

# Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory

Nagel et al. 2008

# Warum sind die interindividuellen kognitiven Leistungsunterschiede im Alter so groß?

Konkret: Welche Rolle spielen genetische Polymorphismen?

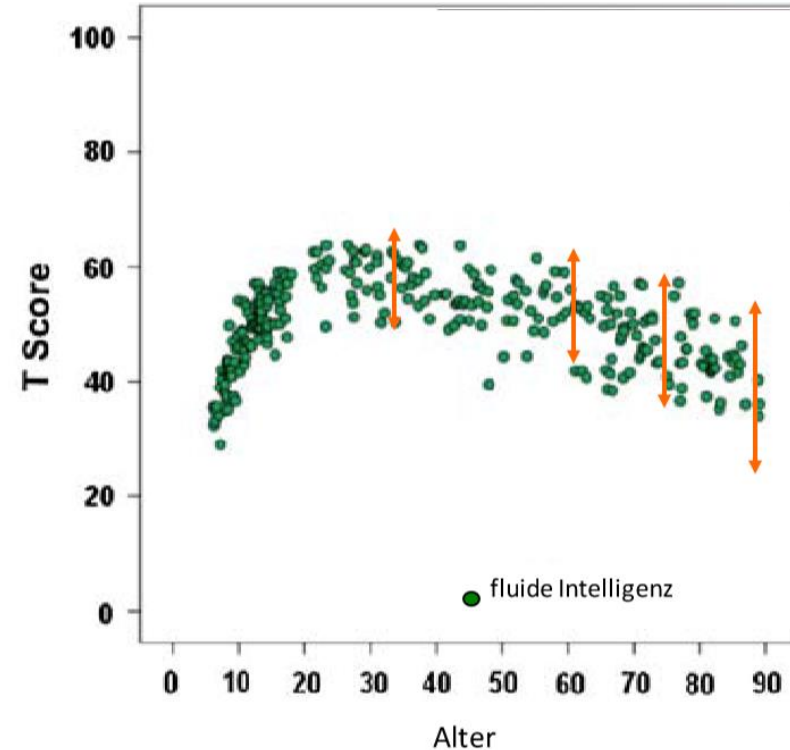


Abb. 1

# Gliederung

1. Begriffe und Abkürzungen
2. Hintergrund und Hypothesen
3. Materialien und Methoden
4. Ergebnisse
5. Zusammenfassung
6. Quellenverzeichnis

# 1. Begriffe und Abkürzungen

- PFC präfrontaler Cortex
- mTL medialer Temporallappen
- AG Arbeitsgedächtnis
- COMT Catechol-O-Methyltransferase
- BDNF brain derived neurotropic factor
- DA Dopamin
- (WCST Wisconsin Card Sorting Test)
- (SWM Spatial Working Memory)

## 2. Hintergrund und Hypothesen

- Exekutivfunktionen, AG (kognitive Fähigkeiten): altersbedingter Rückgang
- Ursache: altersbedingter Abbau im DA-System

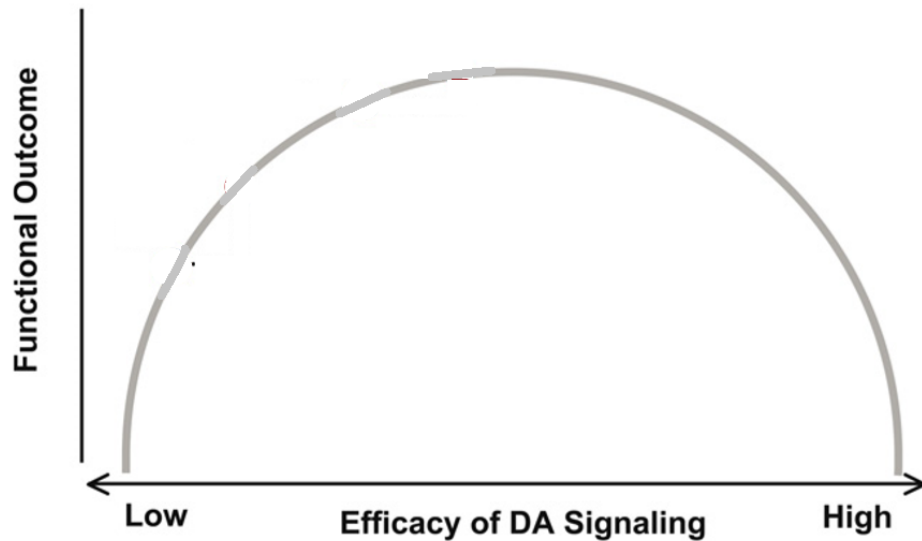


Abb. 2 (bearbeitet)

- Güte dopaminerger Signalübertragung & kognitive Leistung  
→ umgekehrt u-förmiger Zusammenhang

# Betrachtung von Polymorphismen -Val vs. Met- der Gene für COMT, BDNF

**COMT= Enzym**

→ Dopamin-Abbau im PFC

→ exekutive Funktionen

→ Val/Val Genotyp: höhere Aktivität von COMT

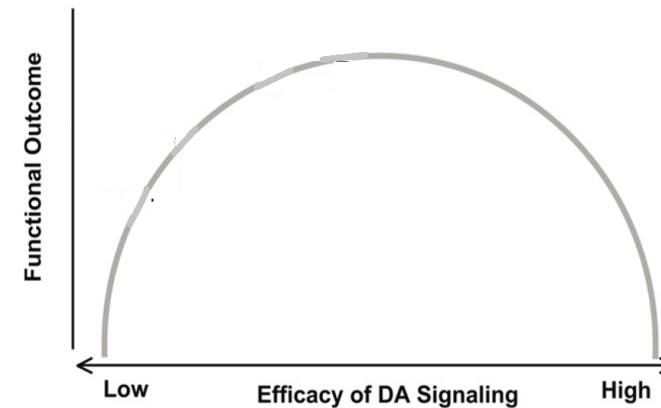


Abb. 2 (bearbeitet)

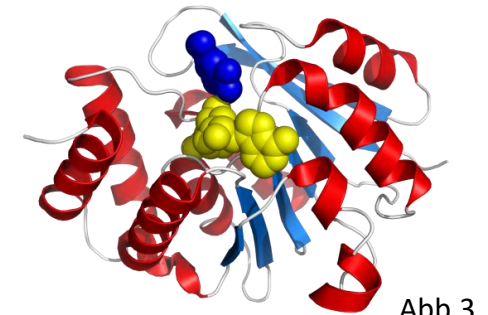


Abb.3

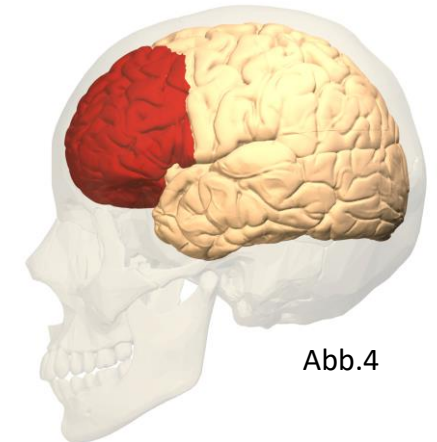


Abb.4

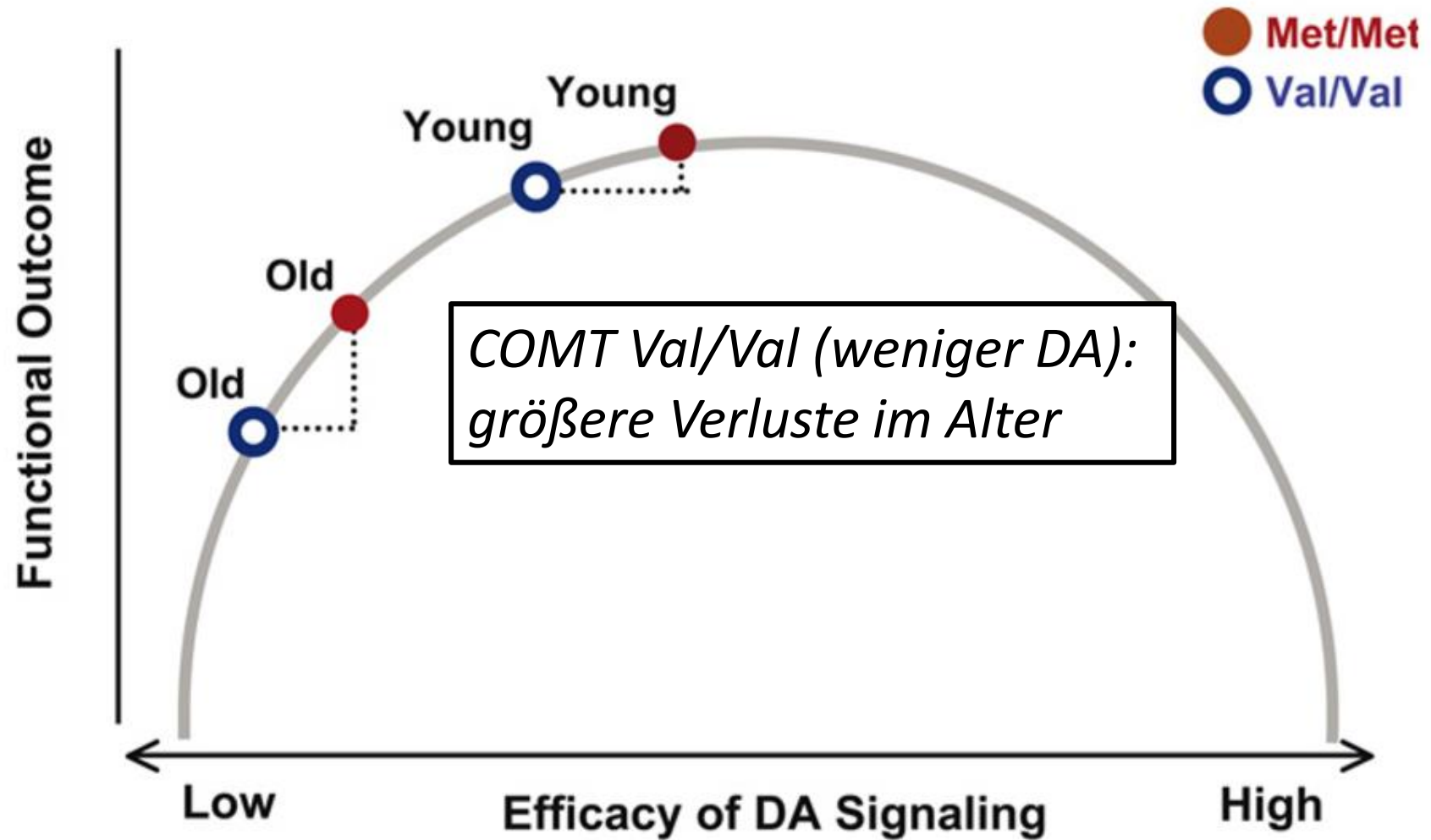


Abb.2

- **Hypothese 1: durch den Alterungsprozess werden die Auswirkungen von genetischen Unterschieden auf kognitive Funktionen verstärkt**  
konkret: Effekt, den Val/Met Polymorphismen auf Exekutivfunktionen und AG (über ihren Einfluss auf DA-Signalübertragung) haben, verstärkt sich im Alter
- **Hypothese 2: BDNF moduliert diesen Effekt**

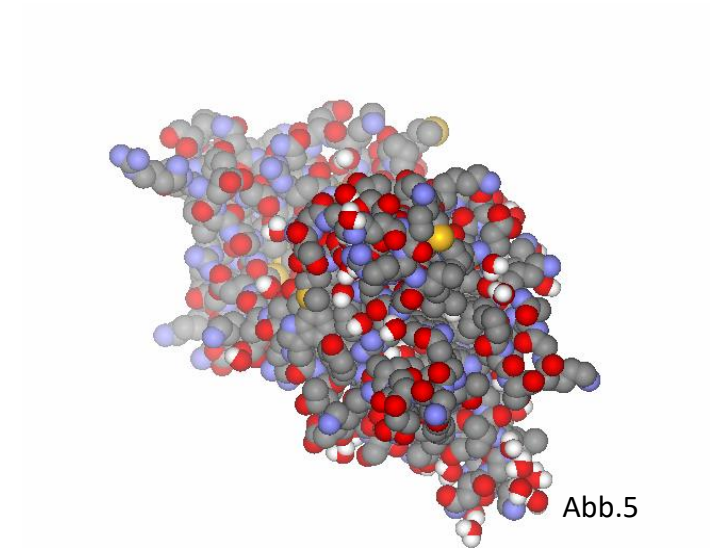
# Betrachtung von Polymorphismen -Val vs. Met- der Gene für COMT, BDNF

**BDNF**= Protein; Nervenschutzfaktor

→ Interaktion mit COMT

→ Gedächtnisprozesse im mTL

→ Val/Val: mehr BDNF ausgeschüttet



- **COMT**

- Dopamin-Abbau im PFC

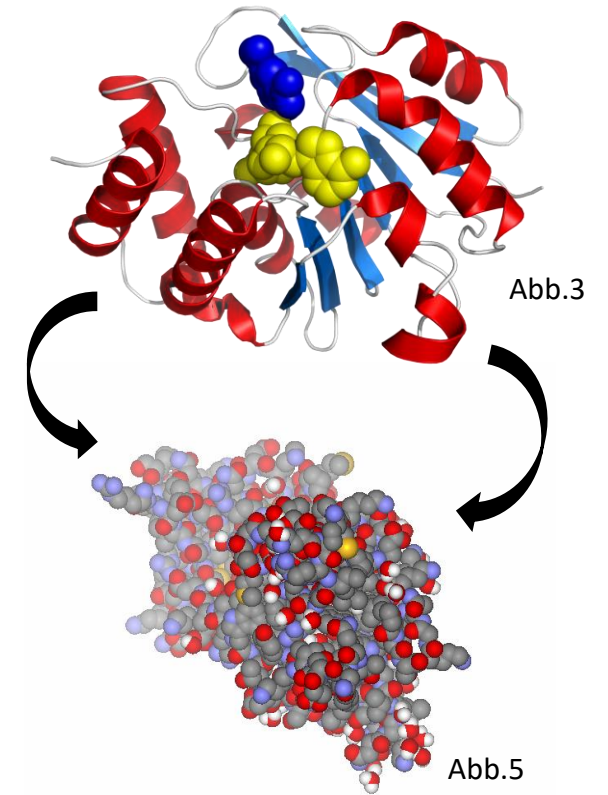
- exekutive Funktionen

- Val/Val Genotyp: höhere Aktivität von COMT

- **BDNF**

- Nervenschutzfaktor, Gedächtnisprozesse im mTL

- Val/Val: mehr BDNF ausgeschüttet



*→ besonders schwache Leistung älterer Menschen, die  
COMT Val und BDNF Met Träger sind*

# 3. Materialien und Methoden

- 318 Versuchspersonen
  - 164 jüngere (Durchschnittsalter: 25 Jahre)
  - 154 ältere (Durchschnittsalter: 65 Jahre)
- DNA-Analysen: Genotyp-Unterscheidung
  - COMT: Val/Val; Val/Met; Met/Met
  - BDNF: Val/Val; Met-Allel vorhanden



Abb. 6

- kognitive Aufgaben – Erfassung exekutiver Funktionen

- **WCST** (Wisconsin Card Sorting Test)

<https://www.psychtoolkit.org/experiment-library/wcst.html>

→ Bildschirm: 4 Karten im oberen, 1 Karte im unteren Bereich

→ Aufgabe: untere Karte einer der 4 oberen entweder nach Farbe, Form oder Anzahl zuordnen (=Kriterium)

→ Rückmeldung über Korrektheit der Antwort

→ so erfährt Vpn, ob sie nach dem korrekten Kriterium sortiert hat

→ nach 10 richtig beantworteten Durchläufen in Folge: Wechsel des Kriteriums

ABER: keine Ankündigung des Wechsels an Vpn (muss über Rückmeldung selbst darauf schließen)

→ Leistungs-Index: Anteil von Perservationsfehlern,  
Reaktionszeiten für korrekte Antworten

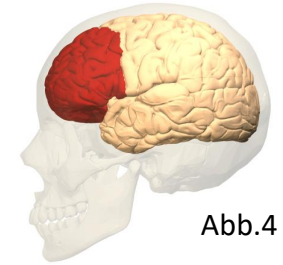


Abb.4

## ➤ **SWM** (Spatial Working Memory)

→ Bildschirm: 4x4 Raster aus Kreisen, in welchem nacheinander entweder 4 oder 7 Punkte aufleuchten (Load-Bedingung 4/7)

→ Aufgabe: Hatte sich anstelle eines bestimmten Kreises ein Punkt befunden?

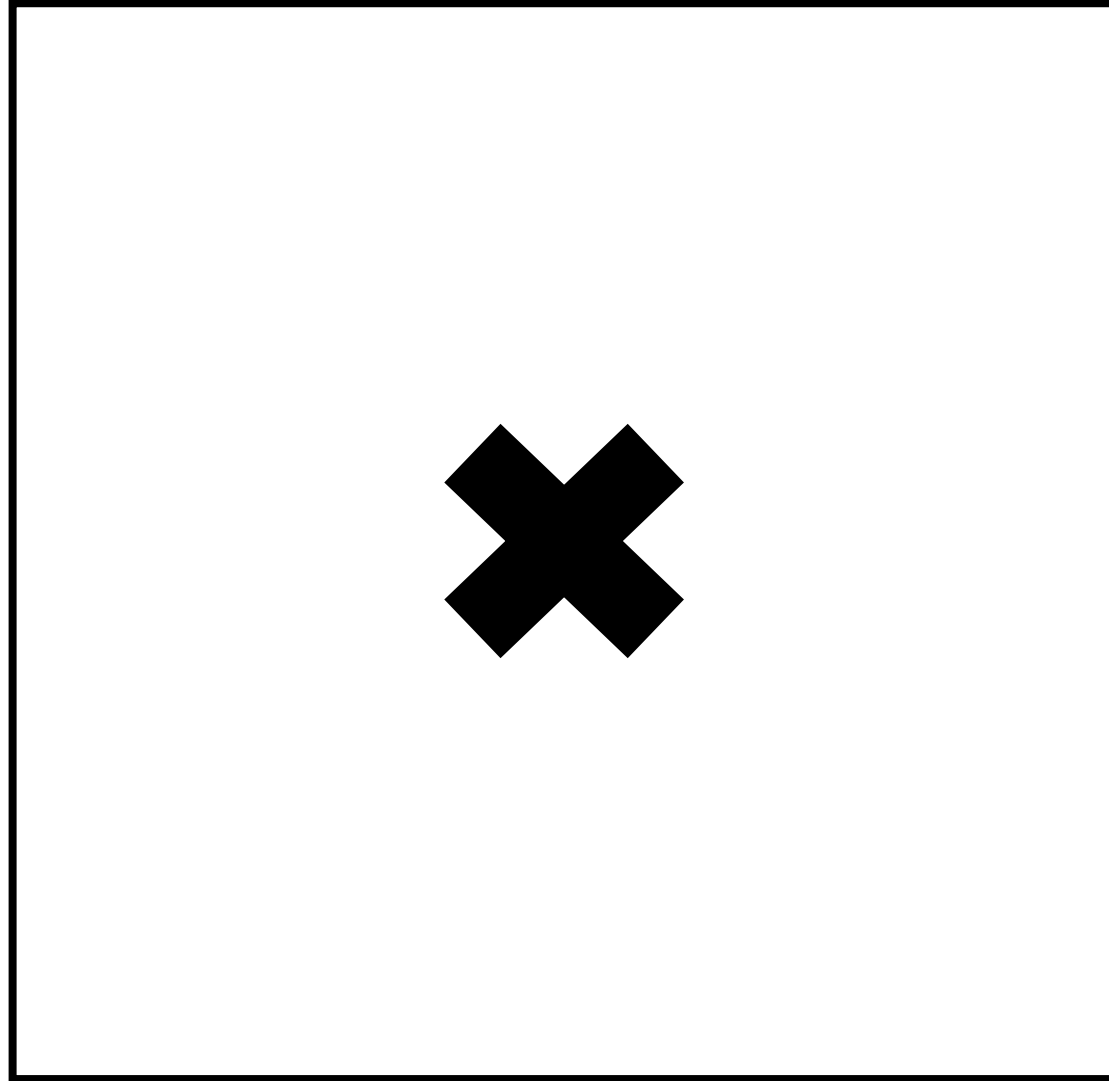
(=Gedächtnisbedingung Position)

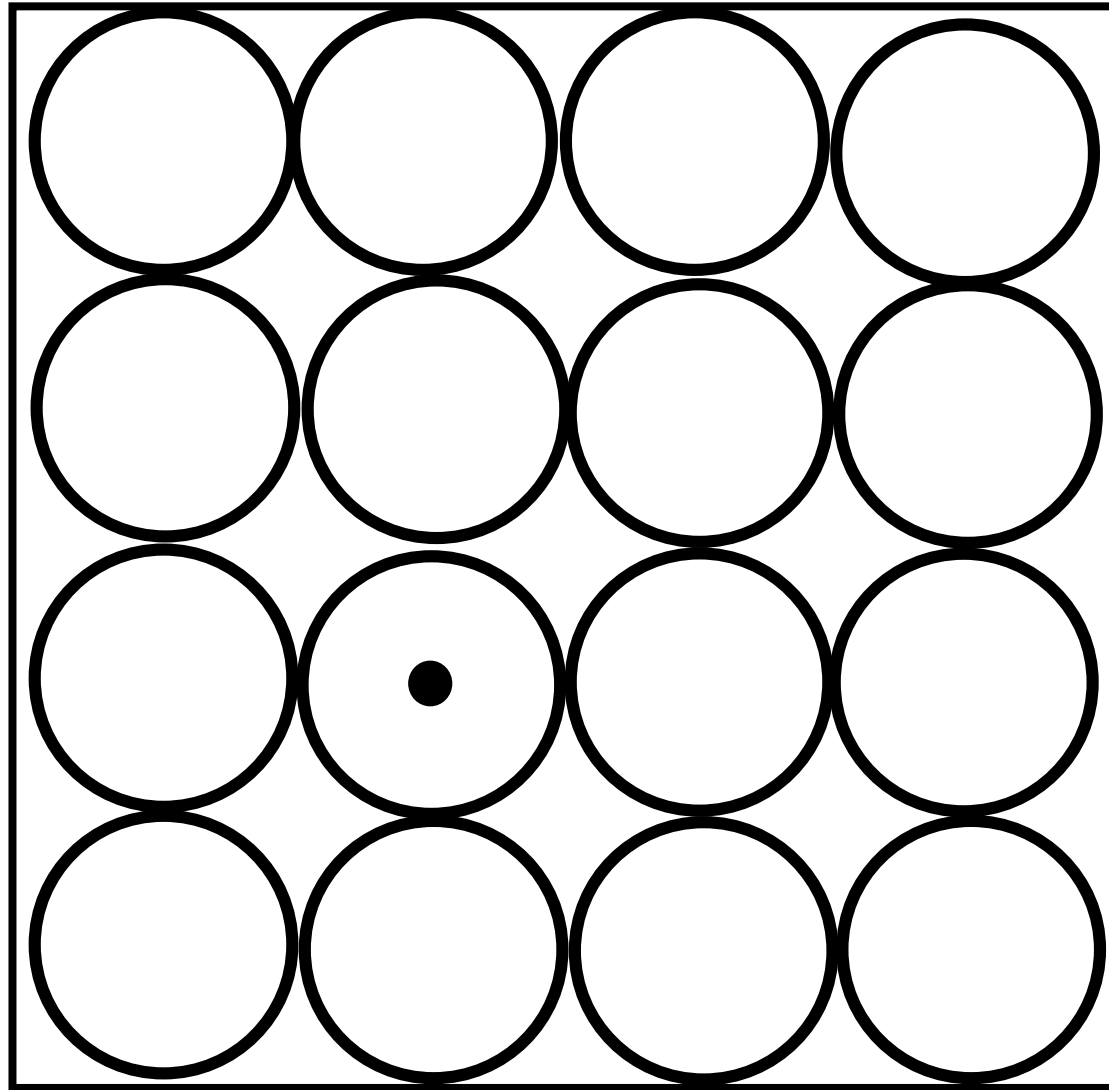
→ auf korrekte Bejahung hin Darbietung einer Zahl an dieser Stelle

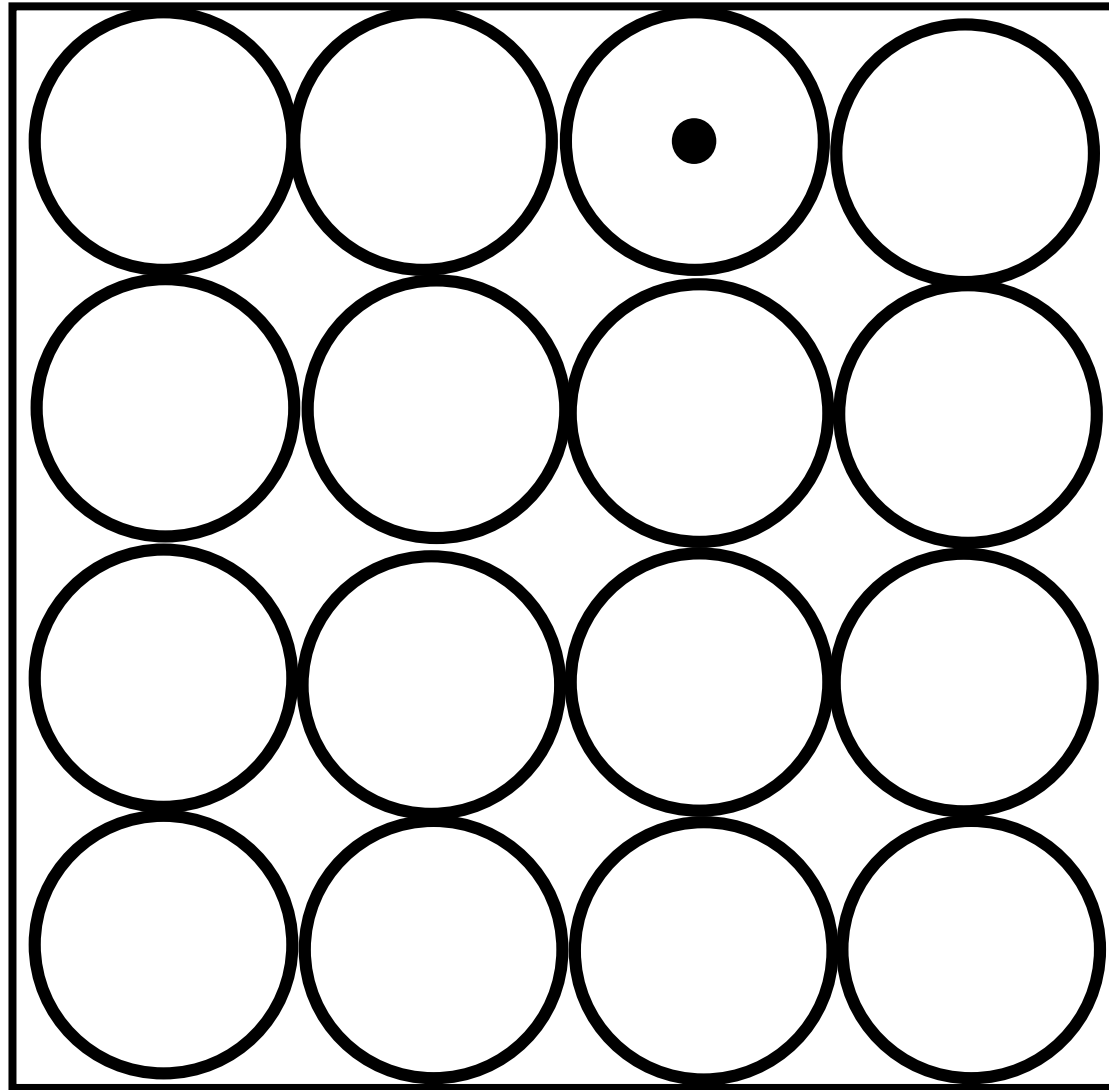
→ Aufgabe: Entspricht diese Zahl der Stelle in der Punktefolge?

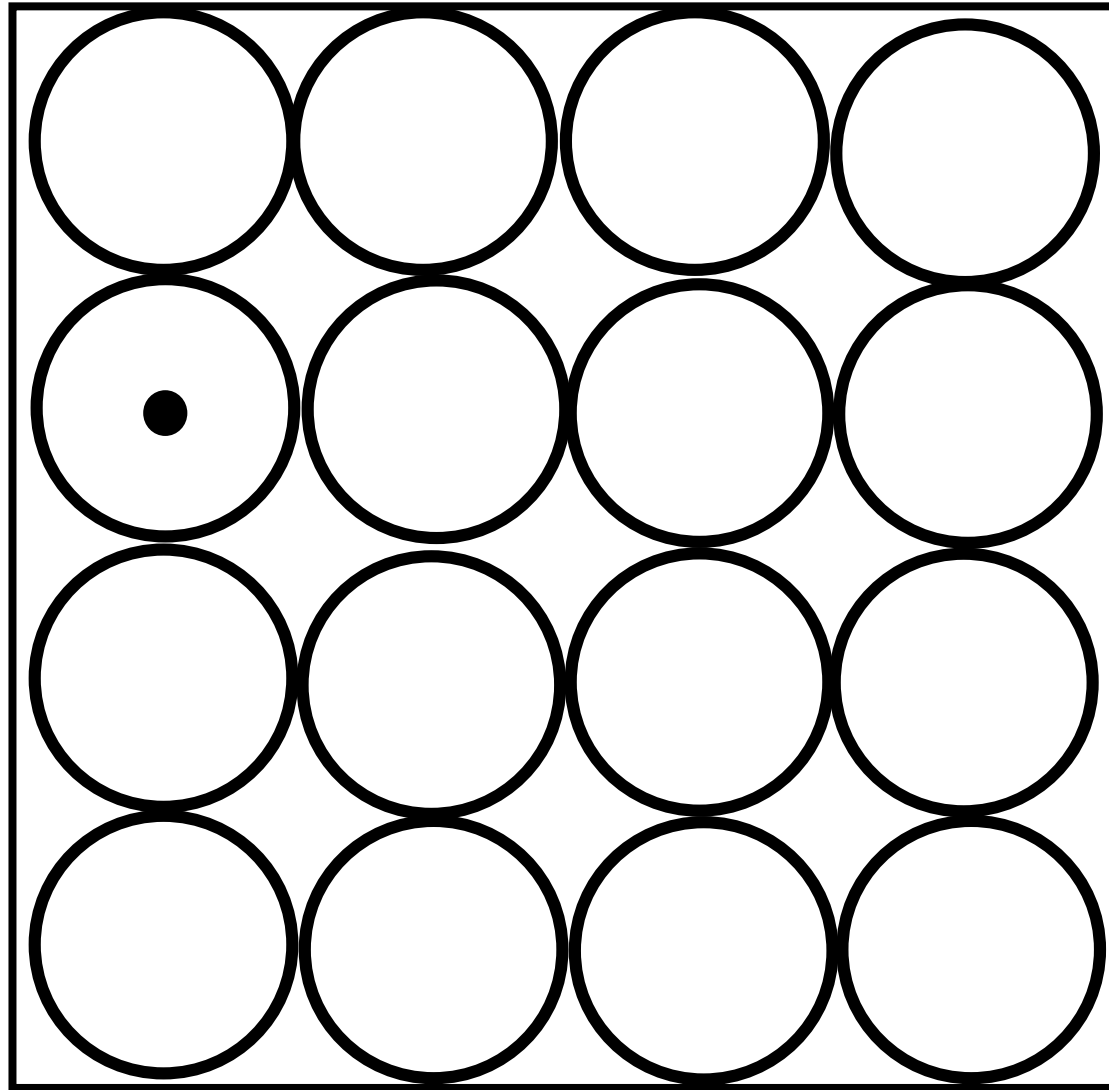
(=Gedächtnisbedingung Reihenfolge)

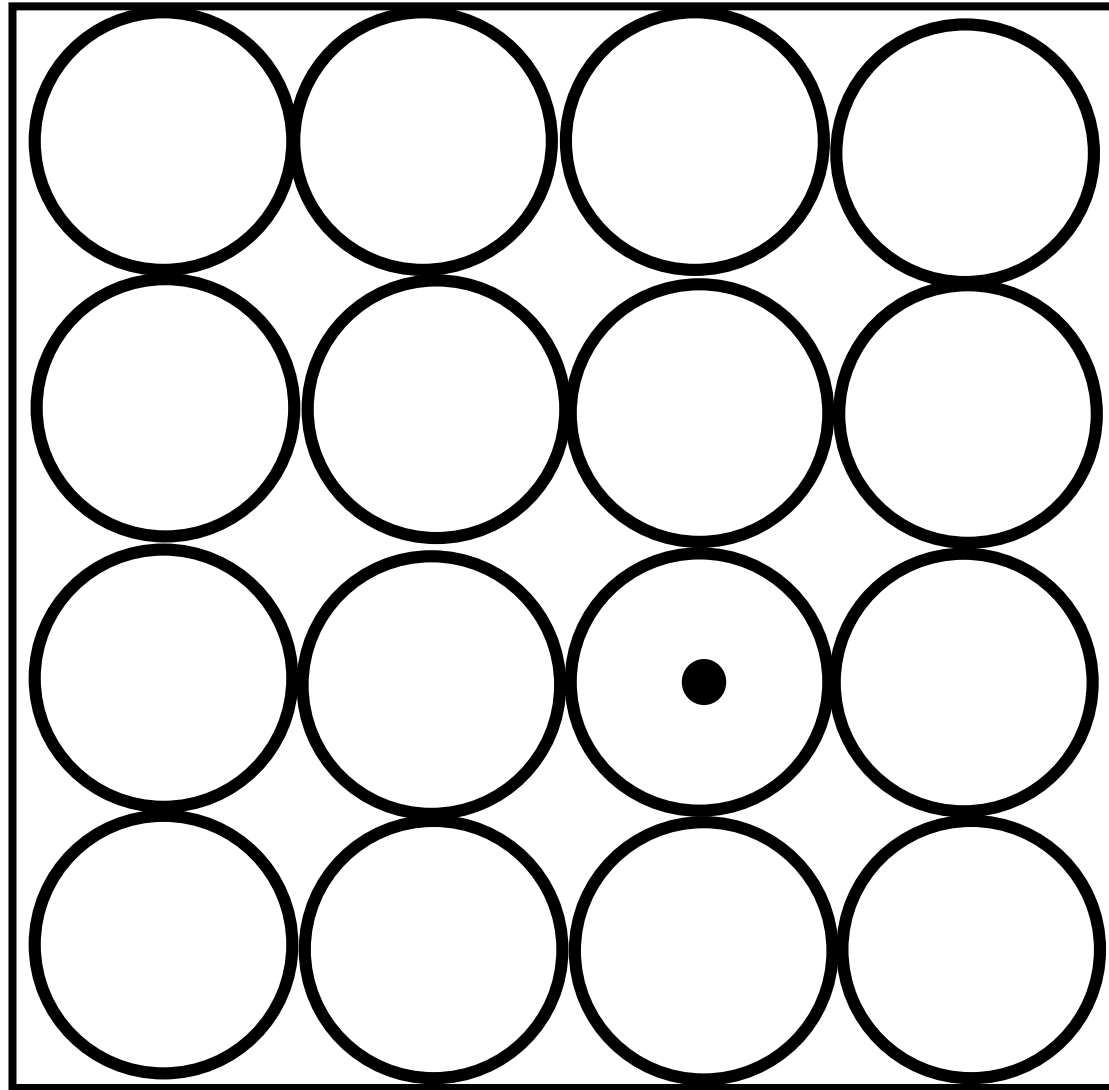
Bsp.: Load 4

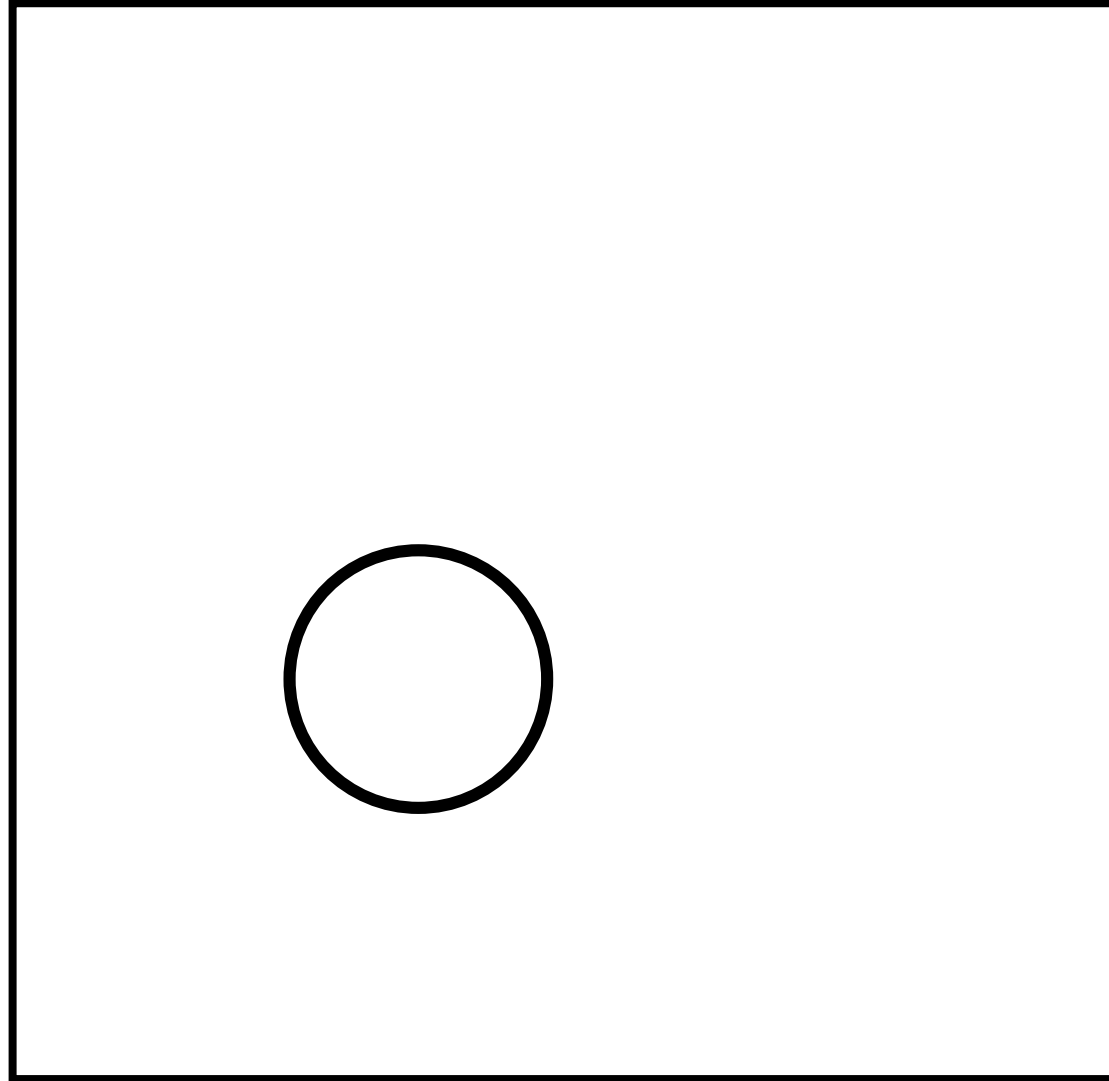












3

# 4. Ergebnisse

- **WCST** (*Perservationsfehler*)

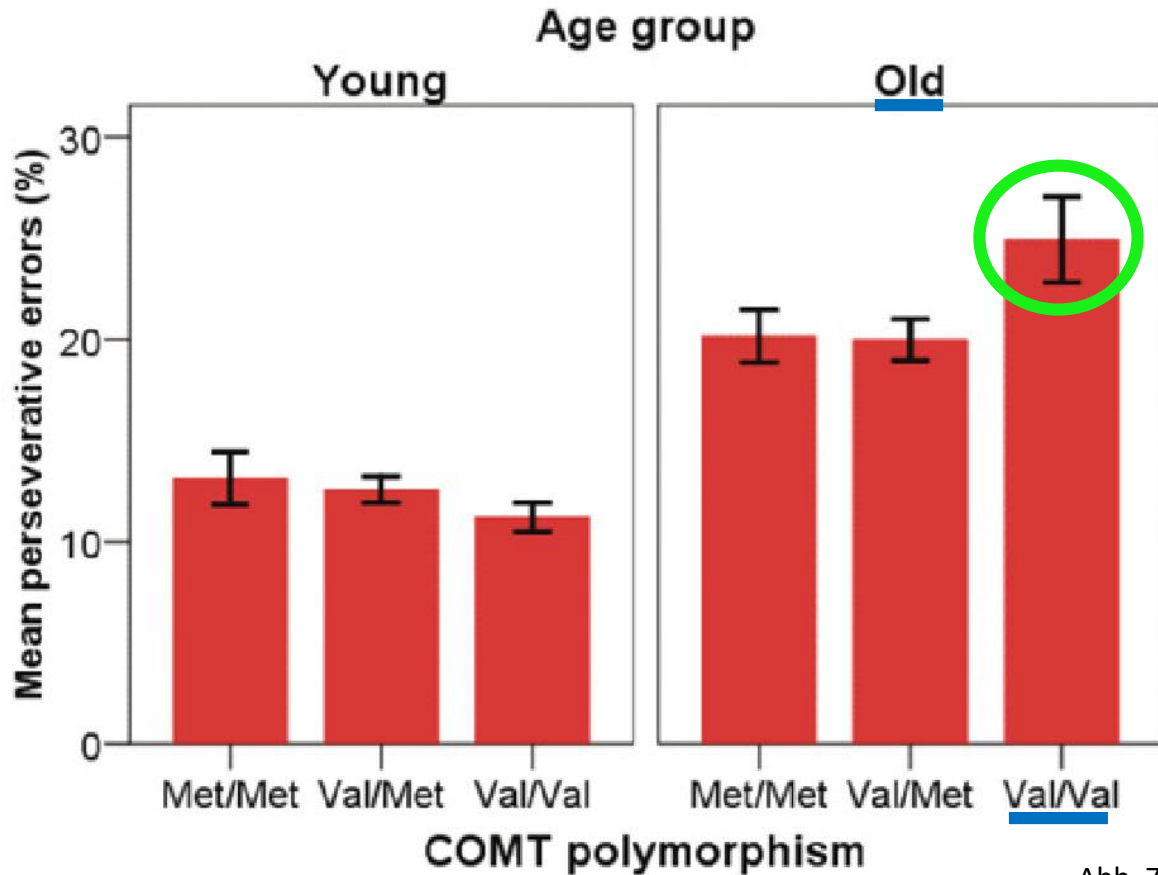


Abb. 7a

- Ältere insgesamt mehr Perservationsfehler
- **nur bei Älteren Nachteil durch COMT-Genotyp Val/Val**

- **WCST** (*Reaktionszeiten für richtige Antworten*)

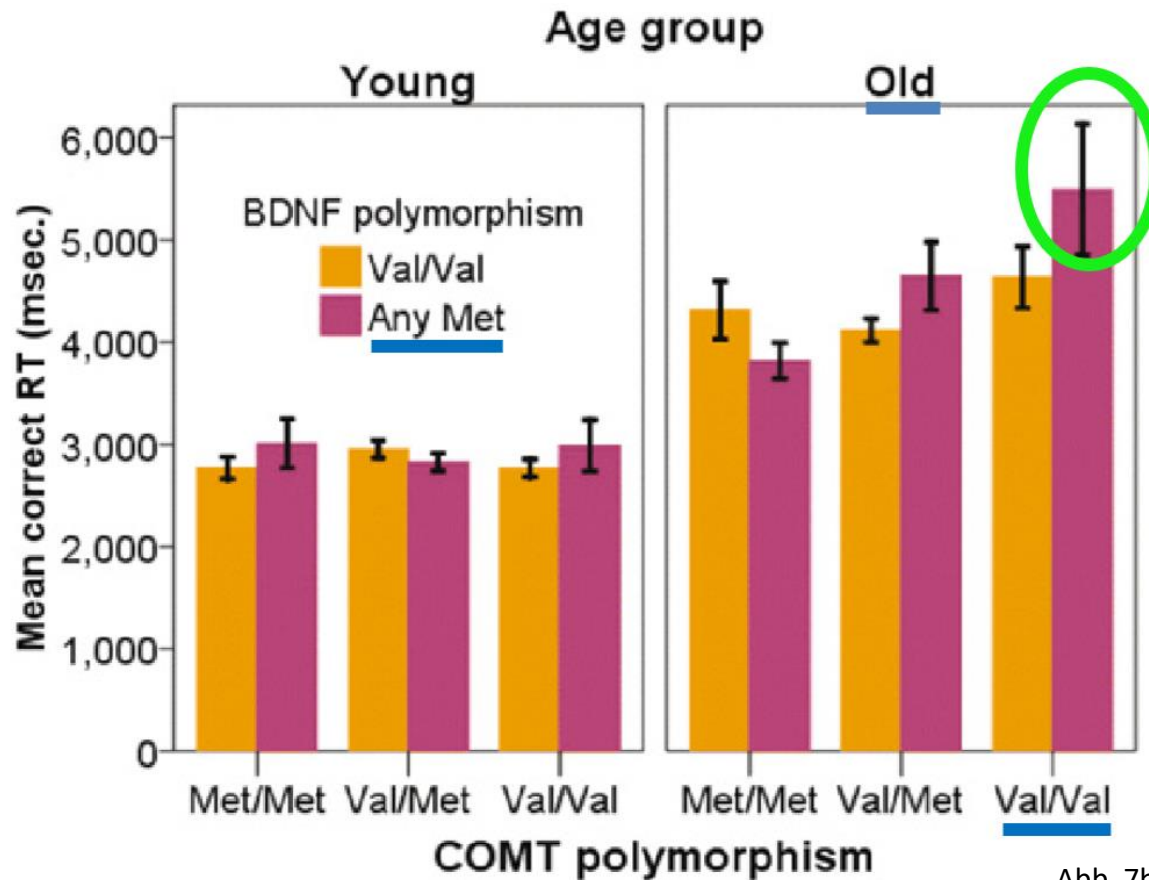
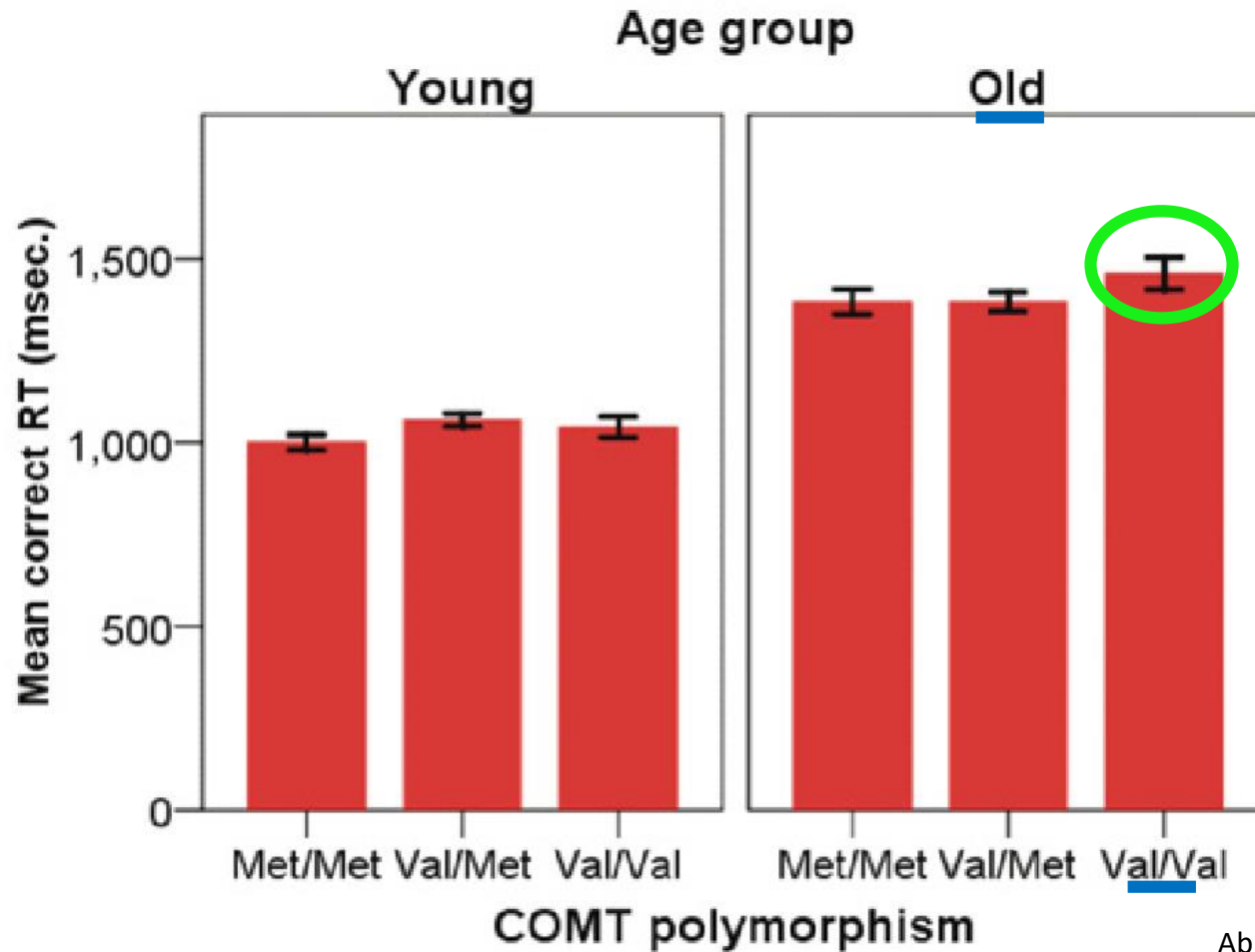


Abb. 7b

- Ältere insgesamt langsamer
- **besonders lange RT bei Älteren mit COMT-Genotyp Val/Val und BDNF-Met-Genotyp**

- **SWM** (*Reaktionszeiten für korrekte Antworten*)

*Load 4*



➤ **erhöhte RT von  
COMT-Genotyp Val/Val  
nur bei Älteren**

Abb. 8a

- **SWM** (*Reaktionszeiten für korrekte Antworten*)

*Load 7*

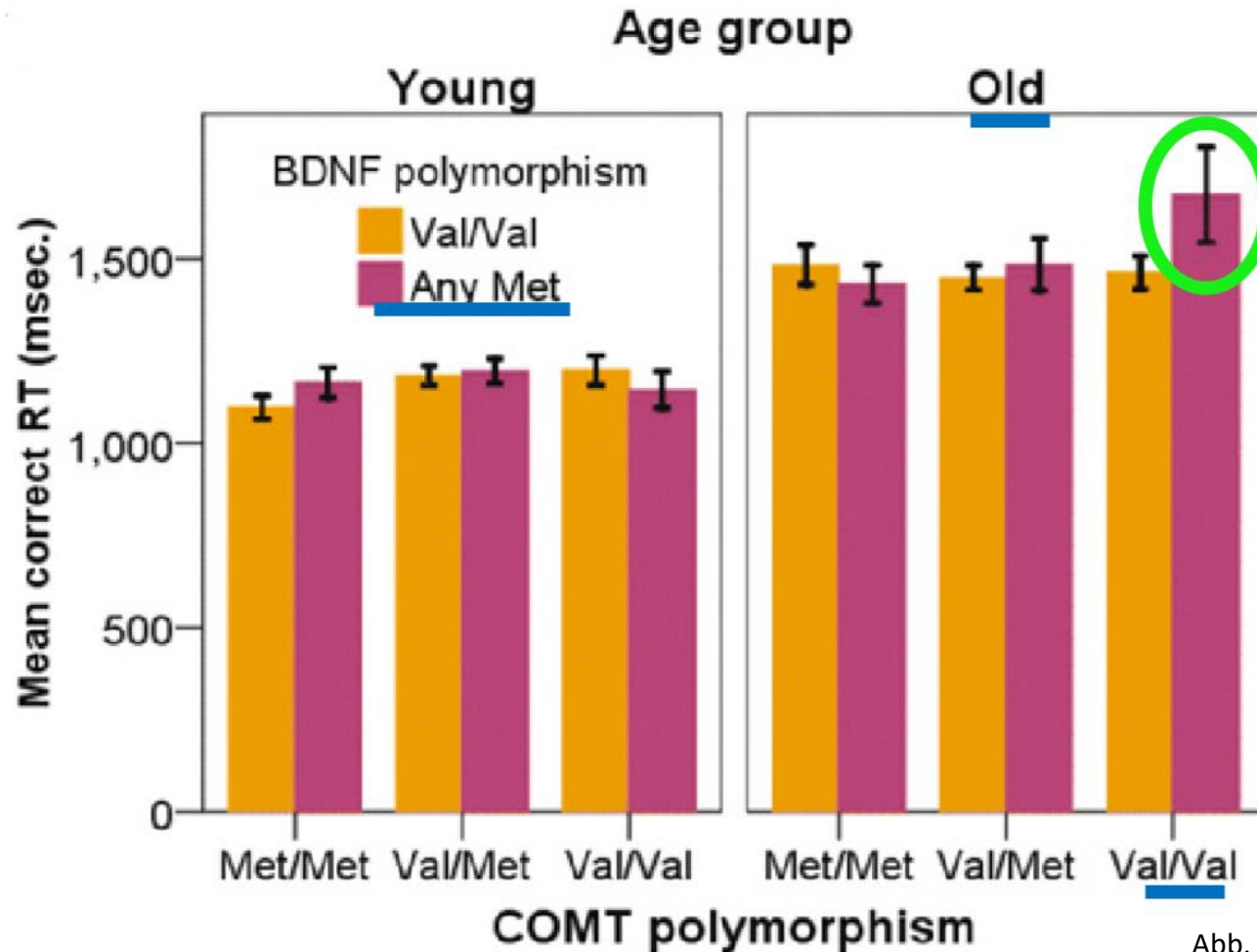


Abb. 8b

➤ **besonders lange RT bei Älteren mit COMT-Genotyp Val/Val und BDNF-Met-Genotyp**

(WCST)

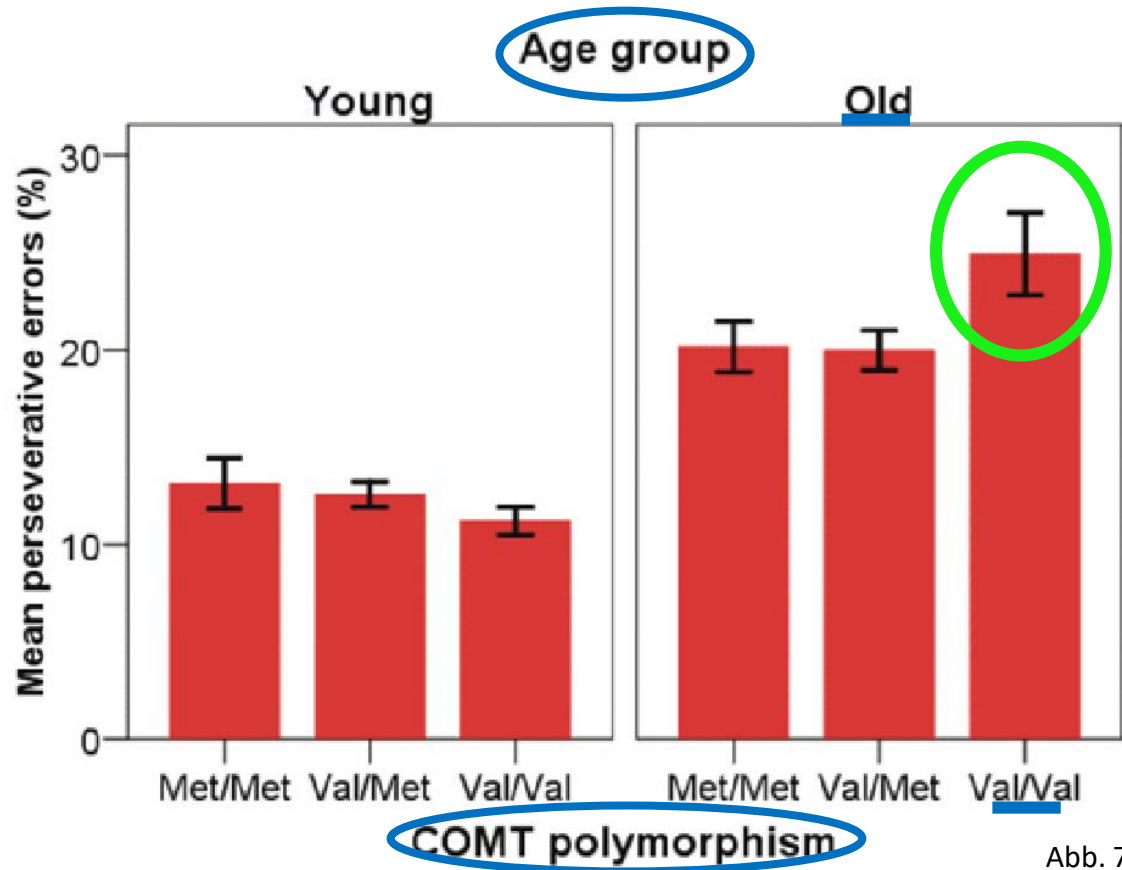


Abb. 7a

(SWM)

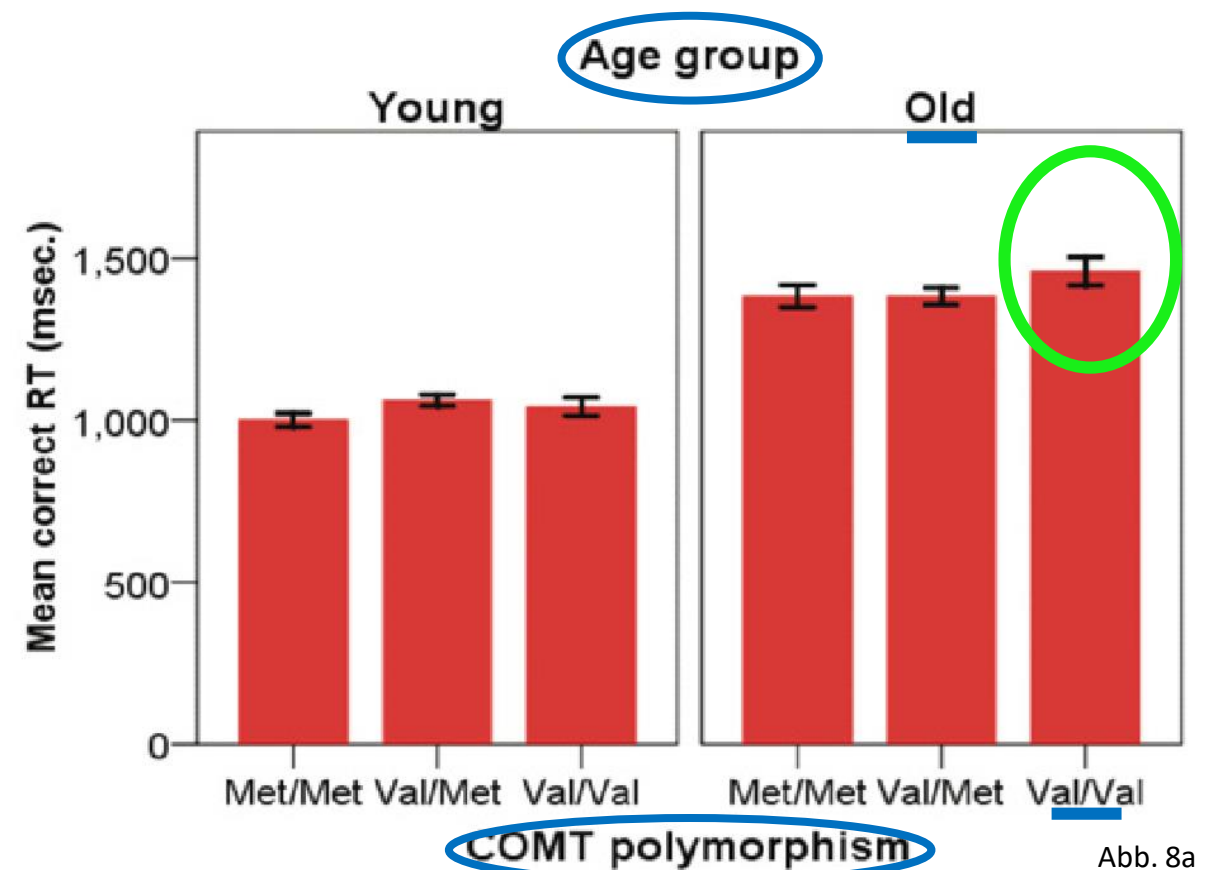


Abb. 8a

→ Alter-Gen-Interaktion

(WCST)

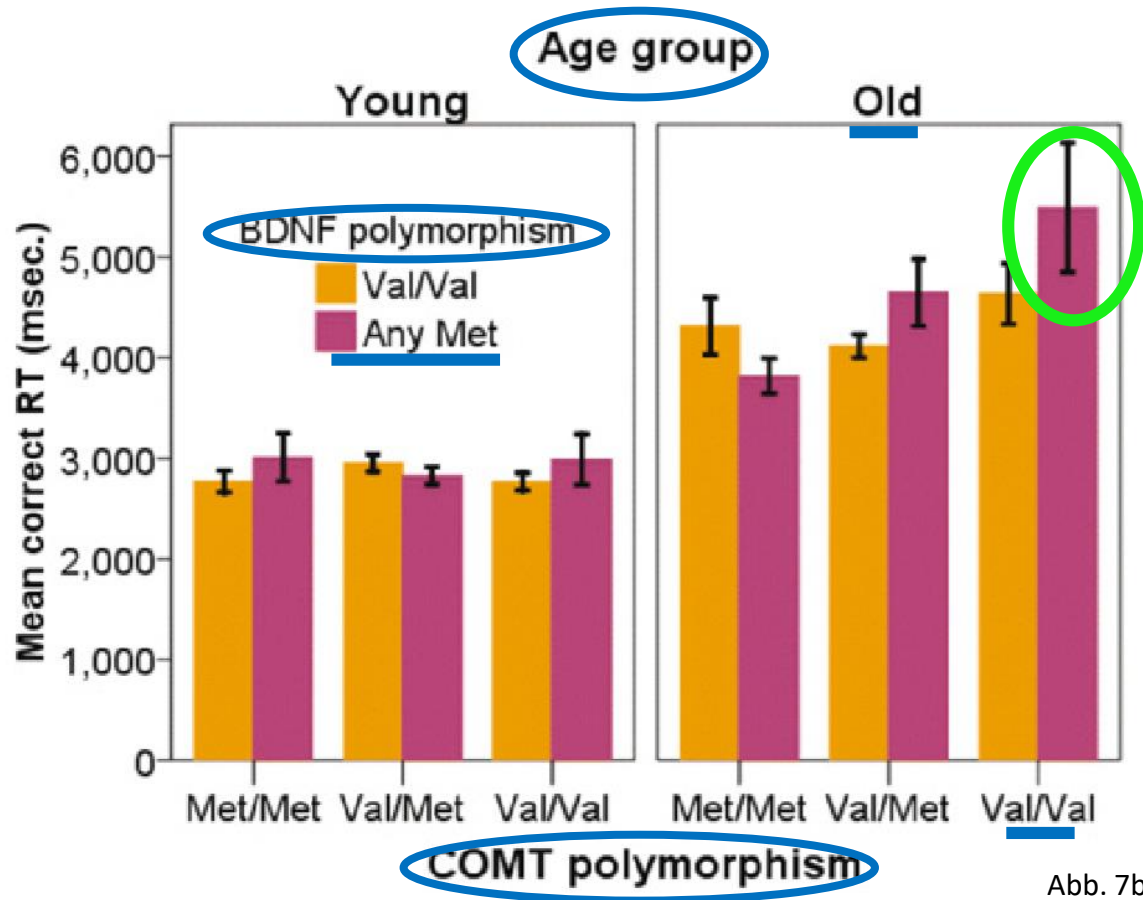


Abb. 7b

(SWM)

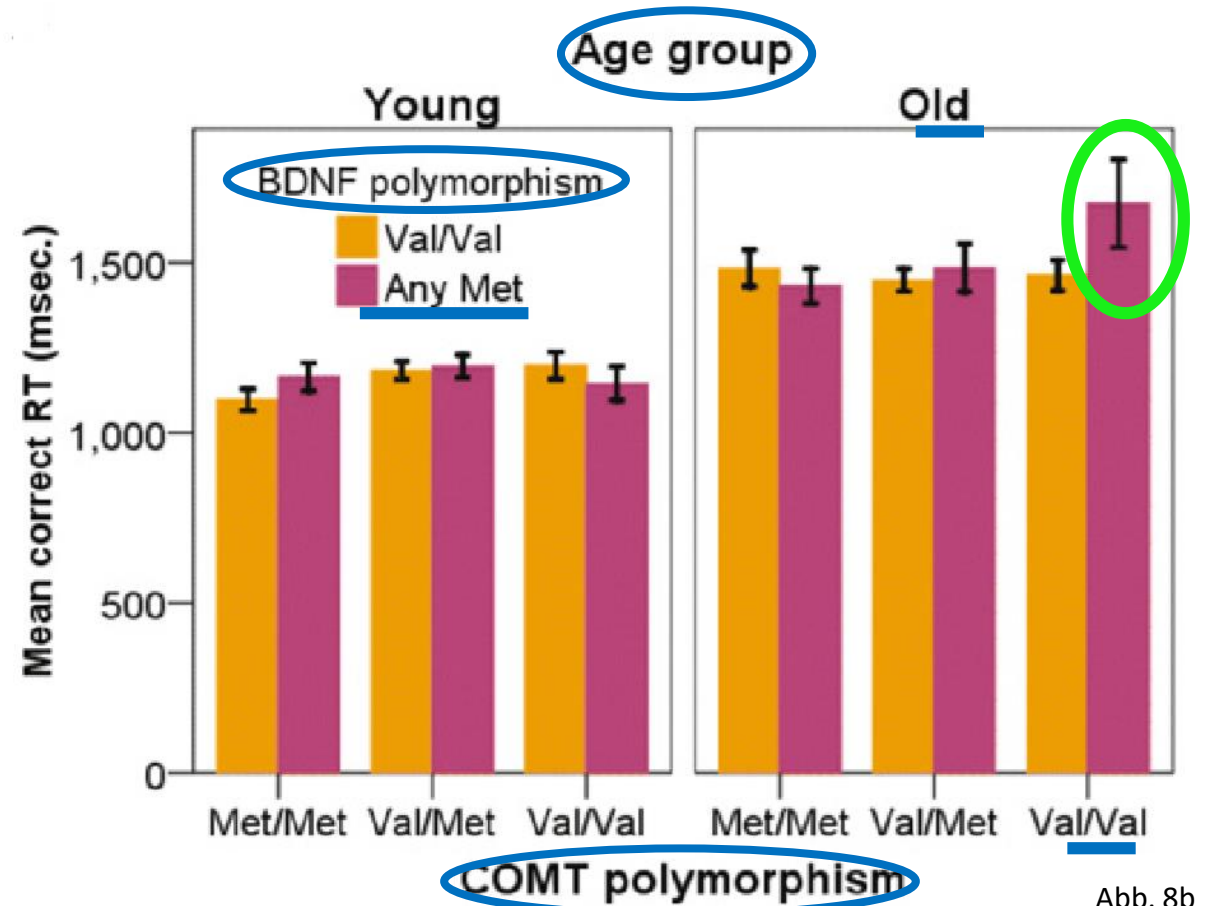


Abb. 8b

→ Alter-Gen-Gen Interaktion

✓ Hypothesen bestätigt

# *Warum sind die interindividuellen kognitiven Leistungsunterschiede im Alter so groß?*

Konkret: Welche Rolle spielen genetische Polymorphismen?

- ❖ **Durch das Altern werden Folgen von genetischen Polymorphismen für die kognitiven Funktionen (AG und exekutive Funktionen) verstärkt.**

# 5. Zusammenfassung

- **Alterungsprozess: Abnahme kognitiver Leistungsfähigkeit;**  
große **interindividuelle Unterschiede** durch  
**Verstärkung des Einflusses von Genvariationen**  
→ **Verluste im DA-System** dabei entscheidende ursächliche Rolle
- Erfassung kognitiver Leistungsfähigkeit (v.a. exekutive Funktionen, AG)  
von **alter vs. junger Versuchsgruppe** anhand der Tests **WCST, SWM**
- dabei Betrachtung von **Val/Met Polymorphismen** für  
**COMT (DA-Abbau PFC), BDNF (u.a. Interaktion mit COMT)**

Ergebnis:

- **COMT-Genotyp Val/Val** (*hohe COMT-Aktivität*): **Nachteile für Ältere**  
(mehr Perservationsfehler im WCST, längere RT im SWM)  
→ **Alter-Gen-Interaktion**
- **Modulation durch BDNF: Nachteile für Ältere** mit **COMT-Genotyp Val/Val**  
und **BDNF-Met-Genotyp** (*weniger BDNF ausgeschüttet*)  
(längere RT im WCST, im SWM)  
→ **Alter-Gen-Gen-Interaktion**

# 6. Quellenverzeichnis

- **Literatur; Abb. 2; Abb. 7-8:** Nagel, I.E., Chicherio, C., Li, S.-C., v. Oertzen, T., Sander, T., Villringer, A., Heekeren, H.R., Bäckman, L., Lindenberger, U (2008). Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, Volume 2, Article 1
- **sonstige Abbildungen:**
  - Abb.1:** Li et al. (2009). *Psychological Research*
  - Abb.3:** [https://de.wikipedia.org/wiki/Catechol-O-Methyltransferase#/media/File:Catechol-O-methyl\\_transferase\\_3bwm.png](https://de.wikipedia.org/wiki/Catechol-O-Methyltransferase#/media/File:Catechol-O-methyl_transferase_3bwm.png)
  - Abb.4:** [https://i1.wp.com/www.neuropsychotherapist.com/wp-content/uploads/2015/10/Prefrontal\\_cortex\\_lateral\\_view.png](https://i1.wp.com/www.neuropsychotherapist.com/wp-content/uploads/2015/10/Prefrontal_cortex_lateral_view.png)
  - Abb.5:** [https://en.wikipedia.org/wiki/Brain-derived\\_neurotrophic\\_factor#/media/File:Brain-derived\\_neurotrophic\\_factor\\_-\\_PDB\\_id\\_1BND.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Brain-derived_neurotrophic_factor#/media/File:Brain-derived_neurotrophic_factor_-_PDB_id_1BND.png)
  - Abb.6:** <https://thumbs.dreamstime.com/z/analysis-blood-11479568.jpg>