neuronaler Verlust im Hippocampus vermehrt auftritt (Yankner et al. 2008).

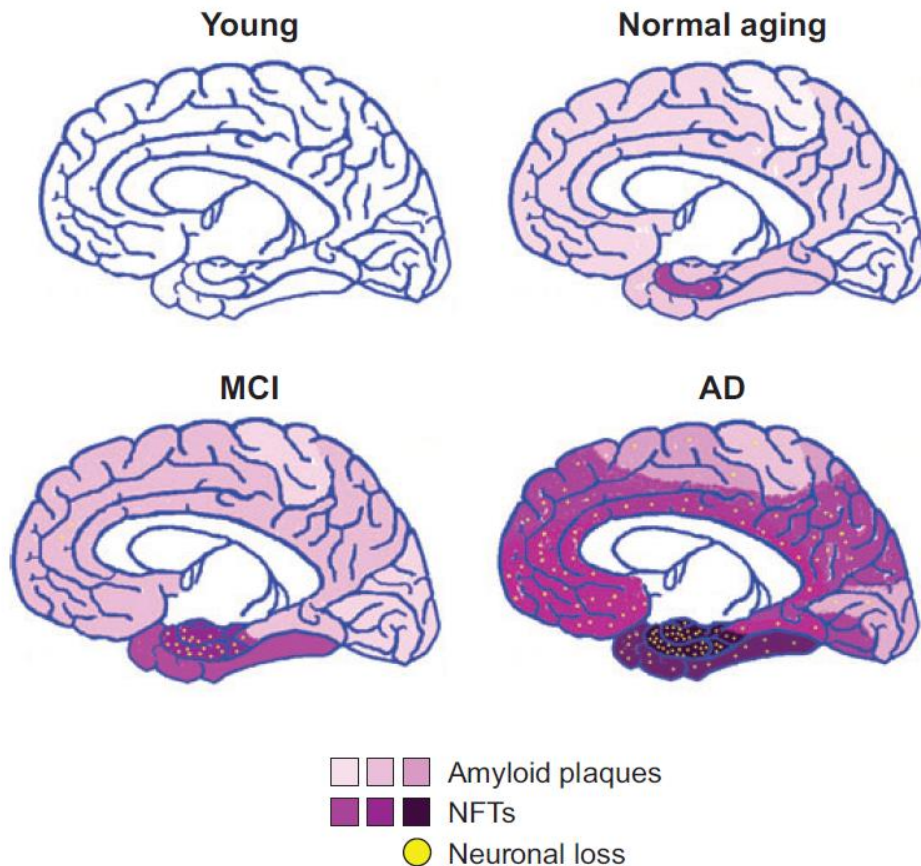


Abbildung 3: Mögliche neuropathologische Entwicklungsschritte und Verteilungsmuster von Alterungsprozessen des Gehirns (Yankner et al. 2008).

Oben links: ein junges gesundes Gehirn (weiß). **Oben rechts:** im Zuge des normalen Alterungsprozesses kommt es zur Ablagerung von Amyloid-Plaques (lila illustriert, schwache Farbintensität) in der Großhirnrinde und im Hippocampus sowie neurofibrillären Ablagerungen, d.h. intrazellulären Aggregationen aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein (Neurofibrillary tangles, NFTs) im entorhinalen Cortex (mittlere Farbintensität). **Unten links:** bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI) kommt es zu einer zunehmenden Schwere der Symptomatik und des Verteilungsmusters und zusätzlich zu neuronalem Verlust im entorhinalen Cortex und Hippocampus (gelbe Punkte, lokalisiert). **Unten rechts:** bei einer manifesten Alzheimer-Demenz (Alzheimer's Disease, AD) als einer möglichen resultierenden Demenzform finden sich eine zunehmende Verteilung von Amyloid-Plaques und NFTs (starke Farbintensität) sowie ein möglicher neuronaler Verlust des gesamten Gehirns (gelbe Punkte, disseminiert).

Beim physiologischen Alterungsprozess kommen senile Plaques sowohl im Neocortex als auch im Hippocampus in geringer Ausprägung vor, während Tau-Protein im entorhinalen Cortex dominiert. Menschen mit MCI sind häufig charakterisiert durch neuronalen Verlust im entorhinalen Cortex und Hippocampus bei gleichzeitig stärker ausgeprägten und weiter verteilten A β -Peptid- und NFT-Ansammlungen (Yankner et al.

2008). Diesem kann ein klinisches Stadium vorausgehen, in dem Patienten subjektiv über Gedächtnisprobleme klagen (Subjective Cognitive Decline, SCD), welches mit einem erhöhten Risiko für eine zukünftige Demenz einhergeht (Sun et al. 2015). Das Endstadium, die manifeste Demenz ist durch einen disseminierten und stärker ausgeprägteren Befund insbesondere der NFTs und des neuronalen Verlustes gekennzeichnet, der variabel mit ganz unterschiedlicher klinischer Symptomatik ausgeprägt sein kann (Yankner et al. 2008) und somit in Ansätzen auch die Bandbreite der unterschiedlichen Formen der Demenzerkrankungen erklärt.

1.2.2 Biochemische und neurobiologische Mechanismen

Dem Zustandekommen von fehlgefalteten neurotoxischen A β -Peptiden und hyperphosphorylierten Tau-Proteinen liegen zum Teil typische Gen-Mutationen zu Grunde. Z.B. scheint eine Mutation im Amyloid-Precursor-Protein (APP-Gen) für die geringe Anzahl der autosomal dominant vererbten früher einsetzenden familiären AD mit verantwortlich zu sein (Goate et al. 1991, Yankner et al. 2008). Die Vererbung eines APOE-Allels (Apolipoprotein E, ApoE) führt zu einer signifikanten Risikoerhöhung im höheren Lebensalter an einer AD zu erkranken (Corder et al. 1993). Insbesondere das APOE- ϵ 4-Allel und das ϵ 3-Allel an zweiter Stelle sind mit einem erhöhten Risiko für AD assoziiert, während das ϵ 2-Allel sogar mit einem verminderten Risiko einhergehen kann (Verghese et al. 2011). Der pathophysiologische Hintergrund ist noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden drei Hypothesen: die cholinerge Hypothese, die Amyloid-Hypothese und die Tau-Hypothese (Rafii und Aisen 2015), die hier im Folgenden nun vorgestellt werden.

Die cholinerge Hypothese beruht auf der Annahme, dass der Verlust cholinergischer Neurone im Nucleus basalis Meynert zu einem Mangel an dem neuronalen Botenstoff Acetylcholin führt, dem eine Beteiligung bei Lernprozessen und Erinnerung zugesprochen wird (Rafii und Aisen 2015). Diesem Mangel wird pharmakologisch mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren begegnet, von denen aktuell drei (Donepezil, Rivastigmin und Galantamin) von der Food and Drug Administration (FDA) klinisch zugelassen sind (Rafii und Aisen 2015). Der Amyloid-Hypothese nach sollen die neurotoxischen A β -Aggregate unter anderem mit der Aktivierung von Caspasen-Signalwegen und mitochondrialer Schädigung, die beide zentraler Bestandteil der neuronalen Apoptose

(programmierter Zelltod) sind, assoziiert sein (vgl. Abb. 4, Yankner et al. 2008). Verschiedene APOE-Isoformen sind ebenfalls an dem A β -Metabolismus und dessen Akkumulation beteiligt, welche wiederum eine zentrale Rolle in der Pathogenese der AD spielen (Verghese et al. 2011). Es ist aber noch unklar, ob die A β -Peptide den Komplex IV der Atmungskette blockieren und so krankheitsauslösend vermehrt ROS gebildet werden, oder diese selbst protektiv als Antioxidans wirken (Yankner et al. 2008). Pharmakologisch wird hier an Strategien geforscht, bestehende Plaques mit einer Anti-A β -Immuntherapie zu bereinigen (Rafii und Aisen 2015).

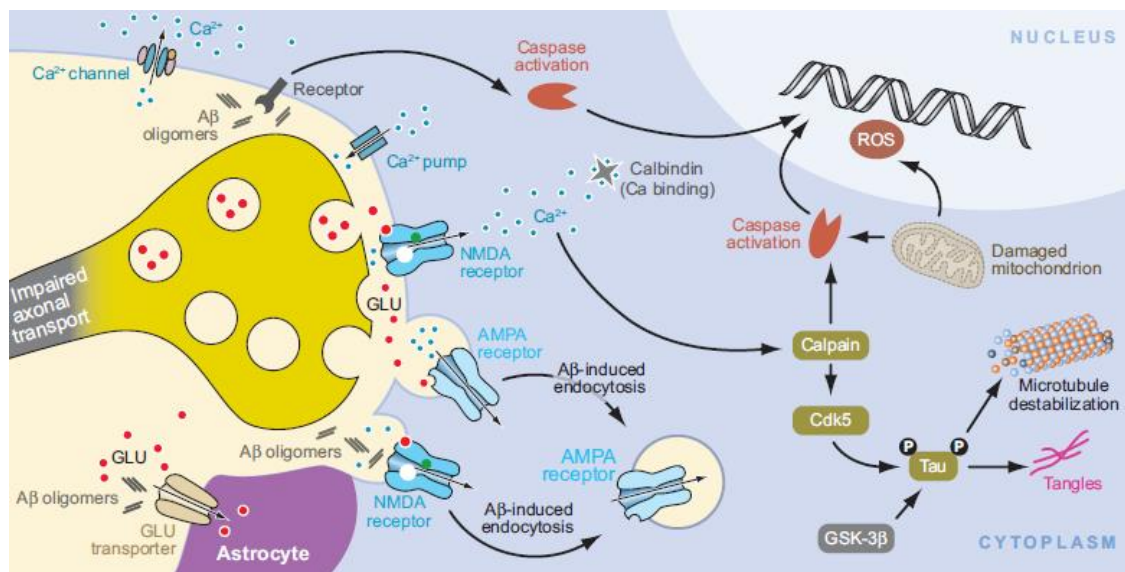


Abbildung 4: Neurodegenerative Mechanismen der Alzheimer-Demenz auf zellulärer Ebene (Yankner et al. 2008).

Der Amyloid-Hypothese nach führen die neurotoxischen A β -Aggregate über mehrere Wege zu synaptischer Dysfunktion: zum einen durch die A β -vermittelte Aufnahme (Endozytose) von Rezeptoren, die einen erhöhten Kalzium-Einstrom und eine beeinträchtigte Glutamat-Wiederaufnahme in die Zelle zur Folge haben. Zum anderen können A β -Aggregate zur Aktivierung von Caspasen-Signalwegen mit dem Ziel des programmierten Zelltods (neuronaler Apoptose) führen. Abkürzungen: AMPA receptor, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure-Rezeptor; NMDA receptor, N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor; GLU, Glutamat; ROS, Reactive Oxygen Species, reaktive Sauerstoffspezies.

Der Tau-Hypothese zur Folge sind die anfallenden NFTs ebenfalls neurotoxisch, indem sie z.B. die Integrität des mikrotubulären Zytoskeletts kompromittieren, was neurotrophische Störungen zur Folge haben kann und dem pharmakologisch mit Inhibitoren der Tau-Modifizierung bzw. Aggregation zu begegnen versucht wird (Rafii und Aisen 2015). Einer anderen Hypothese zur Folge führen sowohl eine chronische Überaktivierung des glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor) zu neuronalem Zell-

tod als auch eine komplette Rezeptor-Blockade durch Beeinträchtigung der synaptischen Plastizität (Parsons et al. 2007). Der nicht kompetitiv bindende moderat affine NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantine bedarf demnach einer genauen Nutzenabwägung bezüglich möglicher Risiken und Nebenwirkungen (Parsons et al. 2007).

Die Gemeinsamkeit aller Therapieansätze liegt in ihrer rein symptomatischen Ausrichtung und dies angesichts der anfangs dargelegten multifaktoriellen Pathogenese der AD, mit einer Vielzahl von externen beeinflussbaren Faktoren. Für Patienten mit MCI lassen sich einige Risikofaktoren benennen (parallel zu den im Folgenden noch vorgestellten Risikofaktoren der AD), die ein Voranschreiten der Erkrankung hin zu einer manifesten AD vorhersagen können (Li et al. 2015). Hierzu gehören das APOE- ϵ 4-Allel, abnormale Tau-Protein-Level im Liquor (Cerebrospinal Fluid, CSF), Hirnatrophien im Hippocampus, medialen Temporallappen und entorhinalen Cortex, Depression, Diabetes, Bluthochdruck, fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht und ein niedriger Punktwert im Mini-Mental State Examination (MMSE, Li et al. 2015). Kritisch anzumerken ist, dass dem Apolipoprotein E auch eine protektive Rolle im Fettstoffwechsel zukommt und die oben aufgeführten Gen-Polymorphismen für APOE an der Pathogenese der Hyperlipoproteinämie und Atherosklerose beteiligt sind. Diese stellen selbst Risikofaktoren für z.B. Bluthochdruck dar, der wiederum den wichtigsten beeinflussbaren vaskulären Risikofaktor bei der Entwicklung von kognitivem Verlust darstellt (Calzà et al. 2015). Zur Messbarmachung dieser Risikofaktoren stehen neben bildgebenden Verfahren klinische Parameter und Bio-Marker zur Verfügung, die im folgenden Kapitel kurz vorgestellt werden sollen.

1.2.3 Bildgebung und Bio-Marker der Demenz

Die Voxel-Based Morphometry (VBM)-Methode hat sich, neben Messungen zur neuronalen Plastizität vor und nach einem Trainingsreiz bei gesunden Probanden, mittlerweile in der Erforschung von Psychopathologien empirisch bewährt und wird heute in einem breiten (wissenschaftlich wie zunehmend auch klinischen) Anwendungsfeld eingesetzt (Mechelli et al. 2005). Insbesondere zur Differenzierung von Patienten und Kontrollen bzw. Gesunden findet die VBM mittlerweile breiten Einsatz, da mittels Vermessung der Cortexdicke eine Reihe neurodegenerativer und psychiatrischer Krankheiten ermittelt werden kann und hierzu Automatismen eingesetzt werden, die die oft mühsa-

me manuelle Cortexvermessung zunehmend ersetzen und gleichzeitig Ergebnisse diesbezüglich vergleichbarer machen (Fischl und Dale 2000).

Insbesondere Patienten mit Demenz wurden in den letzten Jahren aufgrund der steigenden Prävalenz zunehmend auch mittels VBM-Methode untersucht. Busatto et al. (2008) weisen darauf hin, dass nicht nur (wie bisher angenommen) Verluste der grauen Substanz im medialen Temporallappen bei der AD zu finden seien, sondern sich diese über den gesamten Neocortex verteilen (temporal, parietal, frontal). Dabei stellen sich diese vornehmlich im Inselcortex, Präcuneus, anterioren cingulären Cortex (ACC), posterioren cingulären Cortex (PCC), Nucleus caudatus und frontalen Cortex dar (Frisoni 2002). Neben dem Blick auf rein neuroanatomische Läsionen, wie z.B. im medialen Temporallappen als einem von vielen morphologischen Korrelaten der Demenz, rücken zunehmend auch Strukturen und Aktivitätsmuster des sog. Default Mode Network (DMN, Ruhezustandsnetzwerk) in den Forschungsfokus (Sperling et al. 2010). In dieser Entwicklung, weg von rein struktureller Ursachenforschung der Demenz, hin zu komplexen Überlegungen funktioneller Diskonnektivitäten größerer Netzwerke (Hahn et al. 2013), spielt das DMN als ein neuronales Netzwerk, das Knotenpunkte u.a. im Hippocampus aufweist und beim Tagträumen aktiviert ist (Greicius et al. 2004), eine entscheidende Rolle und wird später noch ausführlicher Erwähnung finden.

Der Einsatz von VBM als Frühmarker im klinischen Alltag zur sensitiveren Diagnostik der Erkrankung und ihrer Vorstufen (Risiko bzw. SCD => MCI => AD) sowie zur Differenzialdiagnostik spezifischer Verlaufsformen der Demenz wird aktuell als neues Beurteilungsinstrument vor möglichen therapeutischen Interventionen diskutiert (Mueller et al. 2012). Hier stellt vor allem die saubere Grenzziehung zwischen normalen altersbedingten und pathologischen Alterungserscheinungen eine große Herausforderung in Studien wie auch im klinischen Alltag dar. Um den physiologischen Alterungsprozess messbar und somit von pathologischer neuronaler Degeneration abgrenzbar zu machen, bedarf es sensitiver und spezifischer mikrostruktureller Bildgebung, die voxelweise hirnanatomische Daten valide auswerten und zueinander in Beziehung setzen kann. Dafür wurde in einer Studie von 138 gesunden Freiwilligen (Altersspanne: 19-75 Jahre, Altersdurchschnitt 46,6 Jahre) eine quantitative Multiparameter Map (MPM) erstellt, die einen Überblick über verschiedene alterssensitive Parameter in einer gesunden Population lieferte (Callaghan et al. 2014). Das Alter korrelierte dabei mit der regionalen

Abnahme der grauen Substanz (im Frontalhirn und Putamen) und des Myelingehtes (anatomisch spezifisch hauptsächlich in der weißen Substanz), vor allem im Genu des Corpus Callosum, (Callaghan et al. 2014). Außerdem korrelierte dieses mit Änderungen des Eisen-Gehaltes (hauptsächlich in den Basalganglien, Nucleus ruber und der Hirnrinde signifikant erhöht, gleichzeitig im oberen occipitofrontalen Bündel und der Sehstrahlung vermindert) und mit dem Wasseranteil des Gehirns sowie mit genereller Hirnatrophie (Callaghan et al. 2014). Man erhofft sich damit in Zukunft, früher pathologische Abweichungen von diesen, als physiologisch angenommenen, altersbedingten Alterungserscheinungen des gesunden Gehirns unterscheiden zu können.

Screening-Programme, die auf eine beginnende AD abzielen, müssen deswegen sensitiv, spezifisch und vor allem kostengünstig sein. Die bereits erwähnten Bio-Marker (A β -Peptid und Tau-Protein aus dem Liquor sowie genetische Analysen) beziehen sich bereits auf sehr spezifische Krankheitsmechanismen und erfordern darüber hinaus invasive Messmethoden (Calzà et al. 2015). Vielversprechend bezüglich neurodegenerativer Erkrankungen sind nach wie vor kostengünstige neuropsychologische Testmethoden, die sowohl für die Frühdiagnose als auch für die Differentialdiagnose verschiedener altersbedingter kognitiver Störungen und Demenzformen geeignet sind (Cullen et al. 2007). Das Problem ist, dass bei vielen Verfahren, wie etwa dem weit verbreiteten MMSE, Sensitivität und Spezifität durch das Alter der Patienten und deren Bildungsstand beeinflusst werden, wodurch manchmal eine Überdiagnostizierung erfolgt, die eine ernstzunehmende Gefahr darstellen kann (Calzà et al. 2015). Auch das Krankheitsstadium spielt diagnostisch eine wichtige Rolle. So können Gedächtnis-Tests auf der einen Seite im MCI-Stadium hilfreiche Diagnostikwerkzeuge darstellen, bei vorangeschrittener Demenz verlieren sie jedoch an Trennschärfe (Frisoni et al. 2010). Auf der anderen Seite werden Sprachverständnis-Tests erst über das MCI-Stadium hinaus sensitiv (wenn die Demenz bereits eingetreten ist) und können dann wiederum zur Überwachung der Krankheitsprogression dienen (Frisoni et al. 2010).

Einen objektiveren Ansatz stellen bildgebende Verfahren als Screening-Instrumente dar. Hierzu zählt z.B. die Analyse der Gehirnstruktur mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT), auf dessen Basis mittels Relevance Vector Regression (RVR) klinische Punktwerte von Patienten in gängigen neuropsychologischen Testmethoden vorhergesagt werden konnten (Stonnington et al. 2010). Der Nutzen bildgebender Messinstrumente als Screening-Werkzeug wird aktuell aber limitiert durch die hohen Kosten und

daher eher als Instrument einer zusätzliche Hilfestellung und zur Prognoseabschätzung krankheitsmodulierender Medikamente gesehen (Stonnington et al. 2010). Besteht bereits der Verdacht auf eine AD, kann die strukturelle Bildgebung Risikofaktoren wie Hirnatrophien (die sowohl mit Tau-Aggregation als auch neuropsychologischen Defiziten korrelieren) im Hippocampus, medialen Temporallappen und entorhinalen Cortex auch in frühen Stadien (z.B. bei Patienten mit MCI) ausfindig machen, die Krankheitsprogression überwachen sowie mögliche weitere Differenzialdiagnosen abklären helfen (Frisoni et al. 2010). Hierzu wurden mittlerweile schon integrative und automatisierte Ablaufpläne zur Auswertung multimodaler MRT-Bilder bezüglich der grauen bzw. weißen Substanz in alternden Gehirnen vorgestellt und diskutiert (Hodneland et al. 2011).

Zukünftig wird ein Ziel darin bestehen, die standardisierte Bildgebung zusammen mit spezifischen Bio-Markern (A β -Peptid, Glucose-Metabolismus) aus dem Liquor in eine automatisierte Auswertung zu integrieren (Frisoni et al. 2010). Hierbei spielen auch das Stadium des individuellen Krankheitsfortschritts und die jeweiligen Sensitivitätsmaxima ausgewählter Bio-Marker eine entscheidende Rolle (Frisoni et al. 2010). So weisen verschiedene Bio-Marker zu bestimmten Zeitpunkten der Diagnosestellung einer AD verschiedene Sensitivitäten auf (vgl. Abb. 5). Amyloid-Marker (im Liquor) bzw. Amyloid-Tracer-Aufnahmen (in der Positronen-Emissions-Tomographie, PET) sind schon sehr früh (bis zu 20 Jahre vor Diagnosestellung) nachweisbar, erreichen aber auch schnell ihren Höchststand im MCI-Stadium (Pike et al. 2007, Jack et al. 2009,), während funktionelle und metabolische Marker zu diesem Zeitpunkt erst aussagekräftig werden (Minoshima et al. 1997, Frisoni et al. 2010). Parameter struktureller Bildgebungsverfahren verzeichnen hingegen erst im klinischen Stadium der AD einen starken Anstieg, unter anderem auf Grund des zusätzlich verstärkt auftretenden neuronalen Verlustes (Jack et al. 2009, Frisoni et al. 2010). Es erscheint demnach sinnvoll, die Stärken der verschiedenen diagnostischen Werkzeuge zu kombinieren und zur richtigen Zeit, ökonomisch sowie für den Patienten möglichst minimal invasiv einzusetzen. Ein Ansatz klinische Diagnostik, genetische Analytik, neuroradiologische Bildgebung und die genannten Bio-Marker für eine Früh-Diagnostik der AD miteinander zu verbinden, wird aktuell in einer groß angelegten Längsschnittstudie evaluiert (Weiner et al. 2012).

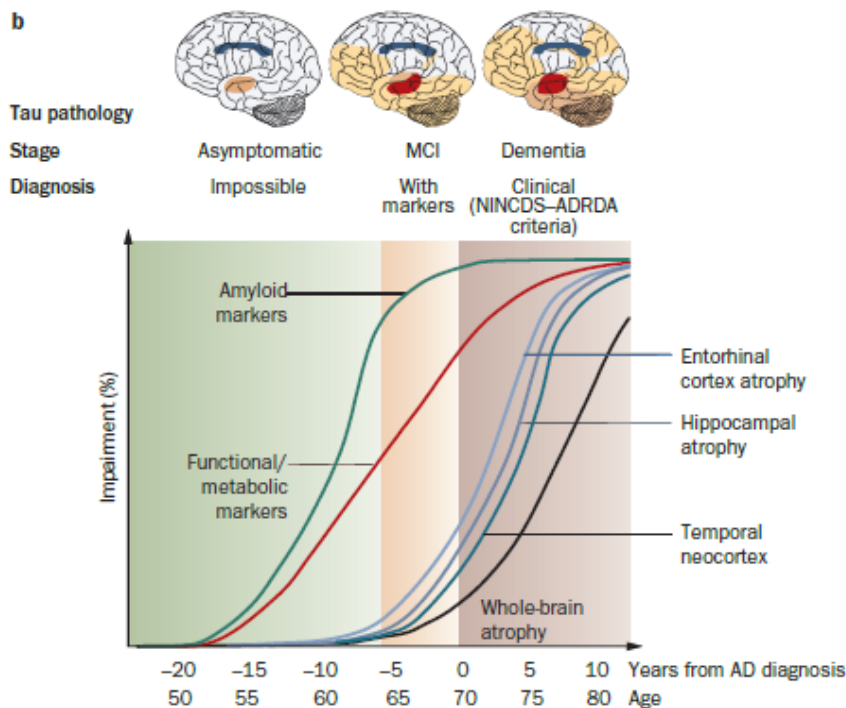


Abbildung 5: Diagnostische Marker in der Entwicklung der Alzheimer-Demenz (Frisoni et al. 2010).

Zusammenhang zwischen der Dauer bis zum bzw. ab dem Eintritt der Erkrankung (in Jahren, x-Achse) und dem Grad der Beeinträchtigung (in %, y-Achse) in Abhängigkeit der chronologischen Sensitivitätsmaxima von Bio-Markern. Amyloid-Marker = grüne Kurve, funktionelle und metabolische Marker = rote Kurve sowie bei der Atrophie verschiedener betroffener Hirnregionen = blaue Kurven und des Gesamthirns = braune Kurve im Verlauf der manifesten Alzheimer-Demenz als diagnostische Werkzeuge. Abkürzungen: MCI, Mild Cognitive Impairment, leichte kognitive Beeinträchtigung, NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

Gaser et al. 2013 haben einen Biomarker entwickelt, mit dem sich besser als bei bisherigen Markern die Wahrscheinlichkeit vorhersagen lässt, mit der ein Patient mit MCI an manifester Demenz erkranken wird. Der individuelle BrainAGE-Punktwert beschreibt die Differenz zwischen dem geschätztem und dem tatsächlichen, d.h. chronologischen Hirnalter. Auf der Grundlage struktureller MRT-Daten von gesunden amerikanischen Probanden aus einer frei verfügbaren *Information eXtraction from Images (IXI)*-Datenbank ermöglicht der BrainAGE-Algorithmus das Alter dieser Gehirne zu schätzen (Machine Learning). Anschließend wurde von 195 Patienten mit MCI, von denen innerhalb von 36 Monaten 133 eine AD entwickelt haben, das geschätzte Hirnalter (BrainAGE) ermittelt (Gaser et al. 2013). Höhere BrainAGE-Punktwerte, d.h. das geschätzte Hirnalter ist höher als das chronologische, korrelierten mit der Schwere der klinischen

Erkrankung, da ein positiver Wert auf beschleunigte Hirnatrophie hinweist und somit als Risikofaktor für die Entwicklung einer AD angesehen werden kann (Gaser et al. 2013). Dabei nahm das Risiko an einer AD zu erkranken, wenn das Gehirn älter geschätzt wurde als es chronologisch nach dem Geburtstermin sein sollte, mit jedem zusätzlich geschätzten Jahr um 10% zu (Gaser et al. 2013). Zur Vorhersage einer eventuellen Krankheitsprogression vom Stadium des MCI (welches die hier untersuchte Kohorte von $N = 195$ aufwies) zu AD war der BrainAGE-Punktwert den bisherigen Markern (chronologisches Alter, MMSE-Punktwert, Hippocampusvolumen links bzw. rechts, etc.) überlegen. Sowohl auf die Sensitivität bzw. Trefferquote (0,78) als auch auf die Spezifität bzw. Richtig-Negativ-Rate (0,84) bezogen wies der BrainAGE-Punktwert jeweils den zweitbesten Wert im Vergleich zu den bisherigen Markern auf (Gaser et al. 2013).

Der BrainAGE-Punktwert wurde schon in früheren Kooperationsstudien wissenschaftlich untersucht. So konnte unter 650 gesunden Probanden mit einer großen Altersspanne eine Korrelation von $r = 0,92$ zwischen geschätztem und chronologischem Hirnalter bei einer mittleren Abweichung der Schätzgenauigkeit von 5 Jahren nachgewiesen werden (Franke et al. 2010). Patienten mit mild ausgeprägter AD wiesen im Vergleich einen positiven BrainAGE-Punktwert von +10 Jahren auf (Franke et al. 2010). Dieses Ergebnis konnte sogar noch treffsicherer erzielt werden, wenn die Referenzkurve struktureller Hirnreifung auf Basis von MRT-Bildern an einer großen Kohorte gesunder Kinder und Jugendlicher gewonnen wurde (Franke et al. 2012). In dem Follow-up einer weiteren Studie wurde für 12 Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (KG) ein höherer BrainAGE-Punktwert nachgewiesen, und mit jedem zusätzlichen Follow-up-Jahr erhöhte sich dieser um durchschnittlich weitere 0,2 Jahre, während in der KG kein Unterschied zwischen geschätztem und chronologischem Hirnalter nachzuweisen war (Franke et al. 2013). Erhöhte BrainAGE-Punktwerte waren u.a. mit vermehrtem Rauchen, Alkoholkonsum und erhöhten Entzündungswerten (Tumornekrosefaktor-alpha-Spiegeln, TNF- α -Spiegeln) assoziiert (Franke et al. 2013).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es durch den engen Zusammenhang zwischen Hirnalterung und Demenz-Risiko klinisch von großem Nutzen sein kann, das Hirnalter eines Patienten zu bestimmen und diesen somit einer eventuellen Risikopopulation zuzurechnen. Da sich Hirnalterung jedoch in verschiedenen Hirnregionen und zu unterschiedlichen Lebensabschnitten individuell variabel ausprägen kann, bedarf es in Zukunft komplexerer Modelle, um alle neuen Erkenntnisse zu berücksichtigen (Ziegler

et al. 2012). Es bleibt abzuwarten, inwieweit Gasers vielversprechender BrainAGE-Punktwert als zukünftiger Indikator für kognitive Funktionalität bzw. Schwund eingesetzt werden wird (Franke und Gaser 2012), um so Patienten früher mögliche Präventionsmaßnahmen zukommen zu lassen.

1.2.4 Risikofaktoren und Präventionsmaßnahmen

Durch die steigende Lebenserwartung wird die Prävalenz der Demenzerkrankungen voraussichtlich weiter zunehmen (Deutsche Alzheimer Gesellschaft 2014). Eine frühere und sensitivere Diagnostik sowie eine genaue Charakterisierung der jeweiligen Phase der Erkrankung sollen einer effizienteren krankheitsmodulierenden Medikation den Weg ebnen (Rafii und Aisen 2015). Zu diesen symptomatisch orientierten Therapieversuchen nach Ausbruch der Erkrankung kommt ein breites sich laufend ergänzendes Angebot an Präventionsmaßnahmen hinzu, die darauf abzielen der Krankheit vorzubeugen (Primärprävention) oder zumindest in einem präklinischen Stadium zu begegnen (Han und Han 2014, Walach und Loef 2012). Walach und Loef führten hierzu verschiedene Bausteine der Primärprävention der Demenz zusammen, die sich allesamt unter dem Begriff „multiple Lifestyle-Änderungen“ zusammenfassen lassen: Vermeidung von Toxinen (z.B. Nikotin), Ernährungsumstellung (Omega-3-Fettsäuren, Kalorien reduzieren), „Stress Management“ (Achtsamkeit, Meditation), ausreichend Bewegung und die Aufrechterhaltung von Sozialkontakten (Walach und Loef 2012). Han und Han ergänzten diese Punkte noch explizit mit kognitivem Training, der Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren und weiteren multimodalen Interventionen, wie Tai Chi oder der Kombination aus mehreren Interventionen (Han und Han 2014).

Mittlerweile wurden neben Interventionsformen auch eine Vielzahl an Risikofaktoren ermittelt, die in der Lage sind auf multifaktorielle Weise die Pathogenese dieser Erkrankung zu modulieren (vgl. Tab. 2, Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ, 2010). So wird diskutiert, dass physische Betätigung das Risiko für kognitive Beeinträchtigung und Demenz reduzieren und eventuell sogar eine bestehende Demenz abmildern könne, indem direkt in neurodegenerative und indirekt in zerebrovaskuläre Prozesse eingegriffen werde (Ahlskog, J. Eric et al. 2011). In einem Präventionsprogramm zu Demenz und Schlaganfall in Bayern, in welchem kardiovaskuläre Risikofaktoren (Bluthochdruck, Dyslipidämie, Insulinresistenz, Körperstammfettsucht) in der Interventionsgruppe frühzeitig identifiziert und behandelt wurden, konnte die Inanspruchnahme

von Langzeitpflege um ca. 10% im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG), die normale medizinische Behandlung erhielt, gesenkt werden (Bickel et al. 2012). Neben der höheren Lebensqualität der Betroffenen sollte auch der volkswirtschaftliche Nutzen betont werden. Eine Ernährungsumstellung kann dabei einen zusätzlichen protektiven Einfluss haben (Han und Han 2014), wohingegen Menschen mit schwacher sozialer Einbindung ein erhöhtes Risiko aufwiesen, eine Demenz zu entwickeln (Kuiper et al. 2015).

Tabelle 2: Potenzielle Risikofaktoren und positive Interventionen für den Verlust kognitiver Fähigkeiten in Abhängigkeit vom Grad der wissenschaftlich erwiesenen Evidenz für die Bedeutung ihres Einflusses (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ, 2010)

Direction of association	Factors	Level of evidence‡
Increased risk	<ul style="list-style-type: none"> • APOE e4 genotype • Low plasma selenium • Depressive disorder • Diabetes mellitus • Metabolic syndrome • Current tobacco use 	Low
	<ul style="list-style-type: none"> • Cognitive training* 	High
Decreased risk	<ul style="list-style-type: none"> • Vegetable intake • Mediterranean diet • Omega-3 fatty acids* • Physical activity* • Non-cognitive, non-physical leisure activities 	Low

Wie Tabelle 2 zeigt, besteht ein hoher Grad an Evidenz, dass auch kognitives Training mit einem erniedrigten Risiko des Verlustes geistiger Fähigkeiten im Alter einhergeht und eine bereits bestehende AD positiv beeinflussen kann (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ, 2010). Die Effekte von kognitiver und physischer Aktivität zusammengenommen waren mit weniger Läsionen der weißen Substanz assoziiert (Wirth et al. 2014), was wiederum die Integrität der weißen Substanz erhöhen und somit die funktionelle Konnektivität erhalten kann, mit dem Ergebnis einer besseren kognitiven Funktion im Alter.

In einer Studie, die später ausführlich vorgestellt werden wird, nahm unter Meditierenden die strukturelle Integrität der weißen Substanz mit dem Alter deutlich geringer ab als in der KG (Luders et al. 2011). Auch bei geriatrischen Patienten konnte unter Langzeit-Meditierenden eine erhöhte Aufmerksamkeit gemessen werden (Hu et al. 2011), ein Phänomen, dem ein gewisses neuroprotektives (graue Substanz erhaltendes) und sogar -plastisches (bildendes) Potenzial zu Grunde zu liegen scheint (Pagnoni und Cekic 2007) und auf das später ebenfalls ausführlich eingegangen wird. Meditation bzw.

Achtsamkeit („Stress Management“, Walach und Loefer 2012) als ein zentraler Baustein multimodaler Interventionen der Demenz-Prävention wirkt dabei über mehrere Mechanismen (vgl. Abb. 6, Innes und Selfe 2014), die hier im Folgenden nun kurz vorgestellt werden sollen.

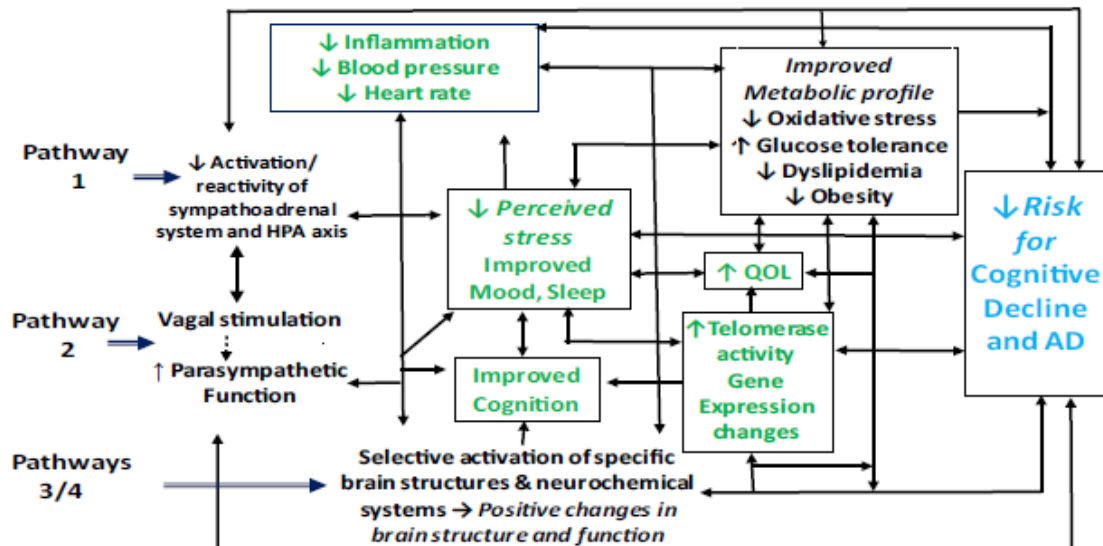


Abbildung 6: Mögliche Mechanismen zur Verbesserung der Gesundheit kognitiv beeinträchtigter Menschen durch Meditation (Innes und Selfe 2014)

Über den 1. Mechanismus senkt Meditation die Aktivität des sympathoadrenalen Systems und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse), mit der Folge von Wohlergehen, Linderung von Stresssymptomen, verbesserter Stimmung und Schlaf, was sich wiederum positiv auf die gesamte neuroendokrinologische, neurologische, metabolische und inflammatorische Antwort auszuwirken scheint (vgl. Kap. 1.3.4, Abb. 7, Marciniak et al. 2014). Über den 2. Mechanismus erhöht Meditation die parasympathische Aktivität über eine Vielzahl an Wechselwirkungen mit dem 1. Mechanismus mit ähnlichen Effekten und zusätzlich einer expliziten Reduzierung des Depressionsrisikos und des Verlustes geistiger Fähigkeiten. Über den 3. Mechanismus greift Meditation über eine selektive Aktivierung von Aufmerksamkeitsnetzwerken direkt modulierend in das sympathisch/parasympathische Gleichgewicht, aber auch funktionell in die neuronale Struktur des Gedächtnisses ein, mit ähnlichen Auswirkungen wie bei den beiden bereits genannten Mechanismen (Innes und Selfe 2014).

Aktuell wird ein möglicher 4. Mechanismus diskutiert, über welchen Meditation direkt oder indirekt die Telomeraseaktivität, ein Enzym, das dem altersassoziierten Verlust der schützenden Protein-Komplexe an den Chromosomenenden (Telomeren) entgegen-

wirkt, erhöhen und somit stressinduziertes zelluläres Altern möglicherweise reduzieren könnte (Innes und Selve 2014). Sowohl Entzündung als schädigender als auch die Erhaltung der Telomere als protektiver Faktor scheinen eine wechselwirkende Rolle in der Pathogenese der AD zu spielen. Eine signifikant erhöhte Telomeraseaktivität am Ende eines 3-monatigen Meditationsaufenthaltes korrelierte z.B. mit erhöhter Achtsamkeit und verringertem Stress im Vergleich zur KG (Jacobs et al. 2011). Auch bei Menschen, die demente Angehörige pflegten und eine depressive Symptomatik entwickelt hatten, konnte diese nach einer achtwöchigen Meditationspraxis im Vergleich zur KG deutlich gebessert werden, bei gleichzeitig erholter mentaler Gesundheit und besserer kognitiver Funktion (Lavretsky et al. 2013). Zusätzlich hatte sich bei 43% (KG: 3,7%) die Telomeraseaktivität im Vergleich zum Interventionsbeginn erhöht, was die Vermutung zulässt, dass sich die stressinduzierte Zellalterung allgemein gebessert haben könnte (Lavretsky et al. 2013).

Die Evidenz dafür, Meditation als Baustein in alle drei Dimensionen der Prävention zu integrieren, scheint gegeben zu sein, und es bedarf nun weiterer (longitudinaler) Studien mit großen Risiko- bzw. Patientengruppen, um den Effekt von Achtsamkeitsmeditation auf die Verlangsamung des kognitiven Alterungsprozesses zu evaluieren und klinisch zu etablieren. Im nächsten Kapitel wird nun über die Vorstellung der neuronalen Korrelate der Meditation (vgl. Kap. 1.3.1) die Brücke zum selbstregulativen Effekt von Achtsamkeit (vgl. Kap. 1.3.2) geschlagen und wie sich dieser im Sinne der Demenz-Prävention (vgl. Kap. 1.3.3 und Kap. 1.3.4) nutzbar machen lässt.

1.3 Meditation und Selbstregulation

1.3.1 Neuronale Korrelate der Meditation

In der klinischen Anwendung wird Meditation meist in Form eines Achtsamkeitstrainings in Selbstregulation konzipiert. Eine häufig zitierte Definition lieferte Jon Kabat-Zinn, der Begründer des Mindfulness-Based Stress Reduction-(MBSR)-Programms. Nach ihm ist Achtsamkeit eine Form der Aufmerksamkeit, die absichtsvoll, auf den gegenwärtigen Moment bezogen und nicht wertend ist (Kabat-Zinn 1982). Achtsamkeit wiederum beinhaltet mehrere Komponenten (Hölzel et al. 2011a): (1) Regulation der Aufmerksamkeit, (2) Gewahrsein des Körpers, (3) Emotionsregulation und (4) verän-

derte Selbstwahrnehmung (vgl. Tab. 3). Fox et al. haben 21 bildgebende Studien zu den Einflüssen von verschiedenen Meditationsformen auf die graue bzw. weiße Substanz verglichen. Sie fanden in acht Hirnregionen konsistente Veränderungen, denen jeweils spezifische Bedeutungen zugeschrieben wurden (Fox et al. 2014).

Tabelle 3: Zwei der vier Komponenten der Achtsamkeit und ihre jeweiligen assoziierten Hirnregionen nach (Hölzel et al. 2011a)

Die Farben blau (Salienz-Netzwerk, SN), grün (Central Executive Network, CEN), gelb (Default Mode Network, DMN) illustrieren die jeweiligen Hirnnetzwerke und die damit assoziierten Hirnregionen.

Komponente der Achtsamkeit	Fragebögen und Verhaltenstests	Assoziierte Hirnregionen	Netzwerk-integration
(1) Regulation der Aufmerksamkeit	Erhöhte Leistung: exekutive Kontrolle (Attention Network Test and Stroop-Interference), Orientierung, Wachsamkeit, reduzierter „attentional blink“	Anteriorer cingulärer Cortex (ACC)	Salienz-Netzwerk (SN)
(3) Emotionsregulation (3.1) Neubewertung, Nicht-Bewertung	Zunahme positiver Neubewertung (Cognitive Emotion Regulation Questionnaire)	Dorsaler präfrontaler Cortex (PFC)	Central Executive Network (CEN)
	Zunahme der Nicht-Reaktivität gegenüber inneren Erfahrungen (Five Facet Mindfulness Questionnaire)	Ventromedialer präfrontaler Cortex (PFC), Hippocampus	Default Mode Network (DMN)
(3.2) Exposition, Löschung und Konsolidierung		Amygdala	Salienz-Netzwerk (SN)

Dabei handelt es sich unter anderem um den frontalen Cortex (Grant et al. 2013, Luders et al. 2009), den Inselcortex (Lazar et al. 2005, Hölzel et al. 2008, Luders et al. 2012a), den Hippocampus (Hölzel et al. 2008, Luders et al. 2009, Hölzel et al. 2011b) sowie den ACC (Grant et al. 2010) und orbitofrontalen Cortex (Luders et al. 2009), zitiert nach Fox et al. 2014.

Zwei von Hölzels vier Komponenten und ihre neuronalen Korrelate, die Regulation der Aufmerksamkeit (1) sowie der Emotionen (3), die sowohl Tang als auch Prakash et al. (beide 2014) positiv durch Meditation beeinflusst gesehen haben, sollen nachfolgend kurz vorgestellt werden, um die möglichen Wirkmechanismen im Dienste der Stressbewältigung und Demenzprävention näher zu beleuchten. Zusätzlich wurden an dieser Stelle auch die, für die jeweiligen Komponenten der Achtsamkeit zentralen, Hirnregionen aufgeführt und farblich mit den zugehörigen Netzwerken abgeglichen. Auf diese sog. Netzwerkintegration wird dann in der Diskussion eingegangen werden.

Die erste Komponente der Achtsamkeit, die Regulation der Aufmerksamkeit, ist überwiegend mit Hirnregionen assoziiert, die Aufmerksamkeitsprozesse hervorrufen und ist unter erfahrenen Meditierenden stärker entwickelt (Hölzel et al. 2011a). Insbesondere dem ACC, einem zentralen Knotenpunkt des Salienz-Netzwerks (SN, blaue Farbe, vgl. Tab. 3), welches das Umschalten von Tagträumen (aktives Default Mode Network, DMN) hin zu kognitiven Prozessen (aktives Central Executive Network, CEN) steuert, kommt hierbei eine wichtige Funktion zu (Menon 2011). Fehlregulierungen in diesem komplexen System können z.B. zu der zunehmend an Bedeutung gewinnenden Psychopathologie Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom (ADHD) führen, die primär Schwierigkeiten in der Selbstregulation aufweist. Selbstregulation beinhaltet als zentralen Aspekt die Aufmerksamkeit, die wiederum in einem Achtsamkeitstraining gefördert werden könnte (Zylowska et al. 2008). Dies entspräche einem meditativen Aufmerksamkeitsstraining des CEN (grüne Farbe, vgl. Tab. 3) in exekutiver Kontrolle. So könnte eine dauerhafte Ausrichtung der Aufmerksamkeit erreicht werden und der ACC, als Knotenpunkt des SN, wäre von zentraler Relevanz für ADHD (Uddin et al. 2008). Es konnte z.B. nach einem achtwöchigem MBSR-Kurs für Erwachsene ebenso wie für Jugendliche mit ADHD eine subjektive Besserung der generellen Symptomatik, der Aufmerksamkeit, aber auch verminderte Angst- und depressive Symptomatik nachgewiesen werden (Zylowska et al. 2008).

Da sich ähnliche Beeinträchtigungen auch bei Demenzkranken zeigen (Innes und Selfe 2014), lässt sich vermuten, dass ältere Menschen mit drohender oder bereits manifester Demenz ebenfalls von einem Achtsamkeitstraining profitieren würden. Dem Training sogenannter Aufmerksamkeitsnetzwerke kommt dabei eine hohe klinische Relevanz bei Störungen der Selbstregulation (z.B. ADHD, Angststörung, etc.) zu. Bei wichtigen neuronalen Knotenpunkten in diesen Netzwerken konnte bei erfahrenen Meditierenden eine erhöhte Dichte grauer Substanz nachgewiesen werden (Lazar et al. 2005, Hölzel et al. 2008, Grant et al. 2010). Grant et al. untersuchten hierzu 18 Zen-Meditierende mit einem Minimum an 1000 Stunden Meditationserfahrung, die sie mit einer KG hinsichtlich Messungen in der Aufmerksamkeit und der jeweiligen Dicke grauer Substanz in Aufmerksamkeitsnetzwerken verglichen (Grant et al. 2013). Absorptionsfähigkeit wurde mit der Tellegen Absorption Scale (TAS, Tellegen und Atkinson 1974) und Achtsamkeit mit dem Five Facet Mindfulness Questionnaire (FFMQ, Baer et al. 2008) erfasst. Meditierende wiesen leicht erhöhte TAS-Werte sowie höhere Punktzahlen in Teilen des FFMQ im Vergleich zur KG auf, was jeweils auf eine Tendenz zu mehr Absorbiertheit und Achtsamkeit hinweisen könnte. Insbesondere die Absorptionswerte korrelierten mit der Meditationserfahrung (Grant et al. 2013). Höhere Absorption sowie berichtete Achtsamkeit waren wiederum mit erhöhter Dicke grauer Substanz in Knotenpunkten der Aufmerksamkeitsnetzwerke assoziiert. Interessant ist, dass für ein achtwöchiges MBSR-Programm eine erhöhte Dichte der grauen Substanz in u.a. dem Hippocampus nachgewiesen werden konnte, einer Hirnregion, die am Gedächtnis beteiligt ist und deren Beeinträchtigung, wie eingangs schon erwähnt, mit Demenz assoziiert ist (Hölzel et al. 2011b).

Die dritte Komponente der Achtsamkeit, die Emotionsregulation, setzt sich aus zwei Anteilen zusammen (Hölzel et al. 2011a). Für die Exposition, Löschung und Konsolidierung wurden Knotenpunkte sowohl im DMN (insbesondere im ventro-medialen PFC und Hippocampus, gelbe Farbe, vgl. Tab. 3) als auch im SN (insbesondere der Amygdala) gefunden (Hölzel et al. 2011a). Unter Probanden mit der Charaktereigenschaft einer generell veranlagten Achtsamkeit, d.h. hohen Werten auf der Mindful Attention Awareness Scale (MAAS), wies der mediale PFC bei Affektregulierung eine stärkere Aktivierung auf, bei gleichzeitig reduzierter Aktivität der Amygdala und verstärkter inhibitorischer Wirkung des medialen PFC auf die Amygdala (Creswell et al. 2007, Banks et

al. 2007). Insbesondere für die Neubewertung von Situationen konnte dies nachgewiesen werden (Modinos et al. 2010).

Die Erkenntnis, dass Meditation eine positive Auswirkung auf Aufmerksamkeitsregionen im Gehirn hat (Hasenkamp und Barsalou 2012), lässt sich z.B. therapeutisch bei der Angststörung nutzen. Hier wurden bilateral erhöhte Aktivitäten des anteriorer Inselcortex (AIC) und der Amygdala gemessen (Stein et al. 2007). Diese erhöhte SN-Konnektivität bzw. -Integrität (speziell des rechten AIC) führt zu krankhaft gesteigerter emotionaler Hinwendung zu banalen Vorfällen (Uddin und Menon 2009) und ist dabei an vielen (weiteren) psychischen und neurodegenerativen Erkrankungen maßgeblich beteiligt (Broyd et al. 2009). Insbesondere Erkrankungen, die mit einer funktionellen Hypokonnektivität in DMN-Regionen einhergehen (dem neuronalen Korrelat des Gedankenabdriftens, dem Mind Wandering), wie ADHD (Uddin et al. 2008) oder Demenz (Greicius et al. 2004), könnten demnach von einer Meditationsintervention doppelt profitieren. So sind Hinweise auf eine relative DMN-Deaktivierung (erhöhte DMN-Konnektivität) erfahrener Meditierender in Ruhe (Jang et al. 2011) als auch unter verschiedenen Meditationsformen (Brewer et al. 2011) von besonderem klinischen Interesse. Zum einen direkt durch Aktivierung beeinträchtigter Netzwerke und zum anderen indirekt durch Vorbeugung bzw. Verbesserung der Symptomatik von mit Demenz einhergehenden und diese oft negativ beeinflussenden Psychopathologien, auf die im Folgenden nun näher eingegangen wird.

1.3.2 Achtsamkeitsmeditation und Selbstregulation

Zu den strukturellen Änderungen des Gehirns speziell nach Achtsamkeitsmeditation ist kürzlich eine umfassende Übersichtsarbeit erschienen, die die oben genannten Erkenntnisse stützt (Tang et al. 2015). Die Studienlage scheint gegeben, dass eine Intervention wie Meditation das Gehirn in die richtigen, kurativen Bahnen lenken kann (Hölzel et al. 2013). Es werden nun einige der angesprochenen (und teilweise assoziierten) Psychopathologien näher beleuchtet und in den Kontext der Demenz-Prävention mittels Meditation gesetzt.

Patienten mit Angststörung sollten ebenso von einem Training in Achtsamkeit profitieren, wie Demenzkranke, die eine Angststörung als Sekundärkomplikation entwickelt haben. Ein konkretes Beispiel beschreibt, wie die Top-down-Kontrolle des PFC auf die

Amygdala mit der Symptomatik bei Angststörungen korreliert und durch ein Training in Achtsamkeit positiv beeinflusst werden kann (Hölzel et al. 2011a). So wiesen Meditierende eine erhöhte Dichte grauer Substanz im rechten (Luders et al. 2009) bzw. linken (Hölzel et al. 2011b) Hippocampus auf. Hölzel et al. konnten darüber hinaus schon nach einem achtwöchigen MBSR-Kurs die erhöhte Dichte der grauen Substanz des linken Hippocampus und u.a. des PCC nachweisen (Hölzel et al. 2011b). Beide Hirnregionen sind am Abrufen von Erinnerungen und an der Emotionsregulation beteiligt (Hölzel et al. 2011b) und bei AD hauptsächlich beeinträchtigt (Frisoni 2002).

Desweiteren wurden zwei Patientengruppen in diesem Fall mit generalisierter Angststörung einmal nach MBSR- und einmal nach Stress-Management-Intervention vor und nach acht Wochen verglichen. Das Ergebnis war nach beiden Interventionen eine hoch signifikante Aktivitätsabnahme in der rechten Amygdala, wobei in der MBSR-Gruppe zusätzlich eine stärkere Signalzunahme im linken ventro-lateralen PFC mit gleichzeitig negativer Korrelation der Angst-Symptome im Beck Anxiety Inventory (BAI) beobachtet werden konnte (Hölzel et al. 2013). Eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen der rechten Amygdala und frontalen Hirnregionen, insbesondere dem linken ACC, konnte nur nach MBSR-Intervention beobachtet werden (von negativer Korrelation vor Intervention zu positiver nach Intervention). Höhere funktionelle Konnektivität war obendrein mit niedrigeren Angst-Symptomen im BAI assoziiert (Hölzel et al. 2013). Achtsamkeitstraining scheint nach Hölzel et al. demnach mit sowohl erhöhter Aktivität in als auch Konnektivität zwischen zentralen Hirnregionen einherzugehen, die wichtig für die Emotionsregulation sind (Etkin und Schatzberg 2011). Die verbesserte Angst-Symptomatik auf neuronaler Ebene nach der MBSR-Intervention könnte einen klinisch relevanten (da kostengünstigen und nebenwirkungsarmen) Nutzen in Zukunft bringen (Hölzel et al. 2013) und auch für Demenzkranke mit Angstsymptomatik auf weitere Therapiemöglichkeiten hoffen lassen.

Ebenfalls korrelierten nach einem achtwöchigen MBSR-Kurs das subjektive Stressempfinden mit der Abnahme der Dichte der grauen Substanz in der rechten Amygdala (Hölzel et al. 2010). Neuere Übersichtsarbeiten zu bildgebenden Studien vor und nach Achtsamkeitsintervention zur Stressbewältigung oder ergänzend in der Therapie psychischer Erkrankungen stützen diese Annahme. So konnte für den frontalen Cortex und die Amygdala (Hölzel et al. 2013), das DMN (Brewer et al. 2011, Jang et al. 2011, Simon und Engstrom 2015) und den Inselcortex (Lazar et al. 2005), zentrale Knotenpunkte der

Aufmerksamkeits- und Emotionsregulation, ein positiver Einfluss von Meditation verzeichnet werden (Marchand 2014). Gleichzeitig handelt es sich hierbei um Hirnregionen, die bei Demenz-Kranken bevorzugt atrophieren (Frisoni 2002, Sperling et al. 2010). Somit scheint es nachvollziehbar, dass Meditation auf Hirnalterungsprozesse einen positiven Einfluss nehmen kann, handelt es sich doch um ähnliche neuronale Angriffspunkte. Hierzu wird nun im nächsten Kapitel die aktuelle Studienlage skizziert.

1.3.3 Meditation und Alterungsprozesse des Gehirns

In einem Sonderheft der „Annals of the New York Academy of Sciences“ (2014) diskutieren mehrere Artikel, inwiefern Meditation die Hirnalterung verlangsamen könnte (Gard et al. 2014a, Newberg et al. 2014, Marciniak et al. 2014). Zusätzlich konnten für Yoga-Praktizierende und Meditierende im Vergleich zur KG ein langsamerer Rückgang der fluiden Intelligenz (Fähigkeit zur Problemlösung, Lernen und Mustererkennung) und effizientere sowie gegenüber Beeinträchtigungen widerstandsfähigere neuronale Netzwerke beobachtet werden (Gard et al. 2014b). Diese Ergebnisse korrelierten positiv mit Achtsamkeit, was vermuten lässt, dass diesem Konstrukt eine Schlüsselrolle beim Schutz der normalerweise im Alter zunehmend beeinträchtigten Hirnstrukturen zukommt. Relevant bezüglich Hirnalterungsprozessen bzw. deren Prävention mittels Meditation sind hierbei vor allem der Hippocampus (Gedächtniskonsolidierung, Hölzel et al. 2008), der ACC (Selbstregulation, Grant et al. 2010) und der orbitofrontale Cortex (Emotionsregulation, Luders et al. 2009), auf die noch eingegangen wird.

Es bestehen Hinweise, dass sowohl körperliches Training als auch Meditation zu besserer physischer wie mentaler Gesundheit führen (Walach und Loef 2012). Um den Unterschied dieser beiden Interventionen zu untersuchen, wurde eine Gruppe 65-Jähriger Chinesen entweder einer Sport- oder Meditationsgruppe (Integrative Body-Mind Training, IBMT) zugeteilt. Nach vier Wochen zeigten sich in der IBMT-Gruppe signifikant höhere Werte bezüglich der Lebensqualität und Parasympathikusaktivität sowie höhere basale sIgA-Werte (sekretorisches Immunglobulin A) und niedrigere basale Cortisol-Level. Eine stärkere funktionale Verbindung zwischen dorsalem ACC (einer Hirnregion, die mit der Aufmerksamkeitsregulation assoziiert ist) und Striatum (wo gleichzeitig eine Zunahme grauer Substanz zu verzeichnen war) konnte ebenso verzeichnet werden. Die KG wies währenddessen eine niedrigere Herzfrequenz und höhere Atem-Amplitude auf (Tang et al. 2014). Dies lässt die Vermutung zu, dass Meditation zum einen die Aktivität

neuronaler Strukturen, die mit der Selbstregulation von Aufmerksamkeit und Emotionen assoziiert sind, verstärken kann. Zum anderen, dass Meditation durch eine physische Betätigung positiv ergänzt werden kann (Tang et al. 2014). Achtsamkeitsmeditation dient demnach der Verbesserung der Emotionsregulation, die wiederum positiv die kognitive Entwicklung älterer Menschen beeinflusst (Prakash et al. 2014).

Luders verglich in einer Übersichtsarbeit hierzu drei aussagekräftige Studien (Luders 2014). Eine Untersuchung von 20 Langzeit-Meditierenden (Vipassana, Einsicht bzw. Achtsamkeitsmeditation) mit struktureller MRT lieferte Hinweise auf eine Zunahme der Cortexdicke in Regionen, die für somatosensorische, auditorische, visuelle und interozeptive Verarbeitung zuständig sind (Lazar et al. 2005). Insbesondere der PFC und rechte AIC waren bei den älteren Meditierenden dicker als bei den Kontrollprobanden, was die Vermutung zulässt, dass Meditationspraxis helfen könnte eine altersbedingte Cortexausdünnung zu verlangsamen. Es konnte eine Korrelation zwischen der Anzahl an Praxisjahren und der Atemfrequenz (hier als Maß für die kumulierte Meditationserfahrung genutzt) mit der Cortexdicke im unteren okzipito-temporalen visuellen Cortex sowie dem rechten AIC beobachtet werden (Lazar et al. 2005). Ebenfalls eine verlangsamte altersbedingte Abnahme grauer Substanz von Meditierenden konnte im linken Subiculum (einer Region im Hippocampus, welcher ein Knotenpunkt des DMN ist) gemessen werden (Luders et al. 2014). Bezogen auf die graue Substanz des gesamten Gehirns konnte im Vergleich zur KG eine langsamere Abnahme unter Langzeit-Meditierenden beobachtet werden und auch die lokale Abnahme grauer Substanz ausgewählter (Schlüssel)Hirnregionen (u.a. im DMN: Hippocampus und PCC sowie im SN: Amygdala, ACC und frontaler Cortex) spiegelten diesen Befund wider (Kurth et al. 2015).

Während diese Studie ein Beispiel für ein mögliches neuroprotektives Potenzial von Meditation liefert, konnten Pagnoni und Cekic (2007) neben Ergebnissen zur Erhaltung grauer Substanz auch Hinweise auf eine mögliche Neuroplastizität finden. Die Abnahme des Volumens der grauen Substanz und der Leistung in einem Reaktionszeittest mit dem Alter konnte in ihrer Studie nur bei Kontrollpersonen, nicht jedoch bei den 13 Zen-Praktizierenden beobachtet werden. Im Gegenteil, diese verzeichneten sogar einen durchschnittlichen Zuwachs der grauen Substanz im Putamen (1,8ml/Jahr) mit konstant bleibender Zielgenauigkeit sowie -schnelligkeit im Reaktionszeittest im Vergleich zu einer altersentsprechenden Abnahme in der KG (Pagnoni und Cekic 2007). In einer Pi-

lotstudie konnte auch im rechten Präcuneus (einem Knotenpunkt des DMN) eine signifikante Zunahme grauer Substanz nach einer sechs Wochen dauernden Achtsamkeitsintervention verzeichnet werden (Kurth et al. 2014).

Vier Jahre später rückten Luders et al. den Fokus auch auf die weiße Substanz, indem sie 27 Langzeit-Meditierende (Shamatha, ruhiges Verweilen bzw. Konzentration sowie Vipassana und Zen) mittels Diffusion Tensor Imaging (DTI) untersuchten. Dabei nahm die strukturelle Integrität (gemessen mittels der Fractional Anisotrophy, FA) der weißen Substanz (20 Haupt-Faserbündel) bei gesunden Probanden zunehmenden Alters rapide ab, während dieser Effekt bei Meditierenden deutlich geringer ausgeprägt war (Luders et al. 2011). Neben der schwächeren negativen Korrelation zwischen der FA der weißen Substanz und dem Alter von Meditierenden (Hinweis auf eventuelle Neuroprotektivität) konnte für den rechten Kortikospinaltrakt eine nicht-signifikante Zunahme der FA insbesondere bei älteren Meditierenden verzeichnet werden. Die Autoren führten dies darauf zurück, dass insbesondere bei älteren Probanden mit der durchschnittlich längsten Meditationserfahrung gleichzeitig auch am ehesten altersbedingte Abnahmen der FA in der weißen Substanz zu finden seien (Luders et al. 2011). Zu dem neuroprotektiven Effekt der Meditation auf die Hirnalterung entwickelten sie zwei mögliche Theorien. Der ersten Theorie zu Folge führe aktives Meditieren zu einer plastischen Veränderung auf mikroanatomischer Basis (Myelinogenese, Demerens et al. 1996). Dadurch steige wiederum die FA, was makroskopisch mittels DTI nachgewiesen werden könnte. Der zweiten Theorie nach könne regelmäßiges Meditieren die altersbedingte Hirnatrophie verlangsamen, z.B. durch positive Beeinflussung der autonomen Regulation und Immunaktivität (Davidson et al. 2003). Auch ein Zusammenwirken beider Effekte wird nicht ausgeschlossen (Luders et al. 2011). Hinzu kommt die Tatsache, dass das zentrale Nervensystem, entgegen früherer Annahmen, ein Leben lang Neurogenese z.B. im Hippocampus (Eriksson et al. 1998) sowie anderen Regionen des Gehirns betreiben kann (Galvan und Jin 2007). Obgleich diese Fähigkeit im alternden Gehirn abnimmt, scheint ein gewisses Plastizitätspotential, und somit ein Angriffspunkt für mögliche selbstregulative Interventionen, bis ins hohe Alter zu persistieren. Ein Ziel dieser Arbeit besteht darin, weitere Hinweise auf positive Auswirkungen von verschiedenen Meditationsformen auf kognitive Leistungen (insbesondere die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis und exekutive Funktionen) sowohl in bereits erkrankten als auch in gesunden Populationen, als Baustein der Demenz-Prävention, zu sammeln.

1.3.4 Meditation als Baustein der Demenz-Prävention

Die positive Wirkung von Achtsamkeitsmeditation auf sowohl Angst- als auch Stressreduktion (die wiederum zusätzlich einer möglichen Depression sowie Schlafstörungen vorbeugen könnte) kann als erfolgreiche Auslöschung habitueller Emotionsattribuierung gewertet werden (Hölzel et al. 2011a) und könnte so helfen die vergesellschaftete Negativsymptomatik der Demenz abzumildern (Innes und Selfe 2014). Bei Menschen mit MCI bzw. bei bereits bestehender Demenz zeigen sich Symptome wie Angst und Depression (83%), die wiederum mit chronischem Stress, Schlafdefizit (62%) und genereller Gemütsverstimmung zusammenhängen und die Demenz zusätzlich aggravieren können (Innes und Selfe 2014). Aber auch bei pflegenden Angehörigen von Demenzkranken kann Achtsamkeitsmeditation einen positiven Nutzen bezüglich der Reduzierung depressiver Symptome darstellen (Paller et al. 2015). Eine Übersicht von Studien, die den Effekt von Meditation auf das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und die exekutiven Funktionen untersucht haben, konnte sowohl für ältere Menschen als auch Menschen mit MCI sowie bereits bestehender AD einen positiven Effekt zeigen (Marciniak et al. 2014). Dabei werden verschiedene Ansatzpunkte (I-V, vgl. Abb. 7, Marciniak et al. 2014) diskutiert, über die Meditation (direkt und indirekt) auf kognitive Funktionen, Emotionen und Stress sowie Risikofaktoren der AD wirke (Marciniak et al. 2014). Dazu zählen Risikofaktoren der AD wie Hypercholesterinämie und Bluthochdruck (I), erhöhte Hirndurchblutung (II), Neuroprotektion (III), Reduzierung von Stress bzw. Cortisol (IV) sowie negativen Emotionen wie Angst und Depression (V). Meditation reduziert dabei nachweislich Angst, Stresssymptome und Depressionen, was sich wiederum positiv auf die kognitiven Funktionen auswirkt, die u.a. bei Demenzkranken ohnehin bereits eingeschränkt sind (Marciniak et al. 2014).

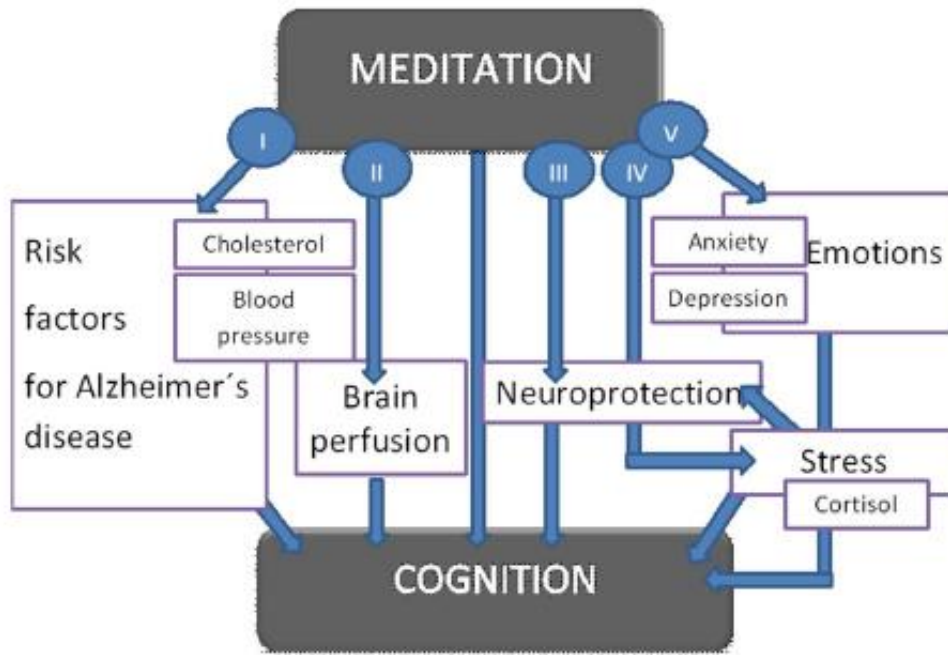


Abbildung 7: Potenzieller Einfluss von Meditation auf kognitive Funktionen, Emotionen, Stress sowie Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz (Marciniak et al. 2014)

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Achtsamkeitsmeditation unter gesunden Menschen mehr und mehr Verbreitung findet, z.B. zur Stressprävention und Konsolidierung psychischen Wohlbefindens (Chiesa und Serretti 2009). Sie wird zunehmend aber auch ergänzend zur medikamentösen Therapie in psychotherapeutische Programme implementiert (Grossman et al. 2004) und auch erfolgreich bei psychischen Störungen (wie Angst und Depression) eingesetzt (Hofmann et al. 2010, Gotink et al. 2015). Achtsamkeitsmeditation wird explizit Älteren zur Gedächtniskonsolidierung, verbesserten Selbstwahrnehmung, Empathie und Stressvorbeugung geraten (Sorrell 2015). In den Teufelskreis von Neurodegeneration und assoziierten Psychopathologien scheinen Interventionen wie Meditation zur Demenz-Prävention für (Risiko)Patienten direkt durch Bremsung des kognitiven Rückgangs und indirekt durch Linderung der vergesellschafteten Symptome eingreifen zu können (Innes und Selfe 2014).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

1. Aufbauend auf der Annahme, dass Meditation einen wichtigen Beitrag zu den drei Ebenen der Prävention der Demenz (Primär-, Sekundär-, Tertiär-) bilden könnte (Walach und Loef 2012, Innes und Selfe 2014), wurde in der vorliegenden Arbeit auf Basis von strukturellen MRT-Bildern mittels Altersschätzung die Hypothese untersucht, inwieweit das geschätzte Hirnalter von erfahrenen Meditierenden niedriger ist als das von Kontrollpersonen. Das geschätzte Hirnalter soll so als Bio-Marker genutzt werden, um mögliche präventive Wirkungen von Meditation gegenüber dementiellen Erkrankungen zu erforschen und diese, wenn möglich, zukünftig in den klinischen Alltag zu integrieren. An dieser Stelle führen wir für unsere Arbeit die sog. Hirnalter-Schätzwert-Differenz (kurz: HS-Differenz) ein, die analog zu Gasers BrainAGE-Punktwert zu interpretieren ist.
2. Darüber hinaus soll die Hypothese untersucht werden, in wie weit ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Meditationspraxis (definiert als Meditationserfahrung) und dem Hirnalter in der Gruppe der Meditierenden besteht.
3. Zusätzlich wird explorativ die Fragestellung untersucht, inwieweit einzelne Hirnregionen mit mehr Gewicht in die Altersschätzung eingehen und ob sich evtl. Parallelen zu von Hirnalterungsprozessen betroffenen sowie durch Meditation positiv beeinflussbaren Regionen des (alternden) Gehirns im Sinne der Demenz-Prävention ziehen lassen, vornehmlich im Hippocampus (Hölzel et al. 2008), dem ACC (Grant et al. 2010) und dem PFC (Luders et al. 2009).

2 METHODEN

Die Untersuchung der unter Kap. 1.4 genannten Fragestellungen erfolgte auf Basis struktureller MRT-Bilder, die aus zwei verschiedenen Datensätzen stammen: Zum einen aus der frei im Internet zugänglichen *Information eXtraction from Images* (IXI)-Datenbank (N = 581) und zum anderen aus der Marburger Kooperationsstudie (Meditationsstudie von Laneri et al. 2015, N = 65).

Dabei wurde aus diesen beiden Roh-Datensätzen mittels Vorauswahl, die im Folgenden unter der Beschreibung der beiden Stichproben noch näher beschrieben wird, auf der einen Seite der Trainings-Datensatz (A, N = 180, vgl. Abb. 8) und auf der anderen Seite der Ziel-Datensatz (B, N = 64, vgl. Abb. 8) generiert. Um eine Altersschätzung für die Hirnbilder aus den beiden Datensätzen (A und B) vornehmen zu können, haben wir uns verschiedener Computerprogramme bedient:

1. MATrix LABoratory (MATLAB)
2. Statistical Parametric Mapping (SPM8)-Toolbox
3. Voxel Based Morphometry (VBM8)-Toolbox
4. Pattern Recognition for Neuroimaging Toolbox (PRoNTTo) Version 2.0

Als erstes mussten die beiden Datensätze auf identische Art und Weise vorverarbeitet werden, damit eine statistische Vergleichbarkeit der Daten überhaupt erst möglich wurde. Dieses sog. Preprocessing erfolgte mit Hilfe der VBM8-Toolbox, die unter der SPM8-Toolbox mit dem Rechenprogramm MATLAB auf dem Computer läuft und deren Einzelschritte im Kap. 2.3.1 näher erläutert werden.

Als Resultat ließ sich abschätzen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Bildpunkt jedes einzelnen Hirnbildes der zu untersuchenden grauen Substanz angehört. Diese Wahrscheinlichkeitswerte wiederum wurden gesammelt in eine sog. Statistical Parametric Map (SPM) der verschiedenen Gehirne ausgegeben und anschließend für die zwei Analyseläufe der Altersschätzung in der PRoNTTo zu Verfügung gestellt.

PRoNTTo Version 2.0 ist eine frei verfügbare Toolbox, die alle notwendigen Voraussetzungen einer mehrdimensionalen Datenanalyse der Neuro-Bildgebung (basierend auf maschinellem Lernen, dem sog. Machine Learning) anwendungsfreundlich (d.h. mit einer leicht bedienbaren Software) aufbereitet in sich vereint (Schrouff et al. 2013). PRoNTTo bildet dabei die Grundlage sowohl für das sichere und nicht-invasive Machine

Learning mit dem Trainings-Datensatz (1. Lauf der Analyse, vgl. Abb. 8) als auch für die Schätzung des Ziel-Datensatzes (2. Lauf der Analyse, vgl. Abb. 8). Das Machine Learning der Altersschätzung wiederum erfolgt auf Basis von verschiedenen Regressionsalgorithmen, zu denen die aktuelle Literatur bisher noch keine Empfehlungen ausspricht, welche sich besonders für unser Studiendesign eignen. Daher wurde sich in der vorliegenden Arbeit für zwei vielversprechend erscheinende Algorithmen entschieden, deren Ergebnisse einer gesonderten Betrachtung unterzogen wurden:

1. Relevance Vector Regression (RVR)
2. Kernel Ridge Regression (KRR)

Im 1. Lauf der Analyse erfolgte die Schätzung des Trainings-Datensatzes (A). Hierbei wurde das im Datensatz für jede Person angegebene chronologische Alter der Hirnbilder verwendet, damit PRoNTTo mittels Machine Learning ermitteln kann, welche Hirnregionen mit welchem Gewicht in eine möglichst genaue Altersschätzung einfließen. Dabei wurde jeweils aus 179 der 180 Hirnbilder für das aktuell interessierende Hirnbild das Alter geschätzt und dieser Prozess für alle 180 Hirnbilder wiederholt (Kreuzvalidierung, sog. Leave one Subject Out, LOSO-Prinzip).

Im 2. Lauf der Analyse (A + B) erfolgte die Schätzung des Ziel-Datensatzes (B) aus der Marburger Meditationsstudie mit Hilfe der Gewichtungen für die Altersschätzung aus dem Trainings-Datensatz (A), und zwar ohne Altersangabe zu den Hirnbildern von Ziel-Datensatz B. Dabei wurden sowohl der Trainings-Datensatz (A) als auch der Ziel-Datensatz (B) in die PRoNTTo eingespeist (A + B, N = 244) und die Gewichtungen aus dem Trainings-Datensatz (A, N = 180) für die Altersschätzung des Ziel-Datensatzes (B, N = 64) angewandt. Die Bedeutung dieses Vorgehens besteht darin, dass im 1. Lauf der Analyse 180 Hirnbilder das Training bzw. Machine Learning durchlaufen und mittels einer Regressionsanalyse gezeigt wird, dass die Altersschätzung mit Altersangabe auf theoretischer Basis überhaupt funktioniert. Im 2. Lauf der Analyse werden dann beide Datensätze der PRoNTTo zur Verfügung gestellt, die Schätzwerte für das Alter des Ziel-Datensatzes erhält man nun aber nicht auf Basis einer Altersangabe, sondern diese beruhen auf den gefundenen Gewichtungen des Trainings-Datensatzes. Die Zuordnung der Hirnbilder zu Trainings- und Ziel-Datensatz erfolgte anhand eines Vektors.

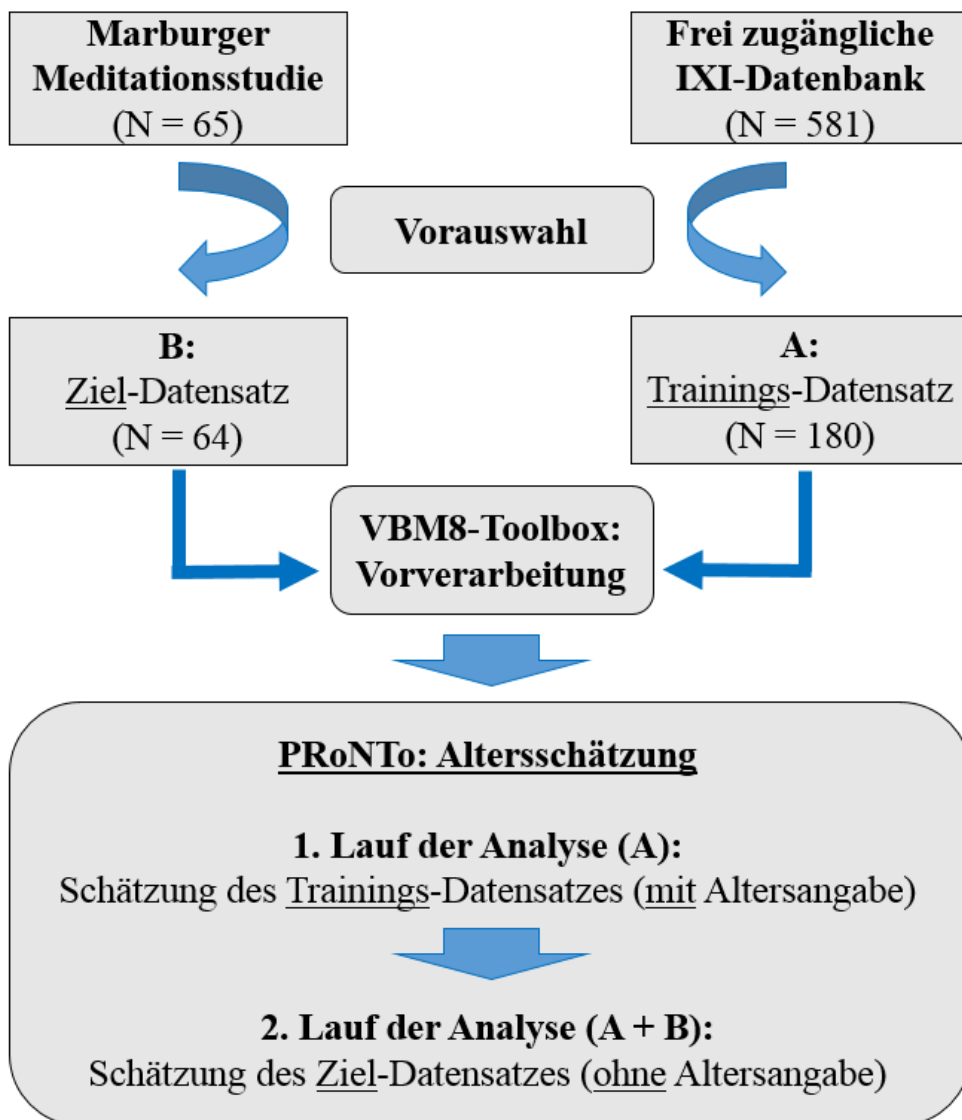


Abbildung 8: Flussdiagramm zum Ablauf der Arbeitsschritte ausgehend von den Rohdaten bis hin zu der Altersschätzung mit PRoNTTo.

Die Altersschätzung erfolgte auf der Grundlage von Datensätzen aus zwei Quellen: Zum einen aus der frei im Internet zugänglichen *Information eXtraction from Images* (IXI)-Datenbank (N = 581) und zum anderen aus der Marburger Meditationsstudie (N = 65). Dabei wurde aus diesen Roh-Datensätzen mittels Vorauswahl auf der einen Seite der Trainings-Datensatz (A, N = 180, vgl. Kap. 2.2) und auf der anderen Seite der Ziel-Datensatz (B, N = 64, vgl. Kap. 2.1) generiert. Beide Datensätze wurden daraufhin einer Vorverarbeitung (dem sog. Preprocessing) in der Voxel Based Morphometry (VBM)8-Toolbox zugeführt und anschließend für jeweils zwei Analyseläufe in die Pattern Recognition for Neuroimaging Toolbox (PRoNTTo) eingespeist. Im 1. Lauf der Analyse erfolgte die Schätzung des Trainings-Datensatzes (A). Hierbei wurde eine Angabe des chronologischen Alters der Hirnbilder gemacht, damit PRoNTTo mittels Machine Learning ermitteln kann welche Hirnregionen in der Altersschätzung wie gewichtet werden. Im 2. Lauf der Analyse (A + B) erfolgte die Schätzung des für unsere Studie interessierenden Ziel-Datensatzes (B) aus der Marburger Meditationsstudie mit Hilfe der Gewichtungen für die Altersschätzung aus dem Trainings-Datensatz (A), ohne Altersangabe zu den Hirnbildern des Datensatzes B.

2.1 Ziel-Datensatz aus der Marburger Meditationsstudie

Laneri et al. führten in der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Philipps-Universität Marburg in Kooperation mit dem Bender Institute Of Neuroimaging (BION) der Justus-Liebig-Universität Gießen eine Vorläuferstudie durch, in welcher die Auswirkungen von Langzeit-Achtsamkeitsmeditation auf die Mikrostruktur und die Alterung der weißen Hirnsubstanz untersucht wurden (Laneri et al. 2015). In der vorliegenden Arbeit erfolgte gemäß einer Sekundärdatenanalyse die Untersuchung der grauen Hirnsubstanz.

2.1.1 Erhebung der Daten der Marburger Meditationsstudie

Die Daten aller Probanden wurden in Marburg mit einem 3-Tesla (3-T) MRT (Tim-Trio; Siemens, Erlangen, Deutschland) nach dem gleichen Ablauf erhoben. Dabei entstanden nach einer standardisierten, vorher festgelegten Bildgebungsabfolge die verschiedenen MRT-Bilder mit insgesamt 176 Sagittalschnitten und je 1mm Breite (90° flip angle; Repetitionszeit/Time of Repetition, TR: 1900ms; Echozeit/Time of Echo, TE: 2,53ms; Inversionszeit/Time of Inversion, TI: 900ms; matrix size: 256x256; Voxel-Kanten-Länge: 1 x 1 x 1 mm³). Bei der späteren Nutzung der anatomischen Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MP-RAGE)-Bilder für die vorliegende Studie handelte es sich demnach um eine Sekundärdatenanalyse rein struktureller MRT-Bilder.

2.1.2 Stichprobe des Ziel-Datensatzes

In der Studie von Laneri et al. wurden dazu 33 gesunde Probanden, die regelmäßig meditieren (Meditierende, MED), von (Zen-)buddhistischen Zentren aus ganz Deutschland durch Laneri rekrutiert und in die abschließende Analyse miteinbezogen. Die Gruppe der Meditierenden gab an, ein normales Leben mit Familie, Karriere und anderen gewöhnlichen Aktivitäten zu führen. Die Meditationserfahrung unter den Meditierenden reichte von 5 bis 38 Jahren, mit einer regelmäßigen Praxis in den Meditationsformen Vipassana, Shamatha und Zazen. Die aus dem Umland rekrutierte KG bestand aus 31 gesunden Probanden, die keine Meditationserfahrung aufwiesen (Nicht-Meditierende, CON). Die Gruppe der Meditierenden und die KG unterschieden sich nicht hinsichtlich Geschlecht, Alter, Händigkeit oder IQ (Intelligenzquotient, vgl. Tab. 4, Laneri et al.

2015). Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt: diagnostizierte neurologische oder psychiatrische Störungen (gegenwärtige oder vergangene), aktueller Alkohol- oder Drogen-Abusus, die Einnahme von Psychopharmaka (gegenwärtig oder vergangen) sowie hirnanatomische Besonderheiten (z.B. Läsionen, Schlaganfälle, etc.). Auf Grund des letztgenannten Ausschlusskriteriums (hirnanatomische Besonderheiten) musste ein Proband (CO08) auf Grund einer Hirnanomalie ausgeschlossen werden, sodass sich die ursprüngliche KG mit N = 32 auf die letztendliche Anzahl von N = 31 reduzierte.

Tabelle 4: Soziodemographische Merkmale der Stichprobe des Ziel-Datensatzes (modifiziert nach Laneri et al. 2015)

MW, Mittelwert; SD, standard deviation, Standardabweichung. ¹IQ-Schätzung anhand eines Wortschatztests von Lehl. ²Verfügbar für N = 62. ³R, Realschulabschluss; A, Abitur; S, abgeschlossenes Hochschulstudium

	Meditierende (MED, N = 33) MW (SD)	Kontrollen (CON, N = 31) MW (SD)	Statistik	p-Wert
Alter (Jahren)	51,42 (7,64)	50,09 (5,63)	t = 0,79	0,44
Altersspannbreite (Jahren)	36 – 64	36 – 63	-	-
Geschlecht (m/w)	22/11	19/12	$\chi^2 = 0,20$	0,65
Geschätzter IQ ^{1,2}	33,43 (1,86)	33,53 (2,02)	t = 0,12	0,84
Höchster erlangter Bildungsgrad (R/A/S) ³	1/6/26	9/4/18	-	-
Händigkeit (r/l)	30/3	30/1	$\chi^2 = 0,16$	0,69
Meditationserfahrung (Mittelwert Jahre)	17,27 (9,79)	-	-	-

Bezüglich des Bildungsgrades der Probanden der Marburger Studie lässt sich festhalten, dass im Ziel-Datensatz unter der MED-Gruppe 32 von 33 Abitur mit größtenteils absolviertem Studium (mindestens Bachelor-Abschluss, für Meditierende wohl eher typisch) vorweisen konnten. Lediglich 1 Proband von 33 hatte Realschulabschluss. In der CON-Gruppe hingegen hatten 9 von 32 Kontrollen Realschulabschluss und 23 Abitur mit zum Großteil absolviertem Studium.

Die Studie wurde im Einverständnis mit den Empfehlungen der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen durchgeführt. Das Versuchsprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg schriftlich in allseitigem Einverständnis genehmigt. Als finaler Ziel-Datensatz standen am Ende der Auswahl $N = 64$ Protokolle bzw. Hirnbilder zur Verfügung, was rund einem Drittel der Fälle im Trainings-Datensatzes ($N = 180$) entspricht. Der genaue Weg von der IXI-Datenbank hin zum definitiven Trainings-Datensatz wird im kommenden Kapitel nun genau nachvollzogen werden.

2.2 Trainings-Datensatz aus der IXI-Datenbank

2.2.1 Herkunft der IXI-Datenbank und Auswahl des Trainings-Datensatzes

Ebenso wie von den Autoren der Pattern Recognition for Neuroimaging Toolbox (PRoNTob) Version 2.0 (Schrouff et al. 2013) wurden für das Training der Altersschätzung T1-Hirnbilder aus der frei zugänglichen *Information eXtraction from Images* (IXI)-Datenbank aus dem Internet heruntergeladen (Webseite: <http://www.brain-development.org/>, Zugriff am 17.07.2015). Zusätzlich zu dem Archiv mit insgesamt 581 T1-Bildern wird dort eine Excel-Datei (IXI.xls) mit demographischen Daten (Informationen zu Alter, Beruf, Bildungsgrad, Ethnie, Familienstand, Geschlecht, Gewicht und Größe) der Probanden zum Download zur Verfügung gestellt. Die Hirndaten stammen aus drei Einrichtungen (vgl. Tab. 5). Zu den Bildern aus den beiden erstgenannten Einrichtungen werden auch Angaben zu den Scan-Parametern zur Verfügung gestellt.

Tabelle 5: Übersicht über die Herkunft der MRT-Bilder aus der IXI-Datenbank

Herkunftsklinik	Hammersmith Hospital (HH)	Guy's Hospital	Institute of Psychiatry (IOP)
MRT- Hersteller	Philips	Philips	GE Healthcare
Anzahl Tesla (T)	3-T-Scanner	1,5-T-Scanner	1,5-T-Scanner
Anzahl der Bilder	185	322	74

Die Übersichtsseite mit den Download-Links sowie die in Unterkategorien aufgeführten Scan-Parameter sind online auf der oben genannten Website unter der Rubrik „IXI Dataset“ frei zugänglich. Im Folgenden wird nun der Weg von der anfänglichen IXI-Datenbank (N = 581 Bilder, mit jeweils einem Bild einer Person) zum finalen Trainings-Datensatz (N = 180, vgl. Abb. 8 und im Anhang) beschrieben. Die ursprüngliche Excel-Tabelle mit den demographischen Daten enthielt Angaben zu den Probanden (619 Zeilen), jedoch nicht dazu, welche Hirndaten jeweils erhoben wurden. Daher wurde zunächst ein Abgleich vorgenommen, um jene Personen identifizieren zu können, für die T1-Bilder vorlagen. Hierzu wurden die Dateinamen der Hirnbilder herangezogen, in denen neben der IXI-Probanden-Nummer auch die Einrichtung enthalten ist, in der das jeweilige Bild aufgenommen wurde, also zum Beispiel: IXI002-Guys-0828-T1.nii.gz.

In eine Kopie der Excel-Tabelle (komplette Tabelle unter der oben genannten Website frei zugänglich) wurden die Dateinamen der T1-Bilder in einer neuen Spalte eingefügt. Bei dem manuellen Abgleich der Probanden-Nummern zeigte sich, dass

1. Ab und zu dieselbe Probanden-Nummer in zwei direkt aufeinander folgenden Zeilen auftauchte: 219, 237, 251, 328, 360, 392, 416, 447, 486, 493, 498, 499, 512, 513, 523, 531, 533, 534, 535, 536, 539, 549, 551, 552, 554, 560 (= 26 Vorkommnisse). Diese Dubletten beruhten offenbar entweder darauf, dass zwei unterschiedliche Personen am selben Tag gemessen worden waren und dieselbe Nummer erhalten hatten. In diesem Fall war eine eindeutige Zuordnung zum Bild nicht möglich und beide Zeilen wurden gelöscht (219, 328). Oder es handelte sich um dieselbe Person (gleiches Geburtsdatum), dann wurde nur die doppelte Zeile gelöscht (237, 251, 360, 392, 416, 447, 486, 493, 498, 499, 512, 513, 523, 531, 533, 534, 535, 536, 539, 549, 551, 552, 554, 560). Durch diesen Schritt reduzierte sich die Zahl der auswertbaren Bilder von 581 auf 579 und die Zahl der Zeilen mit Personenangaben von 619 auf 591
2. Zu manchen Probanden keine T1-Bilder vorlagen: 001, 047, 147, 149, 190, 215, 220, 281, 283, 301, 346, 349, 352, 366, 374, 513, 529, 540, 570, 580, 581, 604, 624, 628, 650, 655, 660 (= 27 Vorkommnisse). Die entsprechenden Zeilen wurden gelöscht, so dass sich die Anzahl der Zeilen auf 564 reduzierte.
3. Zu manchen T1-Bildern keine Angaben zum betreffenden Probanden vorlagen: 081, 088, 117, 228, 333, 337, 340, 345, 347, 457, 589, 637, 638, 643, 661 (= 15

Vorkommnisse). Auch diese Zeilen wurden gelöscht, so dass sich die Zahl der Bilder mit Angaben zur Person nunmehr ebenfalls auf 564 belief.

4. Schließlich bei drei Personen die Altersangabe fehlte, so dass diese ebenfalls nicht in die Analyse eingehen konnten und entfernt werden mussten: 341, 435, 623. Somit standen nunmehr insgesamt 561 vollständige Datensätze zur Verfügung (HH: 180; Guy's: 313; IOP: 68).

Als nächstes war zu entscheiden, ob die Hirnbilder aller drei Einrichtungen verwendet werden sollten. Die Altersschätzung sollte für Bilder vorgenommen werden, die im Siemens Trio 3-T Scanner in Marburg aufgenommen worden waren. Die IXI-Datensätze für das Training der Altersschätzung stammten von einem 3-T und zwei 1,5-T Scannern, so dass zunächst überprüft werden musste, ob die Bildqualität sich deutlich voneinander unterschied. Hierfür wurde von jeder Einrichtung das Bild mit der niedrigsten Probanden-Nummer herangezogen und ein koronares Schnittbild mit dem Hippocampus ausgewählt, der einerseits inhaltlich relevant ist und andererseits aufgrund seiner Struktur eine Beurteilung der Bildqualität erleichtert. Dabei handelte es sich um:

1. IXI002-Guys-0828-T1.nii.gz (MRT-Bild Nr. 2 aus der IXI-Datenbank, aufgenommen im Guy's Hospital, T1-gewichtet)
2. IXI012-HH-1211-T1.nii.gz (MRT-Bild Nr. 12 aus der IXI-Datenbank, aufgenommen im Hammersmith Hospital, T1-gewichtet)
3. IXI035-IOP-0873-T1.nii.gz (MRT-Bild Nr. 35 aus der IXI-Datenbank, aus dem Institute of Psychiatry, T1-gewichtet)

Vom Siemens Scanner aus Marburg wurde zum Vergleich das T1-Bild der ersten Kontrollperson (CO01) herangezogen. Nach entsprechender Analyse der vier exemplarischen Bilder, wurde entschieden für das Training der Altersschätzung ausschließlich die 3-T Bilder des HH heranzuziehen (N =180). Dies hatte folgende Gründe:

1. Bei den 3-T Bildern ist das Signal-zu-Rauschen Verhältnis deutlich besser und die Berechnung des Signal-to-noise ratio (SNR, bei Anpassung der 1,5-T Bilder) ist nicht so einfach sowie bei einigen 1,5-T Bildern wurde teilweise der Hintergrund „genullt“ (technisches Argument)
2. Bei Beschränkung auf die 3-T Bilder waren immer noch genug Probanden für das Training vorhanden und dadurch dauerte die Segmentierung nicht so lange, während das N trotzdem dreistellig blieb (Argument der Praktikabilität)

3. In der Marburger Studie ebenfalls ein 3-T Scanner genutzt wurde (Argument der Übereinstimmung von Trainings- und Ziel-Datensatz)

Nach Abgleich der Probanden-Tabelle mit den T1-Bildern betrug der Datensatz N = 561, davon N = 180 Aufnahmen vom HH mit 3-T.

2.2.2 Stichprobe des Trainings-Datensatzes

Das folgende Kapitel liefert einen Überblick über die soziodemographischen Daten der Trainingsstichprobe (N = 180, vgl. Tab. 6). Die Stichprobe des Trainings-Datensatzes wies eine ausgewogene Geschlechtsverteilung von 87 Männern zu 93 Frauen auf. Im Vergleich hierzu lag die Geschlechtsverteilung in der Stichprobe des Ziel-Datensatzes bei einem Verhältnis von 22 zu 11 (Meditierende) und 19 zu 12 (Kontrollen), was eine Berücksichtigung des Geschlechts als potenziellem Konfundierungsfaktor nahelegte.

Tabelle 6: Soziodemografische Merkmale der Trainings-Stichprobe (N = 180) aus der IXI-Datenbank

Ausbildungsgrad: ¹Keine Qualifikationen/²Realschulabschluss/³Abitur/⁴Weitere Ausbildungen/⁵(Fach-)Hochschulabschluss

	Trainings-Stichprobe (N = 180)
Mittleres Alter (in Jahren)	47
Altersspannbreite (in Jahren)	20 – 82
Geschlecht (m/w)	87/93
Bildungsgrad (^{1/2/3/4/5})	14/30/8/34/94

Die Altersspannbreite der Trainingsstichprobe lag zw. 20 – 82 Jahren mit einem mittleren Alter der Probanden von 47 Jahren. Zum Vergleich hierzu wiesen die Probanden des Ziel-Datensatzes eine Altersspannbreite von 36 – 64 Jahren (Meditierende) und 36 – 63 Jahren (Kontrollen) sowie ein durchschnittliches Alter von 51 Jahren (Meditierende) und 50 Jahren (Kontrollen) auf. Damit war gewährleistet, dass der Altersbereich der Zielstichprobe adäquat in der Trainingsstichprobe abgebildet war. Die größere Spannweite der Altersverteilung in der Trainingsstichprobe gewährleistete eine genauere Altersschätzung, da Gehirne mit großer Abweichung vom Altersdurchschnitt besonders viele Informationen dazu liefern, welche Strukturen sich mit dem Alter verändern und

damit für die Altersschätzung relevant sind. Wenn wir hingegen junge und alte Probanden ausgeschlossen hätten, wäre diese Korrelation zwangsläufig niedriger ausgefallen, weil diese an den beiden gegenüberliegenden Polen der Verteilungs- bzw. Punktwolke in den Korrelations-Diagrammen für KRR und RVR angesiedelt sind.

Bezogen auf die (Aus-)Bildung der Trainingsstichprobe lagen keine Daten zum IQ vor (im Gegensatz zu der Zielstichprobe). Aufgrund der unterschiedlichen Verteilung der Abschlüsse wurde jedoch auch der Bildungsgrad als potenzielle Einflussgröße getestet. Daraus folgt, dass zur finalen Analyse der komplette Satz der 3-T Bilder des HH (N = 180) als Trainingsstichprobe herangezogen wurde und somit als Trainings-Datensatz mit PRoNTTo 2.0 gerechnet wurde.

2.3 Auswertungsmethoden

Die sich an die bisher beschriebene Vorauswahl der Trainings- und Zielstichprobe (vgl. Abb. 8) anschließenden Auswertungsmethoden beinhalten die Vorverarbeitung beider Datensätze mit der VBM8-Toolbox (vgl. Kap. 2.3.1), die darauffolgenden zwei Analyserläufe der Altersschätzung mit der PRoNTTo (vgl. Kap. 2.3.2) sowie die statistischen Auswertungsmethoden (vgl. Kap. 2.3.3).

2.3.1 Vorverarbeitung der Datensätze mit der VBM8-Toolbox

Die Vorverarbeitung (Preprocessing) und die Qualitätsprüfung beider Datensätze (sowohl des Trainings- als auch des Ziel-Datensatzes) erfolgte mit Hilfe der VBM8-Toolbox (Kurth et al. 2010), die als Unterfunktion der SPM8-Toolbox installiert wurde, welche wiederum unter dem Computerprogramm MATLAB läuft.

Als Ausgangsmaterial wurden die mittels MRT gewonnenen digitalen Bildsätze der Gehirne genutzt, die für die weitere Beurteilung mathematisch aufbereitet wurden. Diese T1-gewichteten MRT-Bilder zeichnen sich durch eine kurze Repetitions- (TR) und Echozeit (TE) aus, d.h. Flüssigkeiten (z.B. Liquor, Wasser) stellen sich in diesen Aufnahmen dunkler (signalärmer) als feste Gewebe dar, was zu einer verbesserten Untersuchung der gewünschten Hirnstrukturen (z.B. grauer oder weißer Substanz) mit einhergehender erhöhter Ortsauflösung führt. Die erschwerte Gewebedifferenzierung durch

den gleichzeitig resultierenden Kontrastverlust wird in Kauf genommen, da in einem späteren Vorverarbeitungsschritt die Gewebe digital klassifiziert werden.

Das zum Einsatz kommende Analyseverfahren ist die Voxel-Based Morphometry (VBM) der VBM8-Toolbox, die Unterschiede in lokaler Gewebezusammensetzung ermittelt, nachdem bereits grobe Formunterschiede der Gehirne mittels sog. Deformationsfelder (Abbildung der jeweiligen Abweichung der einzelnen Gehirne auf eine Standardvorlage) herausgerechnet wurden. Die Vorverarbeitung des Bildmaterials, die beiden Datensätzen vorangeschaltet war, besteht aus drei Schritten:

1. Räumliche Normalisierung
2. Segmentierung
3. Smoothing (Glättung, Weichzeichnung)

Diese Schritte dienen der digitalen Aufbereitung der Daten dahingehend, dass diese am Ende voxelweise miteinander verglichen und somit kleinste strukturelle Unterschiede statistisch valide herausgearbeitet werden können (Mechelli et al., 2005). Dabei repräsentiert ein Volumetric Pixel bzw. Picture Element (Voxel) einen Bildpunkt im dreidimensionalen Gitter.

Im ersten Schritt, der räumlichen Normalisierung, werden die anatomisch individuellen Bilder an ein standardisiertes Referenzbild (das Template) in einem Koordinatensystem angepasst, damit ähnliche Hirnregionen entsprechend der Koordinaten miteinander verglichen werden können. Liegen für die Untersuchung stark von dem normalerweise verwendeten Standardtemplate abweichende Gehirne vor (z.B. bei Gruppen mit Demenz), sollte eine auf die Studie zugeschnittene Vorlage neu erstellt werden. Diese normalisierten Daten stehen dann für einen voxel-basierten statistischen Vergleich interessierender lokaler Konzentrationen grauer Substanz zwischen Subjekten oder Gruppen zur Verfügung (Ashburner und Friston 2000).

Als zweiter Schritt folgt die Segmentierung, d.h. die Gewebeklassifizierung jedes einzelnen Voxels entsprechend der Signalintensität der T1-gewichteten Bilder mittels spezieller Segmentierungsalgorithmen in entweder graue Substanz, weiße Substanz oder Liquor (Ashburner und Friston 2000). Hierzu werden Bildregistrierung, Gewebeklassifizierung und Fehlerkorrektur in einem Schritt, im sog. Unified Model der Segmentie-

rung (seit SPM5), vereint (Ashburner und Friston 2005). Das Ergebnis ist eine Statistical Parametric Map (SPM), die jedem Bildpunkt einen Wahrscheinlichkeitswert zwischen 0 und 1 für die Zugehörigkeit zu der jeweiligen Substanzklasse zuordnet und so eine Gruppendifferenzierung auf struktureller Ebene erlaubt (Mechelli et al., 2005).

Der dritte Schritt beschreibt abschließend das Smoothing (Glättung, Weichzeichnung) der Datensätze. Dies erfolgte mittels Multiplikation des Datensatzes mit einem Gauss'schen Kernel (eine Art Filter zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses). Je größer dieser Kernel gewählt wird, desto verschwommener und somit weniger exakt ist die Ortsdifferenzierung (Ashburner und Friston 2000). Das sorgt dafür, dass jedes geglättete Voxel die Konzentration des jeweiligen lokalen Gewebeverbandes repräsentiert, was zur Folge hat, dass sich zum einen die Daten mehr der Normalverteilung annähern (erhöhte Aussagekraft parametrischer statistischer Tests) und gleichzeitig auch die vorangegangene, ungenaue räumliche Normalisierung mit kompensiert wird (Ashburner und Friston 2000).

Auf das standardmäßige Preprocessing folgt im Allgemein die Definition, mit welchem Modell die statistische Analyse erfolgen soll (in dieser Arbeit mittels PRoNT0, s. nächstes Kapitel), und abschließend noch eine Qualitätsprüfung beider Datensätze.

Zur Qualitätskontrolle wurde das entsprechende Modul der VBM8-Toolbox eingesetzt. Es ermöglicht die Überprüfung der Homogenität der Stichprobe anhand der Kovarianzen der Hirnbilder miteinander und gibt außerdem eine Übersicht aller Bilder aus, um etwaige Ausreißer zu identifizieren (siehe Abbildungen mit Erläuterungen im Anhang). Weder im Trainingsdatensatz noch in dem Ziel-Datensatz mussten Hirnbilder von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Die sich an die Qualitätsprüfung anschließende statistische Analyse besteht im Vergleich der HS-Differenz der beiden Gruppen mittels der PRoNT0.

2.3.2 Altersschätzung mit der Pattern Recognition for Neuroimaging Toolbox

Analog zu der der Methodik von (Gaser et al. 2013) sollten die strukturellen MRT-Daten, die von Laneri in Marburg erhoben wurden, mittels der frei zugänglichen PRoNT0 2.0 (Schrouff et al. 2013) mit MATLAB 2014a und SPM8 untersucht werden. Die Ausgangsbasis für die Datenanalyse waren zum einen die Daten der frei im Internet verfügbaren IXI-Datenbank und zum anderen die Daten der Marburger Meditationsstu-

die. Die nachfolgende Auswertung orientiert sich an dem 2015 von Schrouff et al. herausgegebenen PRoNTo Manual (Schrouff et al. 2015).

PRoNTo arbeitet auf Grundlage der mittels der VBM8-Toolbox vorverarbeiteten Datensätze. Dabei wurden Wahrscheinlichkeitswerte in eine SPM der verschiedenen Gehirne ausgegeben und für die zwei Analyseläufe in der PRoNTo zu Verfügung gestellt. Die Grundlage der Berechnung bildet das sog. Machine Learning: dabei erfolgt eine Optimierung der Schätzung aufgrund von Hirnstruktureigenschaften. Im Anschluss erfolgt die Altersschätzung mit den zwei ausgewählten Regressionsalgorithmen, der Relevance Vector Regression (RVR) und der Kernel Ridge Regression (KRR). Im Folgenden soll nun das schrittweise Vorgehen (analog zu den beiden Analyseläufen) mit PRoNTo erläutert werden (vgl. Abb. 8).

Im 1. Lauf der Analyse erfolgte die Schätzung des Trainings-Datensatzes (A, vgl. Abb. 8) mit Angabe des chronologischen Alters der Hirnbilder. Dabei erhielt man eine Übersicht über die mit unterschiedlich starkem Gewicht in die Altersschätzung eingegangenen Hirnregionen. Im 2. Lauf der Analyse (A + B, vgl. Abb. 8) wurde der Ziel-Datensatz (B) aus der Marburger Meditationsstudie mit Hilfe der gefundenen Gewichtungen für die Altersschätzung aus dem Trainings-Datensatz (A) ohne Altersangabe zu den Hirnbildern von Ziel-Datensatz B geschätzt. Dabei wurden sowohl der Trainings-Datensatz (A) als auch der Ziel-Datensatz (B) in die PRoNTo eingespeist (A + B, N = 244) und die Gewichtungen aus dem Trainings-Datensatz (A, N = 180) für die Altersschätzung des Ziel-Datensatzes (B, N = 64) angewandt.

Der erste Schritt der statistischen Analyse der Hirndaten beruhte darauf, der auswertenden Software, in diesem Falle der PRoNTo Version 2.0, alle verfügbaren Daten bezüglich des Studienaufbaus und der zugehörigen Daten zur Verfügung zu stellen. Das heißt im Anschluss an das Preprocessing mit der VBM8-Toolbox wurden die vorverarbeiteten Bilddateien als SPM in die PRoNTo eingefügt und die Versuchsbedingungen sowie weitere Parameter festgehalten und im Verlauf überprüft (Schrouff et al. 2015). Um diese Informationen in die Toolbox eingeben zu können, werden zwei Arten von sog. Interfaces von PRoNTo unterstützt: das PRoNTo-spezifische Graphical User Interface (GUI) und das Matlabbatch System (Schrouff et al. 2015), welches in dieser Arbeit als mathematische Analysesoftware ausgewählt wurde. Dabei wird mit der Anlage von Gruppen begonnen, die jeweils auf zwei verschiedene Arten die nötigen Informationen

erhalten können: Entweder können mehrere Volumina pro Person (funktionelle fMRI-Daten) oder wie in der vorliegenden Arbeit geschehen ein Bild pro Person (strukturelle Daten) in einer Gruppe angelegt werden (Schrouff et al. 2015). Dabei wurden alle Subjekte (jeweils ein Bild pro Subjekt) auf einmal eingefügt, in einer Gruppe angelegt und die Modalität MRT ausgewählt, da es sich bei den vorliegenden Daten um strukturelle MRT-Bilder handelte.

Die beschriebenen Schritte bildeten gleichzeitig die Voraussetzung für die im Anschluss folgende Regressionsanalyse der Daten (Schrouff et al. 2015). Konkret wird bei der Regressionsanalyse der Versuch unternommen, aus den verschiedenen Bildinformationen (Voxeln) der MRT-Bilder (Prädiktoren, das geschätzte Hirnalter) das Zielalter (Zielvariablen, das chronologische Alter) möglichst genau zu schätzen. PRoNTTo bietet einen Menüpunkt an, unter welchem man zwischen den folgenden (in diesem Fall einem von vier multivariaten) Machine Learning-Algorithmen wählen kann: „Gaussian Process Regression“, „Kernel Ridge Regression“, „Relevance Vector Regression“ und „L1-Multiple Kernel Learning“ (Schrouff et al. 2015). Da die aktuelle Literatur keine Empfehlungen ausspricht, welcher Regressionsalgorithmus sich für unser Studiendesign positiv auswirken würde, wurde sich für zwei multivariate Regressionsmethoden entschieden: die KRR und die RVR. Es wurde absichtlich mit beiden Algorithmen gerechnet, um etwaige Unterschiede und insbesondere Gemeinsamkeiten beider Regressionsmethoden beobachten und voneinander abgrenzen zu können. Die mittels KRR und RVR errechneten Ergebnisse der Regression auf das Alter der Trainingsstichprobe (1. Lauf der Analyse, vgl. Abb. 8) wurden anschließend als Punktwolke in einem XY-Diagramm zur Darstellung gebracht (vgl. Kap. 3.1.1, Abb. 9 und Abb. 10).

Im Anschluss an den 1. Lauf der Analyse mit dem Trainings-Datensatz wurden die Gewichte der Altersschätzung nicht nur auf Voxel bezogen ausgegeben, sondern auch für Regionen (Regions of Interest, ROI), die in einem Atlas des Gehirns definiert sind. Da in der PRoNTTo lineare Modelle genutzt werden, besteht die Möglichkeit die für den jeweiligen Algorithmus (hier: KRR und RVR) gefundenen Gewichtungen auf deren Voxelbasis zurückzuführen, da der Vektor der Gewichtungen die gleichen Maße aufweist, wie der ursprüngliche Voxel und somit eine Konvertierung in eine 3D-Abbildung erfolgen kann (Schrouff et al. 2015). Diese Abbildungen beinhalten daher für jeden Voxel die jeweilige Gewichtung des zuvor ausgewählten Algorithmus. Dadurch wird zusätzlich veranschaulicht, wie stark dieser einzelne Voxel zu der Regressionsanalyse und

somit der Altersschätzung beigetragen hat (Schrouff et al. 2015). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit eine Abbildung zu erzeugen, die den Beitrag jeder einzelnen ROI beinhaltet. Dieser Beitrag der jeweiligen interessierenden Hirnregionen entspricht dann der Summe der Werte der Gewichtungen der Altersschätzung des jeweiligen Algorithmus innerhalb dieser Region, die sich wiederum aus einer bestimmten Anzahl an Voxeln zusammensetzt. Diese Werte beschreiben den prozentualen Anteil des Beitrags jeder ROI zu der Regressionsanalyse und somit zur Altersschätzung (Schrouff et al. 2015).

Da die Altersschätzung auf der Vorlage des gesamten Gehirns beruht (multivariate Datenanalyse), sollten keine Schlussfolgerungen aus der Betrachtung isolierter Voxel einer ROI gezogen werden (Schrouff et al. 2015). Analog fließen die in den ROI enthaltenen Voxel (Cluster) mit unterschiedlichen Gewichtungen (positive wie negative Werte) in die Schätzung ein, wobei für das Cluster immer die erklärte Varianz in Prozent angegeben ist, die immer positiv ist. D.h. die Analyse auf Ebene der Voxel erlaubt eine Interpretation der Gewichtungen (Schrouff et al. 2015).

Die Werte der Gewichtungen der Altersschätzung des jeweiligen Algorithmus (sowohl auf Voxelbasis als auch für die entsprechende ROI) basieren letztlich auf den Daten, die für die Klassifizierung zur Verfügung stehen. Diese Daten wurden dabei in gleich große Teile aufgefächert (sog. Folds, Schrouff et al. 2015). Die erhaltenen Hirnregionen wurden anschließend nach absteigendem Beitrag ihrer jeweiligen Gewichtungen der Altersschätzung aufgelistet und in eine zum jeweiligen Algorithmus passende tabellarische Rangordnung gebracht. Dadurch erhielt man eine sortierte Tabelle mit Hirnregionen, die in die Schätzung des Alters mit großem Gewicht für den jeweils ausgewählten Algorithmus (KRR bzw. RVR) eingegangen sind.

Die gefundenen Gewichtungen der Hirnregionen wurden anschließend im 2. Lauf der Analyse der Altersschätzung (vgl. Abb. 8) auf den Ziel-Datensatz der Marburger Studie angewandt, ohne zusätzliche Angaben über das chronologische Alter der Personen. So war letztlich eine objektive Vorhersage (mittels HS-Differenz) möglich. Hierbei wurden sowohl der Trainings- (N = 180) als auch der im Rahmen der Sekundärdatenanalyse erhaltene Ziel-Datensatz aus Marburg (N = 64) in den Algorithmus eingespeist (A + B, N = 244) und gleichzeitig der PRoNTto 2.0 mitgeteilt, dass die Daten der N = 180 aus der IXI-Datenbank als Trainings- und die N = 64 Daten aus der Marburger Meditationsstudie als Ziel-Datensatz genutzt werden sollen. Der zuvor beschriebene Ablauf der Al-

tersschätzung bildete auch im 2. Lauf der Analyse die gemeinsame Grundlage der Datenauswertung. Durch das bereits erwähnte Leave-One-Subject-Out Kreuzvalidierungsverfahren (LOSO) wurde darüber hinaus sichergestellt, dass die Modellqualität nicht überschätzt wird (sog. Overfitting, Überanpassung an die Trainings-Daten) und somit die Generalisierbarkeit des Modells geprüft (Schrouff et al. 2015). Bei der Altersschätzung wurden keinerlei Vorgaben gemacht, welche Hirnregionen wie stark eingehen. Das Ergebnis waren erneut mittels KRR und RVR errechnete Regressionen auf das Alter, dieses Mal jedoch auf den Ziel-Datensatz. Diese wurden ebenfalls in einem XY-Diagramm als Streudiagramm zur Darstellung gebracht und mittels Excel manuell modifiziert (vgl. Kap. 3.1.2, Abb. 11 und Abb. 12). Inwieweit diese beiden ausgewählten Algorithmen zu übereinstimmenden (bzw. unterschiedlichen) Ergebnissen kommen, wird im Ergebnisteil näher beleuchtet.

2.3.3 Statistische Auswertungsmethoden

Die Altersschätzung mit PRoNTo erfolgte zunächst anhand des Trainings-Datensatzes mit dessen Hilfe eine Gewichtung der einzelnen Voxel für die optimale Vorhersage des chronologischen Alters bei jedem einzelnen Probanden (einmal mit Hilfe der **Relevance Vector Regression** und einmal mit der **Kernel Ridge Regression**). Die Verfahren basieren auf **iterativen multiplen Regressionen**. Da bisher noch nicht geklärt ist, welches Verfahren bessere Gewichtungen für die Vorhersage des Hirnalters liefert, wurden beide Verfahren verwendet und beide resultierenden Gewichtungen auf den eigenen Marburger Ziel-Datensatz übertragen.

Zur Überprüfung des Zusammenhanges zwischen dem geschätzten Hirnalter und dem tatsächlichen Alter der Probanden sowohl in dem Trainings-Datensatz als auch im eigentlichen Marburger Ziel-Datensatz wurden **lineare Regressionen** berechnet. Die Verteilung der Fälle wurde in einem Scatterplot für die jeweiligen Algorithmen dargestellt (vgl. Kap. 3.1.1, Abb. 9 und Abb. 10 für die Trainingsstichprobe sowie Kap. 3.1.2, Abb. 11 und Abb. 12 für die Zielstichprobe).

Die Schätzgenauigkeit wurde als Differenz zwischen geschätztem Hirnalter und chronologischem Alter der Probanden definiert (HS-Differenz).

Um zu prüfen, ob Unterschiede in der Hirn-Altersschätzung zwischen der Meditations- und Kontrollgruppe bestehen (Fragestellung Nr. 1), wurden **t-Tests** für unabhängige

Stichproben von den Schätzwertdifferenzen zwischen Hirnalter und tatsächlichem Alter der Probanden mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 22.0 von IBM berechnet.

Der Einfluss der Meditationserfahrung auf die HS-Differenz (Fragestellung Nr. 2) wurde durch **Produkt Moment-Korrelation** (Pearson Korrelation) zwischen der Dauer der Meditationspraxis und der Differenz zwischen geschätztem und tatsächlichem Hirnalter in der Meditationsgruppe überprüft.

Der Beitrag der einzelnen Hirnregionen zur Vorhersage der Schätzung des Hirnalters wurde rein **deskriptiv** anhand der Tabellen (Fragestellung Nr. 3) durchgeführt, die einzelne Regionen nach der Höhe ihrer Gewichtung auflisten.

Um den möglichen konfundierenden Einfluss des Lebensalters der Probanden auf die Schätzung des Hirnalters zu prüfen, wurde die Verteilung der Unterschätzungen zur Zahl der Überschätzungen (d.h. die Anzahl von positiven und negativen Abweichungen der Schätzwerte von der Regressionsgeraden: Schätzalter = Lebensalter) innerhalb der bis 50-Jährigen und der über 50-Jährigen mit dem **Chi²-Test** geprüft. Es wurde dabei geprüft, ob dieser Alterseinfluss bei Meditierenden und Nicht-Meditierenden unterschiedlich ausfällt, indem die entsprechenden Fallverteilungen zwischen der jüngeren und älteren Teilgruppe (< 50 Jahre/> 50 Jahre) in der Meditations- und Kontrollgruppe getrennt mit dem Chi²-Test auf Signifikanz getestet wurden.

Zur Prüfung des potenziellen konfundierenden Alterseinflusses auf den Zusammenhang zwischen Meditationserfahrung und dem geschätztem Hirnalter wurden **Partialkorrelationen** unter Kontrolle des Lebensalters der Probanden berechnet.

Für den Zusammenhang zwischen Bildungsgrad und Hirnalterschätzungen wurden **nichtparametrische Speareman Rang-Korrelationen** in der Trainingsstichprobe berechnet. In der Zielstichprobe war dies aufgrund mangelnder Varianz des Bildungsgrades nicht möglich.

Der potenzielle Einfluss des Geschlechts auf die Schätzgenauigkeit bei Meditierenden und Kontrollen wurde an Hand von Mittelwertdifferenzen zwischen der Schätzwertdifferenz Lebensalter minus Hirnalter mit Hilfe von **t-Tests** für unabhängige Stichproben geprüft.

3 ERGEBNISSE

Im Folgenden werden nun bezogen auf die Fragestellungen der Arbeit die Ergebnisse vorgestellt. Zuerst die Ergebnisse eines möglichen Zusammenhangs zwischen chronologischem und geschätztem Hirnalter (vgl. Kap. 3.1). Anschließend wird auf die Fragestellung eingegangen, ob die Meditationserfahrung (definiert als Dauer der Praxis) einen Einfluss auf das geschätzte Hirnalter nimmt (vgl. Kap. 3.2). Dann erfolgt eine Betrachtung der ermittelten Kriterien (Hirnregionen), die mit großem Gewicht als Grundlage für das Machine Learning in die Altersschätzung eingeflossen sind, da diese selbst potenziell von Alterungsprozessen betroffen sein und sich dadurch in der Altersschätzung stärker gewichtet wiederfinden können (vgl. Kap. 3.3). Zum Abschluss werden die Ergebnissen zum Einfluss konfundierender Variablen vorgestellt (vgl. Kap. 3.4).

3.1 Zusammenhang von chronologischem und geschätztem Hirnalter

Analog zu der ersten Fragestellung sollte die Hypothese untersucht werden, inwieweit das geschätzte Hirnalter von erfahrenen Meditierenden niedriger ist als das von Kontrollpersonen. Dabei muss der Zusammenhang zwischen chronologischem und geschätztem Hirnalter differenziert für die beiden Stichproben betrachtet werden.

3.1.1 Zusammenhang in der Trainingsstichprobe

Zunächst wurde die Abhängigkeit der Schätzgenauigkeit vom biologischen Alter in der Trainingsstichprobe untersucht, um einen Anhaltspunkt dafür zu haben, ob eine solche Abhängigkeit auch im Zieldatensatz zu erwarten ist. Dazu wurde in der Trainingsstichprobe mit der PRoNTo eine Regressionsanalyse einmal mittels RVR und einmal mittels KRR gerechnet. Es wurde sich bewusst für beide Algorithmen entschieden, da die Literatur keine Aussage darüber trifft, welcher besser ist für das hier vorliegende Studiendesign. Bei $N = 180$ lag die Korrelation beim KRR-Algorithmus bei 0.89 (vgl. Abb. 9) bzw. beim RVR-Algorithmus bei 0.88 (vgl. Abb. 10). Die vermeintliche Überlegenheit des KRR- gegenüber dem RVR-Algorithmus wird sich im weiteren Verlauf der Arbeit noch relativieren, da der RVR-Algorithmus in der definitiven Altersschätzung dem KRR-Algorithmus in allen Fragestellungen überlegen war.

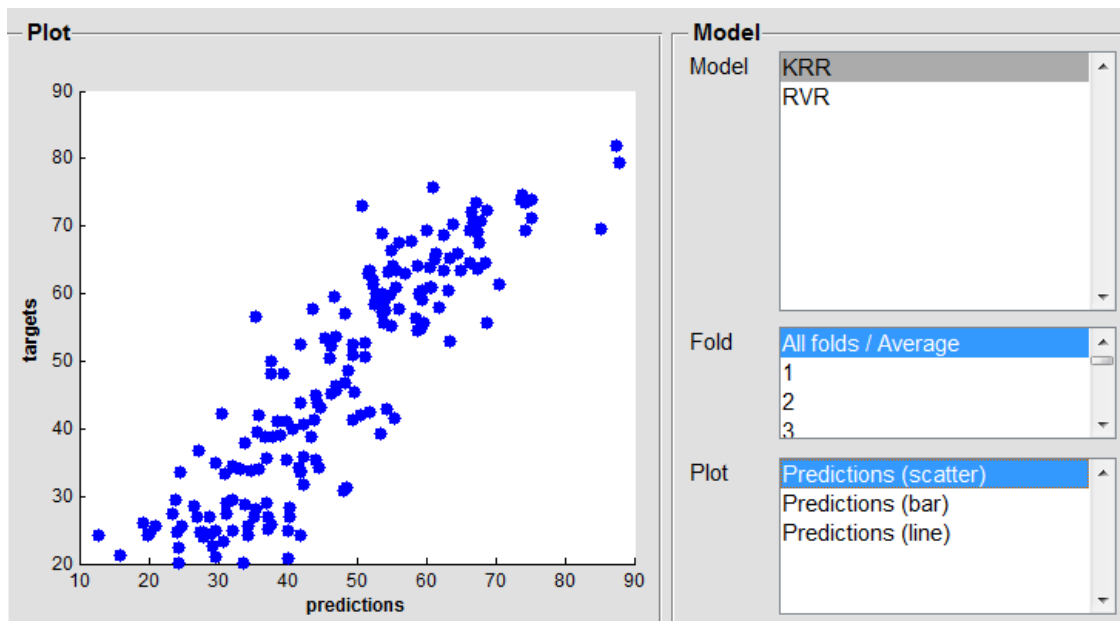


Abbildung 9: Scattergramm für den Zusammenhang zwischen geschätztem und tatsächlichem Alter in der Trainingsstichprobe mittels Kernel Ridge Regression der PRoNTo (N = 180)

Es ist anzumerken an dieser Stelle, dass die Achsenzuordnung in der PRoNTo entgegen der Praxis der gängigen Literatur erfolgte: der Prädiktor auf der x-Achse und das Zielalter auf der y-Achse. D.h. alles was unter der Regressionsgeraden liegt, wurde unterschätzt und alles was über der Geraden liegt überschätzt.

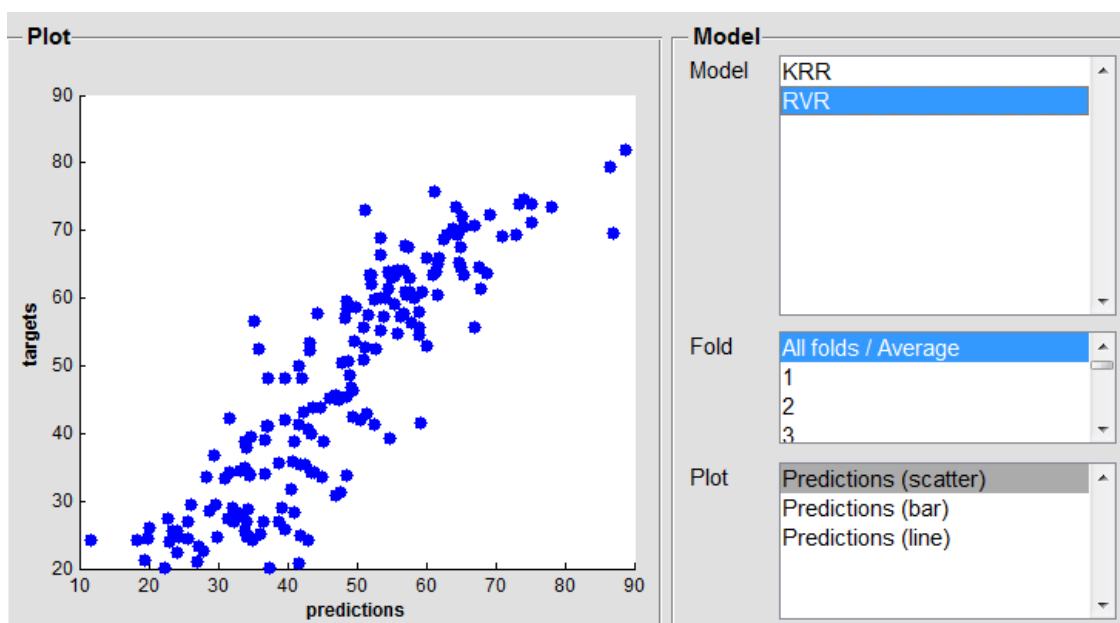


Abbildung 10: Scattergramm für den Zusammenhang zwischen geschätztem und tatsächlichem Alter in der Trainingsstichprobe mittels Relevance Vector Regression der PRoNTo (N = 180)

Es fällt auf, dass für beide Algorithmen eine gute Vorhersage getroffen werden konnte, im Vergleich zu der Schätzung des Ziel-Datensatzes in dem noch folgenden nächsten Kapitel, die eher nahelegt, dass Unterschätzungen im Alter mehr werden.

3.1.2 Zusammenhang in der Zielstichprobe

Die auf Basis der neuronalen Gewichtungen erhaltenen Ergebnisse der Altersschätzung wurden mittels Scattergramm von PRoNTto 2.0 dargestellt. Anhand dessen konnten mit dem Programm Excel die Werte des geschätzten Hirnalters (Prädiktor, unabhängige Variable, y-Achse) gegen die Werte des chronologischen Hirnalters (Kriterium/Zielalter, abhängige Variable, x-Achse) aufgetragen werden (vgl. Abb. 11 für KRR und Abb. 12 für RVR). Dabei wurde die Achsenzuordnung invers zu PRoNTto (Prädiktor auf der x-Achse, Zielalter auf der y-Achse) festgelegt, um eine bessere Vergleichbarkeit mit den Darstellungen von Gasers BrainAGE-Punktwerten und der weiteren aktuellen Literatur zu gewährleisten.

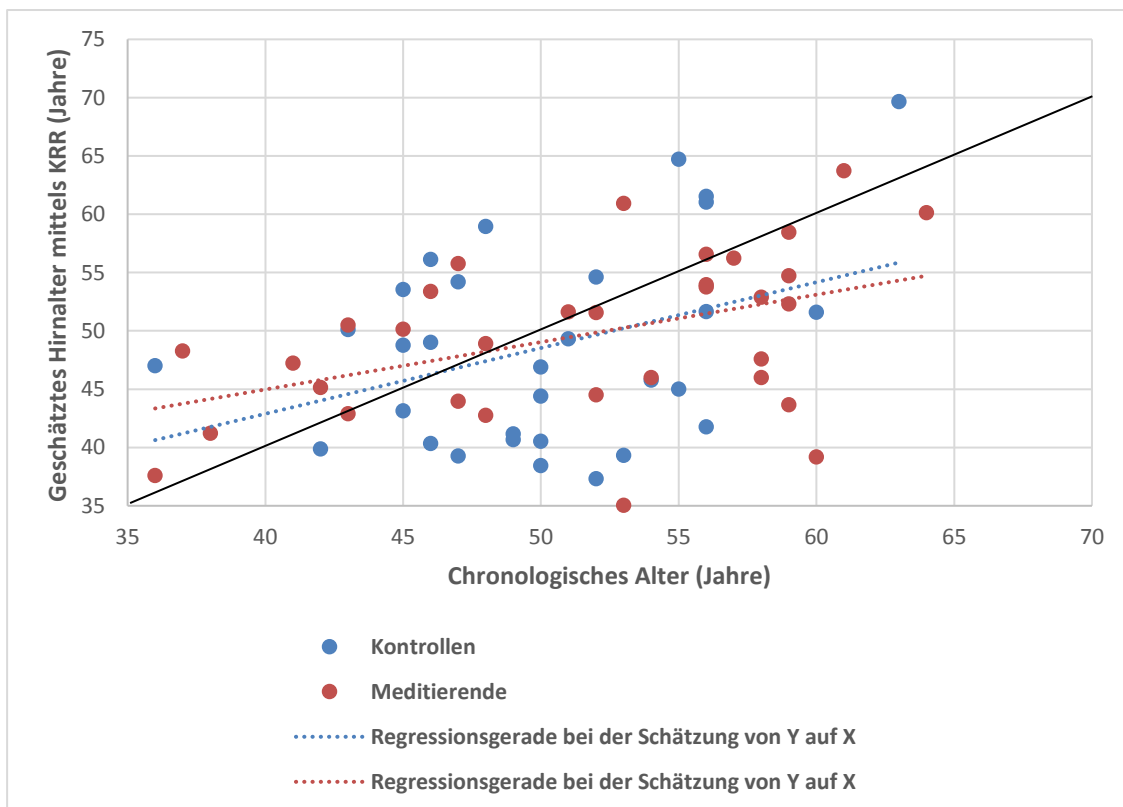


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen chronologischem und mittels Kernel Ridge Regression geschätztem Hirnalter bei Meditierenden und Kontrollen der Zielstichprobe

In diesen beiden Punktwolken wird der Zusammenhang zwischen dem Zielalter und mittels des jeweiligen Algorithmus geschätzten Hirnalters bei Meditierenden und Kontrollen veranschaulicht. Ein perfekter Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen würde sich durch eine Diagonale ausdrücken, d.h. die Schätzung würde mit dem chronologischen Alter genau übereinstimmen. In beiden Abb. (vgl. Abb. 11 und Abb. 12) sieht man, bezogen auf die Diagonale, tendenziell mehr Fälle unterhalb als oberhalb der Regressionsgeraden mit der Steigung von 1 (Kontrollen: blau bzw. Meditierende: rot) liegen. D.h. es wurden, entgegen unserer anfänglichen Hypothese, im Ziel-Datensatz sowohl die Meditierenden als auch die Kontrollen eher jünger als älter geschätzt und bei beiden Gruppen verläuft die Alterung langsamer (niedrigere Steigung der Regressionsgeraden).

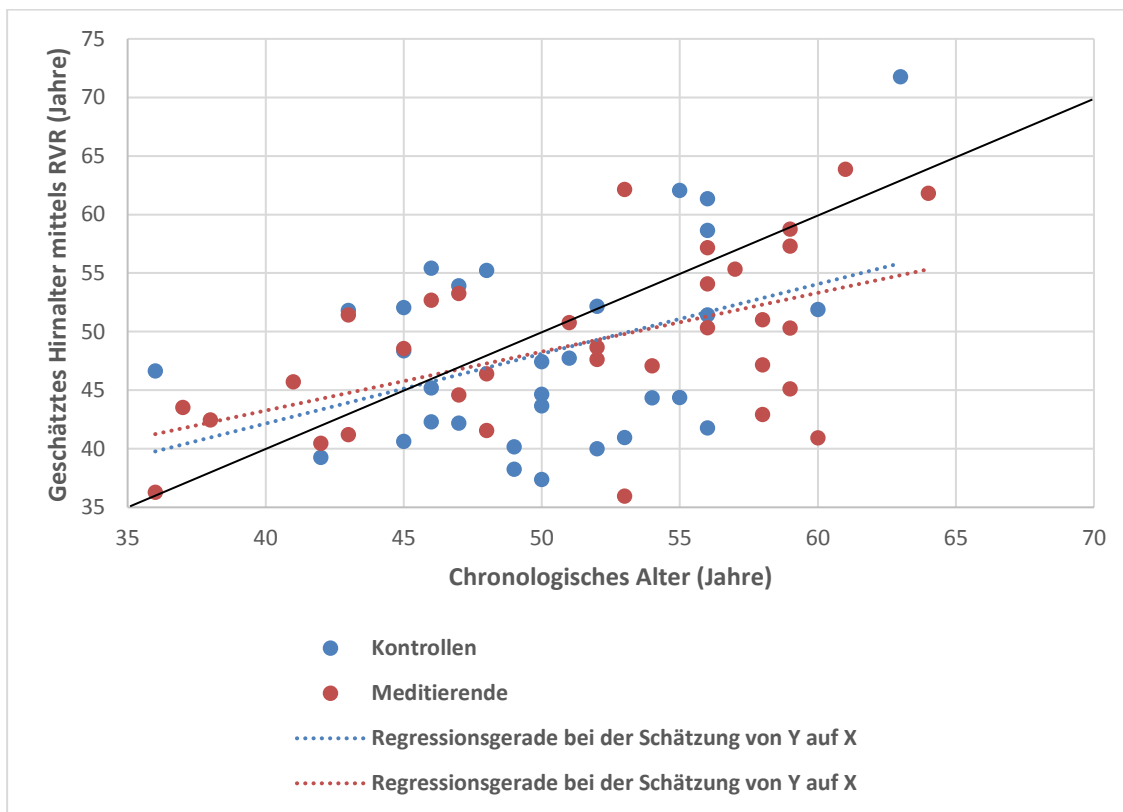


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen chronologischem und mittels Relevance Vector Regression geschätztem Hirnalter bei Meditierenden und Kontrollen der Zielstichprobe

Um dieses Ergebnis inferenzstatistisch auf Signifikanz zu prüfen wurden zum Vergleich der Meditierenden und Kontrollgruppe t-Tests für unabhängige Stichproben der HS-Differenzen aus geschätztem und chronologischem Hirnalter sowohl für die Daten aus dem KRR-Algorithmus als auch für die des RVR-Algorithmus gerechnet (vgl. Tab. 7).

Die Ergebnisse der beiden t-Tests und der entsprechenden Signifikanzwerte p sind bei angenommener Varianzgleichheit nicht signifikant. Die Hypothese, dass das geschätzte Hirnalter von erfahrenen Meditierenden niedriger ist als das der Kontrollpersonen, konnte somit nicht bestätigt werden.

Tabelle 7: t-Tests für unabhängige Stichproben der Hirnalter-Schätzwert-Differenzen von Meditierenden und Kontrollen nach KRR- und RVR-Algorithmus
 Abkürzungen: KRR, Kernel Ridge Regression; RVR, Relevance Vector Regression; MW, Mittelwert; SD, Standard Deviation, Standardabweichung; MW- Δ , Mittelwertdifferenz; df, Freiheitsgrade

HS-Differenz	Gruppe	MW	SD	df	MW- Δ	t-Wert	p-Wert
KRR	Meditierende (N = 33)	-1,7879	7,67287	62	-,26530	-0,133	0,894
	Kontrollen (N = 31)	-1,5226	8,23006				
RVR	Meditierende (N = 33)	-2,4061	7,18627	62	-,47703	-0,257	0,798
	Kontrollen (N = 31)	-1,9290	7,68454				

Zum Vergleich der HS-Differenzen (des chronologischen und geschätzten Hirnalters in Jahren) von Meditierenden und Kontrollen in Hinblick auf die beiden ausgewählten Algorithmen (KRR und RVR) wurde als erstes (gerundet) der arithmetische Mittelwert der jeweiligen HS-Differenz von den Meditierenden und Kontrollen gebildet (**KRR**: $\bar{x}_{\text{MED}} = -1,8$, **RVR**: $\bar{x}_{\text{MED}} = -2,4$; **KRR**: $\bar{x}_{\text{CON}} = -1,5$, **RVR**: $\bar{x}_{\text{CON}} = -1,9$). Im nächsten Schritt wurden nun für die beiden Algorithmen die Differenzen der jeweiligen Mittelwerte der HS-Differenzen von Meditierenden und Kontrollen gebildet. D.h. im Durchschnitt wurde die Gruppe der Meditierenden mittels KRR-Algorithmus 0,3 und mittels RVR-Algorithmus 0,5 Jahre jünger geschätzt als die Kontrollen. Somit konnte für die HS-Differenzen gezeigt werden, dass mit dem RVR-Algorithmus die Gehirne etwas jünger geschätzt werden als mittels KRR (im Durchschnitt 0,2 Jahre).

3.2 Einfluss der Meditationserfahrung auf das geschätzte Hirnalter

Zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen der Meditationserfahrung und dem geschätztem Hirnalter wurde die Dauer der Meditationspraxis (in Jahren) mit der HS-Differenz (analog zu Gasers BrainAGE-Punktwert) einmal für den KRR- und einmal für den RVR-Algorithmus innerhalb der Meditationsgruppe korreliert.

- Die Pearson-Korrelation der Variablen Meditationserfahrung und HS-Differenz **KRR** betrug **-0,368** (p-Wert = 0,017, d.h. auf dem 5%-Niveau signifikant).
- Die Pearson-Korrelation der Variablen Meditationserfahrung und HS-Differenz **RVR** betrug **-0,399** (p-Wert = 0,011, d.h. fast auf dem 1%-Niveau signifikant).

Das Ergebnis war demnach eine signifikante negative Korrelation zwischen den Variablen Meditationserfahrung und HS-Differenz sowohl für KRR als auch für RVR, d.h. je länger jemand meditiert, desto jünger wird sein Gehirn von den beiden ausgewählten Regressionsalgorithmen von PRoNTto 2.0 geschätzt.

3.3 Neuronale Gewichtungen zur Beurteilung des Beitrags einzelner Hirnregionen zur Altersschätzung

Wie bereits beschrieben, basierte die Altersschätzung mit der PRoNTto auf zwei Algorithmen: der Kernel Ridge Regression und der Relevance Vector Regression. Im Anschluss an den 1. Lauf der Analyse wurden die Gewichte der Altersschätzung für den jeweiligen Regressionsalgorithmus sowohl bezogen auf Voxel als auch bezogen auf die jeweiligen interessierenden Hirnregionen (ROI) abgebildet (vgl. die bildlichen Veranschaulichungen im Anhang, Kap. 9.3). Die in diesen Abbildungen dargestellten Gewichtungen der Altersschätzung erzeugten ein dreidimensionales Bild, anhand dessen man nachvollziehen kann, welche Voxel bzw. ROI viele Informationen enthalten, was wiederum nahelegt, dass es sich um Strukturen handelt, die sich offenbar am stärksten mit dem Alter verändern. Die gesammelten Informationen dieser gefundenen Gewichtungen finden sich in den folgenden Tabellen für den jeweils verwendeten Regressionsalgorithmus (vgl. Tab. 8 für den KRR- und Tab. 9 für RVR-Algorithmus) bzw. im direkten Vergleich dieser beiden Algorithmen (vgl. Tab. 10, auf die farbliche Unterlegung wird in der Diskussion bei der Netzwerkintegration noch eingegangen werden) wieder.

Tabelle 8: Hirnregionen, die als Prädiktoren in die Altersschätzung der Trainingsstichprobe (N = 180) mittels Kernel Ridge Regression mit großem Gewicht eingehen (> 1% Varianz-Aufklärung).

„ROI Label“ (Hirnregion nach definiertem Atlas), „ROI Weight (%)“ (Gewichtung nach der das Ranking erfolgt in %), „ROI Size (vox)“ (Größe der ROI in Voxel). Fett markiert sind die Hirnregionen, die bei beiden Algorithmen (KRR und RVR) in den oberen Rängen der Tabellen konsistent gelistet sind.

<u>„ROI Label“</u>	<u>„ROI weight (%)“</u>	<u>„ROI size (vox)“</u>
Pallidum_L	1.512	637
Caudate_R	1.447	2313
Parietal_Inf_R	1.440	2671
Caudate_L	1.366	2230
Parietal_Sup_R	1.290	3557
Occipital_Inf_L	1.233	2264
Cerebelum_7b_L	1.227	933
Cerebelum_Crus1_L	1.221	5288
Insula_L	1.220	4497
Pallidum_R	1.220	628
Cerebelum_7b_R	1.197	697
Thalamus_R	1.186	2353
Temporal_Inf_R	1.186	7024
Temporal_Inf_L	1.170	7160
Frontal_Inf_Orb_L	1.148	4068
Calcarine_L	1.136	5182
Thalamus_L	1.127	2461
Occipital_Mid_R	1.117	4649
SupraMarginal_R	1.100	3768
Frontal_Inf_Oper_L	1.098	2381
Cerebelum_Crus1_R	1.093	4759
Frontal_Sup_Orb_R	1.064	1287
Occipital_Sup_R	1.064	3166
Temporal_Mid_R	1.048	8774
Parietal_Inf_L	1.042	5613
Vermis_7	1.030	443
Precuneus_R	1.008	7251
Occipital_Mid_L	1.007	7555

Dabei sind die gewonnenen Gewichtungen für die einzelnen Voxel bzw. ROIs absteigend nach ihrer prozentualen Gewichtung tabellarisch dargestellt. Die Rangreihe der Regionen, in denen die Voxel lokalisiert sind, lässt rein deskriptiv eine Abschätzung der Bedeutsamkeit dieser Regionen für die Hirnaltersschätzung zu.

Tabelle 9: Hirnregionen, die als Prädiktoren in die Altersschätzung der Trainingsstichprobe (N = 180) mittels Relevance Vector Regression-Algorithmus mit großem Gewicht eingehen (> 1% Varianz-Aufklärung).

<u>„ROI Label“</u>	<u>„ROI weight (%)“</u>	<u>„ROI size (vox)“</u>
Parietal_Inf_R	1.529	2671
Pallidum_R	1.420	628
Caudate_R	1.346	2313
Caudate_L	1.315	2230
Frontal_Inf_Oper_L	1.272	2381
Pallidum_L	1.271	637
Insula_L	1.261	4497
Heschl_R	1.231	513
Paracentral_Lobule_R	1.224	1612
Temporal_Inf_R	1.222	7024
Temporal_Inf_L	1.177	7160
Cerebelum_Crus1_L	1.171	5288
Occipital_Sup_R	1.162	3166
Cerebelum_Crus1_R	1.143	4759
Cerebelum_7b_L	1.138	933
Cerebelum_7b_R	1.125	697
Frontal_Inf_Orb_L	1.122	4068
Thalamus_L	1.112	2461
Cuneus_R	1.109	3363
Thalamus_R	1.107	2353
Insula_R	1.102	4160
Occipital_Inf_L	1.101	2264
Frontal_Inf_Tri_R	1.096	3654
Vermis_4_5	1.071	1482
Parietal_Sup_R	1.070	3557
SupraMarginal_R	1.052	3768
Frontal_Mid_Orb_L	1.050	1967
Lingual_L	1.041	5167
Parietal_Inf_L	1.040	5613
Precuneus_R	1.030	7251
Occipital_Sup_L	1.018	2888
Putamen_R	1.017	2513
Occipital_Mid_L	1.016	7555
SupraMarginal_L	1.015	2900
Occipital_Mid_R	1.012	4649
Vermis_1_2	1.002	118

Es ist anzumerken, dass nur die Werte der Altersschätzung berücksichtigt wurden, die mehr als 1% Varianz erklären. Regionen, wie z.B. der Inselcortex, die mit starkem Gewicht in die Altersschätzung sowohl mittels KRR als auch mittels RVR eingehen, sind in der Tabelle weit oben gelistet und zeigen sich über beide Algorithmen hinweg konsistent.

Vergleicht man Tab. 8 und 9 miteinander, so fällt auf, dass zwar KRR und RVR nicht exakt die gleichen Werte liefern, in beiden Tabellen jedoch viele Hirnregionen in leicht veränderter Reihenfolge unabhängig von dem zuvor ausgewählten Algorithmus gelistet sind. Es besteht gerade in diesen Hirnregionen (vgl. Tab. 8 und Tab. 9 fett markierte Werte) eine gewisse Konsistenz über beide Algorithmen hinweg. Dabei handelt es sich vornehmlich um den bilateralen Inselcortex und das diesen umfassende frontale untere linke Operculum, den bilateralen Thalamus, den unteren bilateralen und mittleren rechten Temporallappen, den unteren, mittleren und oberen bilateralen orbitofrontalen Cortex (entspricht dem PFC) sowie den rechten Präcuneus.

Tabelle 10: Netzwerkintegration ausgewählter Hirnregionen, die mit großem Gewicht in die Altersschätzung mittels KRR- und RVR-Algorithmus eingehen.

Abkürzungen: KRR, Kernel Ridge Regression; RVR, Relevance Vector Regression; „ROI Label“, interessierende Hirnregion; „ROI Weight (%)\", Gewichtung für die Altersschätzung in %; „ROI Size (vox)\", Größe der ROI in Voxel. Die Farben blau (Salienz-Netzwerk, SN), grün (Central Executive Network, CEN), gelb (Default Mode Network, DMN) illustrieren die Zugehörigkeit der ROI zu den Hirnnetzwerken.

ROI Label	KRR-Algorithmus		RVR-Algorithmus	
	ROI weight (%)	ROI size (vox)	ROI weight (%)	ROI size (vox)
Insula_L	1.220	4497	1.261	4497
Insula_R	-	-	1.102	4160
Frontal_Inf_Orb_L	1.148	4068	1.122	4068
Frontal_Mid_Orb_L	-	-	1.050	1967
Frontal_Sup_Orb_R	1.064	1287	-	-
Precuneus_R	1.008	7251	1.030	7251

Aus diesen genannten Hirnregionen wiederum wurden einige zum Vergleich der beiden Regressionsalgorithmen (KRR und RVR) einander gegenübergestellt und farblich unterlegt (vgl. Tab. 10). Auffallend ist hier vor allem die ähnliche Gewichtung der ROIs bei beiden Algorithmen. Diese Regionen werden im Einzelnen noch bezüglich ihrer Rolle bei Hirnalterungsprozessen sowie Beeinflussbarkeit durch Meditation aufgegriffen werden.

3.4 Einfluss konfundierender Variablen

Die Prüfung konfundierender Variablen wurde vorgenommen, um zu schauen, ob die Schätzgenauigkeit in verschiedenen Altersbereichen unterschiedlich ausfällt (vgl. Kap. 3.4.1), ob der Effekt der Meditationserfahrung durch das Alter der Probanden verzerrt wird (vgl. Kap. 3.4.2) und ob der Bildungsgrad und das Geschlecht einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten (vgl. Kap. 3.4.3).

3.4.1 Einfluss des chronologischen Alters auf die Schätzung des Hirnalters

Es ist aus den Scattergrammen der Zielstichprobe (vgl. Abb. 11 und Abb. 12), ersichtlich, dass bei beiden Gruppen Personen in den älteren Jahrgängen (ab ca. 50 Jahren) eher unterschätzt werden, als in jüngeren Jahren (unter ca. 50 Jahren). Es wurde daher getrennt für die Gruppe der über und bis/unter 50-Jährigen noch einmal die Zahl der Über- und Unterschätzungen verglichen. Dabei ergaben sich folgende X^2 -Werte für die Gesamt-, Meditations- und Kontroll-Gruppe, ausgewertet nach jeder der beiden Analyseverfahren (vgl. Tab. 11).

In der Gesamtgruppe fand sich auf der Basis des KRR-Algorithmus (vgl. Abb. 9) bei den Personen bis zu einschließlich 50 Jahren ein Verhältnis von Über- zu Unterschätzungen von 17 zu 14, für die Gruppe der über 50-Jährigen eines von 9 zu 24. Auf der Basis des RVR-Algorithmus (vgl. Abb. 10) eines von 15 zu 16 bei der jüngeren und eines von 8 zu 25 bei der älteren Gruppe. Für beide Analyseverfahren ergibt der X^2 -Test, dass signifikant seltener Überschätzungen als Unterschätzungen in der Gruppe der über 50-Jährigen erzielt werden ($X^2 = 5,036$; $p = 0,025$ für KRR und $X^2 = 4,047$; $p = 0,044$ für RVR), während das Verhältnis von Über- zu Unterschätzungen bei der jüngeren Gruppe fast ausgeglichen ist.

Die beiden signifikanten Ergebnisse bestätigen den Eindruck der Abbildungen, dass in beiden Scattergrammen mehr Unterschätzungen des Hirnalters bei älteren als bei jüngeren Personen vorkommen als Überschätzungen (Verhältnis 38 zu 26 bei dem KRR-Algorithmus, resp. 41 zu 23 bei dem RVR-Algorithmus).

Tabelle 11: Prüfung des Alterseinflusses auf die Über- und Unterschätzung des Hirnalters in der Zielstichprobe, getrennt für die Gesamt-, Meditations- und Kontrollgruppe mit Hilfe des X^2 -Tests

Abkürzungen: KRR-Algorithmus, Kernel Ridge Regressionsalgorithmus; RVR-Algorithmus, Relevance Vector Regressionsalgorithmus

Regressionsalgorithmus	KRR-Algorithmus			RVR-Algorithmus		
Alter	≤ 50 Jahre	> 50 Jahre	Zusammen	≤ 50 Jahre	> 50 Jahre	Zusammen
Gruppe	Gesamtgruppe					
Überschätzt	17	9	26	15	8	23
Unterschätzt	14	24	38	16	25	41
Zusammen	31	33	64	31	33	64
X^2	5,036			4,047		
p	0,025			0,044		
Gruppe	Meditationsgruppe					
Überschätzt	9	4	13	8	3	11
Unterschätzt	4	16	20	5	17	22
Zusammen	13	20	33	13	20	33
X^2	7,990			7,679		
p	0,005			0,006		
Gruppe	Kontrollgruppe					
Überschätzt	8	5	13	7	5	12
Unterschätzt	10	8	18	11	8	19
Zusammen	18	13	31	18	13	31
X^2	0,111			0,001		
p	0,739 (nicht signifikant)			1,00 (nicht signifikant)		

Eine getrennte Analyse für die Gruppe der über und unter 50-Jährigen innerhalb der Meditierenden und Kontrollen ist ebenfalls dargestellt (vgl. Tab. 11). Hier konnte bei Zugrundelegung der Scattergramme nach beiden Analyse-Verfahren lediglich für die Meditationsgruppe ein signifikanter X^2 -Wert erzielt werden (Meditationsgruppe: $X^2 = 7,990$; $p = 0,005$ für KRR resp. $X^2 = 7,679$; $p = 0,006$ für RVR bzw. Kontrollgruppe: $X^2 = 0,111$; $p = 0,739$ für KRR resp. $X^2 = 0,001$; $p = 1,000$). Vergleicht man jedoch Meditierende und Kontrollen innerhalb der Gruppen der Jüngeren und Älteren, d.h. in den jeweiligen Altersgruppen, so ist der Einfluss der Meditation auf die Hirnaltersschätzung nicht mehr nachweisbar (unter 50 Jahren: $X^2 = 1,872$; $p = 0,171$ für KRR bzw. über 50 Jahren: $X^2 = 1,364$; $p = 0,245$ für KRR). Dies könnte darauf hinweisen, dass sich die erwartete Unterschätzung des Hirnalters bei Meditierenden erst bei älteren Menschen zeigt, d.h., dass die Meditationserfahrung erst im späteren Alter einen sichtbar positiven Effekt auf die Hirnstruktur zu haben scheint und somit das chronologische Alter eher in Kombination mit Meditation relevant für die Hirnaltersschätzung zu sein scheint.

3.4.2 Einfluss des chronologischen Alters auf die Meditationserfahrung

Eine längere Meditationspraxis hängt erwartungsgemäß mit einem höheren Lebensalter zusammen. Die Korrelation zwischen Meditationspraxis und geschätztem Hirnalter in unserer Meditierenden-Zielgruppe war $r = -0,368$ ($p = 0,017$) für den KRR-Algorithmus und $r = -0,399$ ($p = 0,011$) für den RVV-Algorithmus.

Daher wurde zum Ausschluss des Alterseinflusses auf den Zusammenhang zwischen Meditationserfahrung und Hirnaltersschätzung eine Partialkorrelation unter Auspartialisierung des Lebensalters berechnet. Diese betrug $r = -0,158$ ($p = 0,195$) für die KRR basierten Daten und $r = -0,224$ ($p = 0,109$) für die RVR basierten Werte. Beide Koeffizienten sind nicht mehr auf dem 5%-Niveau signifikant, aber die Vorzeichen weisen noch in die gleiche Richtung wie bei der Originalkorrelation. Dies deutet darauf hin, dass der zunächst hypothesenkonforme positive Effekt der Meditation zwar durch den Alterseinfluss verzerrt ist, dass aber insgesamt die Tendenz bestätigt wird, dass mit steigender Dauer der Meditationspraxis, das Hirnalter jünger geschätzt wird als das biologische Alter erwarten lässt.

Die Partialkorrelation unter Kontrolle des Alters zwischen der Meditationserfahrung und der Schätzwertdifferenz Lebensalter minus Schätzalter hatte für die gesamte Medi-

tationsgruppe gezeigt, dass die Dauer der Praxis unter Berücksichtigung des Alterseinflusses keinen signifikanten Einfluss mehr hatte. Da aber der eigentliche Effekt der Meditation nur in der Gruppe der über 50-jährigen evident wurde (s.o.), ist noch einmal die Korrelation zwischen Meditationsdauer und der HS-Differenz getrennt in der Gruppe der über und unter 50-jährigen Meditierenden berechnet worden.

Diese Produkt-Moment-Korrelationen waren jedoch ebenfalls beide nicht signifikant: Bis 50-Jährige (N = 13): $r = 0,055$; $p \gg 0,05$ sowie über 50-Jährige (N = 20): $r = -0,172$; $p > 0,05$.

Damit scheint die Höhe der Schätzwertdifferenz nicht mit der Zahl der Jahre der Meditation zusammenzuhängen. Beim Vergleich der bisherigen Meditationsjahre bei Personen mit überschätzten und unterschätzten Gehirnen ergab in der Gruppe der über 50-Jährigen, dass die 4 Personen mit überschätztem Hirnalter im Durchschnitt 12,2 Jahre meditiert hatten, die Personen mit unterschätzten Gehirnen hingegen durchschnittlich 22,6 Jahre, was sich in einem auf dem 10%-Niveau ebenfalls nicht signifikanten punkt-biserialen Korrelationskoeffizienten ausdrückte ($r_{pb} = 0.394$).

Dennoch muss gesagt werden, dass offenbar das Lebensalter für die Unterschätzung des Hirnalters meditierender Personen eine größere Rolle zu spielen scheint als die Meditationserfahrung.

3.4.3 Weitere potenzielle Einflussvariablen (Bildungsgrad und Geschlecht)

Um zu untersuchen, ob der Bildungsgrad einen Einfluss auf die Schätzung des Hirnalters hat, wurde dieser Zusammenhang zunächst in der Trainingsstichprobe (N = 180) untersucht. In diesem Datensatz, war der höchste Ausbildungsabschluss mit 5 Stufen angegeben. Dieser korreliert mit der HS-Differenz zu $r = 0,08$, also nicht signifikant (nicht-parametrische Spearman Rang-Korrelation). D.h. eine systematische Abweichung der Vorhersage des Hirnalters bei Personen mit geringerer Ausbildung, z.B. eher in Form von Überschätzungen ist nicht gegeben, wie aufgrund einer schnelleren Hirnalterung bei weniger intelligenten Menschen erwartet werden könnte. In der Zielstichprobe war die Varianz der Bildungsgrade sehr gering (praktisch keine Hauptschüler), daher erübrigte sich die Prüfung des Bildungseinflusses in der Zielstichprobe.

Da in unserer Zielstichprobe das Geschlechtsverhältnis sowohl in der Meditationsgruppe als auch in der Kontrollgruppe nicht ausgewogen war (Anzahl Männer zu Frauen in der Meditationsgruppe 22 zu 11 und in der Kontrollgruppe 20 zu 11), schien es geraten, auch zu untersuchen, ob es einen systematischen Einfluss des Geschlechts auf die Schätzung des Hirnalters gab. Ein t-Test für unabhängige Stichproben für die Werte Lebensalter minus Schätzalter bei Männern und Frauen erbrachte, dass das Geschlecht der Probanden weder in der Meditations- noch in der Kontrollgruppe einen signifikanten Einfluss auf die Schätzgenauigkeit hatte (vgl. Tab. 12).

Auch beim nicht parametrischen Vergleich der Über- zu Unterschätzungen ergaben sich für Männer (Meditationsgruppe: 14 zu 8; Kontrollgruppe: 11 zu 9) und Frauen (Meditationsgruppe: 6 zu 5; Kontrollgruppe: 6 zu 5) keine unterschiedlichen Zahlenverhältnisse.

Tabelle 12: t-Tests für unabhängige Stichproben für die Differenz zwischen chronologischem und geschätztem Hirnalter für Frauen und Männer der Meditations- und Kontrollgruppe

Abkürzungen: MW, Mittelwert; SD, Standard Deviation, Standardabweichung

Gruppe		MW +/- SD	t-Wert	p-Wert
Meditationsgruppe	Männer	-2,108 +/- 4,655	-0,274	0,788
	Frauen	-2,800 +/- 9,989		
Kontrollgruppe	Männer	-1,145 +/- 7,428	-0,885	0,933
	Frauen	-1,391 +/- 8,231		

Auch hier zeigt sich, dass in beiden Gruppen jeweils bei Männern und Frauen mehr Unter- als Überschätzungen zu beobachten waren und dass sich Männer und Frauen in ihren Zahlenverhältnissen der Über- zu Unterschätzungen nicht unterschieden.

4 DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob das geschätzte Hirnalter von erfahrenen Meditierenden niedriger ist als das der Kontrollpersonen, um so den postulierten positiven Einfluss von Meditation auf Hirnalterungsprozesse im Sinne alternativer Präventionsmöglichkeiten der Demenz zu evaluieren. Diese Hypothese (Fragestellung Nr. 1) konnte für die gesamte Gruppe der Meditierenden nicht bestätigt werden und auch bei separater Betrachtung der über 50-Jährigen letztlich keine signifikante Unterschätzung verzeichnet werden. Es zeigte sich zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Meditationserfahrung und dem geschätzten Hirnalter (Fragestellung Nr. 2), welcher unter Auspartialisierung des Alterseinflusses verschwand und auch bei erneuter separater Betrachtung der über 50-Jährigen (nur tendenziell) nicht signifikant wurde. Zudem gingen einige Hirnregionen, die typischerweise von Hirnalterungsprozessen betroffen sowie durch Meditation positiv beeinflussbar sind, mit mehr Gewicht in die Altersschätzung ein (Fragestellung Nr. 3).

Im Folgenden werden die Ergebnisse bezüglich des aktuellen Forschungsstandes zusammengefasst diskutiert.

4.1 Einfluss des chronologischen Alters auf die Schätzung des Hirnalters

Der getrennte Test der Über- zu Unterschätzungen bei jüngeren versus älteren Personen konnte lediglich in der Gesamtgruppe (vgl. Tab. 11) eine Signifikanz für die Unterschätzung der älteren Gehirne ergeben. D.h. innerhalb der Altersgruppen ist der Einfluss der Meditation auf die Hirnaltersschätzung nicht nachweisbar und das chronologische Alter nicht generell, sondern nur in Kombination mit Meditation, relevant für die Hirnaltersschätzung. Hinzu kommt, dass bei den Daten nach beiden Analyseverfahren die Zahl des einen Tabellenfeldes mit $N = 1$ und in der KRR-Analyse zusätzlich mit $N = 4$ die Regeln bei X^2 -Tests verletzt hat (die Fallzahl pro Tabellenfeld sollte mindestens $N = 5$ sein). Zudem waren in der KG nur 13 über 50-Jährige, während es bei den Meditierenden 20 waren (eingeschränkte Beurteilbarkeit). Dies könnte darauf hinweisen, dass die erwartete Unterschätzung des Hirnalters bei Meditierenden sich erst bei älteren Menschen zeigt, d.h., dass die Meditationserfahrung erst im späteren Alter einen sichtbar positiven Effekt auf die Hirnstruktur zu haben scheint.

Im Allgemeinen decken sich diese Befunde mit den Hinweisen aktueller Studien, dass Meditation Hirnalterungsprozesse verlangsamen und so als ein Baustein der Demenz-Prävention zählen könnte. So ist kurz vor Fertigstellung der Dissertation (die hier vorliegende Arbeit befand sich mit fertigem Studiendesign bereits in der Auswertungsphase und ist demnach keine Replikation) eine Studie erschienen, die ähnliche Fragestellungen untersucht hat (Luders et al. 2016). In dieser Studie konnte, entgegen unserer Ergebnisse, ein Gruppeneffekt nachgewiesen werden (Meditierende wurden im Schnitt mittels BrainAGE-Punktwert 7,5 Jahre jünger als die KG geschätzt). Dieser Effekt trat in der hier vorliegenden Studie nicht auf, da sowohl die Meditations- als auch die Kontrollgruppe beide ein generell niedrigeres Hirnalter in der Altersschätzung aufwiesen als es chronologisch der Fall war. Ein Grund dafür, könnte am potentiellen Einfluss des Bildungsgrads liegen, der in dieser Arbeit ausgeschlossen (vgl. Kap. 4.3.1) und bei Luders lediglich als potentielle konfundierende Variable diskutiert wurde.

Das Ergebnis, dass die Meditierenden für jedes weitere Lebensjahr über 50 Jahre fast 2 Monate jünger geschätzt wurden (Luders et al. 2016), passt zum Stand der gegenwärtigen Literatur auch wenn sich in der hier vorliegenden Studie bei differenzierter Betrachtung der über 50-Jährigen kein signifikanter Gruppenunterschied zeigte.

4.2 Einfluss des chronologischen Alters auf die Meditation und die Meditationserfahrung

Nach Auspartialisierung des Alters aus dem Meditationserfahrungseinfluss verschwand der anfangs signifikante Zusammenhang und auch nach getrennter Betrachtung der über 50-Jährigen ergab sich nur ein erkennbarer tendenzieller (kein signifikanter) Einfluss der Meditationspraxis auf die HS-Differenz. Dieses Resultat deckt sich mit den nicht signifikanten Ergebnissen anderer Studien, die z.B. explorativ auf Korrelationen zw. dem BrainAGE-Punktwert und der Anzahl an praktizierten Meditationsjahren getestet haben (Luders et al. 2016).

Eine Erklärung kann darin begründet liegen, dass das Lebensalter generell bei der Unterschätzung des Hirnalters mehr zum Tragen kommt, als die Meditationserfahrung und sich diese, wenn überhaupt, erst im späteren Alter positiv auf die Hirnstruktur auszuwirken scheint. Mit jüngerem Alter, wenn die Probanden im Vergleich weniger meditiert haben und tendenziell noch mehr der nicht-meditierenden KG ähneln, weist diese

Gruppe auch weniger Atrophien auf, die z.B. durch Meditation kompensiert werden müssten. Mit höherem Alter, wenn der Effekt von Meditation schließlich stärker zum Tragen kommen könnte, weisen die Meditierenden auch zunehmend altersatrophische Erscheinungen auf und dass in den Regionen, in denen der Nutzen von Meditation messbar ansetzen würde.

Dabei können sich die potenziellen Auswirkungen von Meditation auf die Hirnalterung direkt durch verlangsamte Hirnalterungsprozesse (Aktivierung beeinträchtigter Hirnregionen bzw. Netzwerke) und indirekt durch Vorbeugung bzw. Verbesserung der vergesellschafteten Negativ-Symptomatik (Angst-/Schlafstörung, Depression, Stress) der Demenz auswirken. Hierzu werden, wie bereits erwähnt, verschiedene mögliche Mechanismen diskutiert, wie Meditation kognitive Funktionen (direkt und indirekt) beeinflussen und somit die Hirnalterung verlangsamen kann (vgl. Abb. 6: Mechanismen 1-4, Innes und Selfe 2014 und Abb. 7: I-V, Marciniak et al. 2014):

1. Senkung der Aktivität des sympathoadrenalen Systems und der HPA-Achse (1. Mechanismus) => positive Beeinflussung von Risikofaktoren der AD wie Hypercholesterinämie und Bluthochdruck (I), Reduzierung von Stress (IV) sowie Emotionen wie Angst und Depression (V) => metabolische und neuroendokrinologische Modulation einschließlich der inflammatorischen Antwort
2. Erhöhung der parasympathischen Aktivität (2. Mechanismus) => Reduzierung des Depressionsrisikos und des Verlustes geistiger Fähigkeiten
3. Aktivierung von Aufmerksamkeitsnetzwerken (3. Mechanismus) => erhöhte Hirndurchblutung (II) und Neuroprotektion (III) im PFC (u.a.)
4. Erhöhung der Telomeraseaktivität (4. Mechanismus) => Reduzierung stressinduzierten zellulären Alterns

Hierzu fordern Walach und Loef, wie eingangs erwähnt, als weiteren Baustein der Primärprävention der Demenz Meditation einzubeziehen (Sie sprechen in diesem Zusammenhang von einer „Culture of Consciousness“, Kultur des Bewusstseins). Dabei sollen speziell Strukturen im Frontalhirn und Hippocampus trainiert, die Aktivität im DMN reduziert und eine Art „Meta-cognitive awareness“ (die Fähigkeit potenziell stressige Ereignisse antizipieren zu können) etabliert werden (Walach und Loef 2012). Für Menschen mit MCI wurde bereits gezeigt, dass in der MBSR-Gruppe sowohl die DMN-Konnektivität verbessert (erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen PCC und dem

bilateralen medialen PFC sowie linken Hippocampus) als auch gleichzeitig die Atrophie im Hippocampus reduziert werden konnte (bilateral weniger Volumenatrophie als in der KG, Wells et al. 2013). Während bei älteren Menschen, insbesondere bei Demenz, die graue Substanz abnimmt, bleibt sie bei (älteren) Meditierenden gleich (Neuroprotektion, Lazar et al. 2005) bzw. weist sogar ein höheres Volumen (Neuroplastizität, Pagnoni und Cekic 2007) und eine verlangsamte altersbedingte Abnahme grauer Substanz von Langzeit-Meditierenden (Luders et al. 2014, Kurth et al. 2015) auf. Auch die weiße Substanz nimmt unter Meditierenden deutlich geringer in ihrer strukturellen Integrität ab als in der KG (Luders et al. 2011).

In Zusammenschau mit den Erkenntnissen, dass die Meditationserfahrung mit der HS-Differenz unter Auspartialisierung des Alterseinflusses in dieser Gruppe wenigstens tendenziell (nicht signifikant) korreliert, erscheint es nachvollziehbar, diesen neu gewonnenen Einblick in eine kostengünstige und, unter richtiger Anleitung, nebenwirkungsarme Maßnahme in der Demenz-Prävention zu berücksichtigen. Man muss jedoch bei der Annahme, dass das Gehirn mit zunehmender selbstregulativer Praxis jünger geschätzt würde, bedenken, dass die Meditationserfahrung erst im späteren Alter einen sichtbar positiven Effekt auf die Hirnstruktur zu haben scheint und das Lebensalter für die Unterschätzung des Hirnalters meditierender Personen eine größere Rolle spielen könnte als die Meditationserfahrung selbst.

4.3 Weitere Einflussvariablen

4.3.1 Auswirkungen des Bildungsgrads auf die Hirnalterung

In der Trainingsstichprobe konnte kein signifikanter Zusammenhang zw. des Bildungsgrades und der HS-Differenz detektiert werden und die Zielstichprobe wies gleichzeitig eine sehr geringe Varianz der Bildungsgrade auf. Es lässt sich festhalten, dass somit eine systematische Abweichung der Schätzung des Hirnalters auf Grund der Bildung als vernachlässigbar anzusehen ist. Trotzdem wurde der Einfluss des Bildungsgrades in dieser Arbeit differenziert betrachtet, nicht zuletzt da in anderen Studien die Bildung häufig als konfundierende Variable diskutiert wird, z.B. auf Grund von schlechtem Matching (unter Meditierenden mehr als doppelt so viele Masterabschlüsse als in den Kontrollen, Luders et al. 2016). Aber vermutlich wirkt sich der Bildungsgrad, wenn

überhaupt nur aus, wenn die Varianz von extrem geringer zu hoher Intelligenz in den Stichproben vertreten ist.

Eine Hypothese, warum beide Gruppen in der vorliegenden Arbeit tendenziell jünger geschätzt wurden, könnte darin begründet liegen, dass akademische Gehirne insgesamt tendenziell etwas jünger geschätzt werden (Cox et al. 2016) und der IQ bei beiden Gruppen auf Grund des hohen Ausbildungsstands auch höher vermutet werden müsste.

4.3.2 Auswirkungen des Geschlechts auf die Hirnalterung

Bei Luders et al. 2016 wurden die weiblichen Gehirne der über 50-Jährigen mehr als drei Jahre jünger geschätzt als die korrespondierenden männlichen, unabhängig ob Meditierende oder Kontrollen. Um zu testen, ob sich in Analogie zu Gaser auch in unserer Zielstichprobe die Unterschätzung der weiblichen Gehirne bei über 50-Jährigen unabhängig von der Meditationspraxis andeutet, wurde die Zahl der Unter- und Überschätzungen bei Männern und Frauen in der Gruppe der über 50-Jährigen auch in unserer Zielstichprobe verglichen. Dabei ergab sich bei Männern ein Verhältnis der Über zu Unterschätzungen von 10 zu 15, bei Frauen ein solches von 1 zu 8. Der X^2 Test ergab mit $X^2 = 2,523$ und einem p-Wert von 0,112 kein signifikantes Ergebnis und ist ohnehin wegen einer Zellbesetzung von $N = 1$ nicht verlässlich interpretierbar. Dieser generelle bei Luders berichtete Trend kann bei uns somit nicht klar bestätigt werden, wäre aber bei größeren Fallzahlen von über 50-jährigen Frauen vielleicht nachweisbar. Diese Annahme wird durch die aktuelle Literatur gestützt, in welcher Frauen nicht nur dazu neigen, länger zu leben, sondern auch eine langsamere Hirnatrophie ausweisen (Raz et al. 2004).

4.4 Integration neuronaler Gewichtungen zur Beurteilung des Beitrags einzelner Hirnregionen zu der Altersschätzung

Eine Auswahl der gefundenen Hirnregionen, die sich mit dem Alter stark verändern und mit großem Gewicht in die Altersschätzung eingehen, wurde bereits vorgestellt (vgl. Tab. 8 und 9) und interessierende Regionen farblich (passend zu den drei zentralen neuronalen Netzwerken und deren wiederum assoziierten Hirnregionen) markiert (vgl. Tab. 10). Bevor nun die bereits im Ergebnisteil erwähnten Regionen im Folgenden einzeln herausgegriffen und bezüglich der Netzwerkintegration diskutiert werden, soll zuvor nochmals auf die morphologischen Korrelate der Demenz und die neuronalen Korrelate von Meditation sowie deren Netzwerkintegration (vgl. Tab. 13) eingegangen werden. Die in Kap. 1.2 erwähnten von Alterungsprozessen betroffenen Hirnregionen lassen sich insbesondere auf den medialen Temporallappen und Hippocampus sowie Inselcortex und ACC (Frisoni 2002), den PFC (Yankner et al. 2008) und das DMN (Sperling et al. 2010) zurückführen. Gleichzeitig konnte in Kap. 1.3. gezeigt werden, dass Meditation einen positiven strukturellen Einfluss auf insbesondere den Hippocampus (Hölzel et al. 2008), den ACC (Grant et al. 2010) und den PFC (Luders et al. 2009) ausübt.

Wie Tabelle 13 veranschaulicht, wurden aus der aktuellen Studienlage die neuronalen Korrelate der Meditation zusammengefasst und einem der drei bereits erwähnten Netzwerke (CEN, DMN, SN) farblich (grün, gelb, blau) zugeordnet. Bezieht man die Ergebnisse der Gewichtungen der Altersschätzung (vgl. Tab. 8 und 9) auf die in Kapitel 1.3.1 vorgestellten zwei Komponenten der Achtsamkeit: (1) Regulation der Aufmerksamkeit und (3) Emotionsregulation (Hölzel et al. 2011a), sowie deren assoziierte neuronale Korrelate (vgl. Tab. 3), so lassen sich Parallelen bezüglich der Netzwerkintegration erkennen, welche im Folgenden nun diskutiert werden.

Tabelle 13: Netzwerkintegration neuronaler Korrelate der Meditation

Farbliche Integration neuronaler Korrelate von Meditation in das Salienz-Netzwerk (SN: blau), das Central Executive Network (CEN: grün) und das Default Mode Network (DMN: gelb).

Studie	Intervention	Neuronale Korrelate	Netzwerkintegration
(Grant et al. 2013)	Zen	Frontoparietaler Cortex	Central Executive Network (CEN)
(Hölzel et al. 2008)	Vipassana	Rechter Hippocampus	Default Mode Network (DMN)
(Luders et al. 2009)	Vipassana und andere	Rechter PFC (orbitofrontaler Cortex), Rechter Hippocampus	
(Hölzel et al. 2011b)	MBSR	Linker Hippocampus, posteriorer cingulärer Cortex (PCC)	
(Luders et al. 2012b)	Verschiedene	Bilateraler Hippocampus	
(Luders et al. 2013)	Verschiedene	Bilateraler Hippocampus, Subiculum	
(Lazar et al. 2005)	Vipassana	Rechter anteriorer Inselcortex (AIC)	Salienz Netzwerk (SN)
(Hölzel et al. 2008)	Vipassana	Rechter Inselcortex	
(Grant et al. 2010)	Zen	Rechter dorsaler anteriorer cingulärer Cortex (ACC)	
(Hölzel et al. 2010)	MBSR	Amygdala	
(Luders et al. 2012a)	Verschiedene	Bilateraler anteriorer Inselcortex (AI)	

Der bilaterale Inselcortex ist ein zentraler Knotenpunkt des SN (blaue Farbe, vgl. Tab. 3), welches den Netzwerk-Switch zwischen aktivem DMN (Tagträumen) und CEN (Aufmerksamkeitsprozessen) steuert und dessen graue Substanz bei Meditierenden verdickt ist (Lazar et al. 2005, Hölzel et al. 2008, Luders et al. 2012a). Auch bei unseren Ergebnissen ging der bilaterale Inselcortex mit starkem Gewicht unabhängig vom Algorithmus in die Altersschätzung mit ein. Ebenso spielt dieser in der Regulation der Aufmerksamkeit eine wichtige Rolle (1. Komponente der Achtsamkeit, Hölzel et al. 2011a) und scheint unter Meditierenden stärker aktiviert zu sein (Fox et al. 2016).

Der bilaterale orbitofrontale Cortex als Teil des PFC ist allgemein an der Emotionsregulation beteiligt (3. Komponente der Achtsamkeit, (Hölzel et al. 2011a) und bei Meditierenden ebenfalls verdickt (Luders et al. 2009). Während der dorsale PFC als Teil des CEN an der Neubewertung und Nicht-Bewertung von Sachverhalten eine Rolle spielt, ist der ventro-mediale PFC als Knotenpunkt des DMN (gelbe Farbe) an der Exposition, Löschung und Konsolidierung von Gedächtnisinhalten beteiligt (vgl. Tab. 3). Auch der rechte Präcuneus als weiterer Knotenpunkt des DMN (gelbe Farbe), welcher ebenso nach 6 Wochen Achtsamkeitsmeditation verdickt dargestellt werden konnte (Kurth et al. 2014), ist unter unseren Messergebnissen aufgefallen. Der gesamte PFC erfährt ebenfalls unter Meditierenden eine stärkere Aktivierung (Fox et al. 2016).

Das rechte Putamen, eine Struktur der Basalganglien, die für Bewegungsabläufe mit verantwortlich sind, fiel unter den Messwerten des RVR-Algorithmus zusätzlich als eine wichtige Region der Altersschätzung auf (vgl. Tab. 9). In der bereits zitierten Studie von Pagnoni und Cekic konnte parallel ein Zuwachs der grauen Substanz im Putamen bei Meditierenden verzeichnet werden (Pagnoni und Cekic 2007), was die Vermutung nahelegt, dass diese Struktur ein zentrales strukturelles Korrelat von Meditation darstellen könnte.

Ogleich der Hippocampus in unseren Messwerten, entgegen unserer Erwartungen, nicht mit großem Gewicht in die Altersschätzung miteinfließt, findet sich doch bei beiden Algorithmen der untere, anatomisch benachbarte, bilaterale Temporallappen als ein wichtiger Prädiktor für die Altersschätzung wieder. Fox et al. weisen darauf hin, dass diese Hirnregion in mehr als drei Studien eine strukturelle Veränderung unter Meditierenden aufwies (Fox et al. 2014). So konnte z.B. für den linken unteren Temporallappen unter Meditierenden eine höhere Konzentration grauer Substanz nachgewiesen

werden und im Mittel durch die Höhe des Meditationstrainings sogar vorhergesagt werden (Hölzel et al. 2008).

Einige der aufgeführten Hirnregionen gingen bei unseren Ergebnissen als starke Prädiktoren in die Altersschätzung mit ein (vgl. Tab. 8 und 9), insbesondere der mittlere und untere Temporallappen, der Inselcortex, der orbitofrontale Cortex (PFC) und der rechte parazentrale (somatosensorische) Cortex. Die Konsistenz der, für die Altersschätzung eine zentrale Rolle spielenden, Hirnregionen über beide Algorithmen (RVR > KRR, vgl. Tab. 10) hinweg zeigt, dass es sich um ähnliche, von Alterungsprozessen betroffene, neuronale Korrelate handelt. Hinzu kommt, dass strukturelle Veränderungen in den oben genannten Hirnregionen (Hippocampus, ACC und PFC sowie Inselcortex und Temporallappen) mit der Meditationserfahrung korrelieren (Fox et al. 2014). Dies deckt sich mit der von uns erhaltenen Tendenz bei nicht signifikanter negativer Korrelation von Meditationserfahrung und HS-Differenz nach Ausparialisierung des Alters.

4.5 Vergleich der Relevance Vector mit der Kernel Ridge Regression

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Altersschätzung mit der frei verfügbaren PRoNTo und parallel, neben dem von Luders et al. (2016) ausschließlich genutzten RVR-Algorithmus, der Vergleich zweier Regressionsalgorithmen, da hierzu keine Aussage der aktuellen Literatur getroffen wurde, welcher besser geeignet sei. Dabei hat sich der RVR- gegenüber dem KRR-Algorithmus bei den verwendeten Daten als der genauere von den beiden der von PRoNTo 2.0 angebotenen Regressionsalgorithmen erwiesen. Bei den HS-Differenzen der Meditierenden und Kontrollen wurden die Gehirne mittels RVR im Durchschnitt 0,2 Jahre jünger geschätzt, die Korrelation der Variablen Meditationserfahrung und HS-Differenz_{RVR} war fast auf dem 1%-Niveau signifikant und auch für die neuronalen Gewichtungen der Altersschätzung konnte mittels RVR eine interessierende Hirnregion mehr (rechter Inselcortex) im oberen Ranking der Gewichtungen gelistet werden (vgl. Tab. 10). Es sollte der RVR-Algorithmus hier bevorzugt werden.

4.6 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist neben ihren Stärken auch einige Schwächen auf. So ist die Stichprobe zu gering gewählt worden und es herrscht keine direkte Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen (teilweise miteinander kombinierten) Meditationsformen

und deren individueller praktischer Ausführung. Hinzu kommt die subjektive Angabe der Meditationserfahrung (als Dauer der Praxis in Jahren) mit ganz unterschiedlich praktizierter Intensität oder erreichter Meditationstiefe, die wiederum neuronale Auswirkungen haben kann. Auch lässt das Studiendesign (Querschnittsstudie) keine Schlüsse für mögliche kausale Zusammenhänge zwischen einer Meditationsintervention und niedrigerem geschätzten Hirnalter zu, da z.B. die Gehirne der Meditierenden von vorneherein strukturell hätten anders angelegt sein können oder bestimmte Personengruppen (Lebensstil-Confounder: Ernährungsweise, Sport, Weltanschauung, etc.) mit den entsprechenden bereits angelegten neuronalen Korrelaten eher dazu neigen zu meditieren (mögliche Selbstselektion). Eine Principal Component Analysis (PCA) hätte zudem noch eine Verbesserung bringen können (Schrouff et al. 2013). Franke et al., 2010 erhielten mittels PCA auf die vorverarbeiteten Hirnbilder ihres Trainingsdatensatzes eine nochmals bessere Korrelation der Altersschätzung durch die reduzierte Anzahl der Faktoren. Testweise Schätzungen mittels Independent Component Analysis (ICA) mit dem FMRIB's Software Library (FSL) Melodic 3.1.4 mit auf 29 Dimensionen reduzierten Bildern brachten jedoch keine Verbesserung der Schätzung, sodass in der vorliegenden Arbeit darauf verzichtet wurde.

Im Sinne der Demenz-Prävention wäre es in Zukunft von wissenschaftlichem Interesse und klinischem Nutzen größere Stichproben in Längsschnittstudien bezüglich gleicher bzw. ähnlicher Meditationsformen und -protokolle zu untersuchen. Entweder mit Anfängern ohne Meditationserfahrung oder bestenfalls mit Menschen mit ähnlichem Alltag (Ausschluss von Lebensstil-Confoundern), die die gleiche Meditationsform über einen vergleichbaren Zeitraum in ähnlicher Intensität praktizieren (z.B. Mönche eines Klosters, die von der Umwelt weitgehend isoliert über einen längeren Zeitraum der gleichen Tradition folgen und somit eine besser vergleichbare Meditationserfahrung aufweisen).

4.7 Fazit

Es lässt sich festhalten, dass es in dieser Arbeit nur einen marginalen signifikanten Gruppenunterschied zwischen Meditierenden und Kontrollen gibt (Fragestellung Nr. 1), der auch für die Altersgruppe ab 50 Jahren nicht signifikant ist. D.h. dass insgesamt die Gehirne der Meditierenden (KRR: -0,3 und RVR: -0,5 Jahre) nicht signifikant jünger als die der Kontrollen geschätzt wurden. Obgleich diese Hypothese nicht voll bestätigt werden konnte, wurde nach Ausparialisierung des Alterseinflusses dennoch eine we-

nigstens tendenzielle (nicht signifikante) negative Korrelation zwischen der Meditationserfahrung und der HS-Differenz sowohl für KRR als auch für RVR nachgewiesen (Fragestellung Nr. 2).

Dabei zeigte sich darüber hinaus eine Überlegenheit des RVR- gegenüber dem KRR-Algorithmus in der Altersschätzung mit PRoNT0 bezüglich aller drei initialen Fragestellungen. Für bestimmte Hirnregionen (insbesondere der bilaterale Inselcortex, der bilaterale Temporallappen und der bilaterale orbitofrontale Cortex), die mit großem Gewicht in die Altersschätzung eingegangen sind, konnten Hinweise auf eine gewisse Konsistenz über beide Algorithmen (KRR und RVR) hinweg gezeigt werden.

Diejenigen Hirnregionen, die in vergleichbaren Studien unter Meditierenden einer strukturellen Veränderung unterlagen, sind in der vorliegenden Arbeit als starke Prädiktoren in die Altersschätzung mittels PRoNT0 2.0 eingegangen (Fragestellung Nr. 3). Gleichsam sind eben diese Strukturen auch von Hirnalterungsprozessen betroffen und bleiben wiederum bis ins hohe Alter durch Meditation strukturell positiv beeinflussbar. Passenderweise konnte insbesondere für die älteren Probanden der Gesamtgruppe (über 50 Jahren) eine signifikant jüngere Altersschätzung verzeichnet werden.

Es lässt sich zusammenfassend schlussfolgern, dass die Ätiopathogenese von Hirnalterungsprozessen und neurodegenerativen Erkrankungen komplex und multifaktoriell ist, bei zunehmend steigender Anzahl Betroffener. Aktuelle medikamentöse Therapien sind zumeist (unzureichend) symptomatisch orientiert. Ist die Demenzerkrankung einmal ausgebrochen, besteht so gut wie keine Chance auf Heilung, aggravierend hinzu kommt die vergesellschaftete psychopathologische Negativsymptomatik. Somit ist die Prävention der Demenz entscheidend und die Erforschung alternativer Präventionsmaßnahmen spielt dabei eine zentrale Rolle. Die Ergebnisse dieser (limitierten) Arbeit bieten Raum für weitere (größer angelegte) wissenschaftliche Längsschnittstudien mit sorgfältig ausgewählten Probanden (gleiche Meditationserfahrung, vergleichbare Meditationsformen, etc.), die den positiven Nutzen von Meditation auf Hirnalterungsprozesse insbesondere beim älteren und somit akut betroffenen Menschen untersuchen. Auch für den klinischen Alltag scheinen sowohl die Bildgebung als potentieller Nutzen in der Früherkennung als auch (Achtsamkeits-)Meditation als Ansatzpunkt in der Prävention hier von großer gesamtgesellschaftlicher Relevanz zu sein.

5 ZUSAMMENFASSUNG

5.1 Zusammenfassung

Jedes Gehirn unterliegt im Laufe des Lebens verschiedenen Alterungsprozessen, die beim Zusammenkommen gewisser Risikofaktoren in einer Demenz münden können. Gleichzeitig verfügt das Gehirn über die Fähigkeit auch im Alter noch Neurogenese betreiben zu können. Meditation, d.h. ein Achtsamkeitstraining in Selbstregulation, kann dabei mittels Neuroprotektion und -plastizität diesen Alterungsprozessen in den betroffenen Hirnregionen entgegenwirken. Zum einen direkt über Aufmerksamkeits- und Emotionsregulation und zum anderen indirekt über Symptomlinderung assoziierter Psychopathologien (Angst- und Schlafstörung, Depression sowie Stress).

Aufbauend auf der Annahme, dass Meditation einen wichtigen Beitrag in der Demenz-Prävention leisten könnte, wurde in der vorliegenden Arbeit auf Basis von strukturellen MRT-Bildern, analog zu Gasers BrainAGE-Punktwert (der Differenz zwischen geschätztem und chronologischen Hirnalter, HS-Differenz), an einer Stichprobe von $N = 33$ Meditierenden und $N = 31$ Kontrollen, eine Altersschätzung mit einer Analyse-Toolbox (PRoNTTo) durchgeführt. Im 1. Lauf der Analyse wurde der Algorithmus auf Basis eines Trainingsdatensatzes mit Altersangabe ($N = 180$) aufgrund von Hirnstruktureigenschaften optimiert. Im 2. Lauf der Analyse wurden dann ohne Altersangabe ausgehend von den mit großem Gewicht in die Altersschätzung eingehenden Hirnregionen das Alter der Gehirne aus einer Marburger Meditationsstudie geschätzt. Dabei wurde die Hypothese untersucht, inwieweit das geschätzte Hirnalter von erfahrenen Meditierenden niedriger ist als das von Kontrollpersonen. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit lag in der explorativen Fragestellung, welche Hirnregionen mit wieviel Gewicht in die Altersschätzung eingehen und ob es sich dabei um von Hirnalterungsprozessen betroffene sowie durch Meditation positiv beeinflussbare Regionen des Gehirns handelt.

Die Ergebnisse konnten dabei nur für die über 50-Jährigen eine signifikante Unterschätzung der Gesamtgruppe (nicht der Teilgruppen) in der Altersschätzung nachweisen. Es konnte darüber hinaus nur tendenziell (nicht signifikant) ein negativer Zusammenhang zwischen der Meditationserfahrung und dem geschätzten Hirnalter aufgezeigt werden. Zieht man dabei noch die offensichtlichen Limitationen der vorliegenden Arbeit in Betracht, ist es nachvollziehbar, dass es weiterer (größer angelegter) Längsschnittstudien

bedarf, um Meditation als kostengünstige Präventionsmaßnahme in den klinischen Alltag zu implementieren.

5.2 Summary

During life each brain undergoes different aging processes that may lead, bringing together certain risk factors, into dementia. At the same time the brain has got the ability to run neurogenesis even in advanced age. Meditation, that is a mindfulness training in self-regulation, can counteract by neuronal protection and plasticity these aging processes in those same affected brain regions. On the one hand directly through attention and emotion regulation and on the other hand indirectly through symptom relief of associated psychopathologies (anxiety and sleep disorder, depression as well as stress).

Based on the assumption that meditation could make an important contribution to the dementia prevention in this study an age estimation on structural MRI images with an analysis toolbox (ProNTo), according to Gasers BrainAGE-score (the difference between estimated and chronological brain age, “HS-Differenz”), for a sample of 33 meditators and 31 controls, was performed. In the first round of the analysis the algorithm has been optimized with indication of age based on a training data set due to structural brain characteristics. In the second round of the analysis with no indicated age the age of the brains of a Marbuger meditation study have been estimated based on brain regions which contributed with large weights to the age estimation. Thereby the hypothesis was examined to what extent the estimated brain age of experienced meditators is lower than that of control subjects. A further objective of this work was the exploratory question, which brain regions with how much weight being incorporated in the age estimation and whether these are brain regions which are affected of brain aging processes or positively influenced by meditation.

The results could just prove for people beyond fifty years a significant underestimation of the whole group (not in subgroups) in age estimations. Additionally a significant negative correlation between meditation experience and the estimated brain age could not be shown (just by trend). Taking into account the apparent limitations of this study, it is understandable that there is a need for further (larger scale) longitudinal studies to implement meditation as a cost-efficient preventive measure in clinical practice.

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3-T	3-Tesla
A β -Peptide	Beta-Amyloid-Peptiden
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
AD	Alzheimer-Demenz
ADHD	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom
AIC	anteriorer Inselcortex
APOE	Apolipoprotein E, ApoE
APP	Amyloid-Precursor-Protein
BAI	Beck Anxiety Inventory
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
BrainAGE	Brain Age Gap Estimate
CEN	Central Executive Network
CJK	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
CON	Controls, Kontrollen
CSF	Cerebrospinal Fluid
DALYs	Disability-adjusted life years
DMN	Default Mode Network
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
FA	Fractional Anisotrophy
FDA	Food and Drug Administration
FFMQ	Five Facet Mindfulness Questionnaire
FSL	FMRIB's Software Library
FWHM	Full Width at Half-Maximum
GLM	General Linear Model
GUI	Graphical User Interface
HH	Hammersmith Hospital

HMM	Hidden Markov Models
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HS-Differenz	Hirnalter-Schätzwert-Differenz
IBMT	Integrative Body-Mind Training
ICA	Independent Component Analysis
IOP	Institute of Psychiatry
IQ	Intelligenzquotient
IXI	Information eXtraction from Images
KG	Kontrollgruppe
KRR	Kernel Ridge Regression, KR-Regression
LOSO	Leave-One-Subject-Out
MAAS	Mindful Attention Awareness Scale
MAE	Mean Absolute Error
MATLAB	MATrix LABoratory
MBSR	Mindfulness-Based Stress Reduction
MCI	Mild Cognitive Impairment
MED	Meditators, Meditierende
MID	Multiinfarktdemenz
MMSE	Mini-Mental State Examination
MPM	Multiparameter Map
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
NFT	Neurofibrillary tangles
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PCA	Principal Component Analysis
PCC	posteriorer cingulärer Cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Cortex
PRoNTo	Pattern Recognition For Neuroimaging Toolbox

ROI	Region of Interest
ROS	Reactive Oxygen Species
RVR	Relevance Vector Regression, RV-Regression
SCD	Subjective Cognitive Decline
sIgA	Sekretorisches Immunglobulin A
SN	Salienz-Netzwerk
SNR	Signal-to-noise ratio
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAS	Tellegen Absorption Scale
TI	Time of Inversion
TE	Time of Echo
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TR	Time of Repetition
VBM	Voxel-Based Morphometry
Voxel	Volumetric Pixel, Picture Element

7 DARSTELLUNGSVERZEICHNIS

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Multifaktorielles Modell zu den wechselwirkenden Dimensionen des neuronalen Alterungsprozesses (Grady 2012).	3
Abbildung 2: Faktoren beschleunigter Hirnalterung, die zu Neurodegeneration führen können (Yankner et al. 2008).	7
Abbildung 3: Mögliche neuropathologische Entwicklungsschritte und Verteilungsmuster von Alterungsprozessen des Gehirns (Yankner et al. 2008).	8
Abbildung 4: Neurodegenerative Mechanismen der Alzheimer-Demenz auf zellulärer Ebene (Yankner et al. 2008).	10
Abbildung 5: Diagnostische Marker in der Entwicklung der Alzheimer-Demenz (Frisoni et al. 2010).	15
Abbildung 6: Mögliche Mechanismen zur Verbesserung der Gesundheit kognitiv beeinträchtigter Menschen durch Meditation (Innes und Selfe 2014)	19
Abbildung 7: Potenzieller Einfluss von Meditation auf kognitive Funktionen, Emotionen, Stress sowie Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz (Marciniak et al. 2014)	30
Abbildung 8: Flussdiagramm zum Ablauf der Arbeitsschritte ausgehend von den Rohdaten bis hin zu der Altersschätzung mit PRoNTTo.	34
Abbildung 9: Scattergramm für den Zusammenhang zwischen geschätztem und tatsächlichem Alter in der Trainingsstichprobe mittels Kernel Ridge Regression der PRoNTTo (N = 180).	50
Abbildung 10: Scattergramm für den Zusammenhang zwischen geschätztem und tatsächlichem Alter in der Trainingsstichprobe mittels Relevance Vector Regression der PRoNTTo (N = 180).	50
Abbildung 11: Zusammenhang zwischen chronologischem und mittels Kernel Ridge Regression geschätztem Hirnalter bei Meditierenden und Kontrollen der Zielstichprobe	51
Abbildung 12: Zusammenhang zwischen chronologischem und mittels Relevance Vector Regression geschätztem Hirnalter bei Meditierenden und Kontrollen der Zielstichprobe	52

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gliederung der primären, irreversiblen Demenzerkrankungen (https://www.deutsche-alzheimer.de/die-krankheit/andere-demenzformen.html , 13.07.2015).....	5
Tabelle 2: Potenzielle Risikofaktoren und positive Interventionen für den Verlust kognitiver Fähigkeiten in Abhängigkeit vom Grad der wissenschaftlich erwiesenen Evidenz für die Bedeutung ihres Einflusses (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ, 2010)	18
Tabelle 3: Zwei der vier Komponenten der Achtsamkeit und ihre jeweiligen assoziierten Hirnregionen nach (Hölzel et al. 2011a)	21
Tabelle 4: Soziodemographische Merkmale der Stichprobe des Ziel-Datensatzes (modifiziert nach Laneri et al. 2015).....	36
Tabelle 5: Übersicht über die Herkunft der MRT-Bilder aus der IXI-Datenbank	37
Tabelle 6: Soziodemografische Merkmale der Trainings-Stichprobe (N = 180) aus der IXI-Datenbank.....	40
Tabelle 7: t-Tests für unabhängige Stichproben der Hirnalter-Schätzwert-Differenzen von Meditierenden und Kontrollen nach KRR- und RVR-Algorithmus	53
Tabelle 8: Hirnregionen, die als Prädiktoren in die Altersschätzung der Trainingsstichprobe (N = 180) mittels Kernel Ridge Regression mit großem Gewicht eingehen (> 1% Varianz-Aufklärung).....	55
Tabelle 9: Hirnregionen, die als Prädiktoren in die Altersschätzung der Trainingsstichprobe (N = 180) mittels Relevance Vector Regression-Algorithmus mit großem Gewicht eingehen (> 1% Varianz-Aufklärung).	56
Tabelle 10: Netzwerkintegration ausgewählter Hirnregionen, die mit großem Gewicht in die Altersschätzung mittels KRR- und RVR-Algorithmus eingehen.....	57
Tabelle 11: Prüfung des Alterseinflusses auf die Über- und Unterschätzung des Hirnalters in der Zielstichprobe, getrennt für die Gesamt-, Meditations- und Kontrollgruppe mit Hilfe des χ^2 -Tests	59
Tabelle 12: t-Tests für unabhängige Stichproben für die Differenz zwischen chronologischem und geschätztem Hirnalter für Frauen und Männer der Meditations- und Kontrollgruppe	62
Tabelle 13: Netzwerkintegration neuronaler Korrelate der Meditation	69

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2010): Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline: Evidence Report/Technology Assessment, No. 193.
- Ahlskog, J. Eric; Geda, Yonas E.; Graff-Radford, Neill R.; Petersen, Ronald C. (2011): Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. In: *Mayo Clinic Proceedings* 86 (9), S. 876–884. DOI: 10.4065/mcp.2011.0252.
- Alzheimer's Disease International (2009): World Alzheimer Report - Executive Summary - Deutsch.
- Ashburner, J.; Friston, K. J. (2000): Voxel-based morphometry--the methods. In: *NeuroImage* 11 (6 Pt 1), S. 805–821. DOI: 10.1006/nimg.2000.0582.
- Ashburner, John; Friston, Karl J. (2005): Unified segmentation. In: *NeuroImage* 26 (3), S. 839–851. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018.
- Baer, Ruth A.; Smith, Gregory T.; Lykins, Emily; Button, Daniel; Krietemeyer, Jennifer; Sauer, Shannon et al. (2008): Construct validity of the five facet mindfulness questionnaire in meditating and nonmeditating samples. In: *Assessment* 15 (3), S. 329–342. DOI: 10.1177/1073191107313003.
- Banks, Sarah J.; Eddy, Kamryn T.; Angstadt, Mike; Nathan, Pradeep J.; Phan, K. Luan (2007): Amygdala-frontal connectivity during emotion regulation. In: *Social cognitive and affective neuroscience* 2 (4), S. 303–312. DOI: 10.1093/scan/nsm029.
- Bickel, Horst; Ander, Karl-Heinz; Brönnner, Monika; Etgen, Thorleif; Gnahn, Hans; Gotzler, Othmar et al. (2012): Reduction of Long-Term Care Dependence After an 8-Year Primary Care Prevention Program for Stroke and Dementia: The INVADE Trial. In: *Journal of the American Heart Association* 1 (4), S. e000786. DOI: 10.1161/JAHA.112.000786.
- Bouchard, Jill; Villeda, Saul A. (2015): Aging and brain rejuvenation as systemic events. In: *Journal of neurochemistry* 132 (1), S. 5–19. DOI: 10.1111/jnc.12969.
- Brewer, Judson A.; Worhunsky, Patrick D.; Gray, Jeremy R.; Tang, Yi-Yuan; Weber, Jochen; Kober, Hedy (2011): Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 (50), S. 20254–20259. DOI: 10.1073/pnas.1112029108.

Broyd, Samantha J.; Demanuele, Charmaine; Debener, Stefan; Helps, Suzannah K.; James, Christopher J.; Sonuga-Barke, Edmund J S (2009): Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 33 (3), S. 279–296. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.09.002.

Burke, Sara N.; Barnes, Carol A. (2006): Neural plasticity in the ageing brain. In: *Nature reviews. Neuroscience* 7 (1), S. 30–40. DOI: 10.1038/nrn1809.

Busatto, Geraldo F.; Diniz, Breno S.; Zanetti, Marcus V. (2008): Voxel-based morphometry in Alzheimer's disease. In: *Expert review of neurotherapeutics* 8 (11), S. 1691–1702. DOI: 10.1586/14737175.8.11.1691.

Callaghan, Martina F.; Freund, Patrick; Draganski, Bogdan; Anderson, Elaine; Cappelletti, Marinella; Chowdhury, Rumana et al. (2014): Widespread age-related differences in the human brain microstructure revealed by quantitative magnetic resonance imaging. In: *Neurobiology of aging* 35 (8), S. 1862–1872. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.008.

Calzà, Laura; Daniela, Beltrami; Gloria, Gagliardi; Enrico, Ghidoni; Norina, Marcello; Rema, Rossini-Favretti; Fabio, Tamburini (2015): Should we screen for cognitive decline and dementia? In: *Maturitas*. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.05.013.

Chiesa; Serretti (2009): Mindfulness-Based Stress Reduction for Stress Management in Healthy People: A Review and Meta-Analysis.

Corder, EH1; Am Saunders; Strittmatter, W. J.; Schmechel, D. E.; Gaskell, P. C.; Small, G. W. et al. (1993): Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. In: *Science*.

Cox, Simon R.; Dickie, David Alexander; Ritchie, Stuart J.; Karama, Sherif; Pattie, Alison; Royle, Natalie A. et al. (2016): Associations between education and brain structure at age 73 years, adjusted for age 11 IQ. In: *Neurology*. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003247.

Creswell, J. David; Way, Baldwin M.; Eisenberger, Naomi I.; Lieberman, Matthew D. (2007): Neural correlates of dispositional mindfulness during affect labeling. In: *Psychosom Med* 69 (6), S. 560–565. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3180f6171f.

Cullen, Breda; O'Neill, Brian; Evans, Jonathan J.; Coen, Robert F.; Lawlor, Brian A. (2007): A review of screening tests for cognitive impairment. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78 (8), S. 790–799. DOI: 10.1136/jnnp.2006.095414.

Davidson, Richard J.; Kabat-Zinn, Jon; Schumacher, Jessica; Rosenkranz, Melissa; Muller, Daniel; Santorelli, Saki F. et al. (2003): Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. In: *Psychosom Med* 65 (4), S. 564–570.

Demerens, C.; Stankoff, B.; Logak, M.; Anglade, P.; Allinquant, B.; Couraud, F. et al. (1996): Induction of myelination in the central nervous system by electrical activity. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 (18), S. 9887–9892.

Deutsche Alzheimer Gesellschaft (2014): Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen.

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: *Nature*.

Etkin, Amit; Schatzberg, Alan F. (2011): Common abnormalities and disorder-specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders. In: *Am J Psychiatry* 168 (9), S. 968–978. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10091290.

Ferri et al. (2005): Schätzungen zur weltweiten Prävalenzzunahme von Demenzerkrankheiten.

Fischl, Bruce; Dale, Anders M. (2000): Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images.

Fox, Kieran; Nijeboer, Savannah; Dixon, Matthew L.; Floman, James L.; Ellamil, Melissa; Rumak, Samuel P. et al. (2014): Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 43, S. 48–73. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.016.

Fox, Kieran C. R.; Dixon, Matthew L.; Nijeboer, Savannah; Girn, Manesh; Floman, James L.; Lifshitz, Michael et al. (2016): Functional neuroanatomy of meditation: A review and meta-analysis of 78 functional neuroimaging investigations. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 65, S. 208–228. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.021.

- Franke, Katja; Gaser, Christian (2012): Longitudinal Changes in Individual *BrainAGE* in Healthy Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease¹. In: *Geropsych: The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry* 25 (4), S. 235–245. DOI: 10.1024/1662-9647/a000074.
- Franke, Katja; Gaser, Christian; Manor, Brad; Novak, Vera (2013): Advanced *BrainAGE* in older adults with type 2 diabetes mellitus. In: *Frontiers in aging neuroscience* 5, S. 90. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00090.
- Franke, Katja; Luders, Eileen; May, Arne; Wilke, Marko; Gaser, Christian (2012): Brain maturation: predicting individual *BrainAGE* in children and adolescents using structural MRI. In: *NeuroImage* 63 (3), S. 1305–1312. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.001.
- Franke, Katja; Ristow, Michael; Gaser, Christian (2014): Gender-specific impact of personal health parameters on individual brain aging in cognitively unimpaired elderly subjects. In: *Frontiers in aging neuroscience* 6, S. 94. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00094.
- Franke, Katja; Ziegler, Gabriel; Klöppel, Stefan; Gaser, Christian (2010): Estimating the age of healthy subjects from T1-weighted MRI scans using kernel methods: exploring the influence of various parameters. In: *NeuroImage* 50 (3), S. 883–892. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.005.
- Frisoni, G. B. (2002): Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 73 (6), S. 657–664. DOI: 10.1136/jnnp.73.6.657.
- Frisoni, Giovanni B.; Fox, Nick C.; Jack, Clifford R.; Scheltens, Philip; Thompson, Paul M. (2010): The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. In: *Nature reviews. Neurology* 6 (2), S. 67–77. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.215.
- Galvan, V.; Jin, K. (2007): Neurogenesis in the aging brain. In: *Clin Interv Aging*.
- Gard, Tim; Hölzel, Britta K.; Lazar, Sara W. (2014a): The potential effects of meditation on age-related cognitive decline: a systematic review. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1307, S. 89–103. DOI: 10.1111/nyas.12348.
- Gard, Tim; Taquet, Maxime; Dixit, Rohan; Hölzel, Britta K.; Montjoye, Yves-Alexandre de; Brach, Narayan et al. (2014b): Fluid intelligence and brain functional organization in aging yoga and meditation practitioners. In: *Frontiers in aging neuroscience* 6, S. 76. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00076.

- Gaser, Christian; Franke, Katja; Klöppel, Stefan; Koutsouleris, Nikolaos; Sauer, Heinrich (2013): BrainAGE in Mild Cognitive Impaired Patients: Predicting the Conversion to Alzheimer's Disease. In: *PLoS ONE* 8 (6), S. e67346. DOI: 10.1371/journal.pone.0067346.
- Goate, A.; Chartier-Harlin, M. C.; Mullan, M.; Brown, J.; Crawford, F.; Fidani, L. et al. (1991): Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. In: *Nature* 349 (6311), S. 704–706. DOI: 10.1038/349704a0.
- Gotink, Renske A.; Chu, Paula; Busschbach, Jan J. V.; Benson, Herbert; Fricchione, Gregory L.; Hunink, M. G. Myriam (2015): Standardised mindfulness-based interventions in healthcare: an overview of systematic reviews and meta-analyses of RCTs. In: *PloS one* 10 (4), S. e0124344. DOI: 10.1371/journal.pone.0124344.
- Grady, Cheryl (2012): The cognitive neuroscience of ageing. In: *Nature reviews. Neuroscience* 13 (7), S. 491–505. DOI: 10.1038/nrn3256.
- Grady, Cheryl L.; Jose Ma. Maisog; Barry Horwitz; Leslie G. Ungerleider; Marc J. Mentis; Judith A. Salerno (1994): Age-related Changes in Cortical Blood Flow Activation during Visual Processing of Faces and Location.
- Grant, Joshua A.; Courtemanche, Jérôme; Duerden, Emma G.; Duncan, Gary H.; Rainville, Pierre (2010): Cortical thickness and pain sensitivity in zen meditators. In: *Emotion (Washington, D.C.)* 10 (1), S. 43–53. DOI: 10.1037/a0018334.
- Grant, Joshua A.; Duerden, Emma G.; Courtemanche, Jérôme; Cherkasova, Mariya; Duncan, Gary H.; Rainville, Pierre (2013): Cortical thickness, mental absorption and meditative practice: possible implications for disorders of attention. In: *Biol Psychol* 92 (2), S. 275–281. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2012.09.007.
- Greicius, Michael D.; Srivastava, Gaurav; Reiss, Allan L.; Menon, Vinod (2004): Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (13), S. 4637–4642. DOI: 10.1073/pnas.0308627101.
- Grossman, Paul; Niemann, Ludger; Schmidt, Stefan; Walach, Harald (2004): Mindfulness-based stress reduction and health benefits. In: *Journal of Psychosomatic Research* 57 (1), S. 35–43. DOI: 10.1016/S0022-3999(03)00573-7.

- Hahn, Klaus; Myers, Nicholas; Prigarin, Sergei; Rodenacker, Karsten; Kurz, Alexander; Förstl, Hans et al. (2013): Selectively and progressively disrupted structural connectivity of functional brain networks in Alzheimer's disease - revealed by a novel framework to analyze edge distributions of networks detecting disruptions with strong statistical evidence. In: *NeuroImage* 81, S. 96–109. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.011.
- Han, Jee-Young; Han, Seol-Heui (2014): Primary prevention of Alzheimer's disease: is it an attainable goal? In: *Journal of Korean medical science* 29 (7), S. 886–892. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.7.886.
- Hasenkamp, Wendy; Barsalou, Lawrence W. (2012): Effects of meditation experience on functional connectivity of distributed brain networks. In: *Front Hum Neurosci* 6, S. 38. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00038.
- Hedden, Trey; Gabrieli, John D.E. (2004): Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. In: *Nature reviews. Neuroscience* 5 (2), S. 87–96. DOI: 10.1038/nrn1323.
- Hodneland, Erlend; Ystad, Martin; Haasz, Judit; Munthe-Kaas, Antonella; Lundervold, Arvid (2011): Automated approaches for analysis of multimodal MRI acquisitions in a study of cognitive aging. In: *Computer methods and programs in biomedicine* 106 (3), S. 328–341. DOI: 10.1016/j.cmpb.2011.03.010.
- Hofmann, Stefan G.; Sawyer, Alice T.; Witt, Ashley A.; Oh, Diana (2010): The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review. In: *Journal of consulting and clinical psychology* 78 (2), S. 169–183. DOI: 10.1037/a0018555.
- Hölzel, B. K.; Lazar, S. W.; Gard, T.; Schuman-Olivier, Z.; Vago, D. R.; Ott, U. (2011a): How Does Mindfulness Meditation Work? Proposing Mechanisms of Action From a Conceptual and Neural Perspective. In: *Perspectives on Psychological Science* 6 (6), S. 537–559. DOI: 10.1177/1745691611419671.
- Hölzel, Britta K.; Carmody, James; Evans, Karleyton C.; Hoge, Elizabeth A.; Dusek, Jeffery A.; Morgan, Lucas et al. (2010): Stress reduction correlates with structural changes in the amygdala. In: *Social cognitive and affective neuroscience* 5 (1), S. 11–17. DOI: 10.1093/scan/nsp034.
- Hölzel, Britta K.; Carmody, James; Vangel, Mark; Congleton, Christina; Yerramsetti, Sita M.; Gard, Tim; Lazar, Sara W. (2011b): Mindfulness practice leads to increases in

regional brain gray matter density. In: *Psychiatry research* 191 (1), S. 36–43. DOI: 10.1016/j.psychresns.2010.08.006.

Hölzel, Britta K.; Elizabeth A. Hoge; Douglas N. Greve; Tim Gard; J. David Creswell; Kirk Warren Brown et al. (2013): Neural mechanisms of symptom improvements in generalized anxiety disorder following mindfulness training.

Hölzel, Britta K.; Ott, Ulrich; Gard, Tim; Hempel, Hannes; Weygandt, Martin; Morgen, Katrin; Vaitl, Dieter (2008): Investigation of mindfulness meditation practitioners with voxel-based morphometry. In: *Social cognitive and affective neuroscience* 3 (1), S. 55–61. DOI: 10.1093/scan/nsm038.

Hu, Xiquan; Chang, Feng; Prakash, Ravi; Chaudhury, Suprakash (2011): A theoretical model of efficacy of concentrative meditation for cognitive rehabilitation of dementia. In: *Medical hypotheses* 77 (2), S. 266–269. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.04.031.

Innes, Kim E.; Selfe, Terry Kit (2014): Meditation as a therapeutic intervention for adults at risk for Alzheimer's disease - potential benefits and underlying mechanisms. In: *Front Psychiatry* 5, S. 40. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00040.

Jack, Clifford R.; Lowe, Val J.; Weigand, Stephen D.; Wiste, Heather J.; Senjem, Matthew L.; Knopman, David S. et al. (2009): Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. In: *Brain: a journal of neurology* 132 (Pt 5), S. 1355–1365. DOI: 10.1093/brain/awp062.

Jacobs, Tonya L.; Epel, Elissa S.; Lin, Jue; Blackburn, Elizabeth H.; Wolkowitz, Owen M.; Bridwell, David A. et al. (2011): Intensive meditation training, immune cell telomerase activity, and psychological mediators. In: *Psychoneuroendocrinology* 36 (5), S. 664–681. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.09.010.

Jang, Joon Hwan; Jung, Wi Hoon; Kang, Do-Hyung; Byun, Min Soo; Kwon, Soo Jin; Choi, Chi-Hoon; Kwon, Jun Soo (2011): Increased default mode network connectivity associated with meditation. In: *Neurosci Lett* 487 (3), S. 358–362. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.10.056.

Kabat-Zinn, J. (1982): An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. In: *Gen Hosp Psychiatry* 4 (1), S. 33–47.

- Kuiper, Jisca S.; Zuidersma, Marij; Oude Voshaar, Richard C; Zuidema, Sytse U.; van den Heuvel, Edwin R; Stolk, Ronald P.; Smidt, Nynke (2015): Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. In: *Ageing research reviews*. DOI: 10.1016/j.arr.2015.04.006.
- Kurth, Florian; Cherbuin, Nicolas; Luders, Eileen (2015): Reduced age-related degeneration of the hippocampal subiculum in long-term meditators. In: *Psychiatry research*. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.03.008.
- Kurth, Florian; Luders, Eileen; Gaser, Christian (2010): VBM8-Toolbox Manual.
- Kurth, Florian; Luders, Eileen; Wu, Brian; Black, David S. (2014): Brain Gray Matter Changes Associated with Mindfulness Meditation in Older Adults: An Exploratory Pilot Study using Voxel-based Morphometry. In: *Neuro: open journal* 1 (1), S. 23–26. DOI: 10.17140/NOJ-1-106.
- Laneri, Davide; Schuster, Verena; Dietsche, Bruno; Jansen, Andreas; Ott, Ulrich; Sommer, Jens (2015): Effects of Long-Term Mindfulness Meditation on Brain's White Matter Microstructure and its Aging. In: *Frontiers in aging neuroscience* 7, S. 254. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00254.
- Lavretsky, H.; Epel, E. S.; Siddarth, P.; Nazarian, N.; Cyr, N. St; Khalsa, D. S. et al. (2013): A pilot study of yogic meditation for family dementia caregivers with depressive symptoms: effects on mental health, cognition, and telomerase activity. In: *International journal of geriatric psychiatry* 28 (1), S. 57–65. DOI: 10.1002/gps.3790.
- Lazar, Sara W.; Kerr, Catherine E.; Wasserman, Rachel H.; Gray, Jeremy R.; Greve, Douglas N.; Treadway, Michael T. et al. (2005): Meditation experience is associated with increased cortical thickness. In: *Neuroreport*.
- Li, Jie-Qiong; Tan, Lan; Wang, Hui-Fu; Tan, Meng-Shan; Tan, Lin; Xu, Wei et al. (2015): Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310095.
- Liu, Xiaoying; Erikson, Catarina; Brun, Arne (2004): Cortical Synaptic Changes and Gliosis in Normal Aging, Alzheimer's Disease and Frontal Lobe Degeneration. In: *Dement Geriatr Cogn Disord* 7 (3), S. 128–134. DOI: 10.1159/000106867.

- Luders, Eileen (2014): Exploring age-related brain degeneration in meditation practitioners. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1307, S. 82–88. DOI: 10.1111/nyas.12217.
- Luders, Eileen; Cherbuin, Nicolas; Gaser, Christian (2016): Estimating brain age using high-resolution pattern recognition: Younger brains in long-term meditation practitioners. In: *NeuroImage* 134, S. 508–513. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.04.007.
- Luders, Eileen; Cherbuin, Nicolas; Kurth, Florian (2014): Forever Young(er): potential age-defying effects of long-term meditation on gray matter atrophy. In: *Frontiers in psychology* 5, S. 1551. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.01551.
- Luders, Eileen; Clark, Kristi; Narr, Katherine L.; Toga, Arthur W. (2011): Enhanced brain connectivity in long-term meditation practitioners. In: *Neuroimage* 57 (4), S. 1308–1316. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.075.
- Luders, Eileen; Kurth, Florian; Mayer, Emeran A.; Toga, Arthur W.; Narr, Katherine L.; Gaser, Christian (2012a): The unique brain anatomy of meditation practitioners: alterations in cortical gyrification. In: *Front Hum Neurosci* 6, S. 34. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00034.
- Luders, Eileen; Kurth, Florian; Toga, Arthur W.; Narr, Katherine L.; Gaser, Christian (2013): Meditation effects within the hippocampal complex revealed by voxel-based morphometry and cytoarchitectonic probabilistic mapping. In: *Front Psychol* 4, S. 398. DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00398.
- Luders, Eileen; Thompson, Paul M.; Kurth, Florian; Hong, Jui-Yang; Phillips, Owen R.; Wang, Yalin et al. (2012b): Global and regional alterations of hippocampal anatomy in long-term meditation practitioners. In: *Hum Brain Mapp* 34 (12), S. 3369–3375. DOI: 10.1002/hbm.22153.
- Luders, Eileen; Toga, Arthur W.; Lepore, Natasha; Gaser, Christian (2009): The underlying anatomical correlates of long-term meditation: Larger hippocampal and frontal volumes of gray matter. In: *Neuroimage* 45 (3), S. 672–678.
- Marchand, William R. (2014): Neural mechanisms of mindfulness and meditation: Evidence from neuroimaging studies. In: *World journal of radiology* 6 (7), S. 471–479. DOI: 10.4329/wjr.v6.i7.471.
- Marciniak, Rafał; Sheardova, Katerina; Cermáková, Pavla; Hudeček, Daniel; Sumec, Rastislav; Hort, Jakub (2014): Effect of meditation on cognitive functions in context of

- aging and neurodegenerative diseases. In: *Front Behav Neurosci* 8, S. 17. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00017.
- Mechelli, Andrea; Price, Cathy J.; Friston, Karl J.; Ashburner, John (2005): Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications.
- Menon, Vinod (2011): Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. In: *Trends in cognitive sciences* 15 (10), S. 483–506. DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.003.
- Minoshima, S.; Giordani, B.; Berent, S.; Frey, K. A.; Foster, N. L.; Kuhl, D. E. (1997): Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. In: *Annals of neurology* 42 (1), S. 85–94. DOI: 10.1002/ana.410420114.
- Modinos, Gemma; Ormel, Johan; Aleman, André (2010): Individual differences in dispositional mindfulness and brain activity involved in reappraisal of emotion. In: *Social cognitive and affective neuroscience* 5 (4), S. 369–377. DOI: 10.1093/scan/nsq006.
- Mueller, S.; Keeser, D.; Reiser, M. F.; Teipel, S.; Meindl, T. (2012): Functional and structural MR imaging in neuropsychiatric disorders, Part 1: imaging techniques and their application in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 33 (10), S. 1845–1850. DOI: 10.3174/ajnr.A2799.
- Newberg, Andrew B.; Serruya, Mijail; Wintering, Nancy; Moss, Aleezé Sattar; Reibel, Diane; Monti, Daniel A. (2014): Meditation and neurodegenerative diseases. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1307, S. 112–123. DOI: 10.1111/nyas.12187.
- Pagnoni, Giuseppe; Cekic, Milos (2007): Age effects on gray matter volume and attentional performance in Zen meditation. In: *Neurobiol. Aging* 28 (10), S. 1623–1627. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.06.008.
- Paller, Ken A.; Creery, Jessica D.; Florczak, Susan M.; Weintraub, Sandra; Mesulam, M-Marsel; Reber, Paul J. et al. (2015): Benefits of mindfulness training for patients with progressive cognitive decline and their caregivers. In: *American journal of Alzheimer's disease and other dementias* 30 (3), S. 257–267. DOI: 10.1177/1533317514545377.
- Parsons, Chris G.; Stöfler, Albrecht; Danysz, Wojciech (2007): Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system--too little activation is bad, too much is even worse. In: *Neuropharmacology* 53 (6), S. 699–723. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.07.013.

Pike, Kerryn E.; Savage, Greg; Villemagne, Victor L.; Ng, Steven; Moss, Simon A.; Maruff, Paul et al. (2007): Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. In: *Brain: a journal of neurology* 130 (Pt 11), S. 2837–2844. DOI: 10.1093/brain/awm238.

Prakash, Ruchika Shaurya; De Leon, Angeline A; Patterson, Beth; Schirda, Brittney L.; Janssen, Alisha L. (2014): Mindfulness and the aging brain: a proposed paradigm shift. In: *Frontiers in aging neuroscience* 6, S. 120. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00120.

Rafii, Michael S.; Aisen, Paul S. (2015): Advances in Alzheimer's disease drug development. In: *BMC medicine* 13, S. 62. DOI: 10.1186/s12916-015-0297-4.

Raz, Naftali; Gunning-Dixon, Faith; Head, Denise; Rodrigue, Karen M.; Williamson, Adrienne; Acker, James D. (2004): Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex. Replicability of regional differences in volume. In: *Neurobiology of aging* 25 (3), S. 377–396. DOI: 10.1016/S0197-4580(03)00118-0.

Robert Koch Institut (2005): Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 28: Altersdemenz.

Schrouff, J.; Rosa, M. J.; Rondina, J. M.; Marquand, A. F.; Chu, C.; Ashburner, J. et al. (2013): PRoNTTo: pattern recognition for neuroimaging toolbox. In: *Neuroinformatics*.

Schrouff, J.; Rosa, M. J.; Rondina, J. M.; Marquand, A. F.; Chu, C.; Ashburner, J. et al. (2015): PRoNTTo Manual.

Simon, Rozalyn; Engstrom, Maria (2015): The default mode network as a biomarker for monitoring the therapeutic effects of meditation. In: *Frontiers in psychology* 6, S. 776. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00776.

Sorrell, Jeanne (2015): Meditation for Older Adults: A New Look at an Ancient Intervention for Mental Health. In: *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, S. 1–5. DOI: 10.3928/02793695-20150330-01.

Sperling, Reisa A.; Dickerson, Bradford C.; Pihlajamaki, Maija; Vannini, Patrizia; Laviolette, Peter S.; Vitolo, Ottavio V. et al. (2010): Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. In: *Neuromolecular medicine* 12 (1), S. 27–43. DOI: 10.1007/s12017-009-8109-7.

- Stein, Murray B.; Simmons, Alan N.; Feinstein, Justin S.; Paulus, Martin P. (2007): Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. In: *Am J Psychiatry* 164 (2), S. 318–327. DOI: 10.1176/appi.ajp.164.2.318.
- Stonnington, Cynthia M.; Chu, Carlton; Klöppel, Stefan; Jack, Clifford R.; Ashburner, John; Frackowiak, Richard S J (2010): Predicting clinical scores from magnetic resonance scans in Alzheimer's disease. In: *NeuroImage* 51 (4), S. 1405–1413. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.051.
- Sun, Yu; Yang, Fu-Chi; Lin, Ching-Po; Han, Ying (2015): Biochemical and Neuroimaging Studies in Subjective Cognitive Decline: Progress and Perspectives. In: *CNS neuroscience & therapeutics*. DOI: 10.1111/cns.12395.
- Tang, Yi-Yuan; Hölzel, Britta K.; Posner, Michael I. (2015): The neuroscience of mindfulness meditation. In: *Nature reviews. Neuroscience* 16 (4), S. 213–225. DOI: 10.1038/nrn3916.
- Tang, Yi-Yuan; Posner, Michael I.; Rothbart, Mary K. (2014): Meditation improves self-regulation over the life span. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1307, S. 104–111. DOI: 10.1111/nyas.12227.
- Tellegen, A.; Atkinson, G. (1974): Openness to absorbing and self-altering experiences ("absorption"), a trait related to hypnotic susceptibility. In: *J Abnorm Psychol* 83 (3), S. 268–277.
- Terry, Robert D.; Masliah, Eliezer; Salmon, David P.; Butters, Nelson; Deteresa, Richard; Hill, Robert et al. (1991): Physical basis of cognitive alterations in alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. In: *Annals of neurology* 30 (4), S. 572–580. DOI: 10.1002/ana.410300410.
- Tripathi, Manjari; Vibha, Deepti (2009): Reversible dementias. In: *Indian Journal of Psychiatry* 51 (Suppl1), S. 5.
- Uddin, Lucina Q.; Kelly, A M Clare; Biswal, Bharat B.; Margulies, Daniel S.; Shehzad, Zarrar; Shaw, David et al. (2008): Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. In: *J Neurosci Methods* 169 (1), S. 249–254. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2007.11.031.

- Uddin, Lucina Q.; Menon, Vinod (2009): The anterior insula in autism: under-connected and under-examined. In: *Neurosci Biobehav Rev* 33 (8), S. 1198–1203. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.06.002.
- Verghese, Philip B.; Castellano, Joseph M.; Holtzman, David M. (2011): Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. In: *The Lancet Neurology* 10 (3), S. 241–252. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70325-2.
- Walach, Harald; Loef, Martin (2012): Towards Primary Prevention of Alzheimers Disease. In: *AJAD*. DOI: 10.7726/ajad.2012.1001.
- Wallace, Douglas C. (2005): A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. In: *Annual review of genetics* 39, S. 359–407. DOI: 10.1146/annurev.genet.39.110304.095751.
- Weiner, Michael W.; Veitch, Dallas P.; Aisen, Paul S.; Beckett, Laurel A.; Cairns, Nigel J.; Green, Robert C. et al. (2012): The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. In: *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 8 (1 Suppl), S. 68. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.09.172.
- Wells, Rebecca Erwin; Yeh, Gloria Y.; Kerr, Catherine E.; Wolkin, Jennifer; Davis, Roger B.; Tan, Ying et al. (2013): Meditation's impact on default mode network and hippocampus in mild cognitive impairment: a pilot study. In: *Neuroscience letters* 556, S. 15–19. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.10.001.
- Wirth, Miranka; Haase, Claudia M.; Villeneuve, Sylvia; Vogel, Jacob; Jagust, William J. (2014): Neuroprotective pathways: lifestyle activity, brain pathology, and cognition in cognitively normal older adults. In: *Neurobiology of aging* 35 (8), S. 1873–1882. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.015.
- Yankner, Bruce A.; Lu, Tao; Loerch, Patrick (2008): The aging brain. In: *Annual review of pathology* 3, S. 41–66. DOI: 10.1146/annurev.pathmechdis.2.010506.092044.
- Ziegler, Gabriel; Dahnke, Robert; Gaser, Christian (2012): Models of the aging brain structure and individual decline. In: *Frontiers in neuroinformatics* 6, S. 3. DOI: 10.3389/fninf.2012.00003.
- Zylowska, Lidia; Ackerman, Deborah L.; Yang, May H.; Futrell, Julie L.; Horton, Nancy L.; Hale, T. Sigi et al. (2008): Mindfulness meditation training in adults and adolescents with ADHD: a feasibility study. In: *Journal of attention disorders* 11 (6), S. 737–746. DOI: 10.1177/1087054707308502.

9 ANHANG

9.1 IXI-Auswahl für die Trainingsstichprobe (N = 180)

9.1.1 Soziodemografische Merkmale der Trainingsstichprobe (N = 180)

Tabellarische Übersicht über die soziodemografischen Angaben der Trainingsstichprobe mit Angabe der jeweiligen IXI-Nr. (N = 180).

Geschlecht: ¹m/²w, **Größe, Gewicht, Ethnie:** ¹weiß/²dunkelhäutig/³asiatisch/⁴chinesisch/⁵andere, **Familienstand:** ¹ledig/²verheiratet/³nichteheliche Lebensgemeinschaft/⁴geschieden; getrennt/⁵verwitwet, **Beruf:** ¹Vollzeit/²Teilzeit/³Studium/⁴Hausarbeit/⁵Ruhestand/⁶Arbeitslos/⁷Home-Office/⁸Andere, **Ausbildung:** ¹Keine Qualifikationen/²Realschulabschluss/³Abitur/⁴Weitere Ausbildungen/⁵(Fach)Hochschulabschluss.

IXI-Nr.	Geschlecht (^{1/2})	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Ethnie (^{1/2/3/4/5})	Familienstand (^{1/2/3/4/5})	Beruf (^{1/2/3/4/5/6/7/8})	Ausbildung (^{1/2/3/4/5})	Geburtsdatum
12	1	175	70	1	2	1	5	1966-08-20
13	1	182	70	1	2	1	5	1958-09-15
14	2	163	65	1	4	1	5	1971-03-15
15	1	181	90	2	1	6	5	1981-03-11
33	1	174	62	1	1	3	5	1980-09-17
34	2	163	55	1	1	3	5	1981-02-18
39	1	210	95	1	1	3	5	1982-02-16
48	1	194	90	1	2	1	5	1954-11-26
49	1	183	88	1	1	1	5	1973-09-26
51	2	168	58	1	3	1	5	1979-10-24
52	2	160	68	1	3	1	4	1971-10-23
56	1	176	70	1	1	3	5	1979-08-13
57	2	170	69	1	1	1	5	1977-05-31
59	1	188	90	1	2	1	5	1971-05-15
67	1	180	76	1	1	3	5	1980-11-25
72	1	161	82	6	2	5	4	1938-01-16
79	2	158	57	3	4	1	4	1953-01-28
80	2	158	66	3	1	3	5	1984-05-16
83	1	182	78	1	2	1	5	1974-09-12
92	1	180	80	4	2	1	4	1972-05-29
93	1	180	70	1	1	3	5	1978-09-18
94	1	176	90	3	2	3	5	1980-09-26
95	2	170	64	1	1	3	5	1980-09-18
96	1	169	70	1	2	1	5	1978-09-08
97	2	173	64	1	2	1	5	1970-10-19
102	2	163	65	1	1	3	5	1981-01-03
104	1	173	67	6	2	1	5	1978-09-07
105	1	173	78	1	3	1	4	1966-10-14
126	1	180	73	2	2	1	4	1948-06-05
127	2	167	55	1	3	1	5	1976-03-03
128	2	151	60	1	1	3	5	1978-05-12

130	1	180	83	3	2	1	4	1966-12-14
131	2	163	64	1	2	2	2	1960-06-30
132	1	163	60	1	1	1	5	1946-11-30
136	1	180	80	3	2	1	5	1969-11-11
137	1	172	73	1	1	1	5	1964-06-16
146	1	174	72	1	2	1	4	1972-01-07
148	2	163	73	1	1	3	3	1965-02-10
150	2	158	50	3	2	1	5	1978-09-24
159	2	165	63	1	1	1	5	1981-08-08
160	2	158	54	1	1	1	5	1966-06-11
161	2	160	76	1	2	1	1	1941-08-31
162	1	178	79	1	2	1	5	1955-03-22
163	1	170	70	1	2	1	2	1957-10-08
165	1	188	90	1	3	1	5	1981-05-29
167	2	178	70	1	5	5	5	1938-03-25
168	1	179	60	1	2	1	5	1961-12-23
173	2	165	78	1	2	1	5	1976-03-17
174	2	158	64	3	2	5	2	1942-09-01
175	1	168	63	3	2	5	2	1933-07-01
176	1	190	93	1	1	1	5	1980-12-12
180	2	163	56	1	1	1	5	1963-08-26
195	1	182	70	1	1	1	5	1967-12-29
201	2	150	54	4	1	3	1	1983-05-15
202	1	178	91	3	1	3	5	1985-07-23
204	2	175	96	1	2	5	1	1931-03-20
205	1	185	114	1	2	1	2	1960-06-21
206	2	155	90	1	2	1	4	1955-10-30
211	1	186	94	2	1	1	3	1950-08-24
212	1	175	76	1	2	1	2	1946-09-18
213	2	170	90	1	2	8	2	1951-03-07
214	2	160	60	1	1	3	5	1981-07-12
216	1	166	64	1	2	5	4	1932-10-28
217	2	168	68	1	4	8	2	1948-08-18
218	2	175	85	1	1	3	5	1970-08-31
221	1	170	84	3	4	1	5	1957-04-03
226	2	175	75	1	2	1	5	1963-12-02
239	2	160	91	1	4	5	5	1943-09-01
242	1	185	75	3	2	1	5	1974-08-09
248	2	170	56	1	4	1	5	1961-04-30
252	2	165	68	2	5	2	2	1935-05-18
253	2	168	57	1	1	1	5	1981-12-07
254	2	164	64	1	1	3	5	1980-05-16
255	2	158	45	3	4	2	4	1948-06-04
256	1	190	82	2	1	3	5	1978-08-04
257	1	175	62	3	1	5	4	1936-06-05
258	2	165	60	1	1	3	5	1983-06-18
259	2	158	60	3	2	2	2	1946-04-08
260	1	174	86	3	2	1	5	1945-02-22
261	1	177	85	3	2	1	5	1971-10-01
262	2	156	47	5	1	3	3	1985-03-07

263	2	173	61	3	2	1	5	1980-09-14
267	1	182	70	4	3	3	5	1970-08-02
274	2	163	75	4	5	5	4	1933-02-01
275	1	190	95	1	1	1	5	1981-11-16
276	1	170	68	3	1	3	3	1985-03-07
277	2	158	73	4	1	5	5	1944-09-11
278	1	184	65	5	1	3	3	1985-10-26
280	2	160	60	1	4	1	4	1963-08-08
282	1	183	72	1	1	1	4	1966-03-27
284	2	158	67	1	4	1	2	1943-08-15
295	2	163	83	3	2	1	2	1955-03-03
296	2	152	54	1	5	8	4	1942-03-26
302	1	165	75	3	2	7	5	1946-08-14
313	1	183	92	1	3	5	5	1940-09-25
316	1	175	85	1	4	1	4	1949-03-03
327	1	170	73	1	2	5	2	1932-08-29
329	1	168	94	3	2	1	2	1950-06-29
334	2	168	61	1	2	5	5	1936-11-09
335	1	180	100	1	2	5	5	1936-11-14
338	2	164	67	6	2	2	4	1944-09-19
353	2	172	90	1	3	1	5	1953-07-14
354	1	170	70	1	1	8	1	1960-08-17
356	2	173	73	1	2	5	3	1942-02-27
357	2	155	58	1	2	5	4	1942-10-05
362	2	160	66	1	1	1	4	1965-03-02
363	2	163	63	6	5	4	5	1945-05-05
383	2	158	70	1	2	5	1	1932-04-22
384	2	159	53	1	5	5	1	1932-04-22
385	2	170	73	1	5	5	2	1941-08-27
386	2	173	60	1	4	1	5	1953-12-31
387	2	110	60	1	3	8	2	1959-11-21
396	2	158	72	1	4	2	5	1952-10-09
436	1	190	73	1	1	1	1	1978-01-18
437	2	178	84	1	2	1	1	1950-10-19
438	1	180	72	3	2	5	4	1942-09-20
439	2	158	67	1	2	1	2	1962-06-03
440	1	165	78	1	2	1	4	1958-04-11
441	2	159	69	1	1	1	5	1958-04-18
443	1	173	88	1	2	8	4	1937-06-08
444	2	159	55	1	2	5	5	1948-03-25
445	1	170	75	1	2	5	5	1946-07-31
446	2	160	53	1	4	5	4	1946-07-15
448	1	165	64	1	4	2	4	1927-04-16
451	2	160	60	1	1	1	5	1965-06-09
452	2	157	76	1	2	1	5	1943-03-02
453	1	185	98	1	2	7	2	1943-02-25
465	1	170	70	1	5	5	2	1937-03-25
481	1	173	104	4	2	2	1	1941-03-07
482	2	168	84	1	1	5	5	1934-06-10
483	2	168	75	1	2	5	5	1943-02-20

484	1	170	72	1	2	5	4	1940-02-27
485	2	165	88	1	2	2	4	1937-09-05
508	2	160	54	1	5	5	2	1945-09-04
511	2	158	52	3	1	5	2	1942-01-04
515	2	160	73	1	1	2	4	1944-08-05
516	2	170	86	1	4	1	2	1946-03-20
518	2	163	63	1	2	5	1	1930-10-05
519	1	180	72	1	4	1	4	1949-01-30
521	2	163	73	1	5	5	1	1935-10-30
522	2	168	62	1	3	1	5	1977-10-29
524	2	170	65	1	1	1	5	1973-03-16
525	1	185	92	1	2	1	5	1965-03-15
526	2	163	95	4	1	1	1	1952-02-04
527	1	183	103	1	2	1	4	1953-05-10
537	2	170	73	1	2	5	5	1939-03-25
538	2	152	54	1	1	5	5	1924-10-12
544	2	170	60	1	1	2	2	1948-08-29
546	2	165	60	1	2	2	5	1946-09-01
556	1	186	88	1	1	6	2	1951-02-15
559	2	150	54	3	1	5	5	1938-11-19
565	1	195	101	1	3	5	1	1942-12-18
566	2	155	95	1	2	1	2	1963-10-23
567	2	158	50	1	3	1	5	1978-03-21
568	2	165	58	1	1	1	2	1973-02-17
572	2	170	57	2	4	1	5	1964-11-13
575	2	165	72	4	3	1	4	1949-01-30
577	2	170	67	1	2	1	1	1942-08-26
586	1	175	78	1	3	1	5	1972-05-24
598	1	170	105	1	2	1	4	1953-12-06
599	1	183	90	1	4	1	2	1967-06-15
600	1	175	76	1	1	1	5	1967-11-17
601	1	173	79	1	1	1	5	1971-05-05
603	2	163	60	1	1	2	2	1940-11-03
605	2	170	76	1	4	5	2	1936-06-25
606	1	178	86	1	1	8	5	1946-04-11
608	1	183	86	2	4	2	5	1954-04-26
609	1	184	58	1	1	1	5	1977-10-26
610	1	180	75	1	2	5	4	1950-02-27
611	1	175	76	1	1	1	2	1977-12-18
612	1	180	80	1	1	1	5	1972-12-08
613	1	177	84	1	3	1	5	1981-04-16
614	2	163	62	1	3	1	5	1979-12-12
631	1	185	89	1	3	1	3	1965-07-14
632	1	174	95	3	2	2	4	1950-05-25
633	1	173	57	2	1	1	5	1970-02-23
634	1	175	68	1	1	1	5	1972-10-18
635	1	185	92	1	1	1	5	1981-04-28
636	1	173	87	1	1	1	5	1963-09-20
646	2	165	60	6	5	5	3	1935-08-18

9.1.2 Übersicht über das chronologische und das mit dem jeweiligen Regressionsalgorithmus errechnete Hirnalter sowie die Hirnalter-Schätzwert-Differenzen der Trainingsstichprobe (N = 180)

Tabellarische Übersicht über das chronologische und das mit dem jeweiligen Regressionsalgorithmus errechnete Hirnalter sowie die HS-Differenzen der Trainingsstichprobe mit der jeweiligen IXI-Nr., des Studiendatums und dem Aktenzeichen unter Angabe des Krankenhauses und der MRT-Wichtung (N = 180).

Abkürzungen: **KRR**, Kernel Ridge Regression; **KRR- Δ** , Hirnalter-Schätzwert-Differenz für den KRR-Algorithmus; **RVR**, Relevance Vector Regression; **RVR- Δ** , Hirnalter-Schätzwert-Differenz für den RVR-Algorithmus.

IXI-Nr.	Studien datum	Alter (Jahren)	KRR (Jahren)	KRR-Δ (Jahren)	RVR (Jahren)	RVR-Δ (Jahren)	Aktenzeichen
12	2005-06-01	38,78	37,99	-0,80	41,01	2,23	IXI012-HH-1211-T1.nii.gz
13	2005-06-01	46,71	48,39	1,68	49,18	2,47	IXI013-HH-1212-T1.nii.gz
14	2005-06-09	34,24	44,64	10,40	43,53	9,29	IXI014-HH-1236-T1.nii.gz
15	2005-06-23	24,28	41,80	17,51	42,93	18,65	IXI015-HH-1258-T1.nii.gz
33	2005-06-23	24,76	24,17	-0,59	24,34	0,42	IXI033-HH-1259-T1.nii.gz
34	2005-06-23	24,34	29,04	4,70	25,71	1,36	IXI034-HH-1260-T1.nii.gz
39	2005-06-23	23,35	30,70	7,35	27,33	3,98	IXI039-HH-1261-T1.nii.gz
48	2005-07-21	50,65	51,13	0,48	48,87	-1,78	IXI048-HH-1326-T1.nii.gz
49	2005-08-04	31,85	42,32	10,47	40,62	8,77	IXI049-HH-1358-T1.nii.gz
51	2005-07-21	25,74	37,63	11,89	39,62	13,87	IXI051-HH-1328-T1.nii.gz
52	2005-07-28	33,76	34,70	0,94	34,61	0,85	IXI052-HH-1343-T1.nii.gz
56	2005-07-21	25,94	19,24	-6,70	20,19	-5,75	IXI056-HH-1327-T1.nii.gz
57	2005-07-28	28,16	35,36	7,20	33,25	5,09	IXI057-HH-1342-T1.nii.gz
59	2005-07-04	34,14	32,48	-1,66	31,74	-2,40	IXI059-HH-1284-T1.nii.gz
67	2005-08-04	24,69	27,90	3,21	29,82	5,13	IXI067-HH-1356-T1.nii.gz
72	2006-08-24	68,60	62,45	-6,15	62,51	-6,09	IXI072-HH-2324-T1.nii.gz
79	2005-08-11	52,53	41,80	-10,74	35,93	-16,60	IXI079-HH-1388-T1.nii.gz
80	2005-07-28	21,20	15,98	-5,22	19,41	-1,79	IXI080-HH-

83	2005-08-04	30,89	48,09	17,19	46,94	16,04	1341-T1.nii.gz IXI083-HH- 1357-T1.nii.gz
92	2005-08-25	33,24	30,99	-2,25	30,98	-2,26	IXI092-HH- 1436-T1.nii.gz
93	2005-08-04	26,88	37,33	10,45	36,46	9,59	IXI093-HH- 1359-T1.nii.gz
94	2005-08-04	24,85	40,12	15,27	41,94	17,08	IXI094-HH- 1355-T1.nii.gz
95	2005-08-11	24,90	32,01	7,11	34,15	9,26	IXI095-HH- 1390-T1.nii.gz
96	2005-08-11	26,92	40,25	13,33	38,88	11,96	IXI096-HH- 1391-T1.nii.gz
97	2005-10-27	35,02	29,72	-5,30	33,82	-1,21	IXI097-HH- 1619-T1.nii.gz
102	2005-08-18	24,62	27,42	2,80	34,26	9,64	IXI102-HH- 1416-T1.nii.gz
104	2005-09-01	26,98	28,87	1,88	34,05	7,06	IXI104-HH- 1450-T1.nii.gz
105	2005-09-08	38,90	36,78	-2,12	33,88	-5,02	IXI105-HH- 1471-T1.nii.gz
126	2005-08-25	57,22	53,98	-3,24	56,35	-0,87	IXI126-HH- 1437-T1.nii.gz
127	2005-09-01	29,50	32,12	2,62	29,60	0,10	IXI127-HH- 1451-T1.nii.gz
128	2005-09-08	27,33	31,21	3,89	31,51	4,18	IXI128-HH- 1470-T1.nii.gz
130	2005-09-22	38,77	43,47	4,70	45,29	6,52	IXI130-HH- 1528-T1.nii.gz
131	2005-09-22	45,23	46,42	1,19	46,02	0,79	IXI131-HH- 1527-T1.nii.gz
132	2005-08-18	58,72	53,99	-4,73	49,80	-8,92	IXI132-HH- 1415-T1.nii.gz
136	2005-09-01	35,81	42,25	6,44	40,86	5,05	IXI136-HH- 1452-T1.nii.gz
137	2005-09-08	41,23	43,82	2,59	41,76	0,53	IXI137-HH- 1472-T1.nii.gz
146	2005-08-11	33,59	24,63	-8,96	28,38	-5,22	IXI146-HH- 1389-T1.nii.gz
148	2005-09-01	40,56	42,25	1,69	43,10	2,54	IXI148-HH- 1453-T1.nii.gz
150	2005-09-29	27,01	26,97	-0,04	25,70	-1,32	IXI150-HH- 1550-T1.nii.gz
159	2005-09-29	24,14	34,40	10,26	35,00	10,86	IXI159-HH- 1549-T1.nii.gz
160	2005-11-03	39,40	35,64	-3,76	34,82	-4,58	IXI160-HH- 1637-T1.nii.gz
161	2006-10-12	65,11	61,26	-3,85	61,65	-3,46	IXI161-HH- 2533-T1.nii.gz
162	2005-09-29	50,52	46,10	-4,42	47,92	-2,60	IXI162-HH-

163	2005-10-27	48,05	37,63	-10,42	39,63	-8,42	1548-T1.nii.gz
165	2005-10-13	24,38	20,16	-4,22	19,81	-4,57	IXI163-HH-1621-T1.nii.gz
167	2005-10-06	67,53	67,63	0,10	65,05	-2,48	IXI165-HH-1589-T1.nii.gz
168	2005-10-20	43,82	41,78	-2,04	43,66	-0,17	IXI167-HH-1569-T1.nii.gz
173	2005-10-13	29,57	23,85	-5,73	26,01	-3,56	IXI168-HH-1607-T1.nii.gz
174	2005-10-06	63,10	54,46	-8,64	55,49	-7,61	IXI173-HH-1590-T1.nii.gz
175	2005-10-06	72,27	68,74	-3,52	69,33	-2,93	IXI174-HH-1571-T1.nii.gz
176	2005-10-20	24,85	29,77	4,91	34,29	9,43	IXI175-HH-1570-T1.nii.gz
180	2005-10-20	42,15	30,53	-11,62	31,64	-10,52	IXI176-HH-1604-T1.nii.gz
195	2005-10-27	37,83	33,98	-3,85	34,02	-3,81	IXI180-HH-1605-T1.nii.gz
201	2005-10-13	22,41	24,41	2,00	24,12	1,71	IXI195-HH-1620-T1.nii.gz
202	2005-09-22	20,17	33,64	13,47	37,34	17,18	IXI201-HH-1588-T1.nii.gz
204	2005-11-07	74,64	73,94	-0,70	74,06	-0,58	IXI202-HH-1526-T1.nii.gz
205	2005-11-07	45,38	49,69	4,31	48,49	3,11	IXI204-HH-1651-T1.nii.gz
206	2005-11-07	50,02	37,70	-12,33	41,73	-8,29	IXI205-HH-1649-T1.nii.gz
211	2005-10-06	55,12	55,10	-0,02	53,46	-1,66	IXI206-HH-1650-T1.nii.gz
212	2005-11-04	59,13	59,52	0,39	55,45	-3,68	IXI211-HH-1568-T1.nii.gz
213	2005-11-04	54,66	59,27	4,60	55,80	1,14	IXI212-HH-1643-T1.nii.gz
214	2005-11-03	24,31	12,80	-11,52	11,62	-12,69	IXI213-HH-1642-T1.nii.gz
216	2005-11-03	73,02	50,77	-22,25	51,12	-21,89	IXI214-HH-1636-T1.nii.gz
217	2005-11-03	57,21	53,57	-3,64	53,81	-3,40	IXI216-HH-1635-T1.nii.gz
218	2006-01-26	35,41	44,02	8,62	42,45	7,04	IXI217-HH-1638-T1.nii.gz
221	2005-10-20	48,55	48,76	0,21	48,95	0,40	IXI218-HH-1815-T1.nii.gz
226	2005-10-27	41,90	50,52	8,62	50,59	8,68	IXI221-HH-1606-T1.nii.gz
239	2006-08-17	62,96	51,66	-11,30	57,59	-5,37	IXI226-HH-1618-T1.nii.gz
							IXI239-HH-

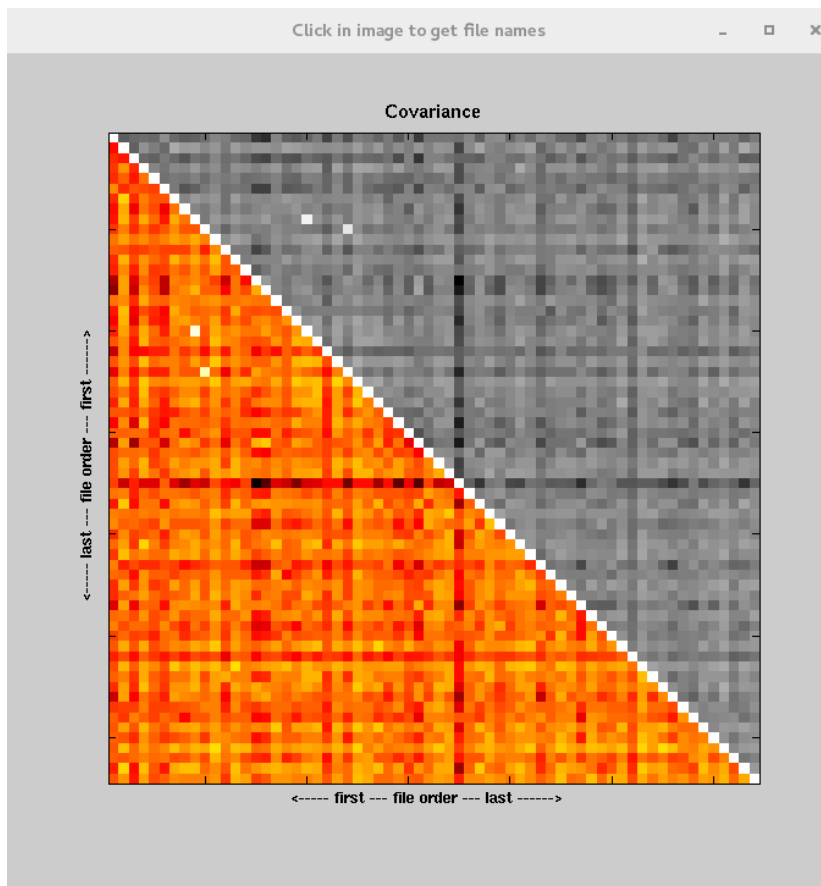
242	2005-12-22	31,37	48,56	17,19	47,70	16,33	2296-T1.nii.gz IXI242-HH- 1722-T1.nii.gz
248	2006-03-16	44,88	44,07	-0,80	47,48	2,61	IXI248-HH- 1972-T1.nii.gz
252	2005-12-08	70,56	66,83	-3,73	65,39	-5,17	IXI252-HH- 1693-T1.nii.gz
253	2005-12-08	24,00	28,00	3,99	23,03	-0,98	IXI253-HH- 1694-T1.nii.gz
254	2005-12-15	25,58	34,26	8,67	33,83	8,25	IXI254-HH- 1705-T1.nii.gz
255	2006-02-16	57,70	43,60	-14,10	44,41	-13,29	IXI255-HH- 1882-T1.nii.gz
256	2005-12-22	27,38	23,36	-4,02	22,83	-4,55	IXI256-HH- 1723-T1.nii.gz
257	2005-12-22	69,55	85,17	15,62	87,03	17,48	IXI257-HH- 1724-T1.nii.gz
258	2006-01-12	22,57	29,33	6,76	27,84	5,27	IXI258-HH- 1769-T1.nii.gz
259	2006-01-19	59,78	54,77	-5,01	52,53	-7,25	IXI259-HH- 1804-T1.nii.gz
260	2006-01-19	60,91	55,58	-5,32	57,68	-3,23	IXI260-HH- 1805-T1.nii.gz
261	2005-12-15	34,21	41,61	7,41	43,83	9,62	IXI261-HH- 1704-T1.nii.gz
262	2006-02-09	20,93	29,64	8,72	27,01	6,09	IXI262-HH- 1861-T1.nii.gz
263	2005-12-01	25,21	37,12	11,91	36,05	10,84	IXI263-HH- 1684-T1.nii.gz
267	2006-01-12	35,45	39,92	4,48	42,00	6,55	IXI267-HH- 1772-T1.nii.gz
274	2006-08-17	73,54	74,36	0,82	78,10	4,56	IXI274-HH- 2294-T1.nii.gz
275	2006-01-19	24,18	19,98	-4,20	18,44	-5,74	IXI275-HH- 1803-T1.nii.gz
276	2006-02-02	20,91	40,09	19,18	41,77	20,86	IXI276-HH- 1840-T1.nii.gz
277	2006-01-12	61,34	70,52	9,19	67,96	6,63	IXI277-HH- 1770-T1.nii.gz
278	2006-01-12	20,21	24,41	4,20	22,42	2,21	IXI278-HH- 1771-T1.nii.gz
280	2006-02-09	42,51	51,86	9,35	49,46	6,96	IXI280-HH- 1860-T1.nii.gz
282	2006-03-30	40,01	40,79	0,79	43,52	3,51	IXI282-HH- 2025-T1.nii.gz
284	2006-08-31	63,04	57,05	-6,00	55,01	-8,03	IXI284-HH- 2354-T1.nii.gz
295	2006-01-26	50,90	49,55	-1,36	50,96	0,06	IXI295-HH- 1814-T1.nii.gz
296	2006-03-16	63,97	55,33	-8,65	54,60	-9,38	IXI296-HH-

302	2006-02-16	59,51	46,76	-12,75	48,49	-11,02	1970-T1.nii.gz IXI302-HH-
313	2006-08-03	65,85	61,42	-4,43	60,11	-5,75	1883-T1.nii.gz IXI313-HH-
316	2006-02-09	56,94	48,23	-8,71	48,31	-8,63	2241-T1.nii.gz IXI316-HH-
327	2006-03-23	73,56	67,16	-6,40	64,26	-9,30	1862-T1.nii.gz IXI327-HH-
329	2006-02-23	55,66	59,76	4,10	59,00	3,35	1999-T1.nii.gz IXI329-HH-
334	2006-02-23	69,29	60,12	-9,17	63,08	-6,21	1908-T1.nii.gz IXI334-HH-
335	2006-02-23	69,28	66,35	-2,92	64,62	-4,66	1907-T1.nii.gz IXI335-HH-
338	2006-03-16	61,49	52,26	-9,23	54,53	-6,96	1906-T1.nii.gz IXI338-HH-
353	2006-03-23	52,69	51,32	-1,37	51,12	-1,57	1971-T1.nii.gz IXI353-HH-
354	2006-03-30	45,62	47,09	1,47	46,94	1,33	1996-T1.nii.gz IXI354-HH-
356	2006-04-06	64,10	55,32	-8,79	55,98	-8,13	2024-T1.nii.gz IXI356-HH-
357	2006-04-20	63,54	55,67	-7,87	52,07	-11,47	2049-T1.nii.gz IXI357-HH-
362	2006-04-06	41,10	38,49	-2,61	37,08	-4,02	2076-T1.nii.gz IXI362-HH-
363	2006-04-06	60,92	60,76	-0,16	56,91	-4,01	2051-T1.nii.gz IXI363-HH-
383	2006-04-27	74,01	75,28	1,27	73,34	-0,67	2050-T1.nii.gz IXI383-HH-
384	2006-04-27	74,01	73,60	-0,41	75,11	1,10	2099-T1.nii.gz IXI384-HH-
385	2006-04-20	64,65	68,48	3,83	64,98	0,33	2100-T1.nii.gz IXI385-HH-
386	2006-04-20	52,30	46,36	-5,95	43,27	-9,03	2078-T1.nii.gz IXI386-HH-
387	2006-04-27	46,43	47,00	0,57	49,42	2,99	2077-T1.nii.gz IXI387-HH-
396	2006-05-04	53,57	46,97	-6,60	49,56	-4,01	2101-T1.nii.gz IXI396-HH-
436	2006-05-25	28,35	40,41	12,06	41,10	12,76	2115-T1.nii.gz IXI436-HH-
437	2006-05-25	55,60	53,90	-1,70	51,09	-4,51	2153-T1.nii.gz IXI437-HH-
438	2006-05-25	63,68	67,39	3,72	68,71	5,03	2152-T1.nii.gz IXI438-HH-
439	2006-05-04	43,92	44,43	0,52	44,74	0,83	2155-T1.nii.gz IXI439-HH-
440	2006-05-18	48,10	39,41	-8,69	42,15	-5,95	2114-T1.nii.gz IXI440-HH-

441	2006-05-25	48,10	37,61	-10,49	37,24	-10,86	2127-T1.nii.gz IXI441-HH-
443	2006-07-27	69,13	67,53	-1,60	71,01	1,88	2154-T1.nii.gz IXI443-HH-
444	2006-08-10	58,38	52,46	-5,92	48,56	-9,81	2215-T1.nii.gz IXI444-HH-
445	2006-08-10	60,03	53,60	-6,43	53,46	-6,57	2270-T1.nii.gz IXI445-HH-
446	2006-08-24	60,11	52,75	-7,36	54,12	-5,99	2269-T1.nii.gz IXI446-HH-
448	2006-09-14	79,41	87,81	8,40	86,62	7,21	2325-T1.nii.gz IXI448-HH-
451	2006-07-27	41,13	39,95	-1,18	37,25	-3,88	2393-T1.nii.gz IXI451-HH-
452	2006-07-27	63,40	64,97	1,57	65,39	1,99	2212-T1.nii.gz IXI452-HH-
453	2006-07-27	63,42	62,61	-0,80	61,00	-2,42	2213-T1.nii.gz IXI453-HH-
465	2006-07-06	69,28	74,36	5,08	72,92	3,64	2214-T1.nii.gz IXI465-HH-
481	2006-07-06	65,33	63,53	-1,80	64,79	-0,54	2176-T1.nii.gz IXI481-HH-
482	2006-07-13	72,09	66,61	-5,48	65,21	-6,88	2175-T1.nii.gz IXI482-HH-
483	2006-07-13	63,39	51,97	-11,42	51,79	-11,61	2178-T1.nii.gz IXI483-HH-
484	2006-07-13	66,37	54,97	-11,40	53,39	-12,99	2177-T1.nii.gz IXI484-HH-
485	2006-07-13	68,85	53,58	-15,28	53,40	-15,45	2179-T1.nii.gz IXI485-HH-
508	2006-08-10	60,93	60,56	-0,37	59,45	-1,48	2180-T1.nii.gz IXI508-HH-
511	2006-08-03	64,58	66,28	1,71	67,57	2,99	2268-T1.nii.gz IXI511-HH-
515	2006-09-07	62,09	52,25	-9,84	52,11	-9,98	2238-T1.nii.gz IXI515-HH-
516	2006-08-17	60,41	59,44	-0,97	57,23	-3,18	2377-T1.nii.gz IXI516-HH-
518	2006-08-03	75,83	61,07	-14,76	61,15	-14,68	2297-T1.nii.gz IXI518-HH-
519	2006-08-03	57,51	54,02	-3,49	51,78	-5,73	2239-T1.nii.gz IXI519-HH-
521	2006-08-31	70,84	67,90	-2,93	67,06	-3,77	2240-T1.nii.gz IXI521-HH-
522	2006-10-05	28,93	31,12	2,19	32,16	3,23	2353-T1.nii.gz IXI522-HH-
524	2006-09-21	33,52	41,79	8,27	44,91	11,40	2453-T1.nii.gz IXI524-HH-
525	2006-09-21	41,52	55,51	13,99	59,21	17,69	2412-T1.nii.gz IXI525-HH-

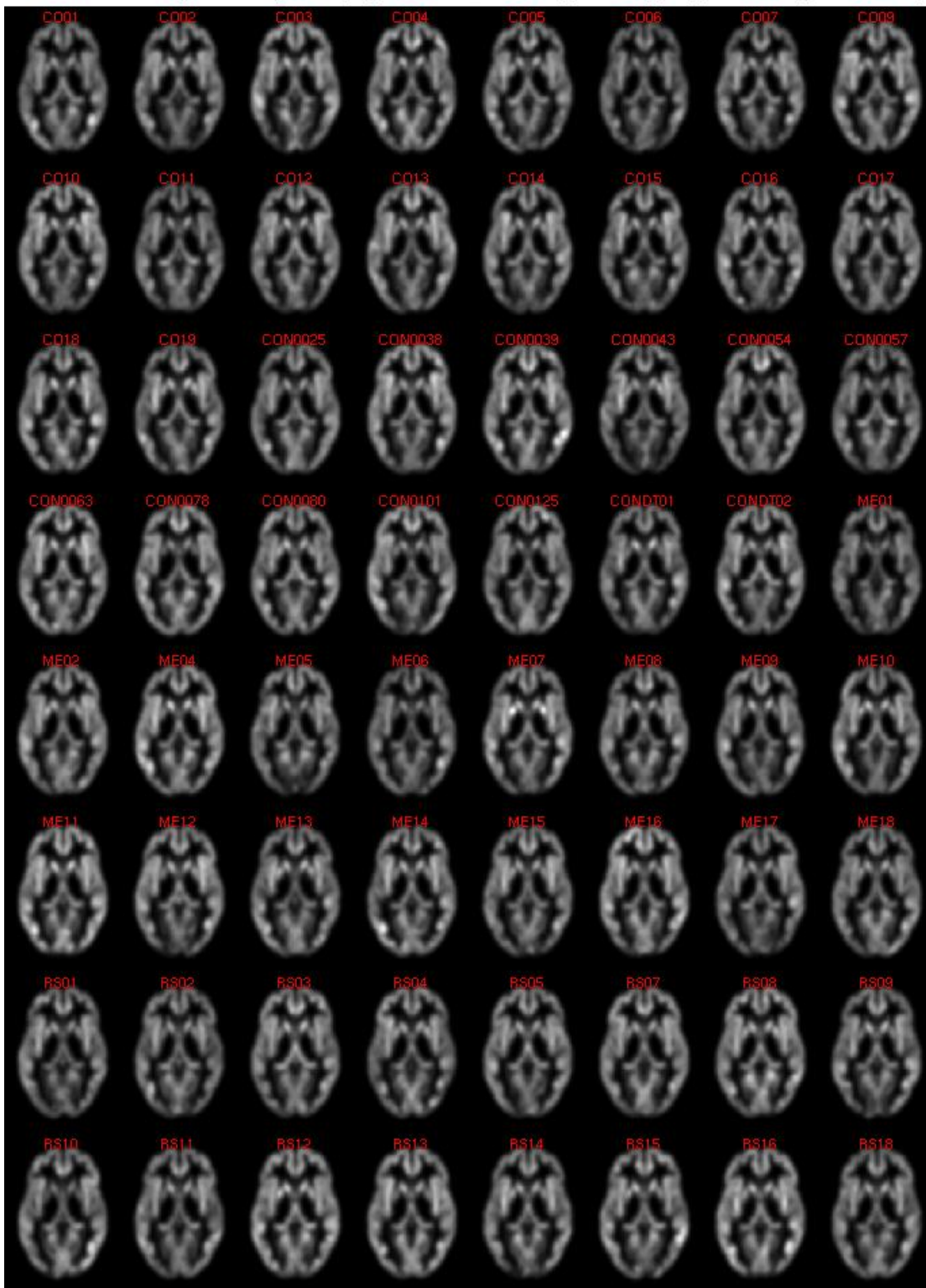
526	2006-09-14	54,61	58,81	4,20	59,08	4,47	2413-T1.nii.gz IXI526-HH- 2392-T1.nii.gz
527	2006-09-07	53,33	45,54	-7,79	43,21	-10,11	IXI527-HH- 2376-T1.nii.gz
537	2006-09-07	67,46	56,01	-11,44	57,45	-10,00	IXI537-HH- 2378-T1.nii.gz
538	2006-09-21	81,94	87,41	5,47	88,69	6,75	IXI538-HH- 2411-T1.nii.gz
544	2006-09-14	58,04	61,96	3,91	59,09	1,05	IXI544-HH- 2395-T1.nii.gz
546	2006-09-28	60,07	59,09	-0,99	58,38	-1,70	IXI546-HH- 2450-T1.nii.gz
556	2006-10-05	55,64	68,80	13,17	66,96	11,32	IXI556-HH- 2452-T1.nii.gz
559	2006-09-14	67,82	57,84	-9,98	57,01	-10,81	IXI559-HH- 2394-T1.nii.gz
565	2006-10-12	63,82	60,60	-3,22	61,42	-2,39	IXI565-HH- 2534-T1.nii.gz
566	2006-10-12	42,97	54,42	11,45	51,44	8,47	IXI566-HH- 2535-T1.nii.gz
567	2006-10-12	28,56	26,55	-2,01	28,88	0,32	IXI567-HH- 2536-T1.nii.gz
568	2006-10-26	33,69	41,90	8,21	48,59	14,90	IXI568-HH- 2607-T1.nii.gz
572	2006-10-26	41,95	35,98	-5,97	39,60	-2,35	IXI572-HH- 2605-T1.nii.gz
575	2006-11-02	57,75	56,14	-1,61	56,70	-1,05	IXI575-HH- 2658-T1.nii.gz
577	2006-11-02	64,19	58,67	-5,52	56,70	-7,48	IXI577-HH- 2661-T1.nii.gz
586	2006-10-05	34,37	32,15	-2,22	33,18	-1,19	IXI586-HH- 2451-T1.nii.gz
598	2006-10-26	52,89	63,42	10,53	60,04	7,16	IXI598-HH- 2606-T1.nii.gz
599	2006-11-02	39,38	53,43	14,04	54,79	15,40	IXI599-HH- 2659-T1.nii.gz
600	2006-11-02	38,96	39,04	0,08	36,85	-2,11	IXI600-HH- 2660-T1.nii.gz
601	2006-11-09	35,52	37,04	1,53	38,75	3,23	IXI601-HH- 2700-T1.nii.gz
603	2006-11-09	66,02	64,48	-1,54	61,81	-4,21	IXI603-HH- 2701-T1.nii.gz
605	2006-10-25	70,33	63,89	-6,44	63,80	-6,54	IXI605-HH- 2598-T1.nii.gz
606	2006-10-25	60,54	63,23	2,69	61,68	1,14	IXI606-HH- 2601-T1.nii.gz
608	2006-10-25	52,50	49,54	-2,96	52,67	0,18	IXI608-HH- 2599-T1.nii.gz
609	2006-10-25	29,00	36,95	7,95	39,31	10,32	IXI609-HH-

610	2006-11-01	56,68	35,35	-21,32	35,15	-21,53	2600-T1.nii.gz IXI610-HH- 2649-T1.nii.gz
611	2006-11-01	28,87	33,99	5,12	34,43	5,56	IXI611-HH- 2650-T1.nii.gz
612	2006-11-08	33,92	33,16	-0,75	34,53	0,61	IXI612-HH- 2688-T1.nii.gz
613	2006-11-16	25,59	24,70	-0,89	24,17	-1,42	IXI613-HH- 2734-T1.nii.gz
614	2006-11-16	26,93	35,27	8,34	32,32	5,39	IXI614-HH- 2735-T1.nii.gz
631	2006-11-01	41,30	49,55	8,25	52,46	11,16	IXI631-HH- 2651-T1.nii.gz
632	2006-11-01	56,44	58,50	2,06	57,86	1,42	IXI632-HH- 2652-T1.nii.gz
633	2006-11-08	36,71	27,23	-9,47	29,46	-7,24	IXI633-HH- 2689-T1.nii.gz
634	2006-11-08	34,06	35,88	1,83	36,74	2,68	IXI634-HH- 2690-T1.nii.gz
635	2006-11-08	25,53	20,95	-4,58	23,36	-2,17	IXI635-HH- 2691-T1.nii.gz
636	2006-11-16	43,16	44,84	1,69	42,43	-0,73	IXI636-HH- 2733-T1.nii.gz
646	2006-11-01	71,21	75,29	4,08	75,20	4,00	IXI646-HH- 2653-T1.nii.gz



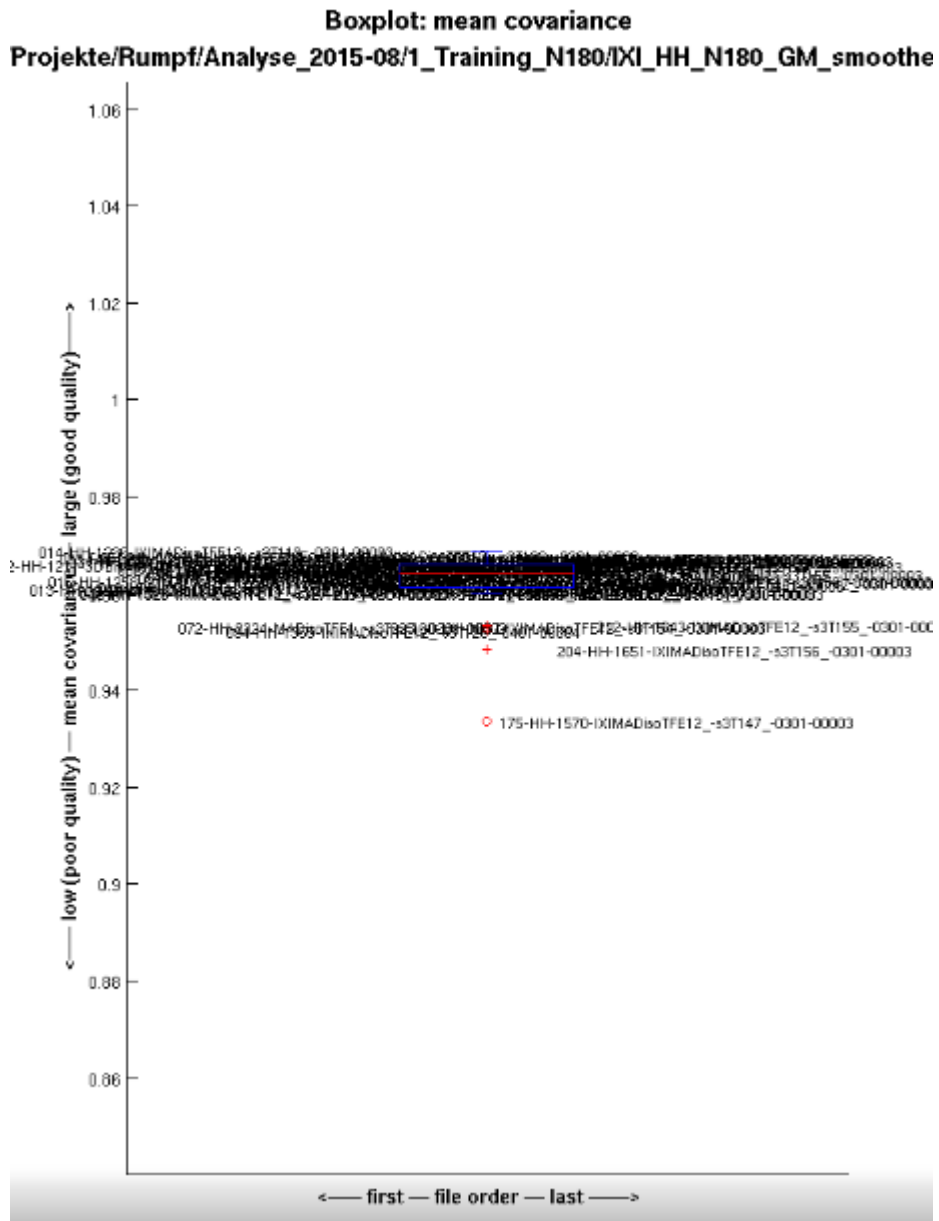
Kovarianzmatrix für den Zusammenhang der einzelnen Hirnbilder des Zieldatensatzes miteinander (N = 64). Die Matrix aller Kovarianzen der Hirnbilder miteinander ist in der Abbildung farbig kodiert. Je heller, desto größer ist die Kovarianz, wobei der Maximalwert der Farbe "weiß" entspricht, wie an der Diagonalen zu erkennen ist (Kovarianz der Bilder mit sich selbst). Hirnbilder mit abweichender Struktur können dadurch identifiziert werden, dass die Kovarianzen mit den anderen Hirnbildern als dunkle Linien sichtbar werden. Werden die Punkte der Matrix angeklickt, während die PRoNTo läuft, dann werden die beiden entsprechenden Hirnbilder für einen direkten Vergleich rechts neben der Matrix untereinander dargestellt (nicht abgebildet).

m:/home/ott-u/Projekte/Rumpf/Analyse_2015-08/2_Testdata_N64/N64_GM_smoothed_8mm/sm0wrp1



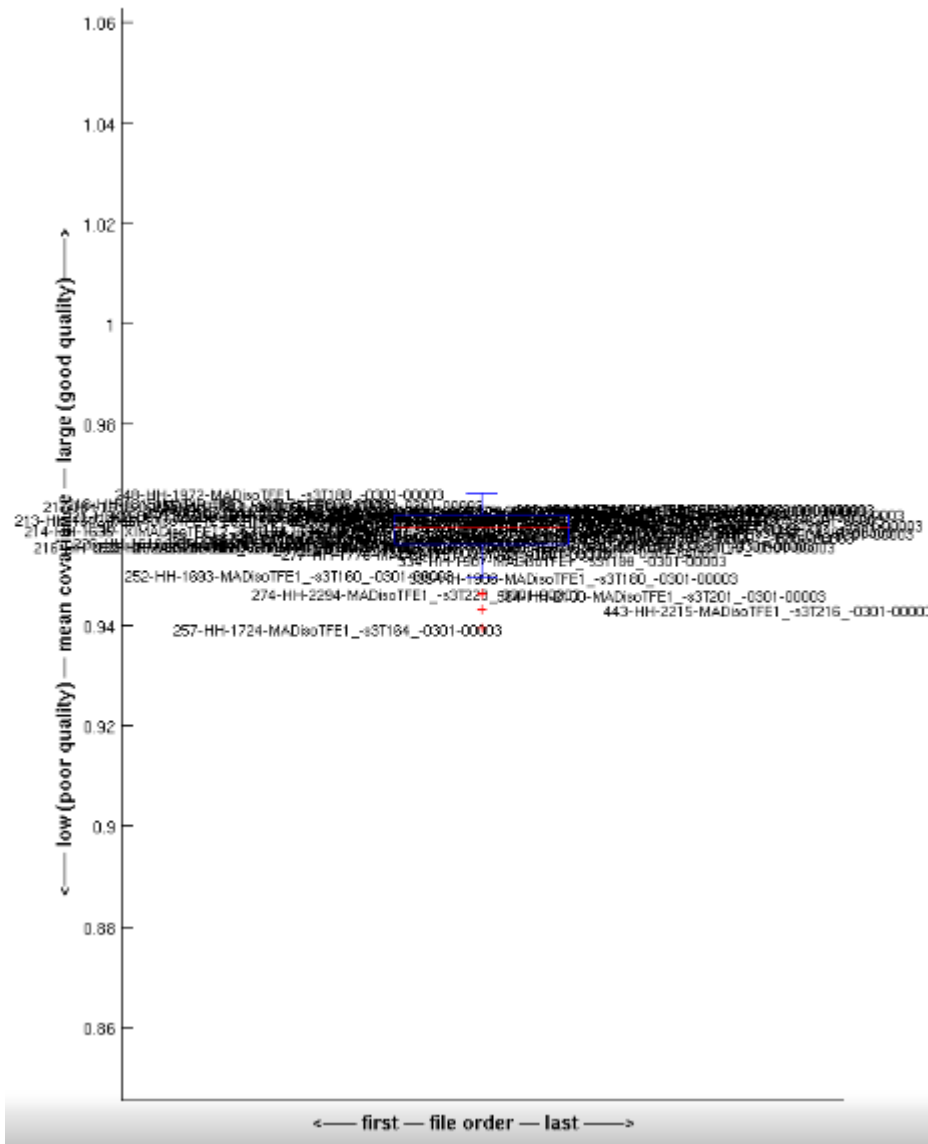
Morphologische Übersicht über die einzelnen Gehirne der Zielstichprobe (N = 64). Darstellung aller Hirnbilder in transversaler Schnittebenen (nach der Normalisierung) um Probanden mit deutlich abweichenden Hirnstrukturen identifizieren zu können. Schwarz = Liquor, grau = Hirnsubstanz, CON = Kontrollen (durchnummeriert), ME = Meditierende (durchnummeriert), RS = Resting State (durchnummeriert).

9.2.2 Qualitätsprüfung des Trainings-Datensatzes (N = 180)

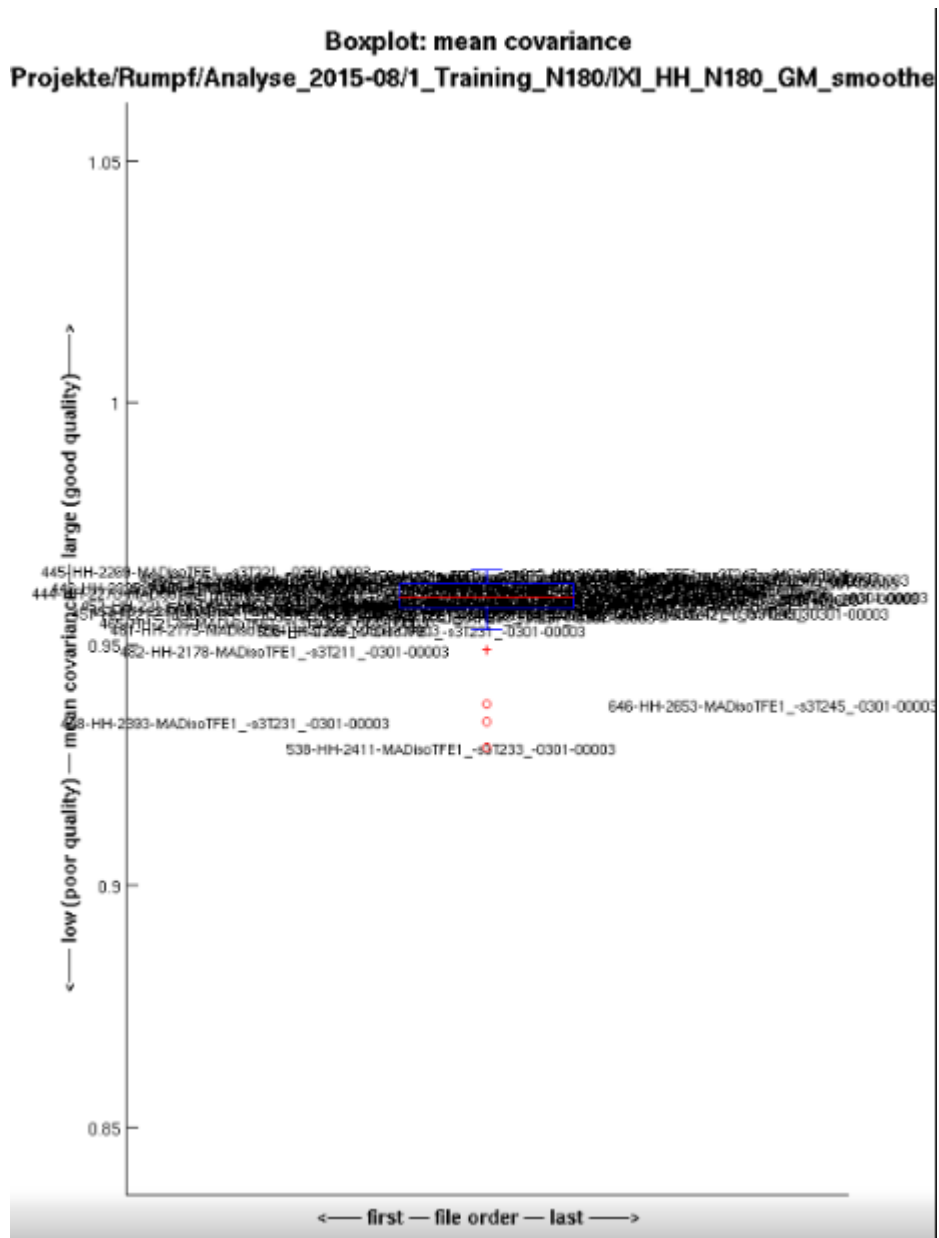


Boxplot zur Darstellung des Qualitätsniveaus aller Einzelfälle (aufgereiht nach Probandennummer) für die Trainingsstichprobe (N = 180, Nr. 1-60).

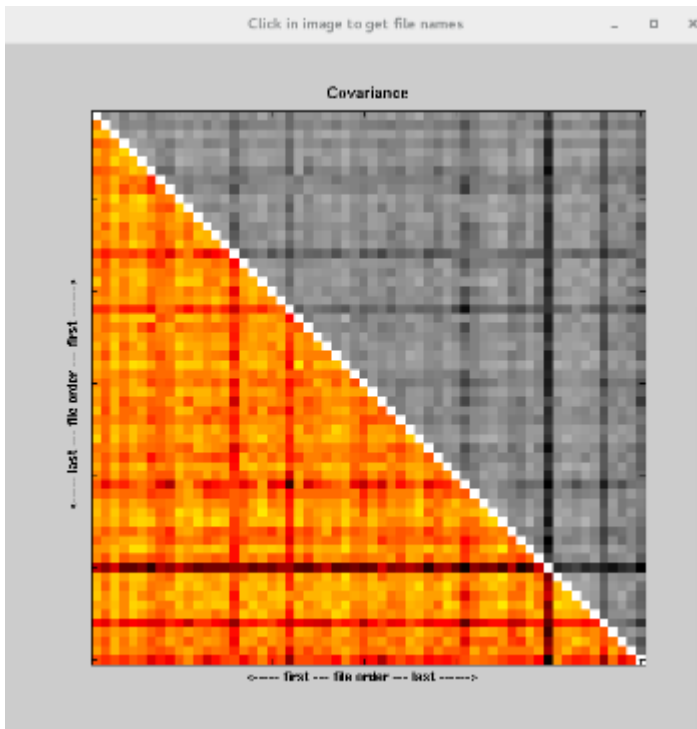
Boxplot: mean covariance
Projekte/Rumpf/Analyse_2015-08/1_Training_N180/IXI_HH_N180_GM_smoother



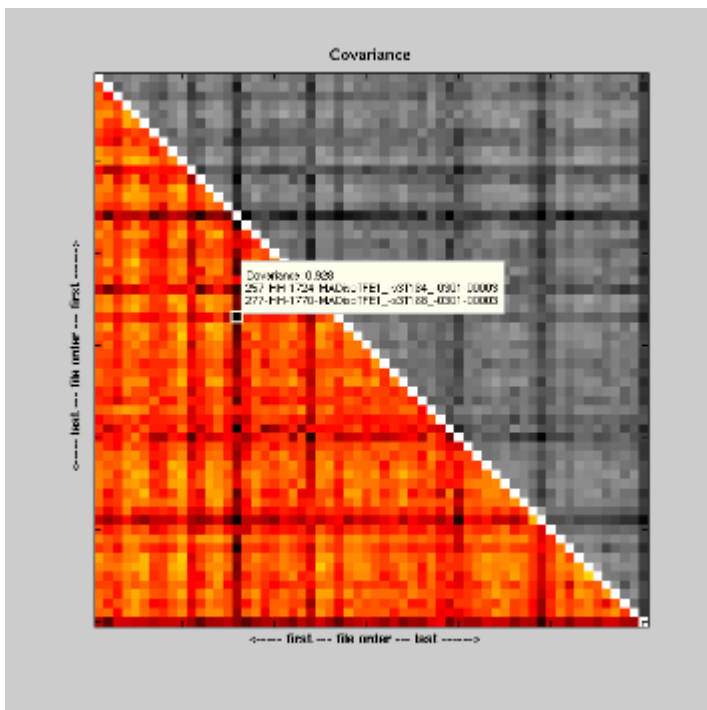
Boxplot zur Darstellung des Qualitätsniveaus aller Einzelfälle (aufgereiht nach Probandennummer) für die Trainingsstichprobe (N = 180, Nr. 61-120).



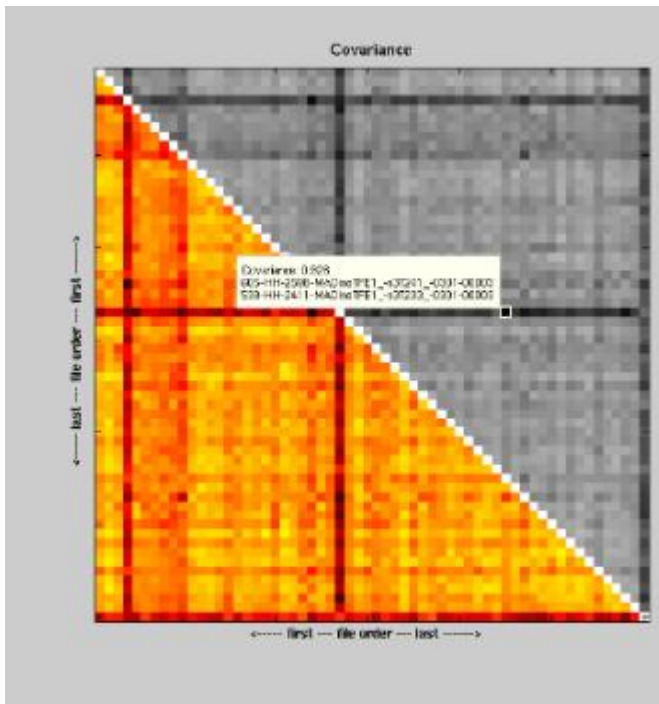
Boxplot zur Darstellung des Qualitätsniveaus aller Einzelfälle (aufgereiht nach Probandennummer) für die Trainingsstichprobe (N = 180, Nr. 121-180).



Kovarianzmatrix für den Zusammenhang der einzelnen Hirnbilder des Trainingsdatensatzes miteinander (N = 180, Nr. 1-60).

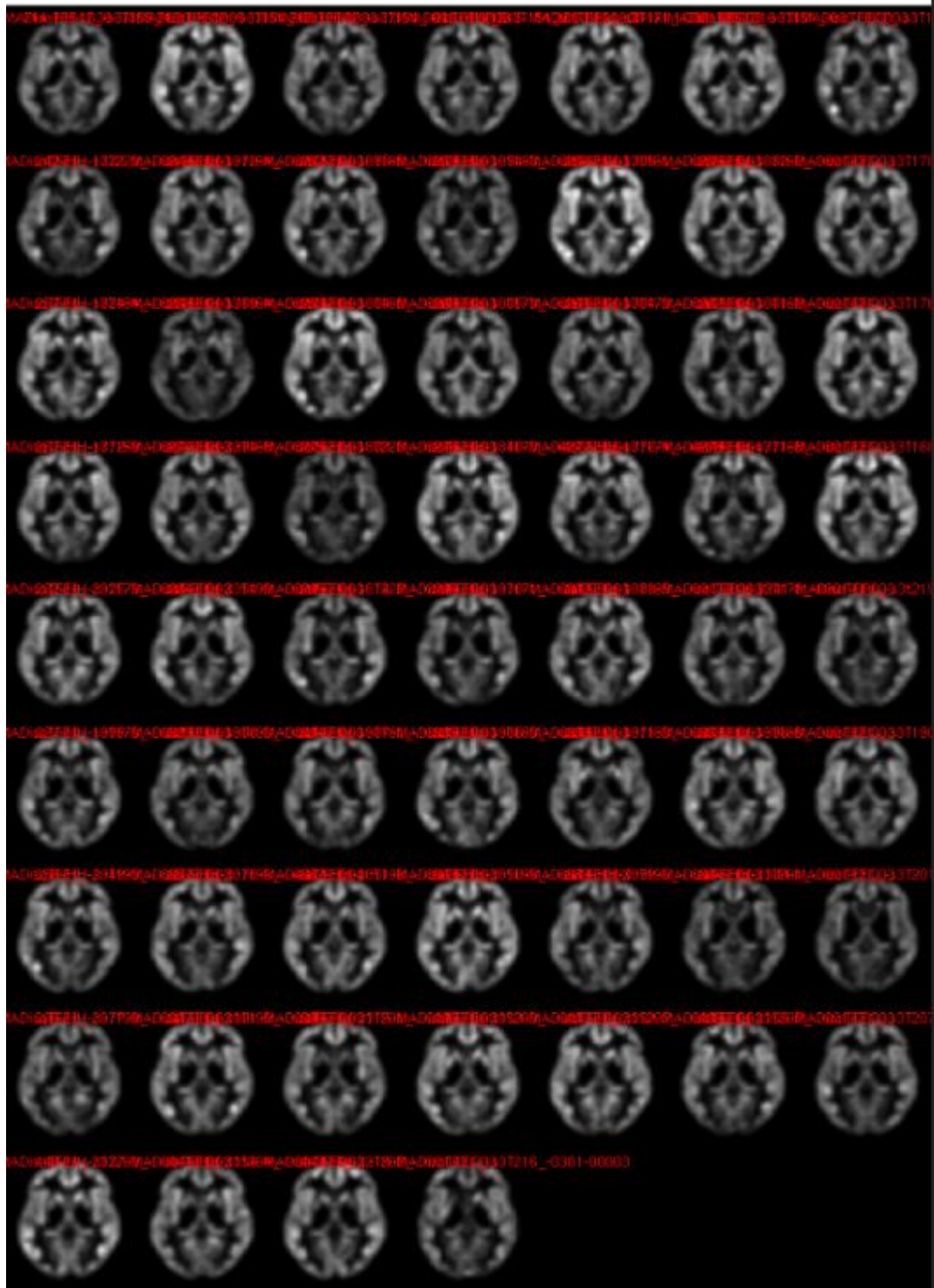


Kovarianzmatrix für den Zusammenhang der einzelnen Hirnbilder des Trainingsdatensatzes miteinander (N = 180, Nr. 61-120).



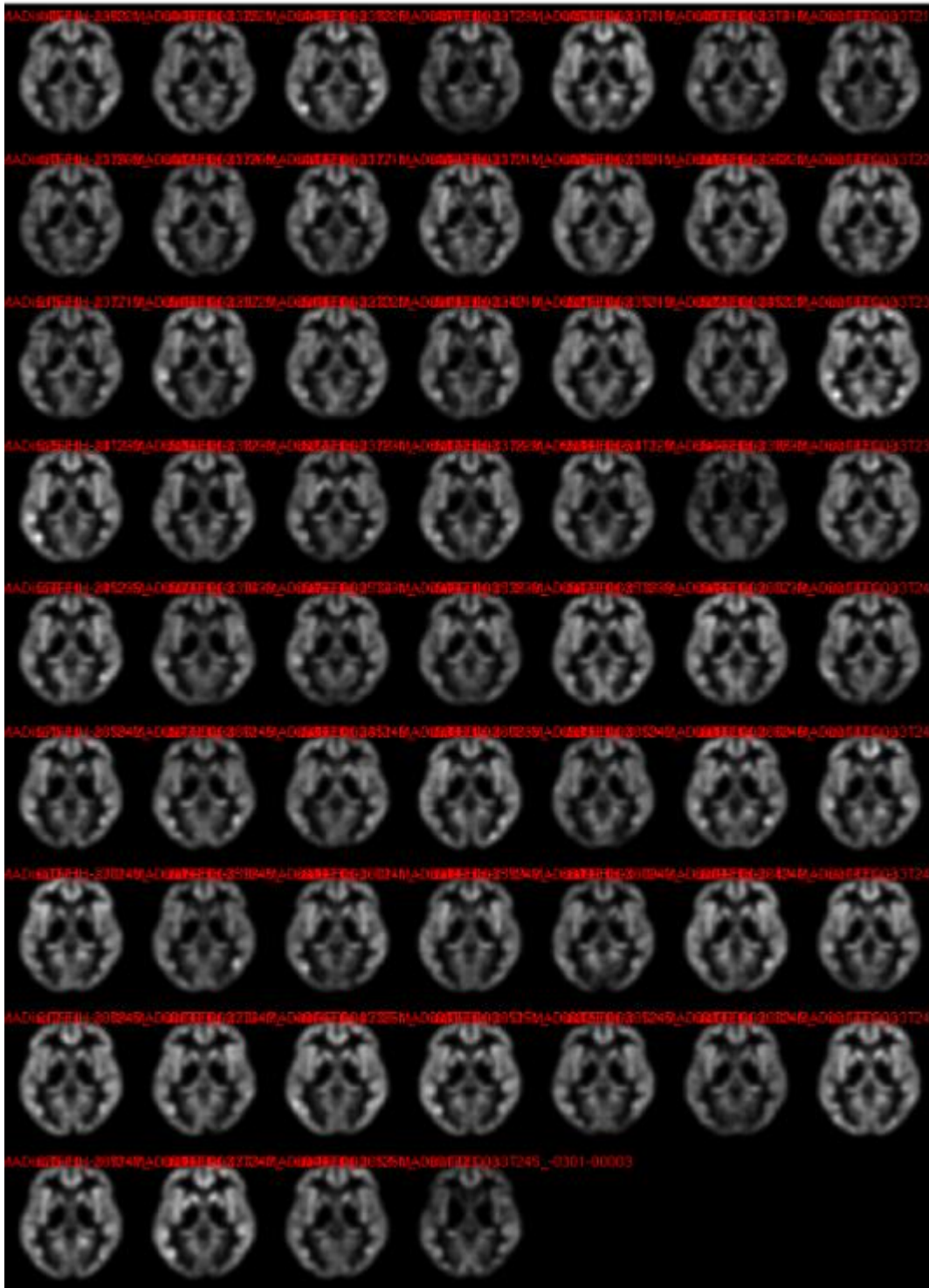
Kovarianzmatrix für den Zusammenhang der einzelnen Hirnbilder des Trainingsdatensatzes miteinander (N = 180, Nr. 121-180).

ott-UI/Projekte/Rumpf/Analyse_2015-08/1_Training_N180/IXI_HH_N180_GM_smoothed_8mm/sm0wrp



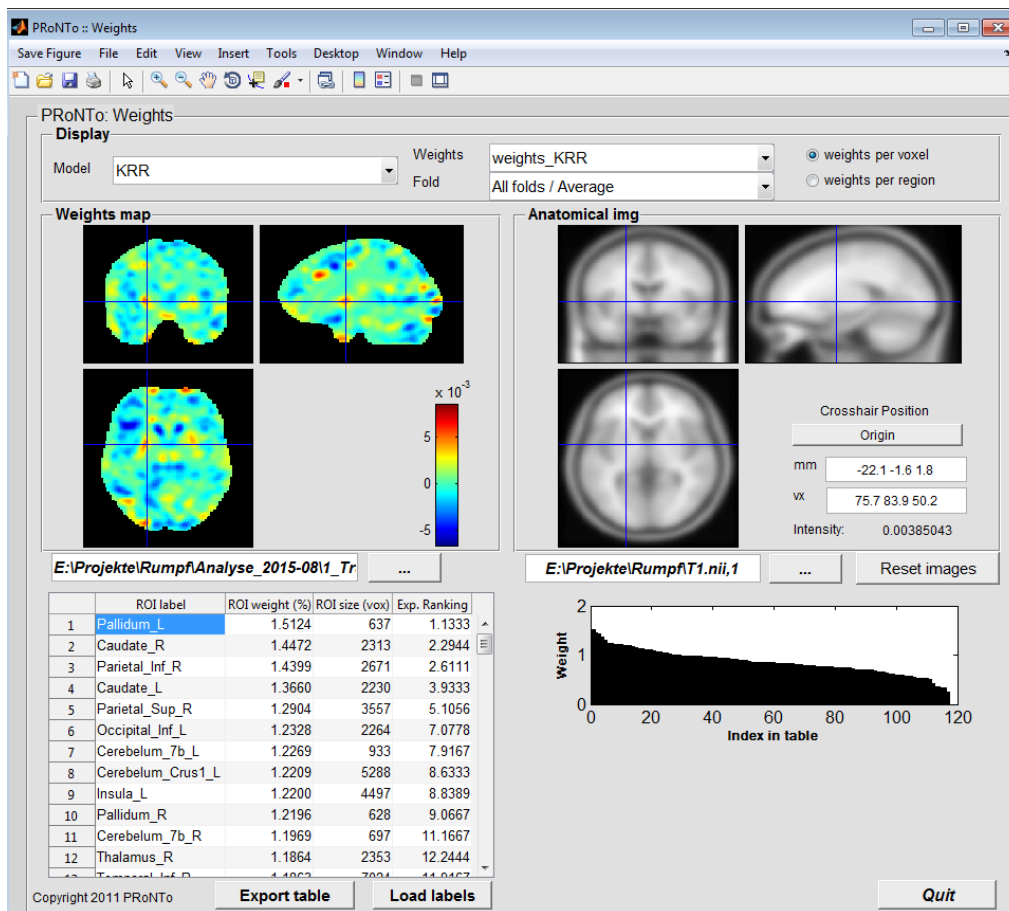
Morphologische Übersicht über die einzelnen Gehirne der Trainingsstichprobe (N = 180, Nr. 61-120)

ott-UI/Projekte/Rumpf/Analyse_2015-08/1_Training_N180/IXI_HH_N180_GM_smoothed_8mm/sm0wrp1



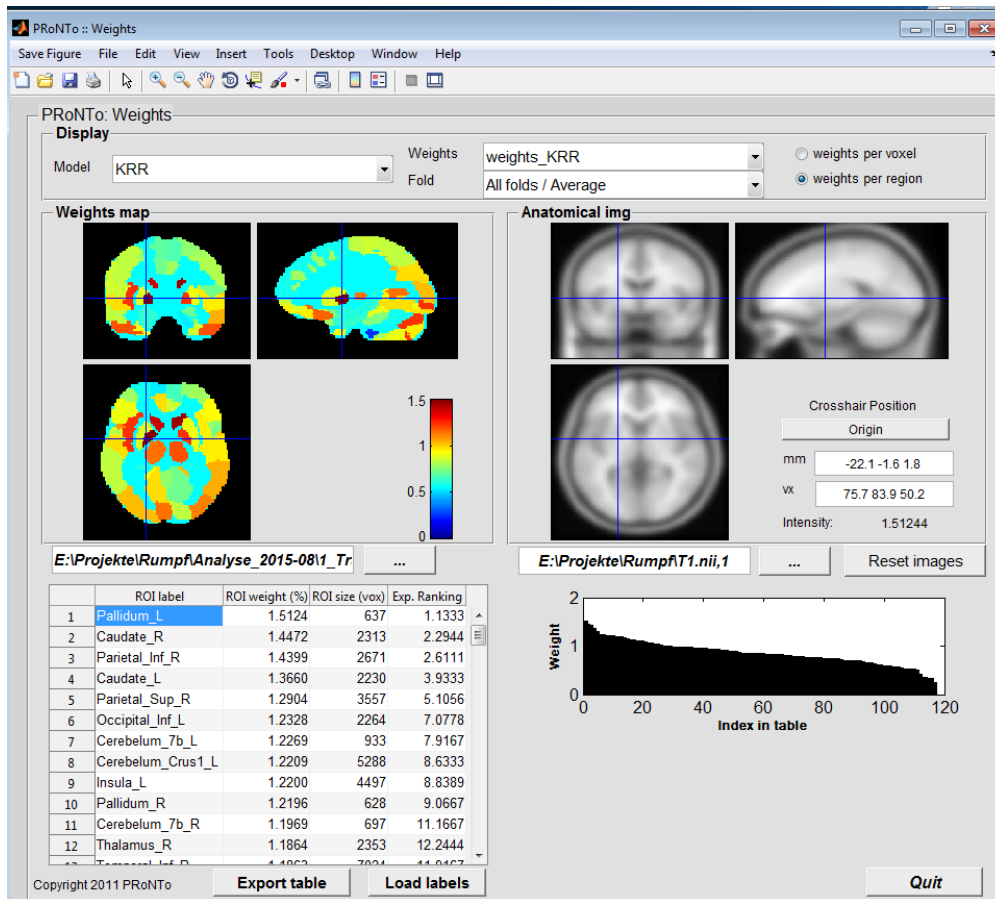
Morphologische Übersicht über die einzelnen Gehirne der Trainingsstichprobe (N = 180, Nr. 121-180)

9.3 Gewichtungen der Altersschätzung nach Voxel und nach ROI jeweils für den KRR- und den RVR-Algorithmus

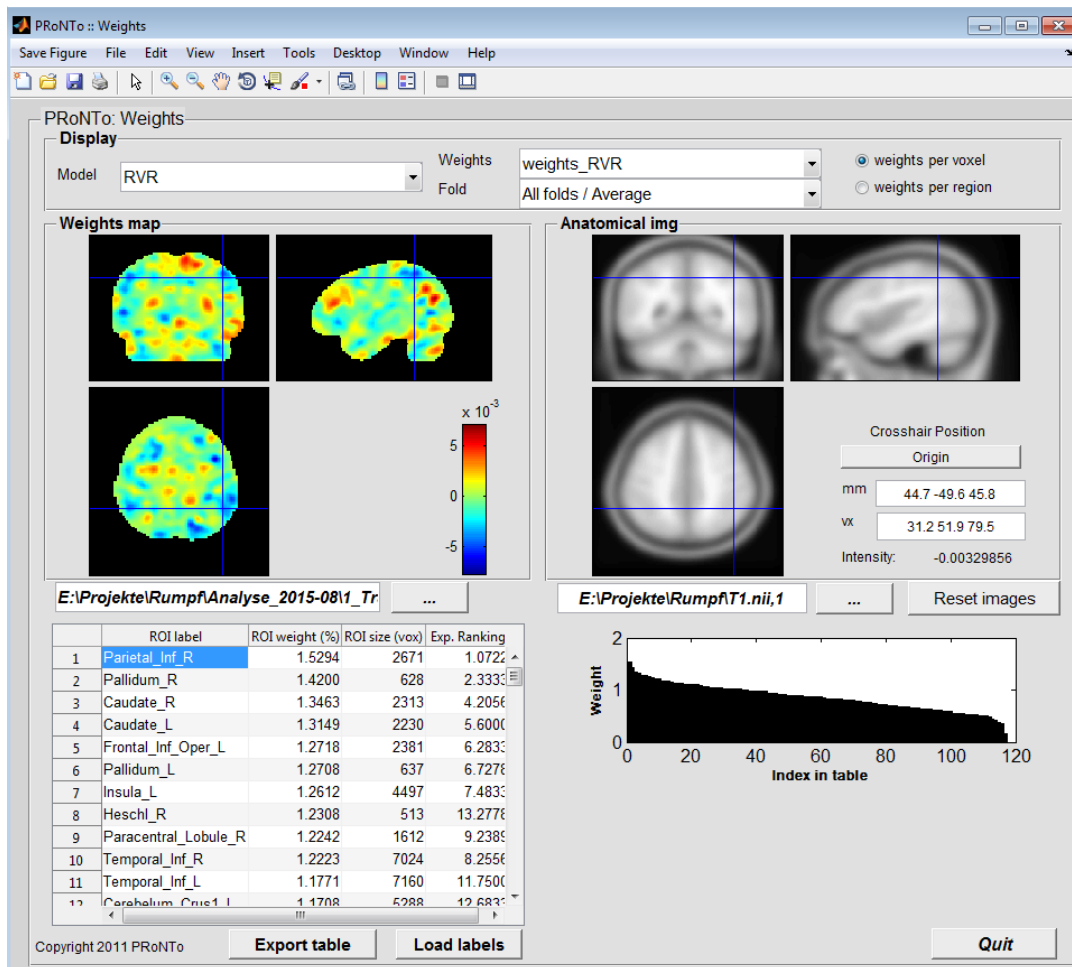


Gewichtungen der Altersschätzung nach Voxel für die Kernel Ridge Regression (PRoNTTo, nach Schrouff et al. 2015). Bei den folgenden vier Abbildungen handelt es sich um Bilder (Screenshots) aus der PRoNTTo. Diese Bilder zu den jeweiligen Gewichtungen sind alle für den Durchschnitt („All Folds/Average“) sowohl auf die Voxel („weights per voxel“) als auch auf die ROI („weights per region“) bezogen und für den jeweils ausgewählten KRR- bzw. RVR-Algorithmus („Model“) erstellt worden. Die Fadenkreuz-Position wird in Voxeln und in mm dargestellt und zeigt für jede Position die entsprechende Voxel-Gewichtung im Intensitätsfeld (links oben, farbiges Gehirn) bzw. die anatomische Orientierung (rechts oben, graues Gehirn) an, die synchronisiert in der PRoNTTo ausgewählt werden können. Die farbigen 3D-Abbildungen beinhalten sowohl für jeden Voxel als auch für jede ROI (die sich aus den einzelnen Voxeln zusammensetzen) die jeweilige relative Gewichtung des Algorithmus und repräsentieren gleichzeitig räumlich, wie stark dieser einzelne Voxel (bzw. die ROI) zu der Regressionsanalyse und somit der Altersschätzung beigetragen hat (entsprechend der Farbintensität in dem Farbbalken). Dabei werden für jede ROI nebeneinander in Spalten folgende Angaben abgebildet (links unten): „Index of the ROI“ (Ranking nach Gewichtung in dem ausgewählten „Fold“), „ROI Label“ (Hirnregion nach definiertem Atlas), „ROI Weight (%)“ (Gewichtung nach der das Ranking erfolgt in %), „ROI Size (vox)“ (Größe der ROI in Voxel) und „Expected Ranking“ (Stabilität des Rankings der Hirnregion be-

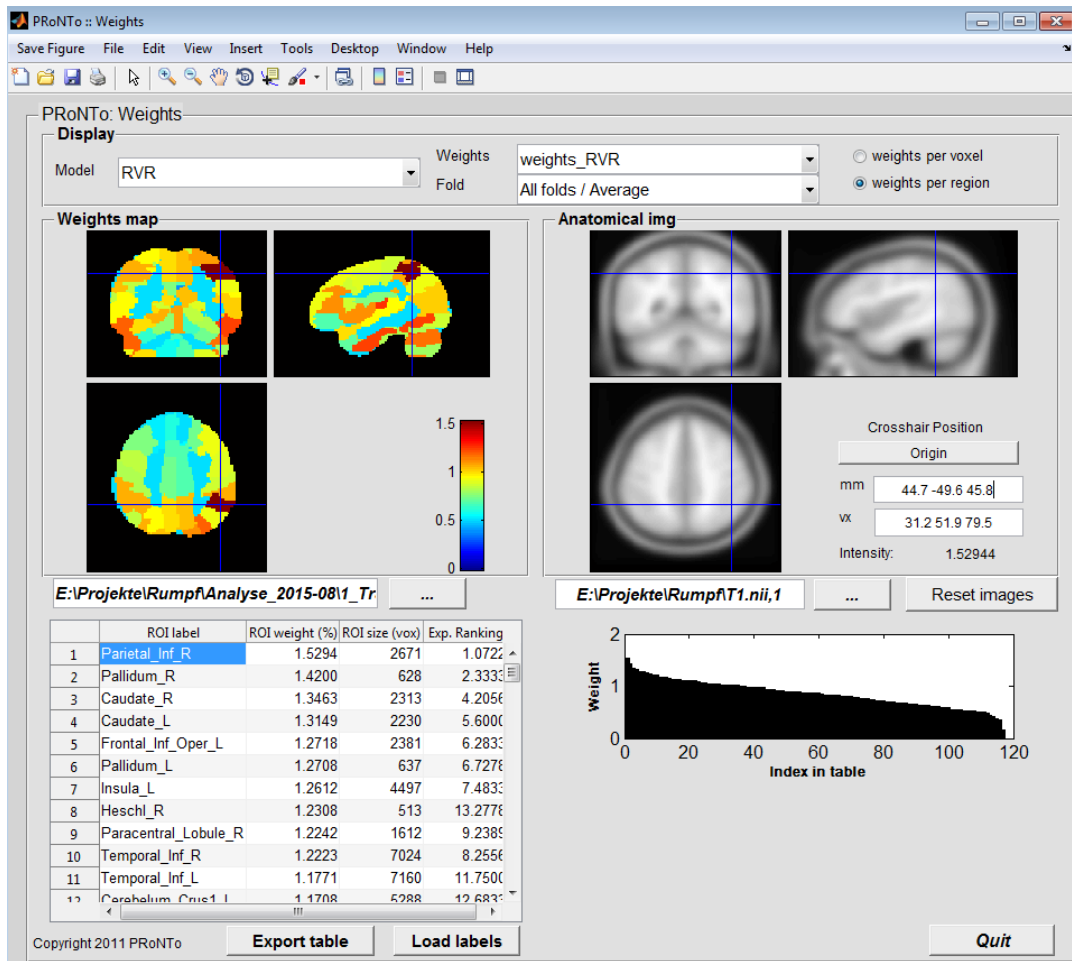
züglich aller „Folds“). Im Koordinatensystem (rechts unten) repräsentiert die x-Achse („Index in table“) das Ranking der jeweiligen Gewichtung („Index of the ROI“, erste Spalte) und die y-Achse („Weight“) den Beitrag jeder Region zur Analyse. Dadurch wieder im Ergebnis die dritte Spalte abgebildet, d.h. die Dichte bzw. Streuung des prozentuellen Beitrags der ROI zur Altersschätzung.



Gewichtungen der Altersschätzung nach ROI für die Kernel Ridge Regression (PRoNTo)



Gewichtungen der Altersschätzung nach Voxel für die Relevance Vector Regression (PRoNTo)



Gewichtungen der Altersschätzung nach ROI für die Relevance Vector Regression (PRoNTo).

10 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Hamburg, den 10.07.2017

Karl Philipp Rumpf

11 DANKSAGUNG

Ich danke meinen Betreuern, die sich bei vielen Fragen (insbesondere der Statistik) meiner sehr angenommen haben.

Herr Ott hat mir diese einmalige Idee der Arbeit anvertraut und ich bin ihm zu großen Dank verpflichtet, dass er bis zum Ende auf meine vielen Fragen ohne jegliche Zeitverzögerung eingegangen ist.

Ich danke meiner Freundin Marie, die nicht müde wurde mir zu sagen, dass ich diese Arbeit einmal fertigstellen werde und mir auch in schwierigen (Arbeits)Zeiten mit liebendem Herzen und klarem Verstand immer zur Seite steht. Ich liebe Dich über alles mein Schatz. Du bist die Eine. Du bist einfach wunderbar.

Ich danke meiner Familie, meiner Mutter Sigrid und meinem Vater Karl sowie meiner Schwester Johanna und meinem Bruder Paul, die es immer wieder toleriert haben, wenn ich an der Arbeit gebastelt habe und mich immer wieder aufs Neue erden. Es ist schön zu wissen, dass es einen Ort gibt, wo man immer willkommen ist.

Ich danke meinen Freunden, allen voran Benny, den ich ab und zu mit Informatikfragen belästigen musste und Jens, deren Freundschaft mir so am Herzen liegt.

Ich danke zum Abschluss allen weiteren Menschen, die zu dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben und hier keine namentliche Erwähnung gefunden haben.

Es ist ein wunderbares Gefühl zu wissen, dass es Menschen gibt, die einem bei allen Fragen des Lebens weiterhelfen können und wollen und immer für einen da sind.

Mögen diese wenigen Erkenntnisse meiner Arbeit eine Motivation für alle Menschen sein, sich ihrem innewohnenen Potential zu öffnen, dieses für sich selbst zu entfalten und in die Welt hinaus zu tragen.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**