

Det biologiske grunnlaget for kognitiv kontroll
– En studie med hjernemorfometri, diffusion tensor imaging
og error-related negativity

Lars Tjelta Westlye



Hovedoppgave levert til graden Cand. Psychol.

Psykologisk Institutt

Universitetet i Oslo

Oktober 2007

Sammendrag

Forfatter: Lars Tjelta Westlye

Tittel: En studie av det biologiske grunnlaget for kognitiv kontroll.

Veiledere: Professor Anders Martin Fjell og professor Kristine Beate Walhovd

Bakgrunn: Kognitive kontrollfunksjoner involverer vidt distribuerte nevralt nettverk i hjernen. Disse består av differensierte kortikale områder samt fiberbanene som forbinder dem. Det har ikke vært studert hvordan variasjon i kortikal tykkelse og integriteten til underliggende hvitsubstans kan predikere kognitiv funksjon. I denne studien ble hjernemorfometri og hvitsubstansintegritet brukt for å predikere kognitive kontrollfunksjoner, operasjonalisert både ved hjelp av hendelsesrelaterte potensialer (ERP) og nevropsykologiske atferdstester. **Metode:** En gruppe middelaldrende friske deltakere (n = 105, alder = 40-60 år) gjennomgikk strukturell magnetisk resonanstomografi (MRI), diffusion tensor imaging (DTI), en ERP-oppgave som utløste event-related negativity (ERN) ved gale responser og sju nevropsykologiske tester relatert til tre ulike kontrollfunksjoner: inhibisjon, oppdatering og skifting. ERN-amplitude og skårer på de tre kontrollfunksjonene ble korrelert med kortikal tykkelse og fraksjonell anisotropi (FA) kalkulert fra DTI-opptakene. **Resultater:** De tre kognitive kontrollfunksjonene viste lave interkorrelasjoner, og ingen korrelasjon med ERN, noe som indikerer at de reflekterer ulike funksjoner. Analyser av sammenhengen mellom mål på kognitiv kontroll og kortikal tykkelse avdekket effekter i spesifikke områder av hjernebarken. ERN korrelerte negativt med tykkelse bilateralt i anterior cingulate, og viste en opphopning av vokslar som korrelerte positivt med konnektivitet i den underliggende hvitsubstansen. Inhibisjon korrelerte positivt med tykkelse medialt frontalt i venstre hemisfære, og viste opphopning av vokslar med negative korrelasjoner med konnektivitet i cingulum. Skifting korrelerte negativt med tykkelse temporalt og frontalt, og viste opphopning av vokslar med positive korrelasjoner med konnektivitet i forceps frontalis og occipitalis. Oppdatering korrelerte negativt med tykkelse dorsolateralt frontalt og positivt med global konnektivitet. **Konklusjon:** Konvergerende evidens fra ulike metoder indikerer at kognitive kontrollfunksjoner i ulik grad er sensitive for makro- og mikroanatomisk variasjon i hjernestruktur hos friske personer. Effektene var imidlertid ikke sterke, og retningen på flere av sammenhengene var overraskende. Det diskuteres generelt i hvilken grad strukturelle variabler kan forventes å predikere variasjon i kognitive kontrollfunksjoner hos friske deltakere, og det mulige nevrobiologiske grunnlaget for slike sammenhenger.

Forord

Datainnsamlingen foregikk i perioden juli 2006 til september 2007 i forbindelse med prosjektet *Biologiske prediktorer for hukommelse og kognitiv kontroll* ledet av Anders Martin Fjell, Kristine Beate Walhovd og undertegnede. Undertegnede har spilt en aktiv rolle i alle faser av prosjektet, inkludert planlegging og formulering av problemstillinger, utforming av datastyrte atferdstester, rekruttering av deltakere samt koordinering og gjennomføring av nevropsykologiske, elektrofysiologiske og MR-undersøkelser samt tilrettelegging og statistiske analyser av alle presenterte data.

Mange personer har på ulike måter vært involvert i prosjektet.

Først og fremst en stor takk til mine veiledere gjennom flere år: Professor Anders Martin Fjell og Professor Kristine Beate Walhovd. Deres bidrag i dette arbeidet har vært uvurderlig.

Andreas Engvig, Håkon Grydeland, Vivi Agnete Larsen, Torgeir Moberget og Elin Western har med stort engasjement bidratt til innsamling av data.

Takk til Forskningsrådet og Psykologisk Institutt, UiO for studentstipend i perioden fra og med januar 2005 til og med desember 2007.

Takk til alle deltakerne.

Innholdsfortegnelse

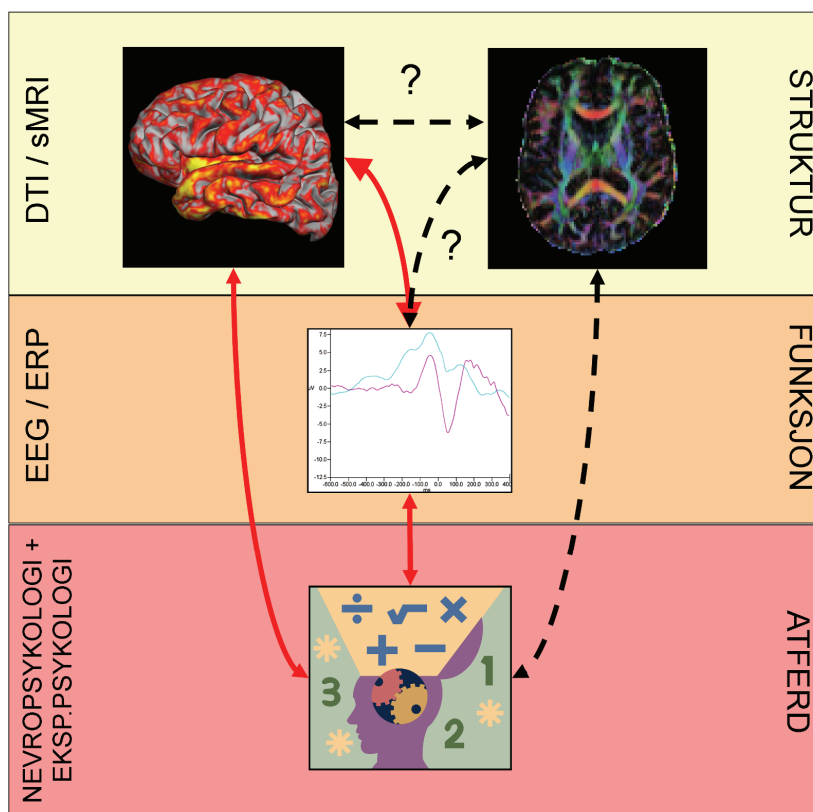
SAMMENDRAG	2
FORORD	3
INNHOLDSFORTEGNELSE	4
INNLEDNING	5
DISPOSISJON	7
HVA ER KOGNITIV KONTROLL?	7
NEVROANATOMISK GRUNNLAG FOR KOGNITIV KONTROLL	9
<i>Funksjonelle hjerneavbildningsstudier</i>	9
<i>Lesjonsstudier</i>	10
<i>Strukturelle hjerneavbildningsstudier</i>	12
<i>Diffusion tensor imaging (DTI)</i>	14
ERROR-RELATED NEGATIVITY	16
HYPOTESER	19
METODE	20
<i>Utvalg</i>	20
<i>ERP- registrering, -oppgave og -preprosessering</i>	22
<i>Atferdstester og faktorstruktur</i>	27
<i>Faktorer og reliabilitetsanalyser</i>	34
<i>Morfometri</i>	35
<i>DTI</i>	37
<i>Statistiske analyser</i>	42
RESULTATER	43
<i>H1: Sammenhengen mellom ERN-amplitude og kognitiv kontroll</i>	43
<i>H2: Sammenhengen mellom kortikal tykkelse, ERN og kognitiv kontroll</i>	44
<i>H3: ERN, kognitiv kontroll og fiberkonnektivitet</i>	49
DISKUSJON	55
<i>H1: Sammenhengen mellom ERN-amplitude og kognitiv kontroll</i>	55
<i>H2/H3: Sammenhengene mellom hjernestrukturelle variabler (kortikal tykkelse og konnektivitet), ERN og kognitiv kontroll</i>	56
<i>Generell diskusjon</i>	60
<i>Begrensninger ved studien</i>	64
KONKLUSJON	66
REFERANSER	68

Innledning

Kognitive kontrollfunksjoner eller eksekutive funksjoner refererer til kognitive prosesser som gjør en person i stand til å respondere på og adaptere seg til endringer i omgivelsene på en adekvat måte. Dette inkluderer evne til planlegging og utøvelse av kontrollert atferd (Lezak, Howieson, Loring, Hannay & Fischer, 2004). Dette er funksjoner som ofte er involvert og redusert i en rekke psykiske lidelser samt i tilstander forbundet med nevrodegenerasjon som for eksempel Alzheimers sykdom (AD) (Buckner, 2004). Lesjonsstudier (f. eks. Damasio, Grabowski, Frank, Galaburda & Damasio, 1994) og studier som har utnyttet funksjonelle hjerneavbildningsteknikker (f. eks. Smith & Jonides, 1999) har med økende nøyaktighet vært i stand til å knytte kognitive kontrollprosesser til spesifikke kortikale og subkortikale områder i hjernen, særlig i frontale deler av hjernebarken (Smith & Jonides, 1999, Miller & Cohen, 2001). Kontrollfunksjoner har også vært mye brukt i studier av utvikling og aldring. Dette er delvis fordi kognitiv kontroll utvikles relativt sent i ungdommen (Fuster, 2002), og relativt tidlig påvirkes av aldringsprosessen i den andre delen av livsløpet (Buckner, 2004). Dette samsvarer godt med livsløpsendringer i hjernens oppbygning, der frontallappene utvikles sent (Casey, Tottenham, Liston, & Durston, 2005) og reduseres mye i tykkelse med økende alder (Salat et al., 2004).

Oppgaven representerer starten på en longitudinell undersøkelse av det neurobiologiske grunnlaget for kognitiv kontroll i en gruppe friske middelaldrende (40-60 år) deltakere. Ved hjelp av strukturell MRI vil vi undersøke sammenhengen mellom kortikal tykkelse og kognitiv kontroll i hjerneområder som basert på lesjonsstudier og funksjonelle hjerneavbildningsstudier er antatt viktige for disse funksjonene. Videre vil vi ved hjelp av DTI få mål på mikrostrukturelle egenskaper ved nerveforbindelsene mellom de samme kortikale områdene. Studier har vist at en rekke hjerneområder er involvert i utøvelsen av kognitiv kontroll (Smith & Jonides, 1999; Wager & Smith, 2003), og dette impliserer at disse områdene må kunne kommunisere effektivt med hverandre for at kontrollprosessene skal fungere optimalt. Ved hjelp av DTI håper vi å kunne si noe om betydningen av integriteten til disse fiberbanene for kognitiv funksjon. Som mål på kognitiv kontroll brukes to klasser av mål. For det første gjorde vi elektrofysiologiske registreringer av hjernens reaksjon på å gjøre feil, såkalt *error related negativity* (ERN). Dette er en markert elektrofysiologisk komponent som utløses som en reaksjon på å gjøre feil i en oppgave, og som sees rundt 50 millisekunder etter en feilrespons. I tillegg er det brukt et omfattende batteri av atferdstester, basert på en empirisk modell av Myiake et al. (2000) der kognitiv kontroll deles inn i *oppdatering*,

inhibisjon og *skifting*. Formålet med denne studien er: (1) Undersøke hvilken sammenheng som finnes mellom på den ene side hjernemorfometri og integriteten til relevante fiberforbindelser, og på den andre side hjerneaktivitet assosiert med kognitiv kontroll (her operasjonalisert som ERN). (2) Undersøke i hvilken grad prestasjoner på atferdstester av ulike kognitive kontrollprosesser kan predikeres av hjernemorfometri, konnektivitet i hvitsubstans, og ERN. Vi har allerede relativt mye kunnskap om hvilke områder av hjernen som er involvert i kognitive kontrollprosesser. Målet med denne studien er således ikke lokalisering av funksjonene i hjernen, men undersøkelse av strukturelle forhold som ligger til grunn for optimal funksjon i de samme regionene. Ingen tidligere studier har sett på sammenhengen mellom både hjernemorfometri, konnektivitetsmål (DTI), elektrofysiologi og kognitiv kontroll. Figur 1 gir en grov oversikt over analysenivåene som inngår i studien.



Figur 1. Fremstilling av metodologisk bakgrunn for studien. Figuren fremstiller tre nivåer; *struktur* (morfometri og DTI), *funksjon* (ERP) og *atferd* (kognitiv kontroll). Disse fungerer som rammeverk for metodologiske valg ved at hvert nivå er dekket med en eller flere metoder. Pilene representerer sammenhenger mellom nivåene. De røde pilene illustrerer sammenhenger som i varierende grad er etablert av tidligere forskning. De stiplede linjene illustrerer sammenhenger som er lite eller ikke studerte.

Disposisjon

Jeg vil først kort drøfte begrepet kognitiv kontroll og presentere studier som har undersøkt forholdet mellom kontrollfunksjoner og andre kognitive funksjoner. Deretter vil jeg gi en oversikt over det nevroanatomiske grunnlaget for kognitiv kontroll ved å belyse lesjons- og funksjonelle hjerneavbildningsstudier som særlig har pekt på frontale områders betydning. Jeg vil så presentere tidligere studier med fokus på morfometri og konnektivitet i relasjon til kognitive prosesser samt drøfte rasjonalet for at disse metodene kan være hensiktsmessige i studier av normalkognisjon spesielt og kognitiv kontroll spesielt. Deretter vil jeg gi en bakgrunn for det elektrofysiologiske potensialet vi har inkludert i studien (ERN) samt drøfte det nevroanatomiske grunnlaget for og de kognitive fortolkningene av denne komponenten. Jeg vil deretter presentere hypotesene som har vært styrende for valg av metoder og statistiske analyser før en gjennomgang av metodene. I metodedelen vil jeg også presentere resultater som ikke er direkte relevante for å teste de konkrete hypotesene, men som er nødvendige forutsetninger for analysene som presenteres i resultatdelen. Etter gjennomgang av resultatene for hver analyse, vil jeg gi en diskusjon av disse samt drøfte implikasjoner for videre studier.

Hva er kognitiv kontroll?

På midten av 1800-tallet viste kasusstudier at de fremre delene av hjernen er inkludert i prosesser som har med kognitiv, emosjonell og atferdsmessig kontroll (Damasio et al., 1994). Alexander R. Luria var blant de første til å systematisere kunnskapen om at frontallappene så ut til å være særlig relevante for initiering og kontroll over egen atferd. Han formulerte et sett av funksjoner som i dag ofte refereres til som eksekutive funksjoner eller kognitive kontrollfunksjoner (Goldman-Rakic, 1996). Disse vil i denne oppgaven forstås som uttrykk for de samme prosessene. På tross av at begrepene i stor grad benyttes både klinisk og i forskning, er det ikke enighet om nøyaktig hvordan de skal defineres (Jurado & Rosselli, 2007). Baddeley & Hitch (1974) rammet disse funksjonene inn i en konseptuell modell av arbeidshukommelsen ved postulering av en ”sentral eksekutør”. Den eksekutive komponenten var tenkt å virke som en medierende og kontrollerende faktor mellom den ”fonologiske løkken” og det ”visuospatiale tegnebrettet”. Noe senere kom Norman og Shallice (1986) med et ”overvåkende oppmerksomhetssystem” (SAS), nært forbundet til denne sentrale

eksekutøren. Disse teoretiske konstruktene har blitt knyttet til prefrontal hjernefunksjon (Goldman-Rakic, 1996; Miller & Cohen, 2001), og har vært toneangivende modeller for senere forskning på kognitive kontrollprosesser.

Det er to forutsetninger for at kognitiv kontroll skal være et interessant begrep å bruke innen nevropsykologi og nevrovitenskap. For det første må kognitive kontrollfunksjoner i prinsippet være funksjonelt uavhengige andre psykologiske egenskaper, som for eksempel generelt evnenivå. For det andre bør det være en viss sammenheng mellom ulike prosesser som alle regnes som kognitive kontrollprosesser. Som de fleste andre kognitive og psykologiske mål, bør også kognitive kontrollfunksjoner ha en viss prediktiv verdi utover testsettingen. Når det gjelder det første spørsmålet har flere pekt på en nær relasjon mellom generelt evnenivå, for eksempel formulert som *Spearman's g*, og resultater på tester som måler ulike kognitive kontroldimensjoner (se f.eks Duncan, Emslie, Williams, Johnson & Freer, 1996)(Duncan, Emslie, Williams, Johnson, & Freer, 1996). Ardila, Pineda & Rosselli (2000) fant imidlertid lave korrelasjoner mellom generelt evnenivå og resultater fra ulike eksekutivtester, og konkluderte med at bidraget fra de eksekutive testene var relativt uavhengige det generelle evnenivået. Friedman et al. (2006) fant lave korrelasjoner mellom to av de tre komponentene foreslått av Miyake et al. (2000) og generelt evnenivå. *Oppdatering* viste sterkest korrelasjon, mens *inhibisjon* og *skifting* viste lav samvariasjon med generelt evnenivå (Friedman et al., 2006). Dette indikerer at disse funksjonene er uttrykk for kognitive prosesser delvis uavhengige av generelt evnenivå (Miyake et al., 2000).

Når det gjelder det andre spørsmålet er det en diskusjon hvorvidt kontrollfunksjonene er en manifestasjon av en felles underliggende komponent eller om flere uavhengige subkomponenter i felleskap utgjør kontrollbegrepet (Miyake et al., 2000). I en metaanalyse av studier med fokus på frontallappsfunksjon og tradisjonelle nevropsykologiske eksekutivtester hos pasienter og friske deltakere, konkluderte Alvares & Emory (2006) med at disse er sensitive, men lite spesifikke tester av frontallappsfunksjon. Det er påvist at pasienter med lesjoner i fremre deler av hjernen ofte viser spesifikke utfall på utvalgte tester, men resultater i normalområdet fra andre tester som er ment å måle kognitiv kontroll (Godefroy, Cabaret, Petit-Chenal, Pruvo & Rousseaux, 1999). Dette kan indikere at kognitiv kontroll er avhengig av et sett atskilte og uavhengige prosesser, funksjonelt og strukturelt lokalisert til ulike deler av hjernen. Teorien om uavhengige subkomponenter støttes også av studier som viser en gjennomgående lav interkorrelasjon mellom deltester (Ardila et al., 2000; Miyake et al., 2000; Salthouse, Atkinson & Berish, 2003). Den lave samvariasjonen mellom deltestene har blitt forklart med utgangspunkt i en multidimensjonell strukturering av de eksekutive funksjonene

(Miyake et al., 2000). At det er lite samsvar mellom testleddene forstås her som evidens for at testene fanger opp unike og uavhengige prosesser som i fellesskap danner det vi forstår som kognitiv kontroll.

Basert på en latent variabel-analyse foreslo Miyake et al. (2000) å dele kontrollbegrepet opp i tre distinkte prosesser: a) *oppdatering*, b) *inhibisjon* og c) *skifting*. Ved statistisk testing av ulike modeller ble det rapportert unike bidrag fra de ulike komponentene til variasjon i resultater fra tradisjonelle nevropsykologiske eksekutivtester. Dette indikerer at kognitiv kontroll ikke støttes av en enkelt underliggende funksjon, men heller kan ses på som en mosaisk manifestasjon av flere delkomponenter. Dette er i samsvar med studier av pasienter med fokale hjerneskader som viser at de funksjonelle utfallene av skadene kan innta svært spesifikke og divergerende uttrykk avhengig av hvilke deler av hjernen som er affektert (Lezak et al., 2004). I dette prosjektet ønsket vi å skille fra hverandre subkomponenter ved kognitiv kontroll, for mer presist å kunne undersøke det nevrobiologiske grunnlaget for hver av dem. Miyake et al.s (2000) modell for inndeling av kontrollfunksjoner i tre komponenter er utgangspunktet for operasjonaliseringen av kontrollfunksjon i denne oppgaven.

Nevroanatomisk grunnlag for kognitiv kontroll

Funksjonelle hjerneavbildningsstudier

Studier av pasienter med lesjoner i fremre deler av hjernen bidro tidlig til en anerkjennelse av disse områdenes betydning for initiering og opprettholdelse av målrettet og kontrollert atferd (Damasio et al., 1994). Funksjonelle hjerneavbildningsstudier har bekreftet at frontale områder er involvert under utføring av nevropsykologiske eksekutivtester (se Jurado & Rosselli, 2007 for en oversikt), men også andre cerebrale områder har blitt inkludert (Wager & Smith, 2003). Peterson et al. (1999) fant økt aktivering i anterior cingulate over ulike oppgaver som krevde høyere ordens oppmerksomhets- og kontrollfunksjoner. Samme gruppe rapporterte involvering av anterior cingulate, men også supplementærmotorisk hjernebark under to ulike oppgaver som involverte ulik grad av responskonflikt og inhibisjon (Peterson et al., 2002). Aron, Robbins & Poldrack (2004) argumenterer i en oversiktsartikkel for at nedre deler av høyre frontale hjernebark er særlig viktig for inhibisjon og skifting i responsstil. Aron, Behrens, Smith, Frank & Poldrack (2007) kombinerte fMRI og traktografi, og fant evidens for at et spesifikt høyrelateralisert nettverk inkludert nedre deler av frontallappen, supplementærmotorisk hjernebark og områder i basalgangliene var involvert i inhibisjon av

påbegynte responser. I en metaanalyse av 60 hjerneavbildningsstudier viste Wager & Smith (2003) at differensierte deler av hjernen er involvert i ulike aspekter av arbeidshukommelse og andre kontrollprosesser. Blant annet rapporterte de økt høyrelateralisert frontal aktivitet i takt med strengere krav til eksekutiv kontroll under arbeidshukommelsesoppgaver. Videre fant de at økte krav til kognitiv kontroll og mental manipulasjon av stimuli i større grad involverte dorsale frontale deler av hjernen enn oppgaver som kun fordret ”passiv” lagring av informasjon. Dorsolateral prefrontal, premotorisk og supplementærmotorisk hjernebark, samt frontal eye fields var mest aktiv når oppgavene krevde en kontinuerlig oppdatering av arbeidsminnet. Ved krav til kognitiv manipulasjon av stimuli, for eksempel mental rotasjon, ble det rapportert om økt aktivitet i områder knyttet til ventrale deler av hjernebarken i høyre hemisfære inkludert nedre prefrontal gyrus. Krav til selektiv oppmerksomhet rettet mot spesifikke deler av en stimulus avdekket et mønster med økt aktivitet i mediale frontale deler av hjernebarken, nærmere bestemt i anterior cingulate. Av mer generell art, rapporterte de økt aktivitet i posteriore deler av den parietale hjernebark under de fleste oppgavene med krav til kognitiv kontroll. Lignende mønster rapporteres av Collette, Hogge, Salmon & Van der Linden (2006). Her konkluderes det med at hjerneavbildningsstudier av kognitiv kontroll støtter inndeling av kontrollfunksjonene i uavhengige komponenter. Videre indikeres det en anterior distribusjon av nevralt aktivisering under oppgaver med krav til kognitiv kontroll. Det argumenteres for at komponentene er avhengige av distribuerte kortikale og subkortikale nettverk (Collette et al., 2006). De distribuerte egenskapene ved systemene understrekes også av studier som har vist cerebellums rolle i kognitiv kontroll (Belledamum & Daum, 2007). På tross av at eksekutivtester har vært likestilt med frontaltester, er det altså lite som tyder på at frontallappene alene er avgjørende for kognitiv kontroll.

At distribuerte og spesifikke deler av hjernen støtter ulike typer kognitiv kontroll understreker betydningen av presise og spesifikke nevroanatomiske målinger fremfor globale mål som for eksempel totalvolum på grå og/eller hvit substans. Derfor vil vi bruke en detaljert inndeling av hjernen for å undersøke om det kan være selektive korrelasjoner mellom ulike kontrolldimensjoner og tykkelsen av spesifikke områder av hjernebarken. Spesifisiteten i måleinstrumentene gir oss mulighet til å studere differensierte funksjonelle nevroanatomiske nettverk innenfor relativt samlokaliserte deler av hjernen.

Lesjonsstudier

I en oversiktsartikkel argumenterer D’Esposito (2007) for at dorsolaterale prefrontale områder ser ut til å være særlig involverte i arbeidshukommelse. I en lesjonsstudie inkludert sju

pasienter med skader i nettopp disse områdene fant imidlertid D'Esposito, Cooney, Gazzaley, Gibbs & Postle (2006) ikke evidens for redusert arbeidshukommelse hos disse pasientene. Slike paradoksale funn viser at resultater fra funksjonelle hjerneavbildnings- og lesjonsstudier ikke nødvendigvis er samsvarende eller entydige. Dette kan skyldes at områder som viser økt aktivitet i fMRI-studier er involverte, men ikke nødvendige for den aktuelle kognitive prosessen (Baird et al., 2006; Fellows & Farah, 2005). Det kan også være uttrykk for cerebral reorganisering hos hodeskadepasientene, og sier således ikke så mye om normalfunksjon (Müller & Knight, 2006). Blant annet på grunn av slike inkonsistenser, har lesjonsstudier vært viktige i studiet av kognitiv kontroll.

Pasienter med frontallappsskader viser ofte økt impulsivitet og vansker med å opprettholde og styre oppmerksomhet og konsentrasjon (Lezak et al, 2004). Dette har blant annet blitt betegnet som et *frontalt dyseksektivt syndrom* (Baddeley & Wilson, 1988). Senere studier har forsøkt å differensiere de ulike problemene ofte beskrevet i disse pasientgruppene ved å dele vanskene opp i adskilte kognitive komponenter. Serino et al. (2006) fant reduserte kognitive kontrollfunksjoner uavhengig redusert hurtighet i en gruppe pasienter med hodeskader av varierende alvorlighetsgrad. De fant imidlertid ingen effekt av lokalisering av skaden. Pasienter med skader i posteriore deler av hjernen viste samme grad av eksekutiv svikt som pasientene med frontale skader. Denne studien viser at kognitive kontrollfunksjoner sannsynligvis er delvis uavhengige andre kognitive funksjoner, og at de støttes av nevralt nettverk i store deler av hjernen heller enn spesifikke frontale regioner. I en oversiktsartikkel over studier av pasienter med skader i frontale deler av hjernen, konkluderer Stuss & Alexander (2007) med at det ikke er grunnlag for å argumentere for et generelt frontallapp- eller dyseksektivt syndrom. Ved å vise til spesifikke funksjonsutfall avhengig av lokalisering av skaden, argumenterer de for at de reduserte kontrollfunksjonene hos slike pasienter skyldes reduserte spesifikke oppmerksomhetsrelaterte funksjoner knyttet til ulike deler av hjernen. At frontale deler av hjernen er viktig for oppmerksomhetskontroll bekreftes av Müller & Knight (2006).

Det rapporteres ofte redusert kognitiv kontroll hos pasienter med AD eller andre nevrodegenerative lidelser (Lezak et al., 2004). Dette har blant annet blitt forklart med redusert konnektivitet i hvit substans. Bartzokis (2004) argumenterer for at en av de viktigste nevropatologiske prosessene bak AD og andre nevrodegenerative lidelser er nedbryting av det isolerende myelinbelegget som omkranser aksonveggene. Slik nedbrytning fører til redusert hurtighet og synaptisk synkronisitet i signaloverføringen mellom nevroner (Peters, 2002), og danner grunnlaget for en dyskonnektivitetsteori for AD (Bartzokis, 2004). Myelinisering av

aksonveggene skjer i ulike perioder av utviklingen og i ulikt tempo i forskjellige deler av hjernen (Bengtsson et al., 2005; Wozniak & Lim, 2006; Cascio, Gerig & Piven, 2007). En gradvis demyelinisering er vanlig i den andre enden av livsløpet. Anteriore deler av hjernen er ofte mest utsatt for slik demyelinisering (Salat et al., 2005b), noe som er rapportert å henge sammen med nedsatt kognitiv kontroll (Charlton et al., 2006; O'Sullivan et al., 2001). Ved å ta i bruk måleinstrumenter som er sensitive for grad av konnektivitet, kan vi teste hypotesen om at optimal kognitiv funksjon er avhengig av god nevralt forbindelse mellom ulike områder av hjernen.

Strukturelle hjerneavbildningsstudier

Hjernens mikro- og makroanatomiske oppbygning og struktur har implikasjoner for hvordan den kontrollerer og medierer atferd og kognisjon. Det er påvist regionale områder med tynnere hjernebark hos pasienter med schizofreni (Nesvåg et al., in press), multipel sklerose (Sailer et al., 2003), Huntingtons sykdom (Rosas et al., 2002), ungdommer med lav fødselsvekt (Martinussen et al., 2005), barn eksponert for opiater under svangerskapet (Walhovd et al., 2007), personer med økt genetisk risiko for AD (Espeseth et al., in press)¹ og hos pasienter med AD og frontotemporal demens (Du et al., 2007) sammenlignet med friske kontrollgrupper. Salat et al. (2004) fant aldersrelatert kortikal fortykning hos friske personer i alderen 18-93 år. Walhovd et al. (2005) fant også aldersrelatert reduksjon av volum i subkortikale strukturer. Individuelle forskjeller i kortikal tykkelse og volum har vist seg sensitive for individuelle forskjeller i hukommelse over tid (Walhovd et al., 2004), aldersrelaterte topografiske endringer i elektrofysiologisk aktivitet (Fjell, Walhovd og Reinvang, 2005) og genetisk relatert variasjon i elektrofysiologiske potensialer (Espeseth et al., submitted).

Studier som har korrelert mål på kognitiv kontroll med hjernestrukturelle variabler hos friske forsøkspersoner har ikke gitt entydige konklusjoner. Casey et al. (1997) fant en sammenheng mellom volum av anterior cingulate i høyre hemisfære og prestasjon på en oppgave med krav til kontrollert oppmerksomhet i en gruppe barn. Paul et al. (in press)(2007) rapporterte redusert kognitiv kontroll som funksjon av økt alder i en gruppe med 251 personer i alderen 18 til 79 år. Denne reduksjonen ble forklart som en funksjon av nedsatt volum av prefrontal hjernebark. Kramer et al. (2007) gjorde en oppfølgingsundersøkelse av 50 eldre personer (gjennomsnittsalder 77,5 år ved oppfølging) 4 år etter den første undersøkelsen. De

¹ Espeseth et al. (in press) rapporterte også regionale områder med relativt sett tykkere hjernebark hos gruppen med økt genetisk risiko for AD sammenlignet med kontrollgruppen.

fant en signifikant effekt av endringen i totalvolum av gråsubstans mellom de to undersøkelsene. Deltakerne med sterkest reduksjon av gråsubstansvolum, viste størst reduksjon i eksekutivfunksjon. Denne studien understreker potensialet til strukturelle studier av hjernens anatomi, særlig i et longitudinelt perspektiv. Van Petten et al. (2004) fant imidlertid ingen sammenheng mellom prefrontalt gråsubstansvolum og en indeksskåre fra ulike eksekutivtester i en gruppe personer i alderen 65-85 år.

I denne studien undersøker vi sammenhengen mellom regional kortikal tykkelse og kognitive kontrollfunksjoner hos en gruppe friske middelaldrende deltakere. Kan vi forvente at normalvariasjon i hjernestruktur predikerer normalvariasjon i kognitiv funksjon? Dette er et spørsmål som drøftes grundig av Van Petten (2004). Hun skisserer tre perspektiver for forståelsen av forholdet mellom hjernestruktur og funksjon, (1) ”bigger is better”, (2) nevropsykologisk perspektiv og (3) et utviklingsperspektiv. Med utgangspunkt i det første perspektivet vil større hjerneområder generelt være assosiert med bedre mentale evner. En mulig begrunnelse for dette er at store hjerner gir grunnlag for bedre funksjon fordi de inneholder flere nevroner (Pakkenberg & Gundersen, 1997) og flere synapser mellom nevronene (Wickett, Vernon & Lee, 2000). Andre strukturelle forhold som kan spille inn på kognitiv funksjon er kompleksiteten til nevronale nettverk, antall dendritter i hvert nevron og grad av aksonal myelinisering (Deary & Caryl, 1997).

Det nevropsykologiske perspektivet postulerer at normaltfungerende og intakte hjernestrukturer støtter normalfunksjon, og at variasjon innenfor normalområdet ikke predikerer normalvariasjon i funksjon. Sammenhengen mellom struktur og funksjon fremtrer imidlertid ved tilstander som gjør at vi forflytter oss utenfor normalvariasjonen, for eksempel ved nevrodegenerative lidelser som AD (Van Petten, 2004). I et utviklingsperspektiv inkluderes også kunnskap om det nevroanatomiske utviklingsløpet fra fødsel til voksen alder. Vi vet for eksempel at normalutvikling inkluderer perioder med nonlinear kortikal fortykning og fortykning målt ved MRI (Sowell et al., 2004; Giedd et al., 1999), noe som sannsynligvis kan forklares som en kombinasjon av synaptisk pruning, endringer i nevralt tetthet eller i det relative forholdet mellom grå og hvit substans samt vaskulære endringer (Gogtay et al., 2004).

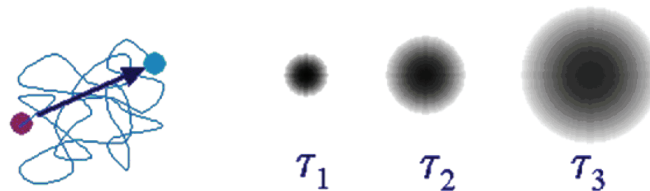
Inadekvat pruning kan føre til relativt sett økt volum og tykkelse av hjernebarken, men vil være forbundet med redusert kognitiv funksjon. Her ser vi altså et motsatt forhold mellom tykkelse og funksjon enn det som ofte rapporteres i grupper med eldre deltakere og pasientstudier. Sammenhengen mellom struktur og funksjon er kompleks.

Diffusion tensor imaging (DTI)

Lesjons- og hjerneavbildningsstudier har vist at hjernen kan deles inn i funksjonelt delvis dissosierte områder. Samtidig har det vært en økende interesse for å vise at områdene også i stor grad kommuniserer med hverandre, og slik danner distribuerte nettverk som i fellesskap orkestrerer atferd og kognisjon (Ardila & Bernar, 2007). Komplekse kognitive prosesser er altså avhengige av nervebaner som forbinder distribuerte regioner av hjernebarken. Dette reflekteres blant annet i at hjernen består av ca 41 % hvit substans hos mennesker (Fuster, 2003). Dette er i hovedsak myeliniserte aksoner. DTI er sensitiv for grad av myelinisering og aksonal integritet i disse fiberbanene (Mori, 2007). Siden DTI er den nyeste av de metodene som brukes her, vil jeg bruke litt plass på å presentere bakgrunnen for DTI-analyser.

Ved å foreta to suksessive målinger over svært korte tidsrom (intervallet, *b-verdien*, vanligvis mellom 700 og 1300 s/mm²), kan man utfra diffusjonsvektet MR (*diffusion weighted imaging, DWI*) beregne vannmolekylens diffusjon over et gitt tidsrom. Bevegelse i vannmolekylene fører til signaltap i MR-volumet. Signaltapet brukes for å beregne grad og retning av bevegelsen. Uhindret diffunderer vannmolekylene fritt i rommet. Sannsynligheten for å detektere et gitt vannmolekyl etter en tid kan således illustreres som en kule, der kulens diameter er proporsjonal med intervallet mellom målingene. Se figur 2.

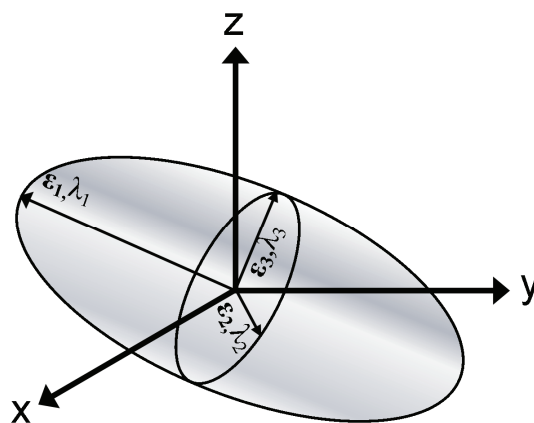
Når vannmolekylene beveger seg fritt i rommet, betegnes dette som en *isotrop* diffusjon. I biologiske vev er vanligvis vannmolekylens bevegelse hindret i en eller flere retninger. I nevralt fiberbaner i hjernen er diffusjonen vinkelrett på fiberbanens lengderetning redusert blant annet på grunn av myeliniserte aksonvegger (Mori, 2007). Diffusjonen i fiberbanens lengderetning er imidlertid relativt sett uhindret. Denne mekanismen kalles *anisotrop* diffusjon, og kan uttrykkes gjennom indeksen fraksjonell anisotropi (FA). Det betyr at diffusjonen er sterkere i en eller flere av retningene i rommet sammenlignet med andre. Den sfæriske distribusjonen av vannmolekyler over tid i uhindrede omgivelser, vil i fiberrike områder av hjernen heller fremstå som elliptisk.



Figur 2. Egenskaper ved isotrop diffusjon. Illustrasjonen til venstre viser et mulig bevegelsesmønster til et vannmolekyl innenfor et gitt tidsrom. Molekylet beveger seg i et tilfeldig mønster fra rød sirkel til blå sirkel. Den probabilistiske distribusjonen av ett eller flere vannmolekyler over tre ulike tidsrom (T1, T2, T3) illustreres som kuleformede modeller. Figur modifisert fra Alexander, Lee, Lazar & Field (2007).

Ved å bruke minimum seks diffusjonsgradienter under et diffusjonsvektet MR-opptak, kan vi beregne en tensor med egenvektorer og eigenverdier for hver voksel i volumet. Tensoren angir retning og styrke langs tre dimensjoner i rommet: x, y og z. Tensorens egenvektorer ($\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3$) og eigenverdier ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) beskriver henholdsvis retning og grad av diffusivitet langs den prinsipale, sekundære og tertiære vektorretningen. Diffusjonstensoren kan visualiseres som en ellipse. Egenvektorene definerer retningen til aksene i elipsen (den prinsipale egenvektoren går vanligvis i samme retning som fiberbanen) mens eigenverdiene definerer styrken av disse retningene. Se figur 3. Diffusjonen defineres som *isotrop* når eigenverdiene er like store. Når en av eigenverdiene er ulik de andre, betegnes diffusjonen som *anisotrop* (Mori, 2007). FA-verdien i hver voksel i volumet beregnes med utgangspunkt i den gjennomsnittlige diffusiviteten i denne vokselen samt de tre eigenverdiene. Økt differanse mellom λ_1, λ_2 og λ_3 gir økt FA. En voksel med fullstendig isotrop diffusjon gir FA = 0, mens fullstendig anisotrop diffusjon gir FA = 1. Begrenset til oppløsningen av volumet, gir dette muligheter til å studere retning og styrke av samlinger av fiberbaner helt ned på millimeternivå over hele hjernen (Mori, 2007).

Styrken på eigenverdiene er sensitiv for endringer i mikrostrukturen til det omkringliggende vevet (Catani, 2006). I hjernen kan mikrobiologiske forandringer blant annet skyldes spesifikke patologiske prosesser knyttet til fiberbanenes mikrostruktur (Song et al., 2005), endringer i hjernevevet som følge av normal aldring (Salat et al., 2005a; 2005b) eller som en del av normalutviklingen hos barn og ungdom. Giorgio et al. (in press) fant regional aldersrelatert økning i FA i alderen 13-21 år. Denne økningen skyldtes ikke økt prinsipal, men redusert radial diffusivitet, noe som indikerer at myelinisering var årsaken til økt FA.



Figur 3. Skjematisk fremstilling av hvordan verdiene i en diffusjonstensor samlet danner en elliptisk distribusjon. Den prinsipale egenvektoren representerer retningen til fiberbanen. De to andre utgjør radiene til ellipsen. Diffusjonsretningene er uavhengig de fysiske x- y og z-retningene. Figuren er modifisert fra Alexander et al. (2007).

Samlet gjør dette diffusjonsvektet MR til en spennende og lovende metode for å undersøke mikrostrukturelle endringer i hjernen in vivo og relativt non-invasivt. Siden DTI er en hjerneavbildningsmetode med en kortere historie enn vanlig strukturell MR, er det foreløpig relativt få studier som direkte har testet sammenhengen mellom DTI-parametre og kognitiv funksjon. Særlig er det få studier som har brukt DTI til å undersøke sammenhengen mellom konektivitet i hjernens hvite substans og individuelle forskjeller i eksekutiv fungering hos friske personer. Et søk i *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) med søkeordene "executive function" og "DTI" frembringer to studier som har sett på sammenhengen mellom fiberkonnektivitet målt ved DTI og kognitiv kontroll hos friske voksne personer. Charlton et al. (in press) undersøkte om variasjon i FA korrelerte med eksekutiv funksjon. Etter å ha regnet ut effekten av alder og generelt evnenivå, fant de at FA korrelerte med resultater på oppgaver knyttet til arbeidshukommelse, men ikke mental hurtighet, fleksibilitet eller generelt evnenivå. I en studie med 87 deltakere i alderen 20 til 73 år fant Grieve et al. (2007) at FA i deler av frontallappene ble redusert med ca 3 % for hvert tiår. Reduksjonen i FA var korrelert med dårligere resultater på en versjon av Trail Making Test og en labyrintoppgave (Executive Maze). Vokselbasert analyse viste sammenheng mellom prefrontal FA og eksekutiv funksjon. Studiene indikerer at variasjon i mikrostrukturen i hvitsubstans kan forklare noe av variasjonen i kognitive kontrollprosesser. DTI kan derfor være en lovende metode for å studere det biologiske grunnlaget for kognitiv kontroll. Likevel er det åpenbart at det er gjort for lite forskning på dette området, og at flere studier er nødvendige. I denne studien ønsker vi å teste om FA i spesifikke fiberbaner som er relevante for kognitiv kontroll er relatert til ERN og atferdsmål på ulike kognitive kontrollprosesser.

Error-related negativity

Hjernemorfometri og DTI gir isolert sett lite informasjon om hjernens *funksjon*. Vi har derfor inkludert kontinuerlige registreringer av hjernens elektriske aktivitet under gjennomføring av spesifikke kognitive oppgaver. Hendelsesrelaterte potensialer (*event related potentials, ERP*) er detekterbare systematiske endringer i spenning målt på hodeskallen forbundet med systematiske endringer i enten oppgave-, stimulus- eller responstype. Elektrofysiologiske potensialer har i flere år vært brukt som en indeks og predikator for nevrokognitiv funksjon (Luck, 2005; Reinvang, 1999). Registreringene gjøres med en temporal oppløsning ikke langt unna nevralt aktivitet, og kan således sees som et vindu inn mot kontinuerlige nevrokognitive

prosesser (Reinvang, 1999). ERP er derfor spesielt godt egnet for å studere hurtige kognitive prosesser.

En sentral hypotese i denne studien er at styrken av en ERP som utløses etter feilresponser (error related negativity, ERN) henger sammen med kognitiv funksjon generelt, og kognitiv kontroll spesielt. Tidlige studier viste at reaksjonstiden (RT) i oppgaver med krav til hurtighet ofte var høyere etter en feilrespons enn etter en korrekt respons (Rabbitt, 1966). Dette ble forklart med at det måtte finnes et nevralt system som hadde til oppgave å detektere feilresponser og korrigere disse. Økt RT etter feilresponser indikerte at systemet var trådd i kraft, og at dette induserte endret oppmerksomhetsfokus og en mer konservativ responsstil. På 1990-tallet oppdaget to grupper en ERP knyttet til feilresponser. Dette potensialet ble kalt henholdsvis *Error Negativity* (Ne) (Falkenstein, Hohnsbein, Hoormann & Blanker, 1991) og *Error Related Negativity* (ERN) (Gehring, Goss, Coles, Meyer & Donchin, 1993). Begge fant et negativt potensial ca 50-100 ms i etterkant av feilresponser, med maksimum amplitude på fronto-sentrale elektroder.

Presis anatomisk lokalisering er generelt en utfordring ved ERP-komponenter. Vi vet imidlertid relativt mye om hvilke hjerneområder som primært er ansvarlige for å generere ERN. Dehaene, Posner & Tucker (1994) argumenterte tidlig for at ERN ble generert i mediale frontale deler av hjernen. Dette har siden blitt bekreftet gjennom en rekke studier, både ved hjelp av kilde lokalisering av ERP (Herrmann, Rommler, Ehlis, Heidrich & Fallgatter, 2004), fMRI (Debener et al., 2005; Mathalon, Whitfield & Ford, 2003) og lesjonsstudier (Stemmer, Segalowitz, Witzke & Schonle, 2004; Gehring & Knight, 2000). Det anses nå som etablert at hovedkilden for ERN er områder i og rundt anterior cingulate lokalisert medialt frontalt i hjernen (Taylor, Stern & Gehring, 2007).

Selv om anterior cingulate antas å være særlig involvert i ERN, er det mye som tyder på at feilprosessering generelt, og ERN spesielt, også er avhengig av distribuerte nevrale nettverk. Det er vist at pasienter med lesjoner i laterale deler av prefrontal hjernebark viste en redusert ERN sammenlignet med friske personer (Gehring & Knight, 2000). Det er også rapportert at pasienter med skader i fiberbanene mellom mediale og laterale deler av prefrontal hjernebark viste reduserte generelle kognitive kontrollfunksjoner og redusert ERN (Hogan, Vargha-Kadem, Saunders, Kirkham & Baldeweg, 2006). Ingen av disse hadde påviste lesjoner i hjernebarken, så resultatene kan forklares som følge av skade i hvitsubstans. Dette gjør det spesielt relevant å undersøke om det kan finnes sammenhenger mellom hvitsubstansintegritet målt ved DTI og ERN også i friske deltakere. Dette synet er også i samsvar med resultatene til Ullsperger & von Cramon (2006). De undersøkte feilprosessering

og ERN hos ni pasienter med fokale lesjoner i basalgangliene og sju pasienter med lesjoner i lateral prefrontal hjernebark. De fant redusert ERN hos begge gruppene, uten evidens for samtidig redusert feilkorrigerings. En undergruppe skilte seg imidlertid ut. Pasientene med laterale prefrontale lesjoner som også involverte hvitsubstansen i frontostriatale områder viste kraftig redusert feilkorreksjon. Dette understreker betydningen av forbindelsene mellom striatale og frontale områder for feilprosessering og kognitiv kontroll. I samsvar med at ERN uttrykker en form for kognitiv kontroll fant Kim et al (2006) en sammenheng mellom ERN og resultater på Trail Making Test i en gruppe med schizofreni.

Det er rapportert nære forbindelser mellom ERN og basale læringsmekanismer, og ERN har også blitt inkludert i en omfattende nevralt læringsmodell (Holroyd & Coles, 2002). Ifølge denne modellen er ERN et nevrofysiologisk uttrykk for negativ forsterkning, først signalisert i dopaminrike ventrale striatale områder (nucleus accumbens), deretter til anterior cingulate der signalet kommer til uttrykk som ERN. Modellen har støtte i basale nevrofysiologiske læringsmekanismer hos aper (Matsumoto, Matsumoto, Abe & Tanaka, 2007; Schultz, Dayan & Montague, 1997) samt studier som har undersøkt sammenhengen mellom læring og ERN hos mennesker (Frank, Woroach & Curran, 2005). Relasjonen mellom ERN og dopamin (DA) er vist ved studier av pasienter med lidelser med høy DA-affinitet som Huntingtons og Parkinsons sykdom (Beste et al., in press; Stemmer, Segalowitz, Dywan, Panisset & Melmed, 2007) og ADHD (Liotti, Pliszka, Perez, Kothmann & Woldorff, 2005), samt farmakologiske manipulasjoner hos friske personer (de Bruijn, Sabbe, Hulstijn, Ruigt & Verkes, 2006; Zirnheld et al., 2004). Studiene indikerer at striatale DA-rike områder sammen med anterior cingulate er viktige både for det nevrofysiologiske grunnlaget for læring og ERN (Holroyd & Coles, 2002). Matsumoto et al. (2007) gjorde enkeltcellemålinger i medial prefrontal hjernebark hos Macaque-aper under en kompleks læringsoppgave. De målte fyringsmønstre ved forsterkninger i form av visuelle stimuli, og fant at cellene var både sensitive og spesifikke til type (negativ/positiv) forsterkning. Dette indikerer at anterior cingulate har en spesifikk rolle når det gjelder å detektere feilrespons og å prosessere forsterkninger. Oppsummert indikerer dette at ERN kan være en markør for basale nevrofysiologiske læringsmekanismer. Læringsmekanismer, med feilprosessering som en del av disse, er sannsynligvis en viktig faktor for kognitiv kontroll (Holroyd & Coles, 2002).

Det er altså rapportert sammenhenger mellom integritet av hvitsubstans, ERN og kognitiv kontroll i pasientgrupper. Det er ikke kjent hvordan normalvariasjon i morfometri og konnektivitet påvirker disse funksjonene. Kognitive kontrollfunksjoner reduseres ved normal aldring og i nevrodegenerative lidelser som AD (Buckner, 2004). Det er rapportert uttalte

reduksjoner i fiberkonnektivitet ved normal aldring, særlig i frontale regioner (Burke & Barnes, 2006; Salat et al., 2005b; Sullivan & Pfefferbaum, 2005). Hvordan denne reduksjonen i konnektivitet henger sammen med redusert kognitiv kontroll og ERN er ikke kjent. Det er heller ikke kjent om og i så fall i hvilken grad ERN er relatert til hjernemorfometri hos friske. Forholdet mellom morfometri og elektrofysiologi er noe studert. For eksempel er det funnet sammenheng mellom tykkelse i visse deler av hjernebarken og oppmerksomhetsrelatert elektrofysiologisk aktivitet (Fjell, Walhovd, Fischl & Reinvang, in press; Walhovd et al., 2006a). Dette har imidlertid ikke vært testet for ERN. Det er både klinisk og teoretisk relevant å studere disse sammenhengene hos friske personer.

Hypoteser

Rasjonalet for denne studien var for det første å undersøke sammenhengene mellom hjernemorfometri og konnektivitet på den ene siden, og ERN som et mål på kognitiv kontroll på den andre siden, og for det andre å se hvordan disse biologiske målene henger sammen med prestasjoner på atferdstester av ulike kognitive kontrollfunksjoner. Så vidt vi vet har ikke dette vært gjort i tidligere studier. Basert på teoretiske slutninger og tidligere undersøkelser av de ulike variablene som inngår, ble følgende konkrete hypoteser brukt som utgangspunkt for de statistiske analysene som ble gjennomført:

***H1:** Det vil være en positiv korrelasjon mellom ERN og indeksskårene for kognitiv kontroll. Vi forventet at ERN-amplitude korrelerte positivt med både inhibisjon, skifting og oppdatering. ERN genereres sannsynligvis i anterior cingulate, et område som antas også å være involvert i inhibisjon (Peterson et al., 1999; Robbins, 2007), men også andre kontrollfunksjoner (Duncan & Owen, 2000). Med bakgrunn i det antatt delte nevralt grunnlaget for disse prosessene, forventet vi størst sammenheng mellom ERN og *inhibisjon*. Vi forventet også en negativ korrelasjon mellom absolutt ERN-amplitude og antall feil på flankeroppgaven, det vil si at sterkere amplitude (mer negativ) henger sammen med færre feil.*

***H2:** Det vil være en positiv sammenheng mellom kognitiv kontroll og kortikal tykkelse. Vi forventet en positiv korrelasjon mellom inhibisjon, skifting og oppdatering samt styrken på ERN og regional tykkelse i spesifikke områder av hjernebarken. Tidligere*

studier har pekt på frontal involvering i kognitiv kontroll. Vi forventet derfor størst effekter frontalt. Tidligere studier ga holdepunkter også for mer spesifikke hypoteser om lokalisering. For *ERN* forventet vi spesifikke effekter bilateralt i anterior cingulate (Taylor et al., 2007), med eventuelle tilleggseffekter lateralt frontalt (Gehring & Knight, 2000). For *inhibisjon* og *skifting* forventet vi frontomediale (Miyake et al., 2000; Peterson et al., 1999; Picton et al., 2007) og høyresidige frontolaterale (Aron et al., 2004; 2007) effekter. For *oppdatering* forventet vi effekter i dorsolaterale prefrontale og parietale områder (Landrø et al., 2001; Smith & Jonides, 1999). Med bakgrunn i tidligere studier som har sett på forholdet mellom kortikal tykkelse og funksjon (for eksempel Fjell et al. 2006; Makris et al., 2007), forventet vi stort sett positive korrelasjoner mellom tykkelse og funksjon.

H₃: *Det vil være en positiv sammenheng mellom kognitiv kontroll og fiberkonnektivitet.* Vi forventet en positiv korrelasjon mellom skifting, inhibisjon, oppdatering og ERN og global fiberkonnektivitet uttrykt ved FA. Vi forventet størst sammenheng mellom global FA og oppdatering (Charlton et al., in press). Vi forventet også positive korrelasjoner mellom indeksskårene og regional konnektivitet i spesifikke fiberbaner i hjernen, særlig i fiberbaner som forbinder kortikale frontale regioner. Vi forventet også effekter i fiberbaner som forbinder frontallappen med andre deler av hjernen. Mer spesifikt forventet vi effekter i frontostriatale fiberbaner og cingulum for *ERN*, *inhibisjon* (Hutton & Ettinger, 2006; Munoz & Everling, 2004) og *skifting* (Liston et al., 2006) og i frontoparietale og frontotemporale fiberbaner for *oppdatering* (Karlsgodt et al., in press; Ranganath, 2006).

Metode

Ved gjennomgang av metodene vil det bli rapportert resultater som ikke er direkte relevante for hypotesene, men nødvendige for videre analyser. Det vil bli presentert resultater fra hver av de kognitive testene, samt faktorstruktur, i tillegg til elektrofysiologiske data.

Utvalg

Studien er tilrådd av regional komite for medisinsk forskningsetikk (REK Sør). Alle deltakerne underskrev informert samtykke. Deltakerne ble rekruttert gjennom avisannonser.

Inklusjonskriteriene var at deltakerne skulle være i alderen 40 til 60 år, høyrehendte, ikke være under medikamentell behandling for psykiske eller andre sentralnervøse lidelser og ha norsk som morsmål.

Testprotokollen ble gjennomført i løpet av tre separate dager. De to første dagene ble gjennomført på Psykologisk Institutt, UiO, med en ukes mellomrom. MR-undersøkelsen ble gjennomført på Rikshospitalet-Radiumhospitalet. WASI (Wechsler, 1999) ble brukt for estimering av generelt evnenivå (*matriser, terningsmønster, likheter og ordforståelse*), og følgende tester ble brukt for å måle kognitive kontrollfunksjoner: *Letter Memory, Keep Track, Antisakkade, Lokal-Global, Pluss/Minus* (Miyake et al., 2000), *Color-Word Interference Test* (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001) og en *visuell n-backoppgave*. Som screening fylte alle deltakerne ut Beck Depresjonsinventorium (BDI) (Beck & Steer, 1987) og Mini Mental Status (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Vi satte >16 poeng på BDI og < 26 på MMS som eksklusjonskriterier. Høyeste score på BDI var 16 og laveste score på MMS var 27. Ingen deltakere ble ekskludert med bakgrunn i disse.

Det ble foretatt radiologisk vurdering av alle deltakerne v/radiolog Paulina Due-Tønnessen. Ingen ble ekskludert fra denne studien med bakgrunn i vurderingen. Av 105 deltakere som tilfredstilte kriteriene, ble fire ekskludert på grunn av manglende MR-undersøkelse. Av de resterende 101 deltakerne ble ytterligere 13 personer ekskludert på grunn av atferdskriterier i forbindelse med den elektrofysiologiske oppgaven. Kriteriene er gjengitt i avsnittet om flankeroppgaven. Demografiske data med de 88 inkluderte deltakerne gjengis i tabell 1.

	Antall	Gjennomsnitt (min-maks)
Antall deltakere	88	
Kvinner/menn	50/38	
Alder		51,7 (40–60)
År utdanning		15,2 (9–18)
IQ (utføring)		115,9 (92–132)
IQ (verbal)		111,5 (84–132)
IQ (total)		113,7 (88–128)
MMS		29,26 (27–30)
Beck		4,03 (0–16)

Tabell 1. Demografiske data, generelt evnenivå og screeningverktøy.

ERP- registrering, -oppgave og -preprosessering

ERP-registrering

De elektrofysiologiske registreringene ble gjort i et skjermet Faradaybur mens deltakerne satt i en behagelig stol ca 60 cm fra monitoren. Målingene ble gjort digitalt med 128-kanalers EasyCap montage No. 15 (<http://www.easycap.de/easycap/>) med en sampling rate på 1000 Hz (1000 registreringer per sekund). Elektrodeposisjonene ble digitalisert ved hjelp av Polhemus fasttrak. Signalene ble forsterket med Neuroscan SynAmps2 og filtrert med et online 40Hz low pass-filter før de ble lagret som en kontinuerlig datafil. Alle elektrodene hadde felles referanse festet til venstre mastoide. Registrering av vertikale øyebevegelser ble gjort med to bipolare elektroder festet over og under venstre øye.

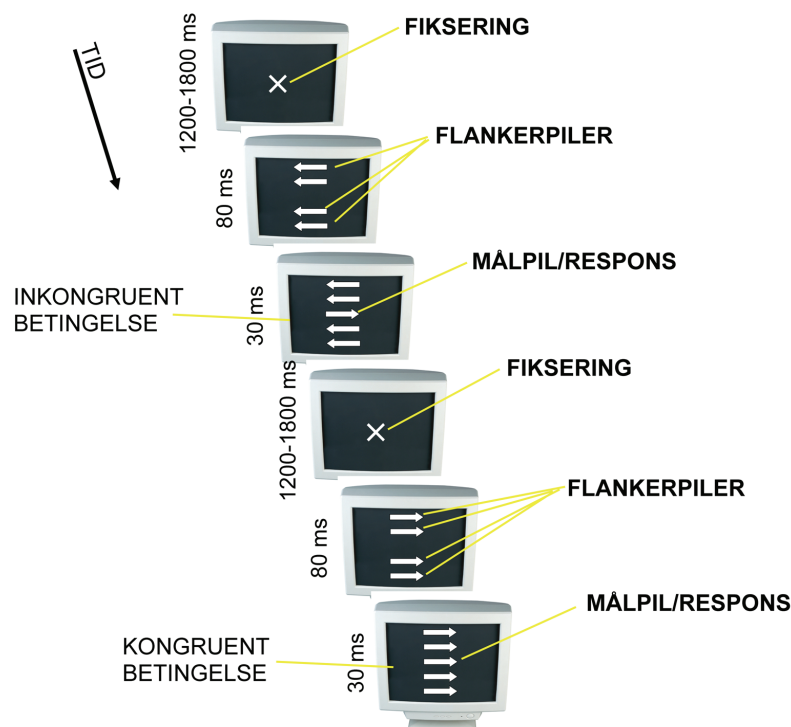
ERP-oppgave

Under registrering av elektrofysiologiske potensialer gjennomførte alle deltakerne en modifisert versjon av *Eriksen Flanker Task* (Eriksen & Eriksen, 1974). Varianter av denne oppgaven er hyppig brukt, blant annet for å belyse atferds- og nevralt effekter av flere konkurrerende responsalternativer, som har ledet til hypoteser om nevralt og eksekutiv konflikthåndtering (Botvinick, Braver, Barch, Carter, & Cohen, 2001), med særlig vekt på mediale frontale områder i hjernen (Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004; van Veen & Carter, 2002). I denne studien brukte vi en versjon modulert på Debener et al. (2005). Deltakerne ble presentert for fem piler stablet vertikalt. Den midterste pila var målpil, og deltakeren skulle ved hjelp av et tastetrykk indikere hvilken vei denne pekte. Deltakerne gjorde en treningsoppgave for å forsikre om at oppgaven var forstått. Eksperimentdelen bestod av to runder atskilt av en pause. Hver del bestod av 208 trials, der 104 av disse var inkongruente presentert i pseudorandomisert rekkefølge. Det ble aldri presentert mer enn tre påfølgende inkongruente trials. Figur 4 gir en skjematisk fremstilling av oppgaven med nøyaktige presentasjonstidsparametere.

Deltakerne ble instruert om å vektlegge både presisjon og hurtighet. Atferdskriterier som måtte oppfylles for å inkluderes i denne undersøkelsen var: 1) feilprosenten for den kongruente betingelsen måtte ikke overstige 20 %, og 2) differansen i RT mellom kongruente og inkongruente korrekte trials måtte være signifikant (inkongruent > kongruent, $p < 0,05$). En høy andel feiltrykk under kongruente trials kan være uttrykk for lav motivasjon eller en relativt sett for sterk vektlegging av hurtighet fremfor presisjon. En manglende kongruenseffekt på RT ved korrekte responser er sannsynligvis et uttrykk for det samme.

Presisjonskriteriet i den kongruente betingelsen på 80 % gjorde at vi ekskluderte sju deltakere fra videre analyser. Kravet om kongruenseffekt på RT ekskluderte ytterligere to deltakere. Seks av de sju som ble ekskludert på grunn av for høy feilprosent, ville ha blitt ekskludert med bakgrunn i kravet om kongruenseffekt alene. I tillegg til disse atferdskriteriene måtte vi ekskludere fire personer fordi de gjorde for få feil (< 10) til at det var mulig å gjøre meningsfulle elektrofysiologiske analyser. Totalt ekskluderte vi 13 av 101 deltakere fra videre analyser. Alle analysene i denne oppgaven er basert på de resterende 88 deltakerne.

I gjennomsnitt ble det gjort 2,77 % feil (SD = 3,19, range = 0–16,7) ved kongruente og 21,95 % feil (SD = 12,89, range = 4,8–64,21) under inkongruente trials, og forskjellen var signifikant ved en paired-samples t-test ($p < 10^{-10}$, $t = 15,6$). Median RT ble brukt i stedet for gjennomsnittlig RT fordi RT ikke er normalfordelt, men har en større andel veldig trege enn veldig raske responser. Gjennomsnittlig median RT ved korrekte responser var 385,6 ms (SD = 39,17) ved kongruente trials og 483,5 ms (SD = 42,3) ved inkongruente trials, som ventet signifikant forskjellig ($p < 10^{-28}$). Gjennomsnittlig median RT ved feilresponser var 389,1 ms (SD = 140,3) for kongruente og 337,1 ms (SD = 33,8) for inkongruente trials. På grunn av det lave antallet feilresponser ved kongruente trials, brukte vi kun inkongruente trials i analysene.



Figur 4. Skjematisk fremstilling av flankeroppgaven med eksempel på inkongruent og kongruent betingelse. Flankerpilene ble presentert 80 ms i forkant av målpilen for å gjøre oppgaven vanskeligere.

ERP preprosessering

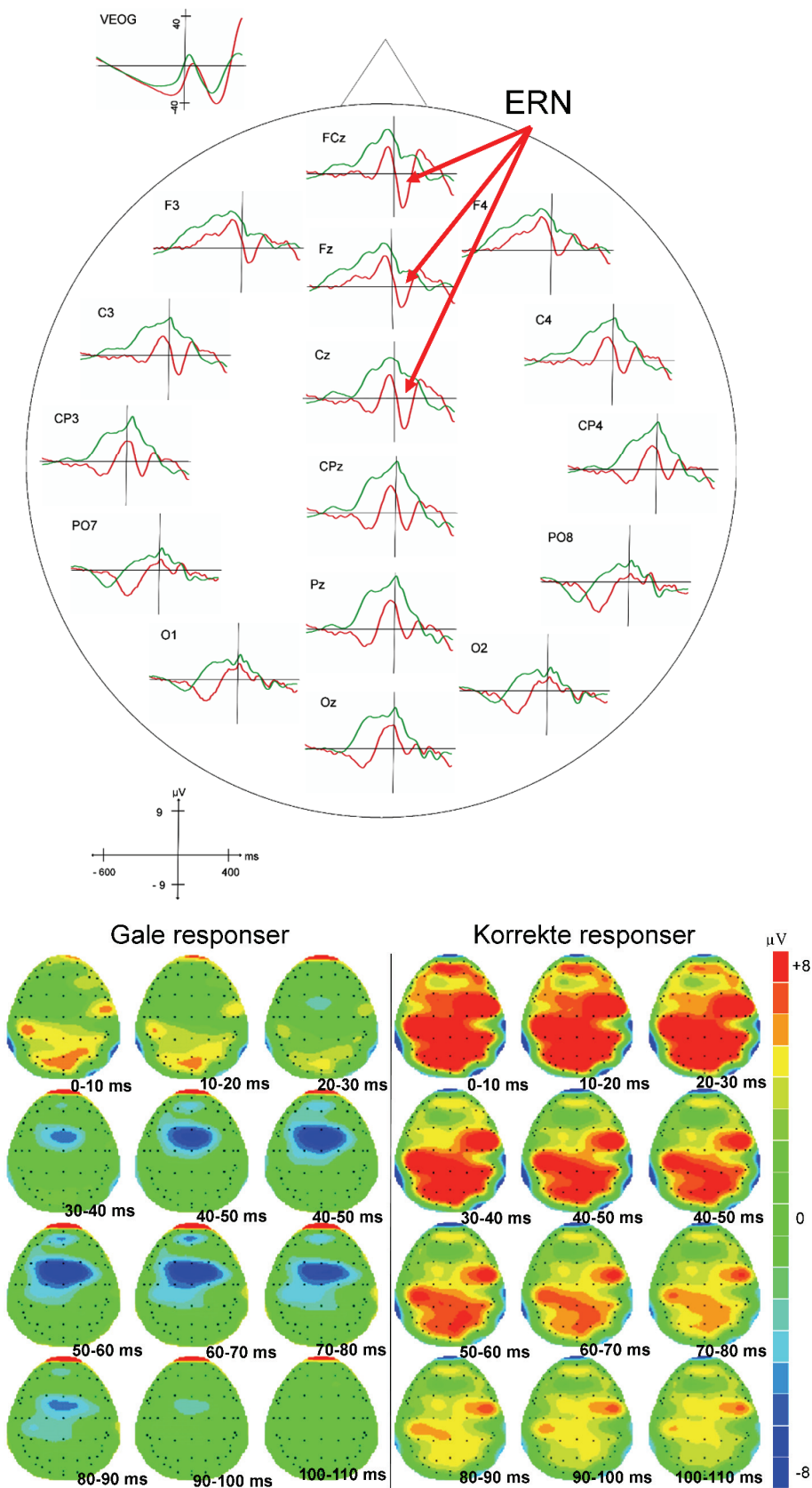
Det kontinuerlige datasettet ble delt inn i segmenter av ett sekunds varighet låst til respons (-600 ms før respons til 400 ms etter respons). Segmentene ble korrigert for lineær drift gjennom hele segmentet og baselinekorrigert med utgangspunkt i tidsrommet 600 ms til 500 ms før respons. Dette tidsrommet ble valgt for å hindre at stimulusrelaterte signaler skulle influere det responslåste potensialet vi ønsket å undersøke (Debener et al., 2005). På grunn av systematiske forskjeller i RT mellom feil og korrekte responser, er denne korreksjonen viktig for ikke å skape artefaktiske effekter som følge av systematisk variasjon i de visuelle potensialene over betingelse. Av samme årsak fjernet vi alle trials med RT > 600 ms fra videre analyser.

Videre ble segmentene korrigert for øyebevegelser (Semlitsch, Anderer, Schuster, & Presslich, 1986) og filtrert med et low pass-filter på 30 hZ. For å minimere støy ble alle segmenter med amplitude $\pm 100 \mu\text{V}$ ekskludert fra videre analyser. Gjennomsnittlig antall aksepterte segmenter med inkongruente feilresponser for alle deltakerne var 41,6 (SD = 26,9, range = 10–135)².

ERP ved korrekte og gale responser ble analysert separat. Gjennomsnittskurver for korrekte og gale responser for 16 utvalgte elektroder for hele utvalget samlet vises øverst i figur 5. Det var en uttalt differanse mellom korrekte og gale responser over store deler av hodet i tidsrommet rundt 50 ms etter respons, spesielt på midt-frontale elektroder.

Figur 5 (nederst) viser topografisk distribusjon av potensialene i tidsrommet fra respons (0 ms) til 130 ms etter respons, som illustrerer godt det frontale fokus på ERN. Disse figurene indikerer at en valid ERN ble utløst.

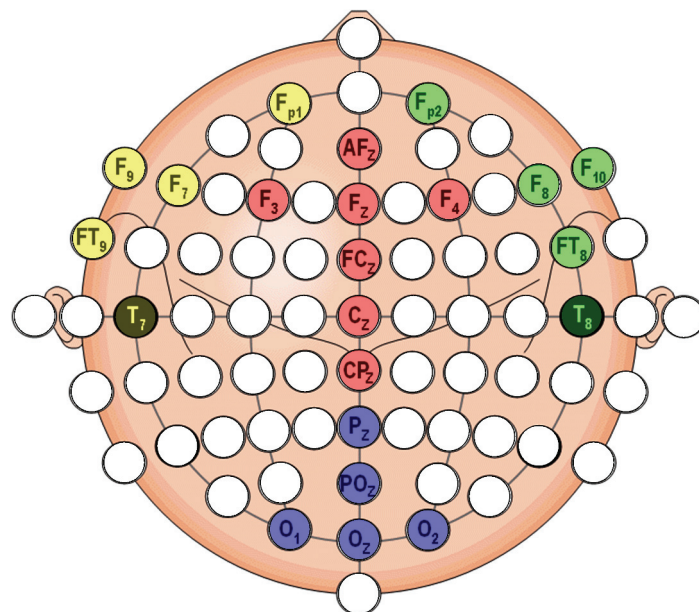
² Vi valgte å inkludere deltakere med så få som 10 trials kun etter manuell inspeksjon av kurvene.



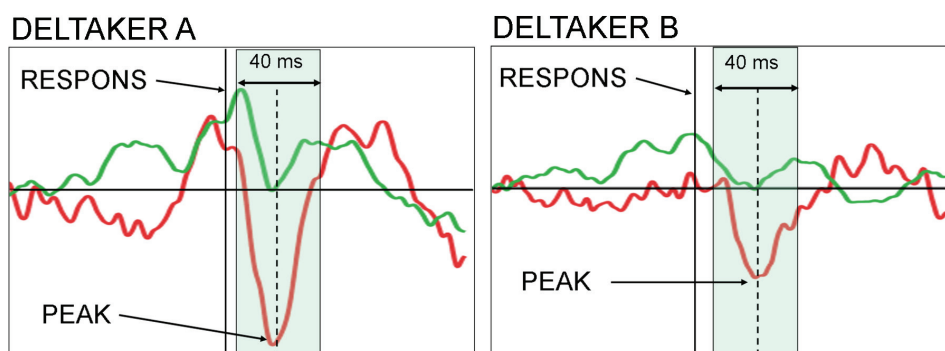
Figur 5. Øverst: Gjennomsnittlig ERP registrert ved 16 elektroder etter korrekte (grønn) og gale (rød) responser. Potensialet er målt relativt til baseline [-600,-500]. Vertikal akse = respons. N=88. Nederst: Topografisk distribusjon av det elektrofysiologiske potensialet målt etter feil og korrekte responser. Positivt (rød/gul) og negativt potensial i de angitte tidsrommene etter respons (0 ms). Vi ser en negativitet med en medial frontal distribusjon fra ca 30 ms til ca 90 ms etter feil. Denne er fraværende etter korrekte responser.

Visuell inspeksjon av de frontomediale elektrodene viste at negativiteten etter feil var sterkest på FCz. Dette er et hyppig rapportert funn (Taylor et al., 2007). For å undersøke topografien nærmere gjorde vi en prinsipal komponentanalyse (PCA) med amplitude i hver elektrode ved peaklatens på FCz for hver av deltakerne. Denne analysen avdekket fire komponenter med egenverdi > 1 : to lateralisererte (høyre/venstre), en posterior og en anterior medial komponent. Den fremre mediale komponenten forklarte 51,6 % av variansen i amplitude i dette tidsrommet. Topografien indikerer et mediant frontalt opphav, og er således en god kandidat for ERN. Se figur 6 for en skjematisk fremstilling av komponentene. Skala reliabilitetsanalyse av elektrodene i den fremre mediale komponenten viste at elektrodene som korrelerte høyest med komponenten (*corrected item total correlation*) var FCz (0,989), Fz (0,955) og Cz (0,895). For å øke reliabiliteten og kontrollere for støy fra enkeltelektroder valgte vi disse tre for videre analyser.

Vi kvantifiserte deretter ERN ved å ta utgangspunkt i latens for peakamplituden for FCz for hver deltaker. Data ble sortert i 10 ms-intervaller og importert til SPSS. Deretter beregnet vi gjennomsnittlig amplitude for Fz, FCz og Cz samlet ca 20 ms før peak til ca 20 ms etter peak for hver deltaker. Dersom en deltaker hadde en peakamplitude på FCz etter 34 ms, beregnet vi altså gjennomsnittlig amplitude for Fz, FCz og Cz samlet i tidsrommet 10 til 50 ms etter respons. Deretter standardiserte og inverterte vi denne verdien for alle personene og brukte dette som uavhengig variabel i analysene. Høy z-skåre indikerer mer negativ amplitude.



Figur 6. Skjematisk fremstilling av resultatet av PCA for å undersøke topografisk definerte komponenter og deres bidrag til ERN. Figuren viser et utvalg av elektrodene inkludert i analysen. Farge angir faktor. FCz, Fz og Cz var høyest korrelert med den mediale frontale komponenten (rød), og ble valgt ut for videre analyser.



Figur 7. Gjennomsnittsamplitude for FCz ved inkongruente korrekte (grønn) og gale (rød) responser for to deltakere. Vi beregnet ERN ved å finne negativ peaklatens for FCz etter gale responser, og så beregne gjennomsnittlig amplitude for Fz, FCz og Cz i tidsrommet 20 ms før og 20 ms etter peaklatensen.

Bakgrunnen for denne fremgangsmåten var at absolutt mål på peakamplitude sannsynligvis er mer sensitiv for støy og tilfeldige raske fluktuasjoner enn gjennomsnittlig amplitude over et lengre tidsrom (Luck, 2005). Ved å tilpasse tidsrommet for hver deltaker, tok vi høyde for systematiske forskjeller i latens mellom deltakere. Vi inspiserte data manuelt, og tidsvinduet på 40 ms passet godt med ERN-komponenten i hver deltakers averagekurve. Post-hoc-analyse viste en Pearson korrelasjon på 0,94 ($p < 10^{-4}$) mellom det individuelt tilpassede gjennomsnittet og absolutt peakamplitude på FCz. Figur 7 illustrerer fremgangsmåten vi brukte for å beregne ERN.

Gjennomsnittlig latens (FCz) for alle deltakerne ved negativ peak etter inkongruente feilresponser var 63,33 ms (SD = 22,93). Gjennomsnittlig amplitude i det individuelt tilpassede tidsrommet (Fz, FCz og Cz) var $-5,70 \mu\text{V}$ (SD = 5,36).

Atferdstester og faktorstruktur

Deltakerne gjennomførte et omfattende testbatteri tilrettelagt for å undersøke Miyake et als (2000) tre subkomponenter av kognitiv kontroll; *oppdatering*, *skifting* og *inhibisjon*. Jeg vil i det følgende beskrive de utvalgte testene. Jeg vil også oppsummere resultatene fra hver enkelt test før jeg drøfter faktorstruktur og gir resultater av reliabilitetsanalyser av de ulike faktorene. Resultatene fra de enkelte oppgavene, inkludert rekkevidde (range), oppsummeres i tabell 2. Siden disse analysene gjøres for å undersøke validiteten til de psykometriske testene, og ikke

er direkte relatert til problemstillingene i oppgaven, velger jeg å presentere dem her i stedet for i resultatdelen. Alle resultater er Greenhouse-Geisser-korrigert der dette var nødvendig.³

Oppdatering

Vi valgte tre tester for å måle oppdatering: *Keep Track*, *Letter Memory* (Miyake et al., 2000) samt en visuell *n-back*-oppgave. Oppdatering kan forstås som de funksjonene som muliggjør midlertidig kortvarig lagring og manipulasjon av innkommende informasjon (D'Esposito, 2007). Oppgaver med krav til arbeidshukommelse stiller krav til lagring av informasjon, men også samtidig bearbeiding av informasjonen.

N-back

I typiske *n-back*-oppgaver blir deltakeren presentert for visuelle eller auditive stimuli, og blir i alternerende runder bedt om å svare på om den aktuelle stimulusen er den samme som for en gang siden (1-back), for to ganger siden (2-back) eller for 3 ganger siden (3-back). Oppgaven fordrer kontinuerlig og oppdatert oversikt over de *n* sist presenterte stimuliene, samt sammenligning av den aktuelle stimulusen med den som ble presentert for *n* ganger siden. *N-back*-oppgaver har vist seg sensitiv for normal aldring (Mattay et al., 2006), de gir sammenligningsgrunnlag over ulike vanskelighetsgrader ($n = 1, 2$ eller 3) og hjerne-avbildningsstudier har vist prefrontal aktivering under gjennomføring av lignende oppgaver (Mattay et al., 2006). I den aktuelle oppgaven ble deltakerne presentert for enkle strektegninger på en datamonitor. Hver tegning ble vist i 2 sekunder, og i løpet av denne perioden måtte deltakeren respondere via en responsboks for hver tegning og angi hvorvidt tegningen var identisk med den de så for *n* ganger siden. Alle deltakerne gjennomførte tre runder for hver betingelse, altså ni runder til sammen. Hver runde bestod av 30 presenterte tegninger, hvorav seks av disse var måltegninger, det vil si at korrekt respons på disse var ”ja”, mens korrekt respons på de resterende var ”nei”. Det var altså mulig å oppnå 30 korrekte responser i hver runde, det vil si 90 for hver betingelse og 270 totalt. Alle deltakerne gjennomførte først en treningsrunde for hver betingelse.

Gjennomsnittlig andel korrekte responser ved henholdsvis 1-back, 2-back og 3-back var 97,83 % (SD = 2,38), 94,73 % (SD = 3,23) og 90,93 % (SD = 5,10). GLM for repeterte målinger viste en signifikant hovedeffekt av betingelse ($p < 10^{-12}$). Paired samples t-test viste signifikant differanse mellom 1-back og 2-back ($p < 10^{-5}$) og mellom 2-back og 3-back ($p <$

³ Av hensyn til lesbarhet og plass, vil jeg fra de følgende analysene ikke rapportere F- og t-verdier bortsett fra ved hypotesetesting.

10⁻⁶). Ved å inkludere alle responsene i en indeksskåre, står vi åpenbart i fare for å favorisere deltakere med en konservativ responsstil. En korrelasjonsanalyse avdekket imidlertid en signifikant korrelasjon mellom antall korrekte ”ja”- og ”nei”-responser (Spearman's rho = 0,316, p = 0,003). Vi valgte derfor å samle disse i en totalskåre. Vi standardiserte totalt antall korrekte responser i 3-back-betingelsen, og brukte denne som faktorskåre i videre analyser.

Letter memory

I denne oppgaven ble deltakerne presentert for en og en bokstav på datamonitoren. Hver bokstav ble presentert i 2 sekunder før neste automatisk kom på skjermen. Oppgaven var, etter siste bokstav i hver runde, å skrive ned de siste fire presenterte bokstavene. For å stille krav til kontinuerlig oppdatering fra første bokstav, visste aldri deltakerne hvor mange bokstaver som skulle presenteres i hver runde. Dette ble variert fra runde til runde mellom fem, sju, ni og 11 bokstaver. For å motvirke orddannelse, ble det kun presentert konsonanter. Disse bokstavene ble presentert i tilfeldig rekkefølge: B, C, D, F, G, J, K, M, P, R, T og V.

Oppgaven bestod av i alt 12 runder, med totalt 48 mulige korrekte responser. Det ble gitt to treningsrunder med 5 bokstaver i hver runde for å forsikre at deltakerne forstod oppgaven. Totalt antall korrekte responser ble standardisert til z-skårer, og ble brukt i videre analyser. Gjennomsnittlig antall korrekte responser var 40,01 (SD = 4,28).

Keep Track

Deltakerne ble presentert for et og et substantiv tilhørende en av seks kategorier (*bilmerker, land, farger, slektninger, frukt/bær og dyr*) på en datamonitor. Hvert ord ble presentert i 2 sekunder, og oppgaven var, når siste ord i hver runde var presentert, å skrive ned det siste ordet i hver av på forhånd angitte kategorier. Deltakerne skulle se bort fra ord som ikke tilhørte de oppgitte kategoriene. Målkategoriene i hver runde var alltid synlig på monitoren. Det ble presentert minst to ord fra hver av de oppgitte kategoriene i hver runde. Antall kategorier økte med en hver tredje runde fra et utgangspunkt på tre kategorier. I hver runde ble det totalt presentert 16 ord. Maksimum totalt antall korrekte responser var 36. Gjennomsnittlig antall korrekte responser var 24,01 (SD = 3,55). Totalt antall korrekte responser standardisert til z-skårer ble brukt i videre analyser.

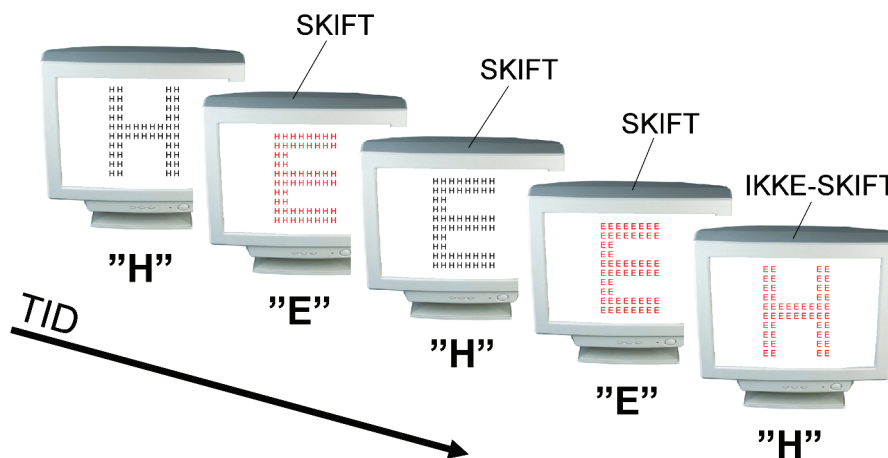
Skifting

Følgende tester for å måle denne komponenten: *lokal/global*, *pluss/minus* og del fire av *Color-Word Interference Test*.

Lokal/global

Deltakerne ble presentert for en og en bokstav (E og H) bygget opp av flere mindre bokstaver (E og H) på en datamonitor. Bokstavene var sorte eller røde. Når bokstavene var røde var oppgaven å avgjøre om den *store* bokstaven var en E eller en H. Når bokstavene var sorte, var oppgaven å avgjøre om de *små* bokstavene var E eller H. Se figur 8.

Deltakerne ble bedt om å svare raskt og nøyaktig. Det ble gitt to treningsrunder. Den avhengige variabelen var RT i to betingelser: a) ved responser der regelen var lik (*ikke-skift*) og b) ved responser der regelen var ulik forrige trial (*skift*). Stimuliene ble stående på monitoren til responsen var avlagt. Det ble gitt 96 trials i pseudorandomisert rekkefølge, hvorav 50 av disse krevde et skifte i responsstrategi. Andel korrekte responser i hver betingelse var 93,2 % (SD = 7,81) for ikke-skift og 91,8 % (SD = 7,99) for skift. Paired samples t-test viste signifikant effekt av betingelse ($p < 0,006$). På grunn av få feilresponser, brukte vi ikke dette målet i videre analyser. For å øke sannsynligheten for at RT reflekterte valide kognitive prosesser, gjorde vi RT-analysene på korrekte responser. Gjennomsnittlig median RT var 1353 ms (SD = 466) ved *ikke-skift* og 1596 ms (SD = 561) ved *skift*. Paired samples t-test av differansen viste signifikant effekt av betingelse ($p < 10^{-6}$). Vi gjorde lineær regresjonsanalyse med *RT skift* som avhengig og *RT ikke-skift* som uavhengig variabel, og brukte den inverterte standardiserte restvariansen i videre analyser.



Figur 8. Fremstilling av *lokal/global*. Store figurer (H og E) bestående av mindre bokstaver (H og E) var stimuliene brukt i oppgaven. Korrekt respons er angitt i anførselstegn og betingelse over hver av monitorene.

Pluss/minus

Her fikk deltakerne et ark foran seg med tre kolonner med 30 tall mellom en og ni i hver. Oppgaven i den første runden var så raskt som mulig å si høyt summen av hvert tall i den første kolonnen addert med tre. For tallene i neste kolonne skulle de subtrahere tre fra hvert tall. I siste kolonne var oppgaven å alternere mellom addisjon og subtraksjon. Avhengig variabel i hver runde var antall sekunder brukt for å fullføre kolonnen. Gjennomsnittlig antall sekunder brukt i første (addisjon), andre (subtraksjon) og tredje (addisjon/subtraksjon) kolonne var 42,7 (SD = 14,4), 52,1 (SD = 24,0) og 67,0 (SD = 26,2). GLM for repeterte målinger viste hovedeffekt av betingelse ($p < 10^{-13}$). Paired samples t-tester viste signifikante differanser mellom alle betingelsene (alle $p < 0,001$). Vi gjorde en lineær regresjonsanalyse med antall sekunder brukt på å fullføre henholdsvis addisjon- og subtraksjonskolonnen som uavhengige variabler, og antall sekunder på å fullføre den alternerende kolonnen som avhengig variabel. Vi brukte den inverterte standardiserte restvariansen i videre analyse.

Color-Word Interference Test

Denne testen måler evne til å kontrollere og stoppe verbale vaneresponser (del tre) samt effekten av å skifte mellom to sett av regler (del fire). Oppgaven er delt inn i fire deler, og vi rapporterer antall sekunder brukt for å gjennomføre hver del samt antall feilresponser. I den første delen bes deltakeren se på et ark med fargede rektangler, og så raskt som mulig si høyt fargen for ett og ett rektangel. Fargene som ble brukt var rød, grønn og blå. I neste del er oppgaven å lese høyt ord skrevet på et ark. Ordene benevner fargene nevnt i første del. I tredje del presenteres deltakeren for et ark med fargeord skrevet i ulike farger, for eksempel "rød" skrevet med blått blekk. Oppgaven er så raskt som mulig å si høyt fargen på blekket. Siste del er i utgangspunktet lik forrige del, men her er enkelte ord rammet inn. Oppgaven er å alternere mellom å si fargen på blekket og ordet, avhengig om ordet er innrammet eller ei.

Gjennomsnittlig tid for å gjennomføre den første, andre, tredje og fjerde delen var 29,6 s (SD = 4,91), 21,42 s (SD = 3,51), 51,82 s (SD = 10,44) og 58,16 s (SD = 12,92). En GLM for repeterte målinger avslørte en signifikant hovedeffekt av betingelse ($p < 10^{-28}$). Post hoc-analyser med paired samples t-tester viste signifikante differanser i tid mellom alle betingelsene (alle $p < 0,0001$). Gjennomsnittlig totalt antall selv- og ikke-korrigerte feil i henholdsvis del tre og del fire var 0,72 (SD = 0,98) og 0,90 (SD = 1,19). Paired samples t-test viste at denne differansen ikke var signifikant ($p = 0,258$). Vi brukte derfor ikke antall feil i del fire som egen indeksscore for skifting. Vi gjorde en lineær regresjonsanalyse med antall

sekunder brukt i del fire som avhengig og tid brukt for de tre andre delene som uavhengige variabler. Vi brukte den inverterte standardiserte restvariansen i videre analyser.

Inhibisjon

Oppgavene som inngikk i denne komponenten var del tre av *Color-Word Interference Test* og *antisakkade*. Innen kognitiv og nevropsykologi defineres ofte inhibisjon som evnen til å stoppe en innøvd og semiautomatisert respons. Dette er fenomenologisk og psykologisk overlappende med skifting/mental fleksibilitet. Å skifte fra en regel til en annen innebærer å hemme det første regelsettet. Miyake et al. (2000) rapporterte en korrelasjon på 0,42 mellom skifting og inhibisjon. Dette var den laveste korrelasjonen mellom de tre faktorene, og indikerer at disse, på tross av mulig overlapp, sannsynligvis måler ulike kognitive prosesser.

Color-Word Interference Test

Oppgaven er beskrevet. Jeg vil her beskrive hvordan vi beregnet indeksskårene. Vi gjorde en lineær regresjonsanalyse med antall sekunder brukt for å gjennomføre del tre som avhengig og del en og del to som uavhengige variabler. Vi brukte den inverterte standardiserte restvariansen som indeksskåre. Vi standardiserte så totalt antall feilresponser i del tre, inverterte denne, og brukte resultatet som indeksskåre.

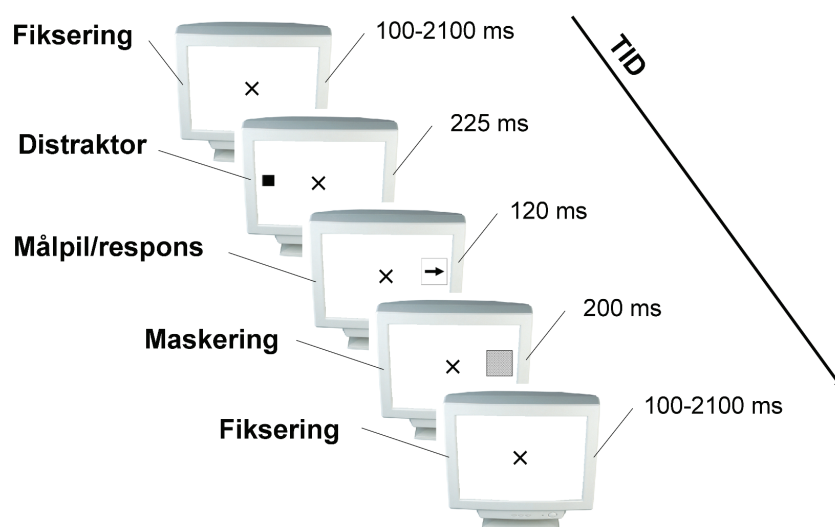
Antisakkade

En sakkade er en semiautomatisk horisontal øyebevegelse, ofte mot et plutselig fremtredende objekt i synsfeltet. I *semiautomatisk* ligger det at sakkader ofte ikke er selvstyrte, men at de til en viss grad kan styres voluntært. En *antisakkade* betyr her å styre blikket i motsatt retning av det fremtredende objektet. Omfattende frontostriatale nettverk er involvert i antisakkader (Hutton & Ettinger, 2006; Munoz & Everling, 2004), og prestasjoner på oppgaver som krever antisakkader er sensitive for nedsatt frontallappsfunksjon (Everling & Fischer, 1998).

Oppgaven som ble brukt i denne studien er modulert på en oppgave gjengitt i Miyake et al. (2000), med enkelte modifikasjoner. Oppgaven bestod i at deltakeren satt foran en monitor med instruksjon om å fikse blikket på et sentralt plassert kryss. Med ujevne mellomrom (interstimulusintervall = 300-2500 ms) blinket en liten (1,5 cm) sort firkant på den ene siden av skjermen. 225 ms senere blinket en åpen kvadrant på motsatt side. Inni denne kvadranten ble det presentert en pil i 120 ms før den ble maskert av et rutenett. Oppgaven var å angi ved hjelp av et tastetrykk hvilken vei pilen pekte: venstre, høyre eller oppover. Figur 9 gir en skjematisk fremstilling av oppgaven.

En antisakkade ved presentasjon av det første kvadratet gjorde deteksjon av målpilen lettere. Oppgaven ble kjørt i to omganger med 66 trials i hver. Antall mulige korrekte responser var 132. Gjennomsnittlig antall korrekte responser for alle deltakerne var 91,80 (SD = 18,45). Et standardisert mål på antall korrekte responser ble brukt i analysene.

Oppsummering av resultatene fra atferdstestene for kognitiv kontroll gis i tabell 2.



Figur 9. Fremstilling av *antisakkade*. Oppgaven var å angi hvilken vei målpilen pekte.

	N	Min.	Maks.	Gj.snitt	SD
Oppdatering/arbeidsminne					
Letter memory task	88	29	49	40,01	4,28
Keep track task	88	15	33	24,01	3,55
Visuell n-back (n=3)	88	68	89	81,84	4,59
Skifting/mental fleksibilitet					
Lokal/global	88	837	4444	1596	511,09
Color-Word Interference Test 4	88	48,28	72,57	58,16	5,75
Pluss/minus	88	36,93	133,61	66,99	21,84
Inhibisjon					
Color-Word Interference Test 3 (tid)	88	39,72	71,05	51,82	6,96
Color-Word Interference Test 3 (feil)	88	0	4	0,72	0,98
Antisakkade	88	41	127	91,80	18,45

Tabell 2. *Letter memory/keep track* = korrekte responser, *visuell n-back* = korrekte responser ved $n = 3$, *lokal/global* = ustandardisert predikert RT oppgitt i ms (ikke-skift regrert ut), *Color-Word Interference Test 4* = ustandardisert predikert RT oppgitt i s (del en, to og tre regrert ut), *pluss/minus* = ustandardisert predikert RT i s (*pluss* og *minus* regrert ut), *Color-Word Interference Test 3 (tid)* = ustandardisert predikert RT oppgitt i s (del en og to regrert ut), *Color-Word Interference Test 3 (feil)* = antall feil (korrigerte og ukorrigerte slått sammen), *antisakkade* = korrekte responser.

Faktorer og reliabilitetsanalyser

For å undersøke om de teoretiske konstruktene måler samme eller ulike underliggende komponenter, foretok vi skala reliabilitetsanalyser for hver av de tre komponentene. Det er tidligere rapportert moderate korrelasjoner mellom leddene i slike komponenter, og tilsvarende reliabilitetskårer (Charlton et al., in press; Miyake et al., 2000). Vi tillot derfor moderate interkorrelasjoner mellom leddene, og satte et relativt liberalt reliabilitetskriterium (*Cronbach's alpha* > 0,5).

Oppdatering

Skala reliabilitetsanalyse av leddene i komponenten *oppdatering* viste en Cronbach's alpha på 0,636. *Keep Track* viste en Pearson's korrelasjon på 0,375 ($p < 0,001$) med *Letter Memory* og på 0,324 ($p = 0,002$) med *n-back*. *Letter memory* og *n-back* viste en korrelasjon på 0,404 ($p < 0,001$). Vi beholdt alle leddene i denne komponenten.

Skifting

Skala reliabilitetsanalyse av leddene i denne komponenten viste en Cronbach's alpha på 0,364. Dette var under kriteriet på 0,5, og vi så derfor etter ledd som kunne fjernes for å øke reliabiliteten. Ved å ekskludere *lokal/global* steg Cronbach's alpha til 0,543. Resultatene fra denne oppgaven korrelerte heller ikke med verken del 4 av *Color-Word Interference Test* ($r = 0,147$, $p = 0,172$) eller med *Pluss/Minus* ($r = -0,036$, $p = 0,736$). *Lokal/global* ble derfor ekskludert fra videre analyser. Del fire av *Color-Word Interference Test* og *Pluss/Minus* viste en korrelasjon på 0,373 ($p < 0,001$).

Inhibisjon

Denne komponenten bestod av tre skårer fra to tester: tid brukt samt antall feil fra del tre av *Color-Word Interference Test* og antall korrekte responser fra *antisakkade*. Skala reliabilitetsanalyse av leddene viste en Cronbach's alpha på 0,511. *Antisakkade* korrelerte med *Color-Word Interference Test* (tid) ($r = 0,25$, $p = 0,019$), men ikke med *Color-Word Interference Test* (feil) ($r = 0,155$, $p = 1,148$). *Color-Word Interference Test* (tid) og *Color-Word Interference Test* (feil) viste en signifikant positiv korrelasjon ($r = 0,370$, $p < 0,001$).

	Cronbach's Alpha	Corrected item total correlation	Cronbach's Alpha if Item Deleted
Oppdatering	0,636		
Letter memory task		0,417	0,575
Keep track task		0,478	0,490
Visuell n-back (n=3)		0,439	0,545
Skifting	0,543		
Color-Word Interference Test 4		0,373	
Pluss/minus		0,373	
Inhibisjon	0,511		
Color-Word Interference Test 3 (tid)		0,408	0,269
Color-Word Interference Test 3 (feil)		0,331	0,401
Antisakkade		0,245	0,540

Tabell 3. Oversikt over reliabilitet og struktur i de tre faktorene.

		Oppdatering	Skifting
Skifting	r^a (p)	0,080 (0,459)	
Inhibisjon	r^a (p)	0,382 (0,0002)	-0,083 (0,440)

Tabell 4. Korrelasjonsmatrise over de ulike faktorene ^a Pearsons korrelasjonskoeffisient

Resultatene fra reliabilitetsanalysene er oppsummert i tabell 3. Gjennomsnittlig z-skåre i leddene i hver komponent ble brukt som indeksskåre for hver person. Vi standardiserte disse for lettere å kunne sammenligne over komponenter. Indeksskårene ble brukt som kontinuerlige variabler i senere analyser med ERP, morfometri og DTI. Korrelasjonene mellom komponentene var lave til moderate. Dette indikerer at de måler ulike kognitive funksjoner. Korrelasjonsmatrisen gjengis i tabell 4.

Morfometri

For morfometriske analyser brukte vi programpakken *Freesurfer* (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) (Fischl & Dale, 2000; Fischl et al., 2002). Programmet bruker intensitetsforskjeller samt kjente anatomiske landemerker for å digitalisere hele MR-volumet og gi hver voksel en anatomisk merkelapp. Metoden har vist seg like reliabel og presis som manuell segmentering (Fischl et al., 2002). Vi kan på denne måten beregne nøyaktig volum av en rekke definerte subkortikale strukturer. Ved å inflatere de digitaliserte hjernevolumene til en sfære, og slik minimere effekten av kurvaturmessige forskjeller mellom deltakerne, kan hvert punkt på en overflate sammenlignes med det samme punktet over flere personer (Fischl, Sereno, Tootell, & Dale, 1999). Dette muliggjør sammenligning over personer og grupper

uavhengig av variasjon i kortikale folder. Figur 10 gir en visuell fremstilling av enkelte av segmenteringsstegene.

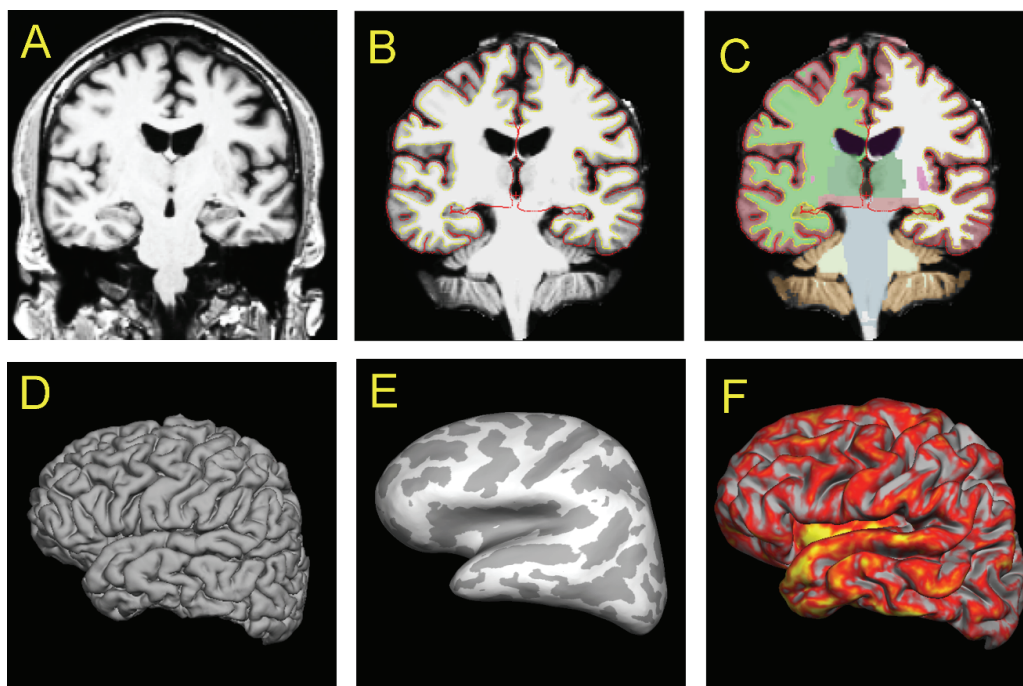
MR-parametere og preprosessering

Opptakene ble gjort på en 1,5 Tesla Siemens Avanto på Radiologisk avdeling, Rikshospitalet-Radiumhospitalet. Sekvensene for morfometri var to påfølgende T1-vektede Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MP-RAGE) med følgende parametere: Repetition Time (TR)/Echo Time (TE)/Inversion Time (IT)/Flip Angle (FA) = 2400 ms/3610 ms/1000 ms/8°. Matrise = 192×192, Field of View (FOV) = 240. Hver repetisjon tok 7 min 42 s. Hvert volum bestod av 160 sagittale snitt med 1,2 mm tykkelse og med en isotrop pikselstørrelse på 1,2×1,2×1,2 mm. Alle volumene ble flyttet til en stasjonær Linux arbeidsstasjon for prosessering og analyser.

De repeterte MP-RAGE-sekvensene ble først korrigert for bevegelsesartefakter før vi genererte et gjennomsnittsvolum for hver person. For å beregne mål på kortikal tykkelse rekonstruerte vi skillene mellom grå og hvit substans og mellom hvit substans og vev utenfor hjernen (dura, cerebrospinalvæske, skallebein) (Fischl & Dale, 2000). Avstanden mellom disse to skillene ble brukt som mål på tykkelsen av hjernebarken i hvert punkt. Metoden benytter informasjon om intensitet i hver voksel og spatial kontinuitet i hele volumet for å generere digitaliserte representasjoner av kortikal tykkelse (Salat et al., 2004).

Segmenteringen er ikke kun avhengig av signalintensitet i vokslene, og kan generere nøyaktige representasjoner av hjernebarken, med presisjonsnivå < 1 mm (Fischl & Dale, 2000, Dale, Fischl & Sereno, 1999; Fischl, Sereno, & Dale, 1999).

Hver deltakers overflatevolum ble glattet (smoothed) med en sirkulær Gaussisk kernel med et standardavvik på 15 mm. Deretter genererte vi en gjennomsnittlig representasjon av tykkelsen for alle deltakerne. Et punkt i dette volumet refererer til det samme punktet i alle volumene (Fischl et al., 1999). Det er rapportert høy reliabilitet mellom slike digitale rekonstruksjoner og histologiske post mortem-analyser, med mindre enn 0,2 mm avvik mellom metodene over store deler av hjernebarken (Rosas et al, 2002).



Figur 10. *A)* Gjennomsnitt av to repeterte T1-vektede MP-RAGE, korrigert for bevegelsesartefakter, normalisert intensitet. *B)* Fjernet skalle og segmentering av overflater. Gul linje er skillete mellom grå og hvit substans, rød linje er hjerneoverflaten. *C)* Subkortikal segmentering. Fargene illustrerer ulike strukturer. *D)* Digitalisert representasjon av lateral del av venstre hemisfære *E)* Inflatert versjon av samme overflate. Grånyansene illustrerer hjernebarkens foldinger og vindinger. *F)* Semiinflatert representasjon av samme volum med fargekodet kart over tykkelse over hele hjernebarken. Grå: 0-2,5 mm, rød: 2,5-3,5 mm; gul: 3,5-4,5 mm.

Diffusion Tensor Imaging

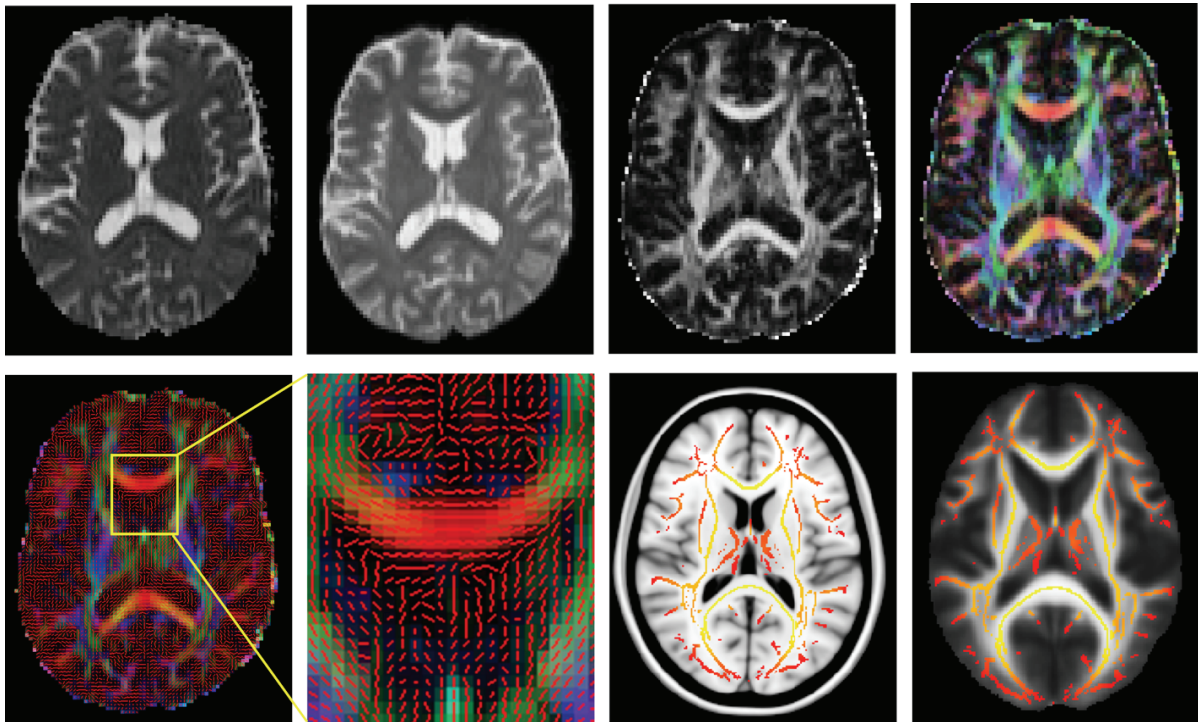
Opptakene ble gjort på 1,5 T Siemens Avanto på Radiologisk avdeling, Rikshospitalet-Radiumhospitalet. De diffusjonsvektede sekvensene var to repeterte EPI-DTI med 30 forskjellige retninger i tillegg til 10 b₀-volumer for hver repetisjon. Følgende parametre ble brukt: TR/TE = 8200 ms/82 ms, tykkelse = 2 mm, matrise: 128 × 128, vokseldimensjon = 2×2×2 mm, b-verdi = 700 s/mm². Hele opptaket tok 11 min 21 s.

Først ble volumene flyttet til en stasjonær Linux arbeidsstasjon for prosessering og analyser. Deretter konverterte vi rådata til 4D-NIFTI-format inneholdende 80 volumer for hver person (30 diffusjonsvektede retninger samt 10 b₀-volumer for hver akvisisjon). Disse ble korrigert for bevegelses- og virvelstrømartefakter (eddy current correction) ved hjelp av *FDT* (FMRIB's Diffusion Toolbox). Videre genererte vi et gjennomsnitt av de to repeterte akvisisjonene for å bedre signal til støy-forholdet (SNR) før vi fjernet skallebein og andre strukturer utenfor hjernevevet ved hjelp av *Brain Extraction Tool* (BET) (Smith, 2002). Så brukte vi *FDT* til å tilpasse en tensormodell til hver voksel i de diffusjonsvektede volumene

og generere FA-, tre egenvektor- (V1, V2 og V3), tre eigenverdi- (L1, L2, L3) og et gjennomsnittlig b0-volum.

Stor individuell variasjon i fiberbanenes retning og struktur i tre dimensjoner i rommet (x, y og z) kompliserer vokselbaserte analyser av FA. Ved lineære tilpasninger registreres hvert volum til et felles templat slik at de ytre skillelinjene (skalle/luft eller hjerne/skalle) passer med templatet. Dette er en måte å lette sammenligninger over personer på tross av individuelle forskjeller i hjernestørrelse eller rotasjon i volumet. For analyser av fiberbaners konnektivitet i et tredimensjonalt volum, er dette imidlertid ikke tilstrekkelig. Uten omfattende *nonlineære* registreringer av hvert volum til et felles templat, er det sannsynlig at en vokselbasert tilnærming ikke inkluderer samme underliggende fiberbanestruktur hos alle deltakerne (Smith et al., 2007). Dette gjør det vanskelig å utelukke artefaktiske effekter. Eksempelvis kan undersøkelser av konnektivitet som funksjon av alder eller diagnose influeres av systematiske forskjeller i ventrikkelvolum mellom gruppene heller enn endringer i FA (Smith et al., 2007). Den vanligste måten å unngå disse problemene på er *a priori* å definere anatomiske interesseområder (*regions of interest, ROI*) for hver deltaker, og utføre statistiske analyser i disse områdene. Dette er en relativt valid måte å sikre at man undersøker de samme underliggende fiberbanene, og er av natur hypotesedrevet. Ulempene er at man manuelt må tegne inn områdene, noe som krever høy kunnskap i nevroanatomi, metoden er svært tidkrevende og lite objektiv siden den er avhengig av den eller de personene som markerer områdene. FA er lite homogent distribuert i hjernevolumet, og er i tillegg sensitiv for kryssende fiberbaner. ROI-analyser av denne indeksen er derfor svært sårbare for eventuelle små forskjeller i lokalisasjon av ROI-ene over volumene (Abe et al., in press).

I tillegg til å beregne globale konnektivitetsmål, brukte vi FA-volumene i *Tract Based Spatial Statistics* (TBSS) (Smith et al., 2007), en del av programvarepakken FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) (Smith et al., 2007). TBSS er et forsøk på å minimere artefakter som følge av utilstrekkelig registrering, og således åpne for vokselbasert statistikk i fiberbaner. I løpet av prosessen gjøres en rekke *nonlineære* registreringer (Rueckert et al., 1999) av alle volumene til hverandre eller til et felles templat. Så genereres et gjennomsnitt av alle volumene før fiberbanene i volumet tynnes, slik at kun den midterste delen av hver fiberbane står igjen. Dette tredimensjonale *skjelettet* projiseres tilbake på hvert enkelt FA-volum. Deretter beregnes høyeste FA-verdi i nærheten av hver voksel i skjelettet. Denne verdien brukes som mål i hvert punkt i skjelettet. Dette øker sannsynligheten for at verdien er hentet fra samme underliggende fibertrakt. Den vokselbaserte statistikken gjøres kun på de vokslene som er en del av skjelettet.

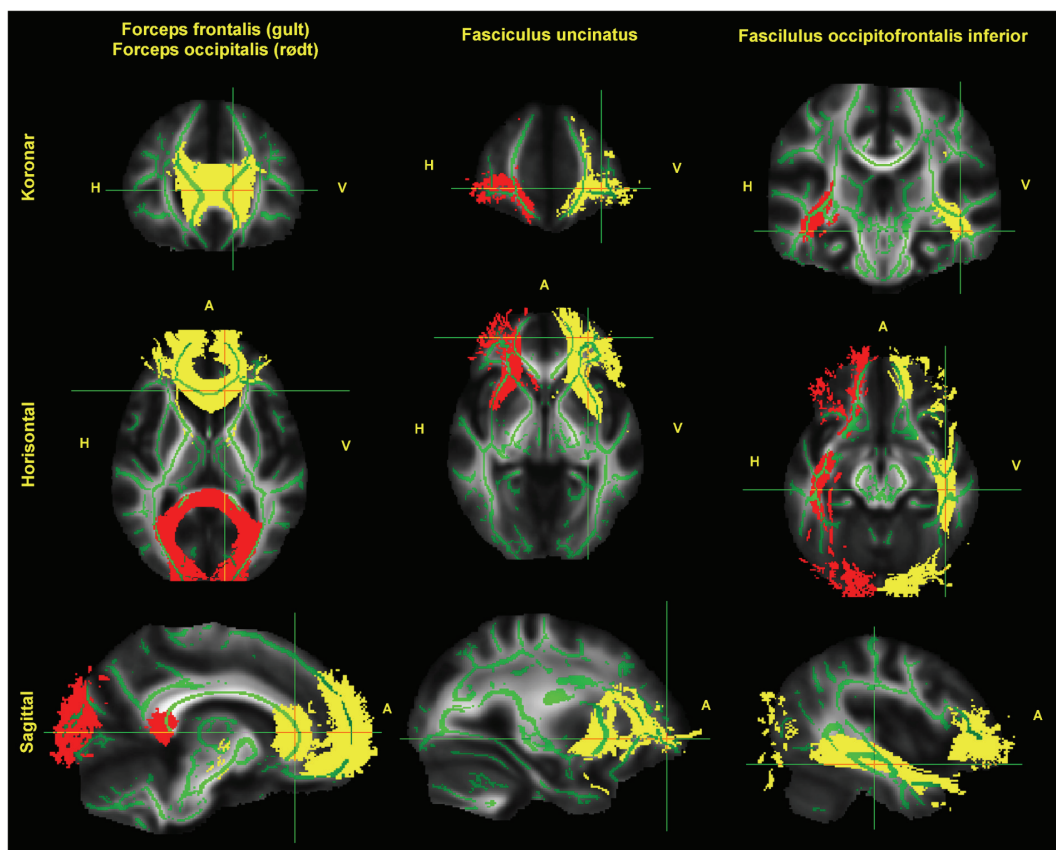


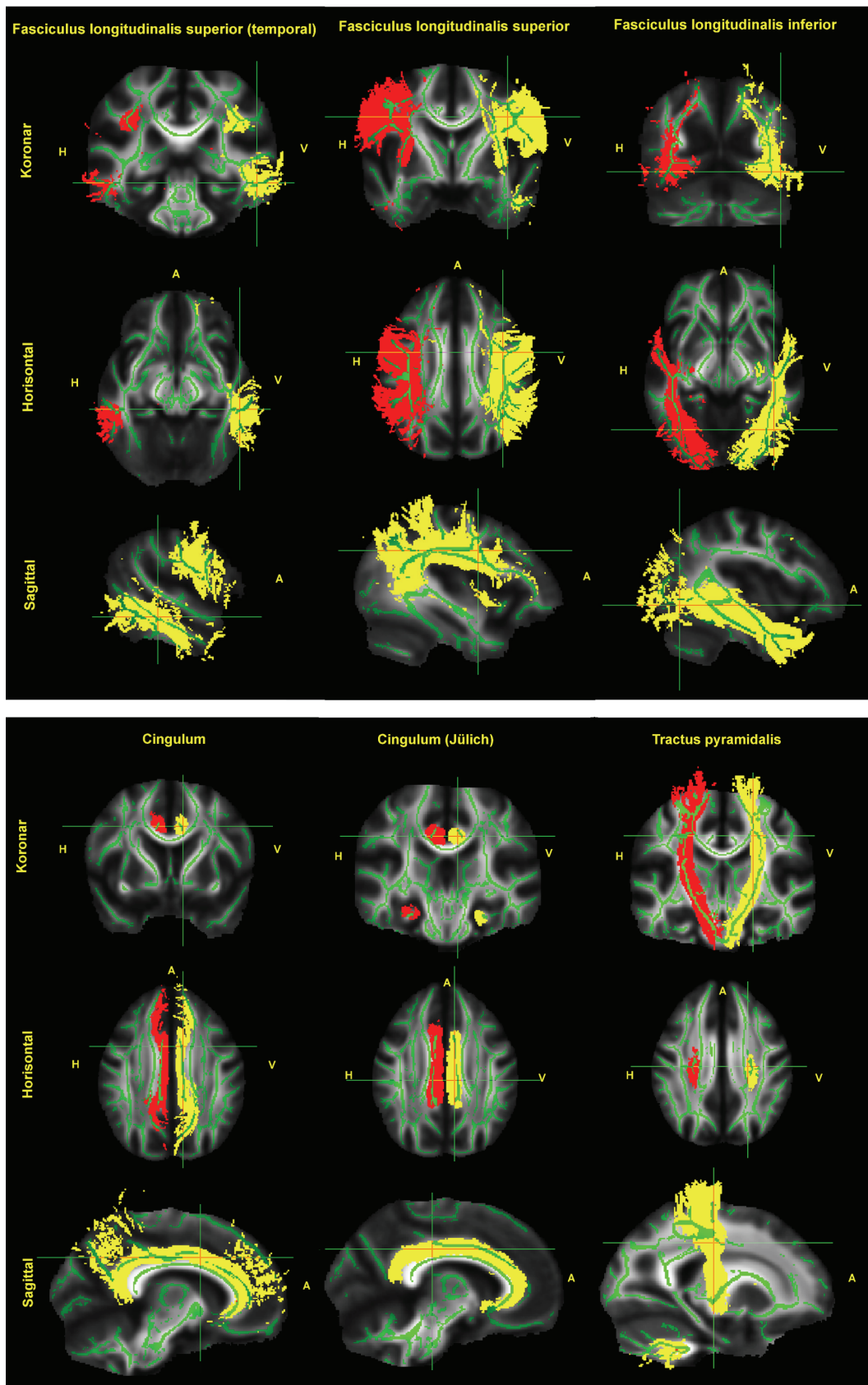
Figur 11. Horisontale snitt fra ulike steg i prosesseringsprosessen av et diffusjonsvektet MR-volum. Øverst fra venstre: b0-bilde uten diffusjonsvektning, mean diffusivity, FA, fargekodet vektorkart. Nederst fra venstre: Farge- og linjekodet vektorkart, utsnitt av det samme vektorkartet viser hvordan linjene følger retningen til fiberbanen i genu i corpus callosum, skjelett generert av TBSS projisert på et standard MNI-templat og det samme skjelettet projisert på et gjennomsnittsvolum av alle deltakernes FA-volum.

En fordel med denne tilnærmingen er at den minimerer risikoen for *partial voluming*; det vil si at voksler i randsonen mellom to vevsklasser påvirker FA-indeksen mer i noen deltakere eller grupper av deltakere enn andre som et resultat av morfometriske forskjeller. Figur 11 gir en visuell fremstilling av stegene i preprosesseringen av volumene i FSL/TBSS. TBSS har vist seg sensitiv for regionalt redusert FA som funksjon av aldring (Kochunov et al., 2007), prematur fødsel (Anjari et al., 2007) og schizofreni (Karlsgodt et al., in press). Metoden kan også utføres på andre DTI-volumer enn FA. For eksempel viste Anjari et al. (2007) at regionalt redusert FA hos premature barn ikke skyldtes nedsatt prinsippal diffusivitet, men forhøyet radial diffusivitet. Dette kan gi informasjon om hvilke nevrobiologiske prosesser som ligger til grunn for endringer i konnektivitet (Song et al., 2005).

Ved hjelp av probabilistiske anatomiske atlaser inkludert i FSL, definerte vi et sett av fibertrakter for ROI-baserte analyser. Atlasene vi brukte var *JHU DTI WM-atlas*, *ICBM-DTI WM labels atlas* (Mori, Wakana, van Zijl & Nagae-Poetscher, 2005; Wakana, Jiang, Nagae-Poetscher, van Zijl & Mori, 2004), *Jülich histological atlas* (Toga, Thompson, Mori, Amunts & Zilles, 2006) og *Harvard-Oxford cortical and subcortical structural atlases*. Ytterligere informasjon om disse finnes på <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslview/atlas-descriptions.html>. Vi projiserte utvalgte fibertrakter fra atlasene på det gjennomsnittlige FA-volumet. Deretter

lagret vi hver trakt som et binært volum med terskelverdi $> 0,1$. De binære volumene ble så multiplisert med det ukorrigerede p-verdivolumet fra GLM-analysene for hver indeksskåre. Dette gav oss et volum for hver fibertrakt, med p-verdi i hver voksel som både var inkludert i skjelettet og i fibertrakten. Vi beregnet deretter antall vokslar med ukorrigeret $p < 0,01$ i hver fibertrakt for hver kontrast (negativ og positiv korrelasjon med indeksskårene), og regnet ut andel vokslar i hver fibertrakt som viste signifikante korrelasjoner. Under nullhypotesen vil effektene være normalfordelt. Arbitrære effekter vil da være spredt over hele volumet, mens opphopninger i enkelte fibertrakter kan være uttrykk for reelle og anatomisk definerte effekter. Traktene brukt i analysene er visualisert i figur 12, og deres anatomiske lokalisering er i grove trekk gitt i tabell 5. Fordi traktene rundt anterior cingulate spilte en viktig rolle i flere av analysene, valgte vi å inkludere cingulum fra både JHU- og Jülich-atlasene. For å teste om frontostriatale fiberbaner var viktig for *ERN* og *inhibisjon*, kombinerte vi frontostriatale strukturer, og analyserte vokslene som ble inkludert i disse områdene som et felles nettverk. Strukturene vi kombinerte for å generere dette nettverket var fra Harvard-Oxford-atlasene: *orbitofrontal* og *inferior medial frontal korteks* i tillegg til *putamen*, *pallidum* og *accumbens* i begge hemisfærer. En illustrasjon av nettverket angis i figur 24 sammen med resultatene. Alle traktene er probabilistiske, og inneholder derfor latente usikkerhetsmomenter.





Figur 12. (*forrige side inkludert*). Probabilistisk definerte fibertrakter brukt i analysene. Alle traktene er definert med utgangspunkt i et av de to atlasene fra Johns Hopkins University (Mori et al, 2005) bortsett fra Cingulum Jülich (Toga et al., 2006). Analysene er gjennomført på vokslene som både er en del av aktuelle fibertrakt (gult/rødt) og skjelettet (grønt) generert av TBSS.

	Navn	Fra	Til
A	Forceps frontalis	Corpus callosum (ant.)	Frontal
B	Forceps occipitalis	Corpus callosum (post.)	Occipital
C	Fasc. uncinatus (høyre hemisfære)	Frontal	Temporal (ant.)
D	Fasc. uncinatus (venstre hemisfære)	Frontal	Temporal (ant.)
E	Fasc. occipitofrontalis inferior (høyre)	Occipital	Frontal
F	Fasc. occipitofrontalis inferior (venstre)	Occipital	Frontal
G	Fasc. long. superior temporal (høyre)	Frontal	Putamen/temporal
H	Fasc. long. superior temporal (venstre)	Frontal	Putamen/temporal
I	Fasc. long. superior (høyre)	Frontal	Occipital
J	Fasc. long. superior (venstre)	Frontal	Occipital
K	Fasc. long. inferior (høyre)	Temporal	Occipital
L	Fasc. long. inferior (venstre)	Temporal	Occipital
M	Cingulum (høyre)	Gyrus cingulum	Entorhinal korteks
N	Cingulum (venstre)	Gyrus cingulum	Entorhinal korteks
O	Cingulum Jülich (høyre)	Gyrus cingulum	Entorhinal korteks
P	Cingulum Jülich (venstre)	Gyrus cingulum	Entorhinal korteks
Q	Tractus pyramidalis (høyre)	Hjernestammen	Hjernebarken
R	Tractus pyramidalis (venstre)	Hjernestammen	Hjernebarken

Tabell 5. De probabilistisk definerte fibertraktene brukt i analysene samt grov info om hvilke områder av hjernen de forbinder. Merk at nomenklaturet varierer en del i litteraturen.

Statistiske analyser

For å undersøke sammenhengen mellom ERN på den ene og de tre indeksskårene fra atferdstestene på den andre siden, gjorde vi korrelasjons- og lineære regresjonsanalyser mellom ERN og hver av indeksskårene. De kortikale analysene ble gjort ved å tilpasse en generell lineær modell (GLM) i hver voksel på den kortikale overflaten til effektene av de uavhengige variablene. Effekten av alder og kjønn ble regret ut i analysene. For å visualisere de regionale effektene fra GLM-ene, definerte vi post-hoc ROI-er, gjorde lineære regresjonsanalyser og plottet data. Vi regret ikke ut alder og kjønn i disse analysene.

For FA-analysene gjorde vi først lineære regresjonsanalyser mellom to ulike globale FA-mål og indeksskårene. De globale målene var gjennomsnittlig FA i hele FA-volumet ($FA > 0,2$, for å utelukke vokslar utenfor hvitsubstans) og gjennomsnittlig FA i hele skjelettet generert av TBSS. For å undersøke regionale effekter, gjorde vi GLM-er for alle vokslene inkludert i skjelettet generert av TBSS (terskelverdi $FA > 0,2$) med indeksskårene som kovariater. Også her regret vi ut alder og kjønn. Modelleringen ble gjort med *randomise*, en del av FSL. For å bygge opp en nullhypotese, gjorde vi permutasjonstesting (Monte-Carlo-simulering) med 10 000 permutasjoner for hver kontrast (Nichols & Holmes, 2002). For å undersøke nøyere den nevroanatomiske spesifisiteten til effektene beregnet vi distribusjonen av de signifikante vokslene ($p < 0,01$, ukorrigert) over probabilistisk definerte fibertrakter for alle analysene. Under nulldistribusjonen vil arbitrære effekter fordeles likt over volumet, så

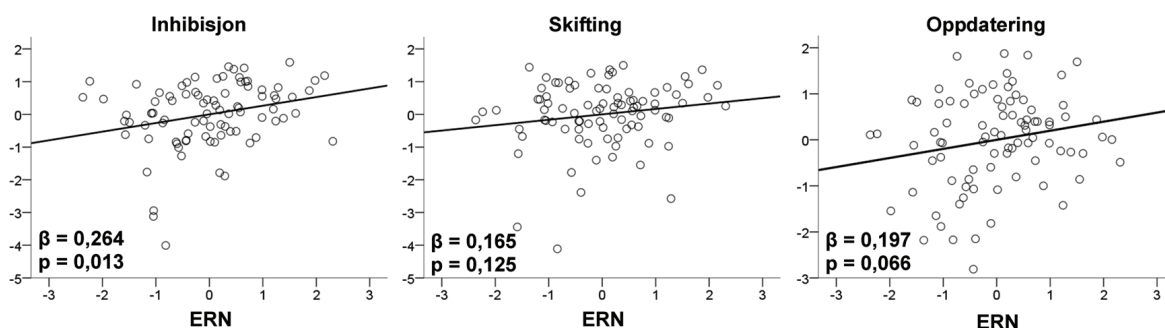
eventuelle opphopninger i visse regioner kan være uttrykk for reelle og spesifikke effekter. Vi gjorde tilsvarende analyse for et probabilistisk definert frontostrialt nettverk for å teste hypotesen om at dette nettverket er særlig involvert i ERN, inhibisjon og skifting. For å teste robustheten i differansene, gjorde vi paired sampled t-tester mellom antall signifikant positive og negative voksler i hver trakt. Alle analysene er gjennomført med standardiserte skårer.

Resultater

H1: Sammenhengen mellom ERN-amplitude og kognitiv kontroll

ERN viste en signifikant positiv korrelasjon med antall korrekte responser i inkongruente trials i flankeroppgaven ($r = 0,308$, $p = 0,004$, $F = 4,74$, $t = 2,99$). Sterkere amplitude var forbundet med færre feil.⁴ Dette indikerer at ERN er et uttrykk for et kognitivt feilprosesseringsystem. For å undersøke sammenhengen mellom ERN og indeksskårene fra atferdstestene, gjorde vi lineære regresjonsanalyser med ERN som uavhengig og indeksskårene som avhengige variabler. Resultatene er plottet i figur 13.

Som det fremkommer av figuren og var det først en signifikant positiv korrelasjon mellom ERN og *inhibisjon* ($F = 6,46$, $t = 2,54$), men ikke *skifting* ($F = 2,41$, $t = 1,55$) eller *oppdatering* ($F = 3,48$, $t = 1,87$). Manuell inspeksjon av plottet for inhibisjonsanalysen avslørte tre utliggere (alle z-skårer $< -2,5$) som så ut til å drive effekten. Vi gjorde ny regresjonsanalyse uten disse tre, noe som fjernet effekten ($r = 0,155$, $p = 0,069$, $F = 3,41$, $t = 1,85$). Det bemerkes at regresjonskoeffisientene for to av indeksskårene (*inhibisjon* og *oppdatering*) var nær signifikante, og at tendensen var at sterkere ERN hang sammen med bedre kognitiv kontroll.



Figur 13. Lineære regresjonsanalyser med ERN som uavhengig og indeksskårene som avhengige variabler.

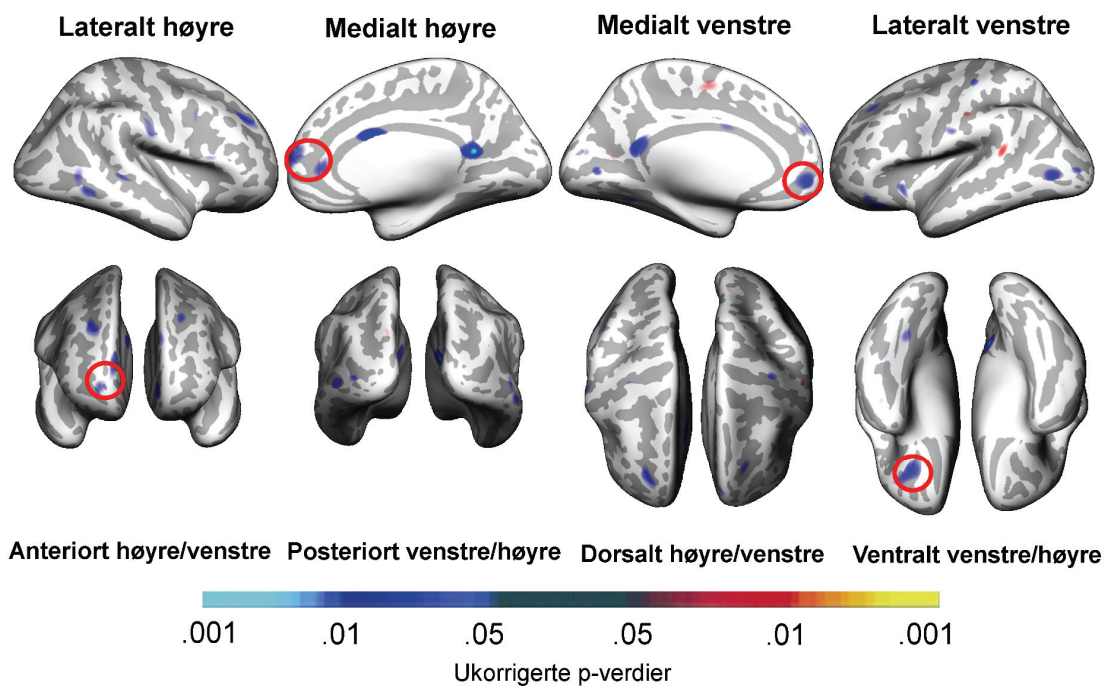
⁴ Nærmere undersøkelser viste at denne sammenhengen sannsynligvis ikke skyldtes habituering av potensialet utover i oppgaven, men jeg vil på grunn av plassmangel ikke gå nærmere inn på disse analysene her.

H2: Sammenhengen mellom kortikal tykkelse, ERN og kognitiv kontroll

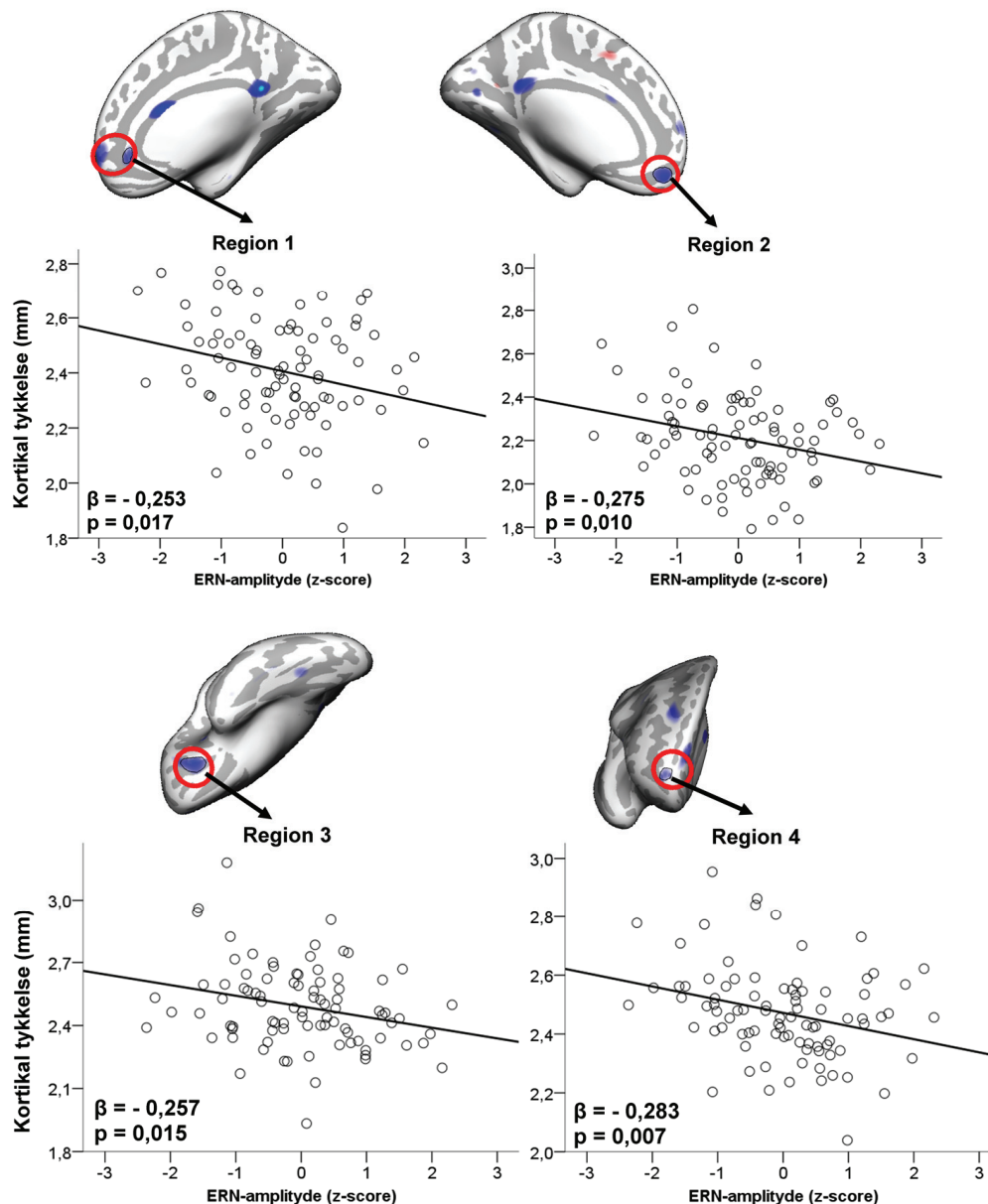
Resultatene fra GLM-ene vil rapporteres som ukorrigerede p-verdier. For å visualisere effektene tydeligere, valgte vi spesifikke områder og plottet tykkelse i regionen sammen med indeksskåre. Dette ble gjort ved hjelp av lineære regresjonsanalyser, og resultatene fra disse angis i figurene.

ERN og kortikal tykkelse

Figur 14 viser forholdet mellom tykkelse og ERN. Analysene avdekket regionale områder med negativ korrelasjon, og svært få områder med positiv korrelasjon. Tidligere studier har vist at ERN genereres medialt frontalt (Taylor et al., 2007), med lateral frontal involvering (Gehring & Knight, 2000). Av interesse er derfor effektene lokalisert medialt frontalt i begge hemisfærer og lateralt prefrontalt i høyre hemisfære. Resultatene for disse samt et område orbitofrontalt i venstre hemisfære er plottet i figur 15.



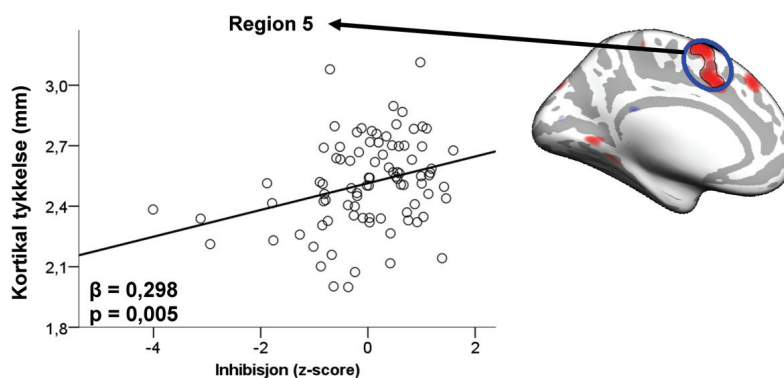
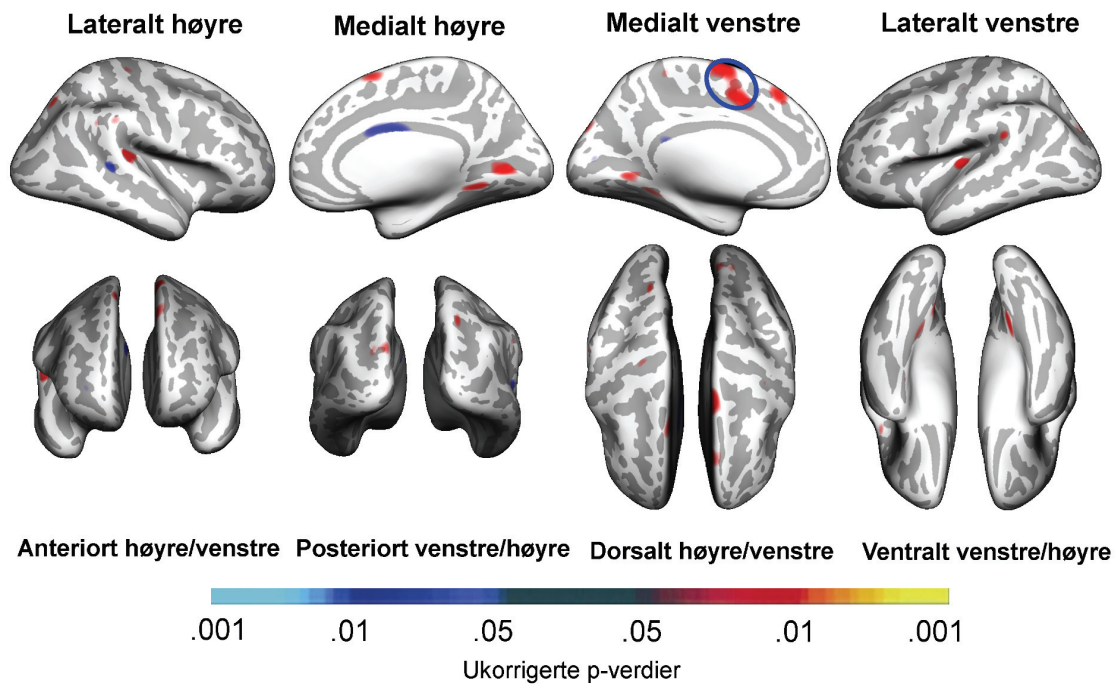
Figur 14. ERN og kortikal tykkelse. Kortikal tykkelse i anterior cingulate bilateralt, lateralt frontalt samt orbitofrontalt i venstre hemisfære korrelerte positivt med ERN. Blå farge angir veksler med signifikant ($p < 0,05$, ukorrigeret) negativ korrelasjon, mens gul/rød farge angir motsatt sammenheng.



Figur 15. Sammenheng mellom ERN og kortikal tykkelse i deler av anterior cingulate i høyre (region 1, $F = 5,88$) og venstre (region 2, $F = 7,04$) hemisfære, orbitofrontalt venstre hemisfære (region 3, $F = 6,10$) samt dorsolateral prefrontal hjernebark i høyre hemisfære (region 4, $F = 7,51$).

Inhibisjon og kortikal tykkelse

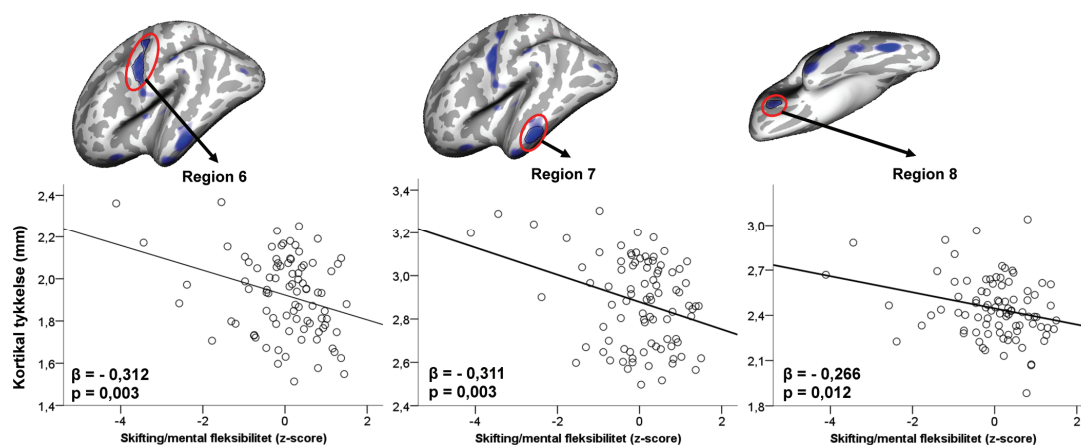
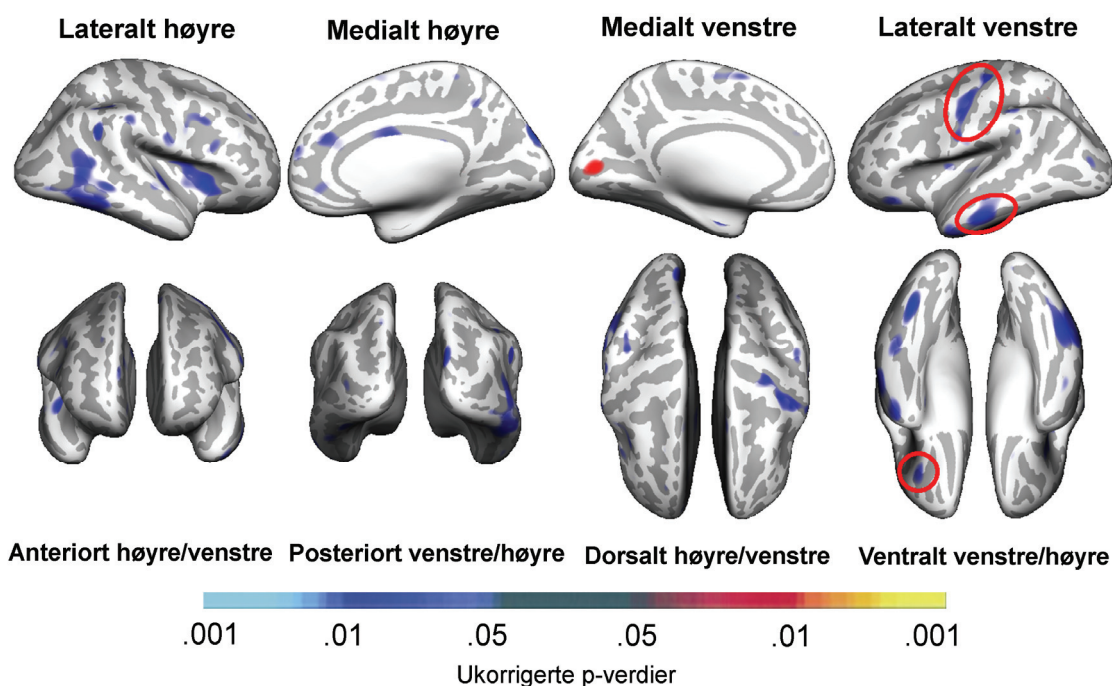
Figur 16 viser resultatet av en GLM med *inhibisjon* og kortikal tykkelse over hele hjernebarken. Vi fant positive korrelasjoner mellom tykkelse og indeksskåre, mest uttalt mediant frontalt i venstre hemisfære. Figur 17 viser et plot med kortikal tykkelse i den aktuelle regionen og z-skåre på indeksskåren for alle deltakerne. Effekten vedvarte etter reanalyser uten de tre nevnte utliggerne på inhibisjonskomponenten.



Figur 16. (øverst) *Inhibisjon og kortikal tykkelse*. Tykkelse medialt frontalt i venstre hemisfære korrelerer positivt med inhibisjon. **Figur 17. (nederst)** Sammenheng mellom *inhibisjon* og tykkelse i anvist region medialt frontalt i venstre hemisfære (region 5, $F = 8,40$). Effekten vedvarte uten de tre utliggerne (alle $z < -2,5$) på indeksskåren.

Skifting og kortikal tykkelse

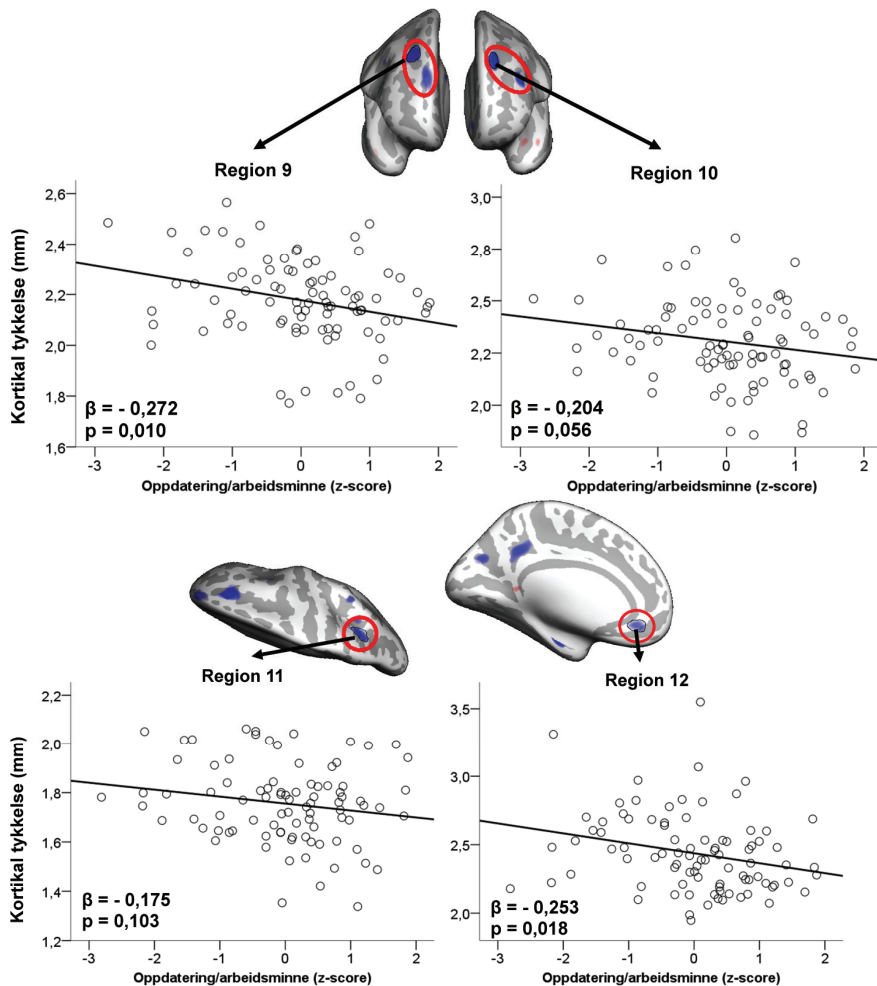
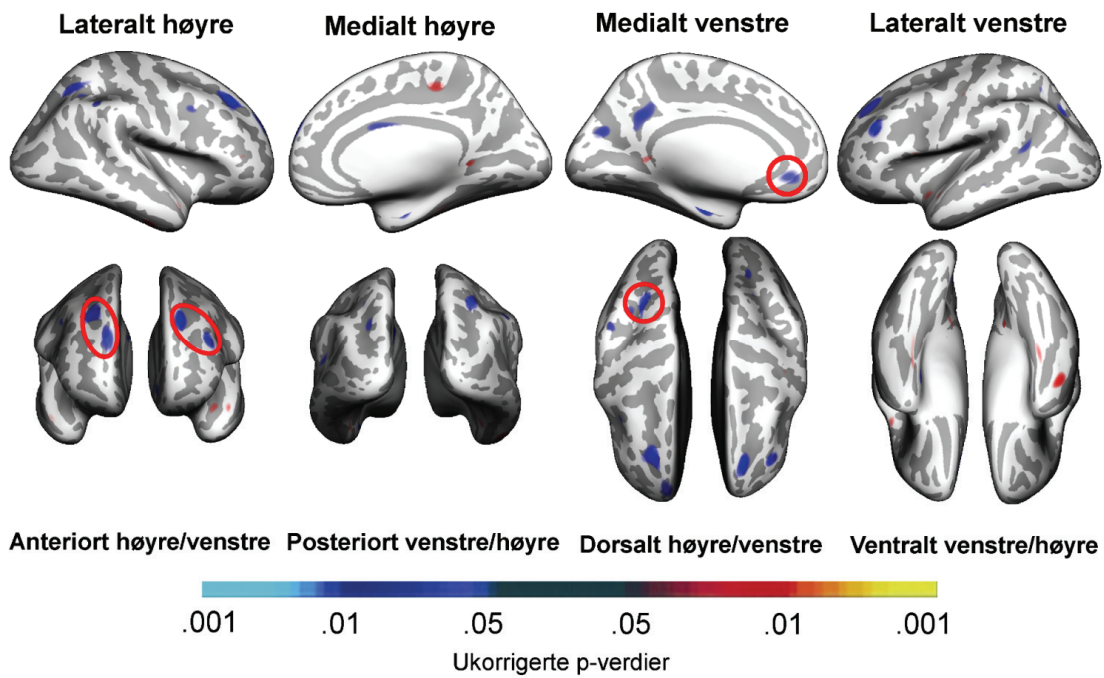
Figur 18 viser resultatet av GLM med indeksskåre for *skifting* og tykkelse over hele hjernebarken. Resultatene viste spredte områder med negativ korrelasjon mellom tykkelse og indeksskåre. Vi valgte ut tre områder (sentralfuren, nedre anteriore deler av temporallappen og en orbitofrontal region i venstre hemisfære) for å visualisere sammenhengen mellom tykkelse og skifting. Resultatene er plottet i figur 19.



Figur 18 (øverst). Tynnere hjernebark temporalt og medialt frontalt i høyre hemisfære og i sentralfuren og temporalt i venstre hemisfære → høyere scorer på skiftingoppgaver. **Figur 19 (nederst)** . Sammenhengen mellom skifting og kortikal tykkelse i venstre sentralfure (region 6, $F = 9,25$), venstre temporallapp (region 7, $F = 9,18$) og i en orbitofrontal del av venstre hemisfære (region 8, $F = 6,54$).

Oppdatering og kortikal tykkelse

Figur 20 viser resultatet av en GLM med kortikal tykkelse og oppdatering. Figuren viser effekter bilateralt i dorsolateral prefrontal hjernebark samt parietalt i høyre hemisfære. Figur 21 viser plot med tykkelse i disse områdene og z-skåre fra oppdatering for alle deltakerne. Regresjonsanalysene viste at kun region 9 og 12 fremdeles viste en signifikant korrelasjon. Årsaken til dette kan være at området som ble valgt ut for å lage scatterplots ikke svarer perfekt til samlingen av signifikante voksler fra GLM-analysen, eller at vi ikke fjernet effekten av alder og kjønn i regresjonen.

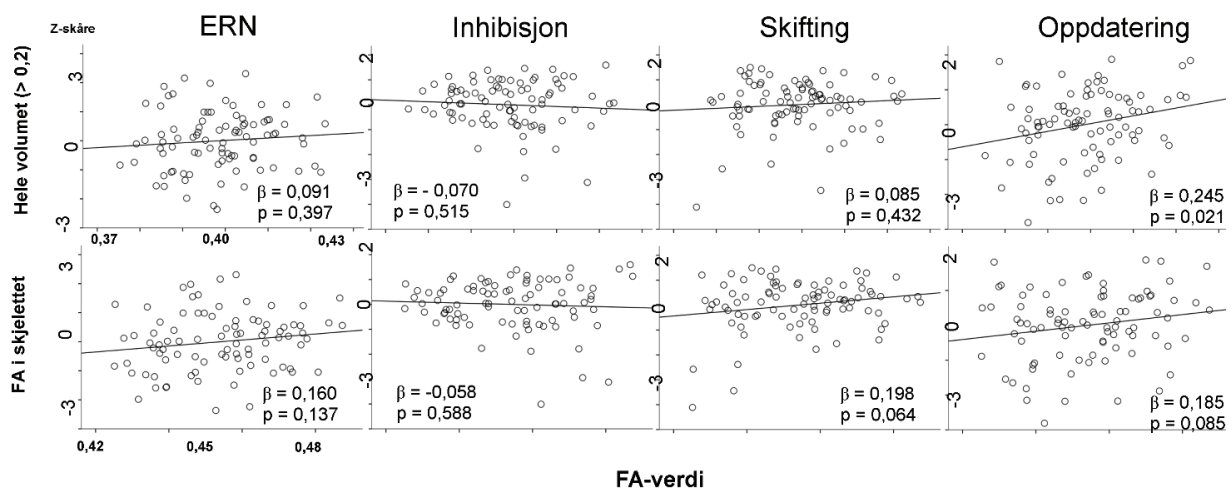


Figur 20 (øverst). Blått angir negativ korrelasjon mellom tykkelse og oppdatering. **Figur 21 (nederst).** Sammenhengen mellom *oppdatering* og kortikal tykkelse i dorsolateral prefrontal hjernebark i høyre (region 9, $F = 6,86$) og venstre (region 10, $F = 3,74$) hemisfære samt parietalt i høyre (region 11, $F = 2,72$) og anterior cingulate (region 12, $F = 5,86$) i venstre hemisfære.

H3: ERN, kognitiv kontroll og fiberkonnektivitet

Global konnektivitet

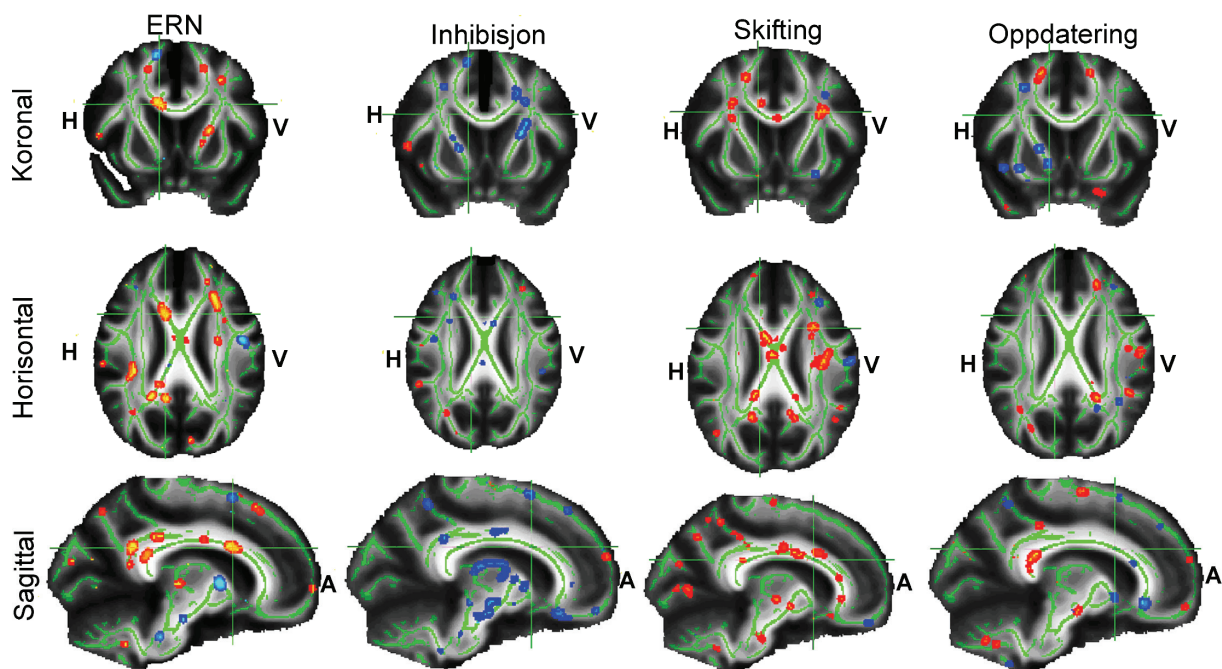
Figur 22 viser resultatene fra regresjonsanalysene med globale FA-verdier som uavhengige og indeksskårene som avhengige variabler. Global FA i hele volumet (FA > 0,2) korrelerte positivt med *oppdatering* ($p = 0,021$, $F = 5,49$, $t = 2,34$, ukorrigert). Ingen andre korrelasjoner var signifikante. Oppdatering viste altså en signifikant positiv korrelasjon med gjennomsnittlig FA-verdi i alle vokslene med FA > 0,2 i hele FA-volumet. Fravær av globale effekter utelukker imidlertid ikke regionalt spesifikke effekter.



Figur 22. Sammenhengen mellom globale FA-verdier og indeksskårer på kognitiv kontroll.

Regional konnektivitet

For å undersøke regionale effekter, gjorde vi vokselbaserte GLM-er ved hjelp av TBSS som beskrevet. Her inkluderes kun vokslene tilhørende skjelettet i analysene. Svært få effekter overlevde korreksjon ved permutasjonstesting. Vi valgte derfor å rapportere ukorrigerte p-verdier. Figur 23 viser vokslene med signifikante ($p < 0,01$, ukorrigert) korrelasjoner med indeksskårene. Effektene er forstørret (fylt ut fra skjelettet til kanten av fibertrakten i FA-volumet) for å bedre visualisering. Vi valgte ut de samme snittene for alle analysene, for å lette sammenligning over funksjoner.



Figur 23. Resultatene av TBSS med ERN og de tre atferdskomponentene som kovariater. Rødt angir positive korrelasjoner, blått negative. Kun ukorrigerede p-verdier $< 0,01$ vises. Analysene er kun gjort på voksler som inkluderes i skjelettet generert av TBSS (grønne områder).

Undersøkelse av p-distribusjonen i hele volumet avdekket klar overvekt av voksler med signifikant positive sammenlignet med negative korrelasjoner for *ERN*, *skifting* og *oppdatering*, og det motsatte mønsteret for *inhibisjon*. Oversikt over antall voksler med signifikant ($p < 0,01$, ukorrigeret) positive og negative korrelasjoner med indeksskårene gis i tabell 6. Dette er ikke en statistisk korreksjon for antall sammenligninger gjennomført i GLM-en, men indikerer tendenser. Skjelettet generert av TBSS inneholdt 137463 ($1 \times 1 \times 1$ mm) voksler.

Paired samples t-tester for differansen mellom antall voksler med negativ og positiv korrelasjon med de enkelte indeksskårene viste at alle differansene var signifikante (alle $p < 10^{-20}$, Bonferronikorrigeret for multiple t-tester). For å undersøke den regionale distribusjonen av disse, maskerte vi p-verdikartene med de probabilistisk definerte fibertraktene, og fant antall voksler som viste en ukorrigeret $p < 0,01$ i hver av traktene. Hver av indeksskårene for kognitiv kontroll viste opphopninger av signifikante voksler i spesifikke nevroanatomiske fibertrakter. Se tabell 7. Hovedfunnene oppsummeres og illustreres i figur 23.

	Positiv korrelasjon	Negativ korrelasjon
ERN	2254 (1,64)	631 (0,46)
Inhibisjon	1002 (0,72)	2878 (2,09)
Skifting	3111 (2,26)	348 (0,25)
Oppdatering	3019 (2,20)	537 (0,39)

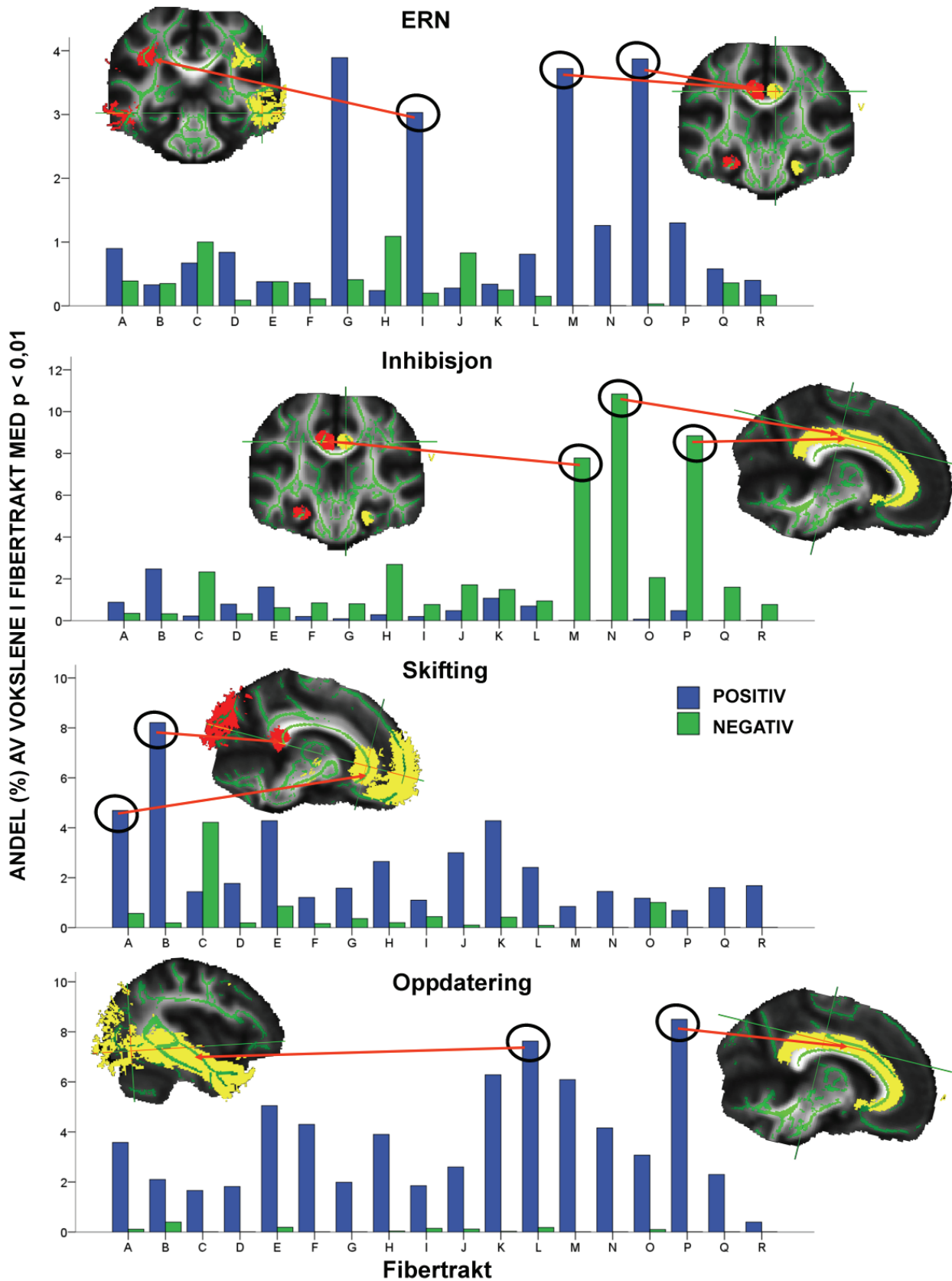
Tabell 6. Antall voksler (prosentandel) i hele skjelettet generert av TBSS som viste signifikant ($p < 0,01$, ukorrigert) positive og negative korrelasjoner med indeksskårene. Av totalt 137463 voksler.

	Tot	ERN (pos)	ERN (neg)	Inhib. (pos)	Inhib. (neg)	Skifting (pos)	Skifting (neg)	Oppdat. (pos)	Oppdat. (neg)
A	5454	49 (0,90)	21 (0,39)	48 (0,88)	19 (0,35)	256 (4,69)	31 (0,57)	195 (3,58)	6 (0,11)
B	4290	14 (0,33)	15 (0,35)	106 (2,47)	14 (0,33)	352 (8,21)	8 (0,19)	90 (2,10)	17 (0,40)
C	901	6 (0,67)	9 (1,00)	2 (0,22)	21 (2,33)	13 (1,44)	38 (4,22)	15 (1,66)	0 (0)
D	2144	18 (0,84)	2 (0,09)	17 (0,79)	7 (0,33)	38 (1,77)	4 (0,19)	39 (1,82)	0 (0)
E	5845	22 (0,38)	22 (0,38)	94 (1,61)	36 (0,62)	250 (4,28)	50 (0,86)	295 (5,05)	11 (0,19)
F	5539	20 (0,36)	6 (0,11)	11 (0,20)	47 (0,85)	67 (1,21)	9 (0,16)	238 (4,30)	0 (0)
G	2209	86 (3,89)	9 (0,41)	2 (0,09)	18 (0,81)	35 (1,58)	8 (0,36)	44 (1,99)	0 (0)
H	2487	6 (0,24)	27 (1,09)	7 (0,28)	67 (2,69)	66 (2,65)	5 (0,20)	97 (3,90)	1 (0,04)
I	4548	138 (3,03)	9 (0,20)	9 (0,20)	35 (0,77)	50 (1,10)	20 (0,44)	84 (1,85)	7 (0,15)
J	4962	14 (0,28)	41 (0,83)	24 (0,48)	85 (1,71)	149 (3,00)	5 (0,10)	129 (2,60)	6 (0,12)
K	3553	12 (0,34)	9 (0,25)	38 (1,07)	53 (1,49)	152 (4,28)	15 (0,42)	223 (6,28)	1 (0,03)
L	4562	37 (0,81)	7 (0,15)	32 (0,70)	43 (0,94)	110 (2,41)	4 (0,09)	348 (7,63)	8 (0,18)
M	591	22 (3,72)	0 (0)	0 (0)	46 (7,78)	5 (0,85)	0 (0)	36 (6,09)	0 (0)
N	1107	14 (1,26)	0 (0)	0 (0)	120 (10,84)	16 (1,45)	0 (0)	46 (4,16)	0 (0)
O	2870	111 (3,87)	1 (0,03)	2 (0,07)	59 (2,06)	34 (1,18)	29 (1,01)	88 (3,07)	3 (0,10)
P	1459	19 (1,30)	0 (0)	7 (0,48)	129 (8,84)	10 (0,69)	0 (0)	124 (8,50)	0 (0)
Q	2744	16 (0,58)	10 (0,36)	0 (0)	44 (1,60)	44 (1,60)	0 (0)	63 (2,30)	0 (0)
R	2970	12 (0,40)	5 (0,17)	0 (0)	23 (0,77)	50 (1,68)	0 (0)	12 (0,40)	0 (0)
	58235	616	193	399	866	1697	226	2166	60

Tabell 7. Antall voksler (prosent av alle vokslene i trakten) som viste signifikante ($p < 0,01$, ukorrigert) korrelasjoner med de ulike indeksskårene fordelt over de probabilistisk definerte fibertraktene. Totalt antall voksler i hver fibertrakt angis i kolonnen *Tot*. Se tabell 5 og figur 12 for oversikt over fibertraktene.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
ERN							+	-	+			+	+	+	+	+		
Inhibisjon		+	-		+	-	-		-	-			-	-	-	-	-	-
Skifting	+	+		+	+	+	+	+		+	+	+		+			+	+
Oppdatering	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabell 8. Trakter som viste en signifikant ($p < 0,001$, Bonferronikorrigert) differanse mellom antall voksler med positiv og negativ korrelasjon. + = overvekt positive, - = overvekt negative korrelasjoner. Hver kolonne refererer til traktene gitt i tabell 5. Tomme ruter = ingen signifikant differanse.



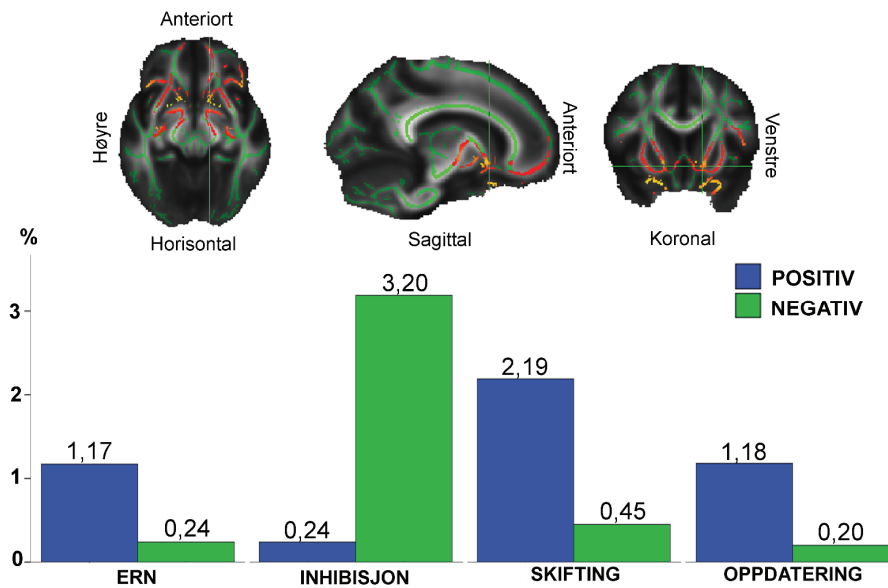
Figur 23. Fremstilling av prosentandel voksler i hver fibertrakt (A-R) som korrelerte positivt (blå stolper) og negativt (grønne stolper) med de ulike indeksskårene ($p < 0,01$, ukorrigert).

Figur 23 gir en oversikt over prosentandel voksler i hver av de probabilistisk definerte fibertraktene som korrelerte positivt og negativt ($p < 0,01$, ukorrigert) med indeksskårene. Fibertrakter med en særlig høy andel voksler er illustrert i figuren. Fiberbaner som viste en opphopning av positive korrelasjoner med *ERN* var cingulum (JHU/Jüelich = 3,72/3,87 %), fasciculus longitudinalis superior (3,03 %) og fasciculus longitudinalis superior (temporal) (3,89 %) i høyre hemisfære. Merk at det var en del overlapp både mellom de to cingulumtraktene og de to longitudinelle traktene. Dette mønsteret indikerer at et høyrelateralisert frontalt fibernetzverk, inkludert fiberbaner som knytter sammen anterior cingulate med andre deler, er involvert i *ERN*.

Cingulum i begge hemisfærer utmerket seg også for *inhibisjon*. 7,78 % (JHU) av vokslene i høyre og 8,84/10,84 (JHU/Jüelich) % av vokslene i venstre cingulum viste signifikant negativ korrelasjon med *inhibisjon*. Dette indikerer at et bilateralt medialt frontalt fibernetzverk er involvert i *inhibisjon*. For *skifting* var det fire trakter som skilte seg ut, der over 4 % av vokslene korrelerte positivt med indeksskåren; forceps frontalis (4,69 %), forceps occipitalis (8,21 %), fasciculus occipitofrontalis inferior (4,28 %) og fasciculus longitudinalis inferior (4,28 %) i høyre hemisfære. Det er en del overlapp mellom de to siste fibertraktene. Sammen indikerer dette at både relativt spesifikke frontale (forceps frontalis) og occipitale (forceps occipitalis) fibernetzverk, samt forbindelsen mellom frontale og occipitale områder er viktige for *skifting*. For *oppdatering* var effektene relativt sett mer distribuerte. I to av fibertraktene viste over 7 % av vokslene signifikant positiv korrelasjon med indeksskåren; fasciculus longitudinalis inferior (7,63 %) og cingulum (8,50 %) i venstre hemisfære. Dette mønsteret indikerer at vidt distribuerte fibernetzverk er involvert i *oppdatering*.

For å teste signifikansen av differansen mellom antall positive og negative korrelasjoner i hver trakt, gjorde vi paired samples t-tester for hver trakt for hver analyse. De signifikante differansene ($p < 0,001$, Bonferronikorrigert med en faktor på 76 [4 sammenligninger \times 19 ROI-er, inkludert det frontostriatale netzverket]) gis i tabell 8.

Av interesse for kognitiv kontroll generelt og *ERN*, *inhibisjon* og *skifting* spesielt er baner som forbinder striatale og frontale områder. Flere studier har pekt på at kommunikasjon mellom disse områdene er av betydning for blant annet prosessering av forsterkninger og feilresponser, og således relevant også for *ERN* og sannsynligvis også funksjoner som mental fleksibilitet og *inhibisjon*. Vi gjorde de samme analysene med henhold til p-distribusjon med utgangspunkt i et definert frontostriatalt fibernetzverk. Figur 24 viser dette netzverket i tre snitt samt oversikt over andel voksler som viste signifikant positiv og negativ korrelasjon med indeksskårene. 58235 voksler med dimensjonene $1 \times 1 \times 1$ mm ble inkludert i netzverket.



Figur 24. Øverst: Horizontal-, sagittal- og koronalsnitt av et gjennomsnittlig FA-volum med skjelettet generert av TBSS (grønt) og det probabilistisk definerte frontostriatale nettverket (rødt/gult). Nederst: Stolpediagrammet viser prosentdel vokslers i dette nettverket som viste signifikant ($p < 0,01$, ukorrigert) negativ (grønt) og positiv (blått) korrelasjon med indeksskårene.

Analysene av vokslene i dette nettverket viste overvekt av positive korrelasjoner mellom FA og *ERN/skifting/oppdatering* og negative korrelasjoner mellom FA og *inhibisjon*. 3,20 % av vokslene viste en signifikant negativ korrelasjon med *inhibisjon*, og 2,19 % viste en signifikant positiv korrelasjon med *skifting*. 1,17 % og 1,18 % av vokslene viste en signifikant positiv korrelasjon med henholdsvis *ERN* og *oppdatering*. Differansen mellom antall positive og negative korrelasjoner var signifikante for alle analysene ved paired samples t-tester (alle $p < 10^{-5}$, Bonferronikorrigert). Sammenlignet med andel vokslers som korrelerte signifikant i hele volumet (se tabell 8), var det bare *inhibisjon* som viste en opphopning i dette nettverket. Dette var heller ikke en sterk opphopning (3,20 % i det frontostriatale nettverket sammenlignet med 2,09 % i hele volumet), og svakere enn flere av de andre definerte fibertraktene (se figur 23). Samlet indikerte disse resultatene at det frontostriatale nettverket ikke viste en spesiell affinitet for de ulike kontrollfunksjonene, og at andre nettverk så ut til å være av større betydning.

Diskusjon

Denne studien er den første som har sammenlignet elektrofysiologiske responser med DTI, og den første som har brukt subkomponenter av kognitiv kontroll for å se på spesifikke sammenhenger med integritet i hvitsubstans og kortikal tykkelse. Ved permutasjonstesting for korreksjoner for multiple sammenligninger var det få effekter som overlevde, men sammenligninger av distribusjonen av p-verdier i ulike deler av hjernen for de forskjellige kontrastene avdekket interessante mønstre. I det følgende vil jeg først oppsummere og drøfte enkeltfunnene, før jeg kommer inn på generelle implikasjoner av disse..

H1: Sammenhengen mellom ERN-amplitude og kognitiv kontroll

Vi fant som ventet en signifikant negativ korrelasjon mellom absolutt ERN-amplitude og antall feil i flankeropp-gaven. Deltakerne som gjorde få feil, hadde sterkest amplitude. Tross en trend mot at sterkere ERN-amplitude også korrelerte med bedre kognitive kontrollfunksjoner, var ingen av disse sammenhengene signifikante. Den topografiske distribusjonen av ERN indikerte et mediant frontalt opphav. Dette er i samsvar med tidligere funn om at områder i og rundt anterior cingulate er involvert i genereringen av ERN (Taylor et al., 2007). Dette kan tyde på at ERN er et uttrykk for et mediant frontalt feilprosesseringsystem, og at dette systemet er bare delvis overlappende med kontrollfunksjonene vi målte med atferdstester.

Vi fant altså ingen signifikante korrelasjoner mellom ERN og atferdsskårene for kognitiv kontroll. Dette er interessant, siden det indikerer at disse funksjonene ikke er overlappende med det mediale frontale feilprosesseringsystemet som ERN er antatt å reflektere. Dette bekreftes også delvis av de kortikale analysene med indeksskårene som kovariater. ERN er en svært rask og temporalt spesifikk komponent som kan måles i tidsrommet fra respons til ca 100 ms etter feilresponser. ERN er også spesifikk med tanke på utløsende faktor, nemlig feilresponser. Vi observerte ingen tilsvarende negativitet etter korrekte responser. Denne temporale og hendelsesrelaterte spesifisiteten er unik for ERN sammenlignet med de andre målene for kognitiv kontroll vi brukte i denne studien. Atferdsmålene er stort sett avledet av RT under ulike betingelser og oppgavetyper. En rekke kognitive prosesser antas å ligge til grunn for individuell og oppgaveraletert variasjon i RT. For eksempel kan senere kognitive prosesser som responsstrategier tenkes å influere RT, uten at disse nødvendigvis har noen lineær sammenheng med individuelle forskjeller i de kognitive kontrollfunksjonene vi ønsket å måle. Dette er prosesser og variabler som vi antar har influert

atferdsmålene i større grad enn ERN, som ikke var korrelert med RT under flankeroppgaven. Atferdsmålene kan derfor tenkes å være et mer kontaminert mål på kognitive kontrollprosesser enn den elektrofysiologiske komponenten, som antas å være et direkte mål på nevralt aktivitet under en spesifikk type hendelse. Lave korrelasjoner mellom ERN og atferdstestene kan derfor implisere at atferdsmålene var influert av andre prosesser i den grad at reelle sammenhenger med ERN ble maskert. Dette er imidlertid ikke et uproblematisk standpunkt. For at relativt basale biologiske mål som strukturelle MR-variabler og elektrofysiologi skal være nyttige metoder for psykologisk forskning, må man kunne forvente at disse målene har en prediksjonsverdi for relevante atferdsparametere. Det er for eksempel vanskelig å tolke en amplitudeendring i en ERP-komponent uten å kunne relatere denne endringen til en atferdsrespons. Hva som utgjør relevante atferdsparametere er et spørsmål som har engasjert forskere i en årrekke. Vi tok utgangspunkt i en empirisk basert modell om en tredeling av kognitive kontrollprosesser (Miyake et al., 2000). Denne modellen impliserer at de tre dimensjonene er delvis uavhengige, og at differensierte nevralt nettverk er involvert i hver funksjon. Jeg vil nå oppsummere og diskutere funnene fra de hjernestrukturelle analysene med ERN og atferdstestene som kovariater.

H2/H3: Sammenhengene mellom hjernestrukturelle variabler (kortikal tykkelse og konnektivitet), ERN og kognitiv kontroll

Jeg vil i det følgende først oppsummere og diskutere de hjernestrukturelle korrelatene vi fant for ERN, for deretter å oppsummere funnene for atferdskomponentene hver for seg samt diskutere implikasjonene av disse.

ERN

Analyser av sammenhengen mellom kortikal tykkelse og ERN avdekket lokaliserte effekter i området rundt anterior cingulate i begge hemisfærer, der tynnere hjernebark i disse områdene predikerte sterkere amplitude. Dette forsterker antagelsen om at disse områdene er involvert i feilprosessesering. Selv om sammenhengen mellom ERN og kortikal tykkelse ble funnet i forventede områder, var imidlertid retningen på sammenhengen overraskende. Vi hadde ventet positive korrelasjoner i området rundt anterior cingulate. De gjennomgående omvendte korrelasjonene med FA versus kortikal tykkelse for de ulike målene på kognitiv kontroll er også svært interessante. Ingen tidligere studier har sett systematisk på dette. Jeg vil komme nærmere tilbake til dette mønsteret lenger ned i diskusjonen.

Analyser av sammenhengen mellom fiberkonnektivitet uttrykt ved FA og ERN avdekket områder i hvitsubstans med både positive og negative effekter. Videre undersøkelser av de signifikante vokslene ($p < 0,01$, ukorrigert) avdekket en sterk trend mot at høyere FA korrelerte med sterkere amplitude ($p < 0,001$, Bonferronikorrigert). Ved å sammenligne distribusjonen av de signifikante vokslene over ulike probabilistisk definerte fibertrakter, fant vi en opphopning av positive effekter i venstre cingulum (trakt M og O). Dette passer godt med de kortikale effektene i anterior cingulate. Vi fant her konvergerende evidens fra to hjerneavbildningsteknikker som indikerer at ikke bare områdene i og rundt anterior cingulate er involvert i ERN og feilprosessering, men også fiberbanene mellom dette området og andre deler av hjernen. Dette bekrefter tidligere studier som har funnet at ERN er avhengig av frontale fibernetverk (Hogan et al., 2006; Ullsperger & von Cramon, 2006). Videre var det en opphopning av positive korrelasjoner mellom ERN og FA i superiore og temporale deler av fasciculus longitudinalis (trakt G og I) for ERN. Disse traktene forbinder frontale deler av hjernen med både parietale, occipitale, temporale og mer basale deler (Mori et al., 2005). Dette passer med tidligere funn om at feilprosessering og ERN ikke bare støttes av områder i og rundt anterior cingulate, men også andre deler av hjernen, inkludert parietale regioner (Taylor et al., 2007).

Inhibisjon

GLM med *inhibisjon* og kortikal tykkelse avdekket positive korrelasjoner i mediale deler av frontallappen i venstre hemisfære. Dette indikerer en medial frontal involvering i inhibisjon, noe som ofte rapporteres fra fMRI-studier med fokus på ulike kognitive kontrollfunksjoner (Duncan & Owen, 2000). Kognitiv inhibisjon knyttes ofte til anterior cingulate og omkringliggende områder (Cabeza & Nyberg, 2000; Peterson et al., 1999), mens den sterkeste effekten i vår studie ligger noe posteriort for de vanligst rapporterte områdene. Likevel kan dette være uttrykk for det samme frontomediale nettverket. Kortikal tykkelse i dette området viste som ventet en positiv korrelasjon med inhibisjon. Tidligere studier har også indikert at pasienter med skade i medial supplementærmotorisk område i venstre hemisfære (Brodmann 6) kan få problemer med inhibisjon (Picton et al., 2006). I tillegg til å være viktig for motoriske operasjoner, er dette området også rapportert å være involvert i spesifikke kognitive kontrollfunksjoner (Simon et al., 2002; Tanaka, Honda & Sadato, 2005). Denne regionen korresponderer godt med effektområdet i vår studie.

Analyser av mål på global konnektivitet uttrykt ved FA viste ingen signifikante korrelasjoner. Mer anatomisk detaljerte analyser ga imidlertid et overraskende resultat, nemlig

gjennomgående negative korrelasjoner mellom FA og indeksskåren. Videre undersøkelser av de anatomiske lokaliseringene av effektene, viste en sterk opphopning bilateralt i cingulum. FA-verdien i omtrent 10 % av vokslene i disse traktene viste en signifikant ($p < 0,01$, ukorrigert) negativ korrelasjon med indeksskåren. Dette betyr at lavere FA i cingulum og tykkere hjernebark i et område anatomisk nært knyttet til cingulum begge predikerte bedre inhibisjonsevne. Dette omvendte mønsteret av resultater er det samme vi så når ERN ble korrelert med kortikal tykkelse og FA, men da med motsatt fortegn. Jeg vil diskutere mulige nevrobiologiske årsaker til dette lenger ned. Også det mer omfattende frontostriatale nettverket viste en moderat opphopning av negative korrelasjoner med inhibisjon, noe som passer godt med hypoteser om at dette nettverket er involvert i kognitiv inhibisjon. Også her ser vi delvis konvergerende resultater fra to hjerneavbildningsteknikker, der kortikal tykkelse og FA verdier i områder som sannsynligvis utgjør bestanddeler av et felles nettverk begge predikerer prestasjoner på relativt spesifikke kognitive tester.

Skifting/mental fleksibilitet

Kortikal tykkelse i flere områder korrelerte negativt med skårer på testene relatert til skifting og mental fleksibilitet. Tidligere studier har pekt på frontal involvering i skifting mellom responsstrategier og mellom regler (Collette & Van der Linden, 2002), men også mer posteriore og subkortikale områder (Wilkinson, Halligan, Marshall, Büchel, & Dolan, 2001; Sohn, Ursu, Anderson, Stenger, & Carter, 2000; Fink et al., 1997). Av særlig interesse i denne sammenhengen rapporterte Wilkinson et al. (2001) økt aktivitet bilateralt i inferiore deler av parietallappen og motorisk/premotorisk hjernebark samt deler av venstre temporallapp under trials som krevde skifte i responsstrategi sammenlignet med trials der skifte ikke var nødvendig. Vi fant negative korrelasjoner i motorisk hjernebark i venstre hemisfære, i begge temporallappene samt medially frontalt i høyre hemisfære. Disse områdene kan være uttrykk for de lokaliserte effektene rapportert av Wilkinson et al. (2001). Vi fant også at tynnere hjernebark orbitofrontalt i venstre hemisfære korrelerte negativt med skifting. Som både Miyake et al., (2000) og Collette & Van der Linden (2002) understreker, er det sannsynlig at flere samtidige kognitive prosesser er nødvendige for å foreta skifter mellom responsstrategier, og at det derfor eksisterer en del usikkerhet knyttet til kognitive og nevroanatomiske aspekter ved denne komponenten.

De globale FA-analysene viste ingen signifikante korrelasjoner. Vokselbaserte analyser viste at en rekke områder hadde en opphopning av positive korrelasjoner. Spesielt posteriore og anteriore deler av corpus callosum (CC) samt fiberbanene som strekker seg

posteriort fra bakre del av CC (forceps occipitalis) samt anteriort fra fremre del av CC (forceps frontalis) hadde en opphopning av voksler som korrelerte positivt med skifting. Fiberbanene som går anteriort fra genu i CC strekker seg mot dorsale og orbitofrontale deler av hjernen (Mori et al., 2005; Lehericy et al., 2004). Sammen med effekten lokalisert i orbitofrontal korteks, kan disse fiberbanene være uttrykk for deler av et orbitofrontalt/striatalt nettverk foreslått involvert i evaluering av forsterkninger og fleksibilitet (Wallis, 2007). Analysene av det probabilistisk definerte frontostriatale nettverket ga imidlertid ikke holdepunkter for at skifting var høyere korrelert med FA i dette nettverket enn i andre fiberbaner (2,19 % av vokslene i dette nettverket viste en positiv korrelasjon med indeksskåren sammenlignet med 2,26 % av vokslene i hele volumet).

Dette kan bety at positive korrelasjoner mellom konnektivitet uttrykt ved FA og kognitive mål hos friske personer skyldes global konnektivitet heller enn mikrostrukturelle forhold i spesifikke fiberbaner. Dette spørsmålet har i liten grad vært stilt i tidligere litteratur. En årsak kan være at analyseverktøyene som har vært tilgjengelig for analysering av DTI-data ikke har vært tilstrekkelig sensitive for individuelle forskjeller i spesifikke fiberbaner. Med tilnærminger som for eksempel TBSS er det imidlertid nå blitt mulig å adressere slike spørsmål direkte. Resultatene fra denne studien indikerer at selv om FA og skårer på tester relatert til skifting korrelerer positivt, ser ikke sammenhengen ut til å være selektiv for de fibertraktene som er antatt involvert i denne spesifikke typen av kognitive kontrollprosesser.

Oppdatering/arbeidsminne

De kortikale analysene for *oppdatering* viste den samme globale tendensen som for skifting, nemlig at regionalt tynnere hjernebark predikerte bedre funksjon. Som nevnt er arbeidshukommelse avhengig av vidtfavnende distribuerte nettverk. Blant de vanligst rapporterte områdene relatert til arbeidshukommelse er dorsolateral prefrontal korteks (Levy & Goldman-Rakic, 2000). D'Esposito (2007) argumenterer for at denne regionen er en del av et større nettverk for arbeidshukommelse, og videre at komplekse kognitive prosesser må forstås som avhengige av nettverk heller enn av enkeltstående regioner. Våre data viste at kortikal tykkelse i frontale dorsolaterale regioner korrelerte negativt med arbeidshukommelse.

Globale FA-analyser viste en signifikant positiv korrelasjon mellom gjennomsnittlig FA ($FA > 0,2$) i hele volumet og oppdatering, men ikke mellom FA i alle vokslene i skjelettet og indeksskåren. Dette indikerer at global konnektivitet er sensitivt for individuelle forskjeller i arbeidshukommelse, men at denne effekten ikke skyldes voksler som antas å tilhøre de midtre delene av fibertraktene. Voksler i nærheten av hjernebarken og tilhørende tynne

fibertrakter inkluderes ikke i skjelettet generert av TBSS. Funnet om at gjennomsnittlig FA i hele volumet, men ikke i skjelettet, er sensitiv for variasjon i arbeidshukommelse, kan derfor forstås som at variasjonen i disse små fiberbanene, samt fiberbaner i nærheten av hjernebarken er viktig for variasjonen i funksjon. Det bemerkes at denne korrelasjonen ikke ville overlevd en stringent Bonferronikorreksjon for multiple regresjonsanalyser, men vi anser likevel funnet som interessant. Spørsmålet om i hvilken grad FA i større deler av hjernen er sterkere relatert til kognitive funksjoner enn FA i tynne, mer spesifikt lokaliserte fiberbaner er ikke besvart i tidligere litteratur. Data fra denne studien indikerer at FA er mer prediktivt for oppdatering når det sees som en generell indeks på integritet i hvitsubstans heller enn et uttrykk for individuelle forskjeller i mikrostrukturen til spesifikke, relevante fiberbaner.

Vokselbaserte analyser avdekket at vokslene med signifikant positiv korrelasjon med arbeidshukommelse var spredt over store deler av hjernen (nederste del av figur 23), med en tendens til opphopning i cingulum og fasciculus longitudinalis inferior i venstre hemisfære. Analysene avdekket få vokslar som viste en negativ korrelasjon. I 17 av de 18 utvalgte ROI'ene var det signifikant flere positive enn negative korrelasjoner mellom FA og oppdatering, mens det ikke var noen forskjell i den siste. Sammen med de dorsolaterale effektene indikerer FA-analysene at god arbeidshukommelse er avhengig både av dorsolaterale frontale kortikale regioner, men også av global konnektivitet i hjernen.

Generell diskusjon

I denne studien ble det funnet støtte for flere av våre oppsatte hypoteser. For det første fant vi en signifikant korrelasjon mellom ERN og antall feil i flankeroppgaven. Dette indikerer at ERN sannsynligvis er uttrykk for et kognitivt feilprosesseringsystem. Videre fant vi at variasjon i tykkelsen av anterior cingulate i begge hemisfærer korrelerte med styrken av ERN. Sammen med de regionalt spesifikke opphopningene av positive korrelasjoner mellom FA og ERN i cingulum, indikerer disse funnene at ERN og kognitiv feilprosesseringsystem sannsynligvis er relatert til strukturelle egenskaper ved anterior cingulate og fiberbaner som knytter dette området sammen med andre deler av hjernen. Dette er den første studien som knytter ERN til regional kortikal tykkelse og konnektivitet i relevante fiberbaner. Vi fant også spesifikke kortikale effekter i dorsolateral prefrontal korteks for oppdatering. Dette er regioner som antas å være svært sentrale i et omfattende nevralt nettverk for arbeidshukommelse (D'Esposito, 2007). Dette støttes også av våre funn om signifikant korrelasjon mellom oppdatering og global fiberkonnektivitet uttrykt ved FA. Vi fant også lignende spesifikke funn for inhibisjon

og skifting. Selv om vi antar at det eksisterer en del overlapp, både kognitivt og nevroanatomisk, indikerer funnene at ulike deler av hjernen er involvert i de ulike kognitive kontrollfunksjonene. Dette støttes av analysene av kortikal tykkelse og fiberkonnektivitet.

Likevel var det også flere sammenhenger vi hadde forventet å finne som ikke var signifikante. Vi forventet sterkere sammenheng mellom ERN og atferdsskårene. Mulige årsaker til at vi ikke fant dette er tidligere diskutert. ERN kan være uttrykk for en unik form for kognitiv kontroll, og at det derfor ikke eksisterer noen reell overlapp. De lave korrelasjonene kan også skyldes at atferdstestene også måler variasjon som ikke er direkte relatert til kognitive kontrollfunksjoner, og at reelle sammenhenger således maskeres.

Vi forventet også å finne sterkere sammenhenger mellom global konnektivitet og indeksskårene for kognitiv kontroll. Jeg har tidligere diskutert mulige årsaker til dette. Av stor interesse er imidlertid de regionale opphopningene av voksler med signifikante korrelasjoner med de ulike indeksskårene. Disse indikerer at global FA i mindre grad er sensitiv for normalvariasjon i kognitiv kontroll enn regional konnektivitet. Videre viser de regionalt spesifikke opphopningene at de ulike funksjonene sannsynligvis er støttet av forskjellige fibernetter.

Det ble også gjort tre overraskende typer av funn. For det første ble det funnet en del negative korrelasjoner mellom kortikal tykkelse og mål på kognitiv kontroll. For det andre ble det funnet enkelte negative korrelasjoner mellom FA og kognitiv kontroll. For det tredje ble det observert et mønster av omvendte korrelasjoner med kognitiv kontroll for kortikal tykkelse og DTI-mål. Jeg vil diskutere hvert av disse funnene under.

Som nevnt diskuterer van Petten (2004) om man i det hele tatt kan forvente at morfometriske forhold ved hjernens struktur kan si noe om dens funksjon hos friske personer. Studier av voksne normalfungerende personer viser ofte sprikende resultater, mens undersøkelser av voksne pasientgrupper avdekker sterkere sammenheng mellom struktur og funksjon (se van Petten 2004 for gjennomgang av denne litteraturen). Dette er i tråd med et utviklings- og nevropsykologisk perspektiv på forholdet mellom hjernemorfometri og kognitiv funksjon. I samsvar med dette er det i en longitudinell undersøkelse vist at heller enn absolutt volum, predikerte endringen i volum av gråsubstans mellom to undersøkelser funksjonsnivå på tester for kognitiv kontroll (Kramer et al., 2007). I vår studie ble det funnet en rekke negative korrelasjoner mellom kognitiv funksjon og kortikal tykkelse. Dette var overraskende, og indikerer en motsatt sammenheng mellom kortikal tykkelse og funksjon enn det som vanligvis rapporteres fra studier med voksne deltakere (Narr et al., 2007; Walhovd et al., 2004; 2006b). Funnene er imidlertid i tråd med Duarte et al.(2006), som rapporterte

negative korrelasjoner mellom volum av frontale områder og eksekutiv funksjon hos friske personer, men motsatt sammenheng for pasienter med Alzheimers sykdom. Denne dissosiasjonen mellom pasienter og friske kontroller kan ses i lys av Van Pettens (2004) diskusjon.

Vi fant også overraskende negative korrelasjoner mellom FA og inhibisjon. Tuch et al. (2005) rapporterte positive korrelasjoner mellom RT på en visuell oppmerksomhetskrevede oppgave og FA i enkelte regioner i høyre hemisfære. Funnet ble forklart med at det sannsynligvis var andre faktorer enn myelin som medierte denne effekten. Mulige forklaringer var kryssende fibre og aksondiameter. Utenfor store fiberbaner, vil mange vokslar inneholde aksoner fra ulike trakter. I mange tilfeller vil disse traktene krysses, også noen ganger på en slik måte at FA-verdien vil synke betraktelig. Dette problemet er særlig uttalt i vokslar med små fiberbaner generelt, og i vokslar nær hjernebarken spesielt (Tuch et al., 2005). Økt FA i noen trakter, kan derfor i noen tilfeller føre til globalt redusert FA. Den andre forklaringen som ble gitt var at større aksoner (større diameter) kan føre til redusert FA, uten at dette samtidig er et tegn på demyelinisering eller aksonal degenerering, men heller økt mobilitet av vannmolekylene inne i aksonet (Tuch et al., 2005).

Det tredje overraskende hovedfunnet i denne studien var at positive korrelasjoner mellom mål på kognitiv kontroll og kortikal tykkelse gikk sammen med negative korrelasjoner med FA, og omvendt. Ingen tidligere studier har testet detaljerte sammenhenger mellom kognitive funksjoner og både morfometri og DTI i friske deltakere. Det konsistente mønsteret av omvendte korrelasjoner mellom FA og kortikal tykkelse kan derfor ha en valid nevrobiologisk forklaring, selv om det ikke var i henhold til våre hypoteser. En mulig forklaring er at det kan skyldes at den beregnede tykkelsen av hjernebarken vil kunne bli mindre med økt myelinisering, og at økt myelinisering forventes å øke FA (Wozniak & Lim, 2006). I en slik situasjon vil vi observere motsatte korrelasjoner for FA og kortikal tykkelse med eksterne kriterievariabler som for eksempel kognitiv kontroll. Seldon (2005) argumenterer for at regional økt myelinisering og hvitsubstansvolum fører til strekk i hjernebarken over hvitsubstansen, og at denne derfor blir tynnere i områder med økt myelinisering. Dette fører også til at avstanden mellom de kortikale cellekolonnene øker, noe som ifølge Seldon (2005) fører til økt differensiering mellom afferente signaler. Denne differensieringen er igjen forbundet med økt funksjonell kortikal spesialisering. Hypotesen er spekulativ, men støttes til dels av histologiske funn om at språkrelaterte deler av venstre hjernebark er tynnere og har større avstand mellom de kortikale cellekolonnene sammenlignet med høyre hemisfære (Harasty et al., 2005). Hypotesen stemmer også med etablerte funn om

at økt myelinisering og volum av hvitsubstans tidlig i utviklingen er forbundet med fortykning av hjernebarken (se f.eks Sowell et al., 2004). I en interessant kryss-seksjonell studie med fokus på grå- og hvitsubstansvolum i relasjon til diffusjonsdata (FA og mean diffusivity), rapporterer Abe et al. (in press) om aldersrelatert reduksjon av volum og FA over store deler av hjernen, med størst effekter i anteriore deler. Dette indikerer en global positiv korrelasjon mellom FA og grå- og hvitsubstansvolum, som vil si at redusert gråsubstansvolum henger sammen med redusert hvitsubstansvolum og redusert FA. Imidlertid fant de relativt sett bevart grå- og hvitsubstansvolum, men redusert FA, bilateralt i anterior cingulate. Det betyr at det i dette området sannsynligvis var en negativ korrelasjon mellom grå- og hvitsubstansvolum på den ene siden og FA på den andre siden. En slik regionalt spesifikk negativ korrelasjon ville kunne føre til, om disse målene ble korrelert med eksterne funksjonelle kriterievariabler, motsatte korrelasjoner mellom funksjon og henholdsvis volum og FA i dette området. Dette er tråd med funnene rapportert i vår studie, der vi blant annet fant negative korrelasjoner mellom ERN og kortikal tykkelse i anterior cingulate på den ene siden og positive korrelasjoner mellom ERN og FA i cingulum på den andre siden. Sammen med data rapportert i Abe et al. (in press), kan våre funn implisere at relasjonene mellom grå- og hvitsubstans verken er lineære eller uniforme over hele hjernen, men avhengige av anatomisk lokalisasjon. Dette impliserer videre at korrelasjoner mellom hjernestrukturelle og kognitive variabler vil variere avhengig av hvilket område man undersøker, og hvilke variabler som inkluderes. Resultatene indikerer at kortikal tykkelse og FA er komplementære mål (Abe et al., in press). Dette understreker betydningen av å kunne gjøre vokselbaserte undersøkelser av hele hjernen, samt viktigheten av å inkludere multivariate mål på hjernestruktur.

En måte å undersøke dette på er nettopp å sammenligne kortikal tykkelse og volumet av den underliggende hvite substansen, og deretter sammenligne volumet av hvitsubstans med FA-verdier. Hvis det er negative korrelasjoner mellom regional hvitsubstans og regional kortikal tykkelse, og positive korrelasjoner mellom regional hvitsubstans og regional FA, vil dette forklare funnene som er rapportert her. Verktøy for å gjøre dette ble først nylig gjort allment tilgjengelige gjennom *Freesurfer* (sluppet i september 2007). Disse analysene vil derfor bli gjort på disse dataene, selv om det dessverre ikke ble tid til å gjøre dem tidsnok til at de kunne inkluderes i denne oppgaven.

En annen mulig forklaring på de motsatte korrelasjonene kan være såkalt overflødig myelinisering, som kan observeres i en del eldre deltakere (Wozniak & Lim, 2006). Dette vil også kunne ha motsatte effekter på volum av grå substans og FA, og dermed også på sammenhengene med kognitive funksjoner. Nærmere undersøkelser av sammenhengene

mellom hvitsubstansvolum og FA i de samme regionene, vil bidra til å nyansere og eventuelt styrke de rapporterte funnene.

I denne studien undersøkte vi normalfungerende middelaldrende personer. Studien er planlagt med et longitudinelt perspektiv, og resultatene må derfor tolkes som preliminare. Det ville for eksempel være overraskende om oppfølgingsundersøkelser om noen år viser at deltakerne med sterkest kortikal *fortynning* mellom de to undersøkelsene også viser best bevart mental fleksibilitet, selv om den absolutte tykkelsen ved baseline kan indikere en slik sammenheng. Vi vet fortsatt for lite om hva som biologisk konstituerer kortikal tykkelse målt ved MRI. Det vi imidlertid vet noe om er at tykkelsen *forandrer* seg som følge av tilstander som for eksempel Alzheimers sykdom (Dickerson et al., in press) og som følge av normal aldring (Raz et al., 2005). Det er derfor sannsynlig at grad av endring over tid er mer sensitivt for funksjonsnivå enn absolutt nivå ved et gitt tidspunkt. Dette ble delvis bekreftet av Kramer et al., (2007) og er en interessant hypotese som videre oppfølging av våre deltakere vil kunne bidra til å belyse.

Det bemerkes til slutt at regionale effekter på kortikal tykkelse og konnektivitet uttrykt ved FA ikke nødvendigvis impliserer at de aktuelle regionene er involverte i de ulike funksjonene. For å undersøke dette vil det være interessant å gjøre fMRI mens deltakerne gjennomfører de samme oppgavene vi brukte i denne studien. Konvergerende funn mellom morfometri, konnektivitet og fMRI vil kunne styrke de rapporterte sammenhengene. fMRI-undersøkelser er under planlegging, men det var ikke anledning til å gjennomføre dette i denne omgang.

Begrensninger ved studien

En av de mest åpenbare begrensningene ved de rapporterte funnene er utfordringer knyttet til statistiske korreksjoner for multiple sammenligninger. Stringente Bonferronikorreksjoner kan være for strenge ved denne type morfometriske analyser, blant annet på grunn av smoothing av overflatene og dermed svært høye interkorrelasjoner mellom vokslene. Sammen med antatte moderate effektstørrelser mellom friske og aldershomogene deltakere, gjør høy interkorrelasjon mellom vokslene at vi med stor sannsynlighet ville korrigert bort reelle effekter ved en Bonferronikorreksjon. Andre korrigeringsmuligheter inkluderer false discovery rate (FDR) og permutasjonstesting. Permutasjonstesting (evt Monte Carlo-simulering) er særlig effektivt for å bygge opp en nullfordistribusjon når denne er ukjent, som i denne studien (Nichols & Holmes, 2002). Også disse metodene kan imidlertid være i overkant konservative i studier med between-subjects design som denne (David Salat, personlig

kommunikasjon). En fjerde mulighet for å undersøke reliabiliteten til funnene er å gjøre de samme analysene på to uavhengige utvalg, enten ved replikasjon i en ny studie, eller ved å bruke en split half-strategi i vårt eget utvalg (Salat et al., 2005; Espeseth et al., in press). Dette vil bli gjort som oppfølgingsundersøkelser på disse dataene, men det var på grunn av plasshensyn ikke anledning til å gjennomføre disse analysene i denne omgang.

Siden denne studien er den første i sitt slag, var det vanskelig å lage svært spesifikke hypoteser. Selv om vi hadde klare oppfatninger av hvilke resultater vi ventet, ønsket vi ikke å avgrense analysene som ble gjort altfor mye. Årsaken til dette var at studien sammenligner mål som i liten grad har vært sammenlignet tidligere, og vi ønsket derfor at analysene delvis var eksplorerende. Ulempen med denne strategien er naturligvis at problemet med multiple sammenligninger da blir større. Vi fant flere effekter lokalisert i områder som forventet, men få av disse ville overlevd strengere krav til korreksjoner for multiple sammenligninger. Morfometri- og konnektivitetsstudier med fokus på individuelle forskjeller hos friske personer rapporterer ofte små effektstørrelser (Van Petten, 2004). Vi valgte derfor et relativt liberalt p-verdikriterium for mange av de statistiske analysene ($p < 0,01/0,05$, ukorrigert). Likevel viste det seg at når vi testet hvor mange positive versus negative korrelasjoner med FA som var signifikante ut fra dette kriteriet i hver av de utvalgte ROI-ene, var det store forskjeller, og disse overlevde også tradisjonell Bonferroni-korreksjon. Dette kan implisere at en del av korreksjonsprosedyrene som særlig er brukt i fMRI er mindre egnet for strukturelle hjernestudier, fordi de er for konservative.

Som tidligere diskutert er det også noe usikkerhet knyttet til hva som biologisk konstituerer FA-verdien fra DTI-analysene. Det er relativt etablert at grad av myelinisering og aksonal integritet er viktige medierende faktorer for FA, men også andre variabler spiller inn, som for eksempel kryssende fibre og diameteren til aksonene. Begge de siste faktorene kan påvirke FA-verdien i en gitt voksel uavhengig eventuell demyelinisering eller aksonal degenerasjon (Tuch et al., 2005). Slike variabler gjør at det ikke er et en-til-en-forhold mellom FA og konnektivitet. Videre undersøkelser av eventuelle spesifikke effekter i prinsipp sammenlignet med radial diffusivitet kan imidlertid nyansere funnene. Om redusert FA skyldes økt aksondiameter, vil reduksjonen i hovedsak kunne attribueres til økt radial og ikke redusert prinsipp diffusivitet. Problemet med kryssende fibre er per i dag ikke løst (men se Behrens, Johansen-Berg, Jbabdi, Rushworth & Woolrich, (2007) for en komputasjonell metode for å beregne flere fiberbaner i hver voksel), og vi kan derfor ikke utelukke at FA i enkelte områder i større grad bestemmes av antall kryssende fiberbaner (og ikke minst vinklene mellom dem), enn faktisk fiberkonnektivitet.

Selv om vi i denne studien ikke var interessert i aldring per se, kan funnene implisere at utviklingsrelatert (aldringsperspektiv inkludert) variasjon i hjernestrukturelle variabler er prediktiv for individuell variasjon i kognitive kontrollfunksjoner. Det bør derfor igjen understrekes at vi foreløpig kun har kryss-seksjonelle data, og derfor ikke kan konkludere med hensyn til sammenhengen mellom *endring* av struktur og funksjon. Hypotesen om en korrelasjon mellom grad av endring i hjernestruktur og kognitiv funksjon er svært interessant, men kan kun besvares gjennom oppfølgingsundersøkelser.

Konklusjon

Dette er den første studien som har sett på sammenhengene mellom morfometri, konnektivitet, elektrofysiologi og atferdsmessige mål på kognitiv kontroll. Vi har presentert konvergerende evidens fra disse metodene som indikerer at de ulike kognitive kontrollfunksjonene støttes av differensierte kortikale regioner og nevroanatomisk spesifikke fibertrakter i hvitsubstans.

Med utgangspunkt i tidligere studier hadde vi spesifikke hypoteser om forholdet mellom de ulike kontrollfunksjonene på den ene siden, og forholdet mellom hver enkelt av disse og mål på kortikal tykkelse og fiberkonnektivitet uttrykt ved FA.

Den første hypotesen var at ERN var uttrykk for et kognitivt feilprosesseringsystem, og at denne komponenten korrelerte positivt med indeksskårene for kognitiv kontroll. Vi fant en klar sammenheng mellom ERN og antall feil i flankeroppgaven, noe som indikerer at ERN er uttrykk for et feilprosesseringsystem. Vi fant imidlertid ingen sammenheng mellom ERN og de andre kontrollfunksjonene. Dette kan implisere at disse målene er delvis uavhengige mål på forskjellige kognitive kontrollprosesser.

Den andre hypotesen var at ERN og indeksskårene for kognitiv kontroll korrelerte positivt med kortikal tykkelse i spesifikke områder av hjernebarken. Den tredje hypotesen var at de samme målene på kognitiv kontroll korrelerte positivt med global konnektivitet, med opphopning av regionale effekter i relevante frontale fiberbaner. Vi fant evidens for regionalt spesifikke effekter på kortikal tykkelse, men retningen på enkelte av effektene var overraskende. Ved vokselbaserte analyser over hele hjernen både for morfometri og konnektivitet uttrykt ved FA, fant vi at tykkelsen i anterior cingulate korrelerte negativt med ERN-amplitude. Fiberbanene mellom anterior cingulate og andre områder korrelerte positivt med ERN. Vi fant signifikant positiv korrelasjon mellom kortikal tykkelse og *inhibisjon* i et

venstrelateralisert mediant frontalt område, sammen med en kraftig opphopning av voksler med negative korrelasjoner mellom FA og *inhibisjon* i cingulum. Vi fant negative korrelasjoner med skifting/mental fleksibilitet i området rundt motorisk hjernebark i venstre hemisfære, i begge temporallappene samt mediant frontalt i høyre hemisfære. Vi fant også en opphopning av signifikante korrelasjoner med FA i anteriore og posteriore deler av CC, samt i banene som strekker seg anteriort og posteriort fra disse. *Oppdatering/arbeidsminne* korrelerte med kortikal tykkelse bilateralt i dorsolaterale prefrontale regioner. Sammen med signifikant positiv korrelasjon med global FA, er disse funnene sannsynlige uttrykk for nettverk tidligere involvert i arbeidshukommelses.

Samlet indikerer funnene anatomisk spesifisitet for de enkelte kognitive kontrollfunksjonene. De gjennomgående motsatte sammenhengene mellom de ulike hjernestrukturelle variablene og kognitive kontrollfunksjoner kan ha reelle nevrobiologiske årsaker. Disse er diskutert. De komplementære resultatene fra de ulike teknikkene understreker betydningen av å bruke multivariate mål på hjernestruktur i studier av forholdet mellom hjernestruktur og kognitiv funksjon. Oppfølgingsundersøkelser vil bidra til å spesifisere og nyansere forholdene mellom struktur og funksjon, mens funksjonell MRI kan bidra til å styrke de regionalt lokaliserte effektene av kortikal tykkelse og fiberkonnektivitet. Nærmere undersøkelser av sammenhengen mellom regional hvitsubstansvolum, FA og kortikal tykkelse, kan bidra til å forklare og nyansere de uventede gjennomgående negative korrelasjonene mellom funksjon og kortikal tykkelse.

Referanser

- Abe, O., Yamasue, H., Aoki, S., Suga, M., Yamada, H., Kasai, K., Masutani, Y., Nobuyuki, K., Nobumasa, K. & Ohtomo, K. (in press). Aging in the CNS: Comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. *Neurobiol Aging*.
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4(3), 316-329.
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*, 16(1), 17-42.
- Anjari, M., Srinivasan, L., Allsop, J. M., Hajnal, J. V., Rutherford, M. A., Edwards, A. D., et al. (2007). Diffusion tensor imaging with tract-based spatial statistics reveals local white matter abnormalities in preterm infants. *Neuroimage*, 35(3), 1021-1027.
- Ardila, A., Pineda, D., & Rosselli, M. (2000). Correlation between intelligence test scores and executive function measures. *Arch Clin Neuropsychol*, 15(1), 31-36.
- Ardila, A., & Bernal, B. (2007). What can be localized in the brain? Toward a "factor" theory on brain organization of cognition. *Int J Neurosci*, 117(7), 935-969.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 8(4), 170-177.
- Aron, A. R., Behrens, T. E., Smith, S. M., Frank, M. J. & Poldrack, R. A. (2007). Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *J Neurosci*, 27(14), 3743-3752.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. I G. Bower (Ed.), *Recent advances in learning and motivation* (s. 47-90). New York: Academic Press.
- Baddeley, A., & Wilson, B. (1988). Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain Cogn*, 7(2), 212-230.
- Baird, A., Dewar, B. K., Critchley, H., Gilbert, S. J., Dolan, R. J., & Cipolotti, L. (2006). Cognitive functioning after medial frontal lobe damage including the anterior cingulate cortex: a preliminary investigation. *Brain Cogn*, 60(2), 166-175.
- Bartzokis, G. (2004). Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 25(1), 5-18; author reply 49-62.

- Beck, A. T., & Steer, R. (1987). *Beck Depression Inventory Scoring Manual*. New York: The Psychological Corporation.
- Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Jbabdi, S., Rushworth, M. F., & Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fiber orientations: What can we gain? *Neuroimage*, *34*(1), 144-155.
- Bellebaum, C., & Daum, I. (2007). Cerebellar involvement in executive control. *Cerebellum*, *6*(3), 184-192.
- Bengtsson, S. L., Nagy, Z., Skare, S., Forsman, L., Forssberg, H., & Ullen, F. (2005). Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci*, *8*(9), 1148-1150.
- Beste, C., Saft, C., Konrad, C., Andrich, J., Habbel, A., Schepers, I., et al. (in press). Levels of error processing in Huntington's disease: A combined study using event-related potentials and voxel-based morphometry. *Hum Brain Mapp*.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*, *108*(3), 624-652.
- Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, *44*(1), 195-208.
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*, *7*(1), 30-40.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, *12*(1), 1-47.
- Cascio, C. J., Gerig, G., & Piven, J. (2007). Diffusion tensor imaging: Application to the study of the developing brain. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *46*(2), 213-223.
- Casey, B. J., Trainor, R., Giedd, J., Vauss, Y., Vaituzis, C. K., Hamburger, S., et al. (1997). The role of the anterior cingulate in automatic and controlled processes: a developmental neuroanatomical study. *Dev Psychobiol*, *30*(1), 61-69.
- Casey, B. J., Tottenham, N., Liston, C., & Durston, S. (2005). Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends Cogn Sci*, *9*(3), 104-110.
- Catani, M. (2006). Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders. *Curr Opin Neurol*, *19*(6), 599-606.

- Charlton, R. A., Barrick, T. R., McIntyre, D. J., Shen, Y., O'Sullivan, M., Howe, F. A., et al. (2006). White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology*, *66*(2), 217-222.
- Charlton, R. A., Landau, S., Schiavone, F., Barrick, T. R., Clark, C. A., Markus, H. S., et al. (in press). A structural equation modeling investigation of age-related variance in executive function and DTI measured white matter damage. *Neurobiol Aging*.
- Collette, F. & Van der Linden, M. (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev*, *26*(2), 105-125.
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, *139*(1), 209-221.
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, *9*(2), 179-194.
- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M. & Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, *264*(5162), 1102-1105.
- de Bruijn, E. R., Sabbe, B. G., Hulstijn, W., Ruigt, G. S., & Verkes, R. J. (2006). Effects of antipsychotic and antidepressant drugs on action monitoring in healthy volunteers. *Brain Res*, *1105*(1), 122-129.
- Deary, I. J., & Caryl, P. G. (1997). Neuroscience and human intelligence differences. *Trends Neurosci*, *20*(8), 365-371.
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., Fiehler, K., von Cramon, D. Y., & Engel, A. K. (2005). Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *J Neurosci*, *25*(50), 11730-11737.
- Dehaene, S., Posner, M. I., & Tucker, D. M. (1994). Localization of a neural system for error detection and compensation. Technical commentary. *Psychological Science*, *5*(5), 303-305.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

- D'Esposito, M., Cooney, J. W., Gazzaley, A., Gibbs, S. E., & Postle, B. R. (2006). Is the prefrontal cortex necessary for delay task performance? Evidence from lesion and fMRI data. *J Int Neuropsychol Soc*, *12*(2), 248-260.
- D'Esposito, M. (2007). From cognitive to neural models of working memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *362*(1481), 761-772.
- Dickerson, B. C., Feczko, E., Augustinack, J. C., Pacheco, J., Morris, J. C., Fischl, B., et al. (in press). Differential effects of aging and Alzheimer's disease on medial temporal lobe cortical thickness and surface area. *Neurobiol Aging*.
- Du, A. T., Schuff, N., Kramer, J. H., Rosen, H. J., Gorno-Tempini, M. L., Rankin, K., et al. (2007). Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain*, *130*(Pt 4), 1159-1166.
- Duarte, A., Hayasaka, S., Du, A., Schuff, N., Jahng, G. H., Kramer, J., et al. (2006). Volumetric correlates of memory and executive function in normal elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, *406*(1-2), 60-65.
- Duncan, J., Emslie, H., Williams, P., Johnson, R., & Freer, C. (1996). Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior. *Cognit Psychol*, *30*(3), 257-303.
- Duncan, J., & Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci*, *23*(10), 475-483.
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Percept Psychophys*, *16*, 143-149.
- Espeseth, T., Westlye, L. T., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Rootwelt, H., & Reinvang, I. (in press). Accelerated age-related cortical thinning in healthy carriers of apolipoprotein E varepsilon4. *Neurobiol Aging*.
- Espeseth, T., Westlye, L. T., Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Endestad, T., Rootwelt, H., et al. (submitted). Apolipoprotein E4-related thickening of the cerebral cortex modulates selective attention.
- Everling, S., & Fischer, B. (1998). The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia*, *36*(9), 885-899.

- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L. (1991). Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 78(6), 447-455.
- Fellows, L. K., & Farah, M. J. (2005). Is anterior cingulate cortex necessary for cognitive control? *Brain*, 128(Pt 4), 788-796.
- Fink, G. R., Halligan, P. W., Marshall, J. C., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1997). Neural mechanisms involved in the processing of global and local aspects of hierarchically organized visual stimuli. *Brain*, 120(10), 1779-1791.
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, 9(2), 195-207.
- Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B., & Dale, A. M. (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp*, 8(4), 272-284.
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(20), 11050-11055.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., et al. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341-355.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., & Reinvang, I. (2005). Age-dependent changes in distribution of P3a/P3b amplitude and thickness of the cerebral cortex. *Neuroreport*, 16(13), 1451-1454.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Reinvang, I., Lundervold, A., Salat, D., Quinn, B. T., Fischl, B., & Dale, A. M. (2006). Selective increase of cortical thickness in high-performing elderly – structural indices of optimal cognitive aging. *Neuroimage*, 29(3), 984-994.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fischl, B., & Reinvang, I. (in press). Cognitive function, P3a/P3b brain potentials, and cortical thickness in aging. *Hum Brain Mapp*.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.

- Frank, M. J., Worocho, B. S., & Curran, T. (2005). Error-related negativity predicts reinforcement learning and conflict biases. *Neuron*, 47(4), 495-501.
- Friedman, N. P., Miyake, A., Corley, R. P., Young, S. E., Defries, J. C., & Hewitt, J. K. (2006). Not all executive functions are related to intelligence. *Psychol Sci*, 17(2), 172-179.
- Fuster, J. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytology*, 31, 373-385.
- Fuster, J. (2003). *Cortex and Mind: Unifying Cognition*. London: Oxford University Press.
- Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G. H., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1993). A neural system for error detection and compensation. *Psychological Science*, 4, 385-390.
- Gehring, W. J., & Knight, R. T. (2000). Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nat Neurosci*, 3(5), 516-520.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A. C. & Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*, 2(10), 861-863.
- Giorgio, A., Watkins, K. E., Douaud, G., James, A. C., James, S., De Stefano, N., et al. (in press). Changes in white matter microstructure during adolescence. *Neuroimage*.
- Godefroy, O., Cabaret, M., Petit-Chenal, V., Pruvo, J. P., & Rousseaux, M. (1999). Control functions of the frontal lobes. Modularity of the central-supervisory system? *Cortex*, 35(1), 1-20.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L., & Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(21), 8174-8179.
- Goldman-Rakic, P. S. (1996). The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346), 1445-1453.
- Grieve, S. M., Williams, L. M., Paul, R. H., Clark, C. R., & Gordon, E. (2007). Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: a diffusion tensor MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28(2), 226-235.

- Harasty, J., Seldon, H. L., Chan, P., Halliday, G., Harding, A. (2003). The left human speech-processing cortex is thinner but longer than the right. *Laterality*, 8(3), 247-260.
- Herrmann, M. J., Rommler, J., Ehlis, A. C., Heidrich, A., & Fallgatter, A. J. (2004). Source localization (LORETA) of the error-related-negativity (ERN/Ne) and positivity (Pe). *Brain Res Cogn Brain Res*, 20(2), 294-299.
- Hogan, A. M., Vargha-Khadem, F., Saunders, D. E., Kirkham, F. J., & Baldeweg, T. (2006). Impact of frontal white matter lesions on performance monitoring: ERP evidence for cortical disconnection. *Brain*, 129(Pt 8), 2177-2188.
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev*, 109(4), 679-709.
- Hutton, S. B., & Ettinger, U. (2006). The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology*, 43(3), 302-313.
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The Elusive Nature of Executive Functions: A Review of our Current Understanding. *Neuropsychol Rev.*, 17(3), 213-33
- Karlsgodt, K. H., van Erp, T. G., Poldrack, R. A., Bearden, C. E., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (in press). Diffusion Tensor Imaging of the Superior Longitudinal Fasciculus and Working Memory in Recent-Onset Schizophrenia. *Biol Psychiatry*.
- Kim, M. S., Kang, S. S., Shin, K. S., Yoo, S. Y., Kim, Y. Y., & Kwon, J. S. (2006). Neuropsychological correlates of error negativity and positivity in schizophrenia patients. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60(3), 303-311.
- Kochunov, P., Thompson, P. M., Lancaster, J. L., Bartzokis, G., Smith, S., Coyle, T., et al. (2007). Relationship between white matter fractional anisotropy and other indices of cerebral health in normal aging: tract-based spatial statistics study of aging. *Neuroimage*, 35(2), 478-487.
- Kramer, J. H., Mungas, D., Reed, B. R., Wetzel, M. E., Burnett, M. M., Miller, B. L., et al. (2007). Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. *Neuropsychology*, 21(4), 412-418.
- Landrø, N. I., Rund, B. R., Lund, A., Sundet, K., Mjøllem, N., Asbjørnsen, A., et al. (2001). Honig's model of working memory and brain activation: an fMRI study. *Neuroreport*, 12(18), 4047-4054.

- Lehericy, S., Ducros, M., Van de Moortele, P. F., Francois, C., Thivard, L., Poupon, C., et al. (2004). Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Ann Neurol*, 55(4), 522-529.
- Levy, R., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res*, 133(1), 23-32.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. L., Hannay, H. J., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological Assessment*. 4th Ed. New York: Oxford University Press.
- Liotti, M., Pliszka, S. R., Perez, R., Kothmann, D., & Woldorff, M. G. (2005). Abnormal brain activity related to performance monitoring and error detection in children with ADHD. *Cortex*, 41(3), 377-388.
- Liston, C., Miller, M. M., Goldwater, D. S., Radley, J. J., Rocher, A. B., Hof, P. R., et al. (2006). Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *J Neurosci*, 26(30), 7870-7874.
- Luck, S. J. (2005). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. Cambridge: The MIT Press.
- Makris, N., Biederman, J., Valera, E. M., Bush, G., Kaiser, J., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., Faraone, S. V. & Seidman, L. J. (2007). Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex*, 17(6), 1364-1375.
- Martinussen, M., Fischl, B., Larsson, H. B., Skranes, J., Kulseng, S., Vangberg, T. R., et al. (2005). Cerebral cortex thickness in 15-year-old adolescents with low birth weight measured by an automated MRI-based method. *Brain*, 128(Pt 11), 2588-2596.
- Mathalon, D. H., Whitfield, S. L., & Ford, J. M. (2003). Anatomy of an error: ERP and fMRI. *Biol Psychol*, 64(1-2), 119-141.
- Matsumoto, M., Matsumoto, K., Abe, H., & Tanaka, K. (2007). Medial prefrontal cell activity signaling prediction errors of action values. *Nat Neurosci*, 10(5), 647-656.
- Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., et al. (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neurosci Lett*, 392(1-2), 32-37.

- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol*, 41(1), 49-100.
- Mori, S., Wakana, S., van Zijl, P. C. M., & Nagae-Poetscher, L. M. (2005). *MRI Atlas of Human White Matter*. Amsterdam: Elsevier.
- Mori, S. (2007). *Introduction to Diffusion Tensor Imaging*. Amsterdam: Elsevier.
- Müller, N. G., & Knight, R. T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*, 139(1), 51-58.
- Munoz, D. P., & Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci*, 5(3), 218-228.
- Narr, K. L., Woods, R. P., Thompson, P. M., Philip Szeszko, P., Robinson, D., Dimtcheva, T., et al. (2007). Relationships between IQ and Regional Cortical Gray Matter Thickness in Healthy Adults. *Cereb Cortex*, 17(9), 2163-2171.
- Nesvåg, R., Lawyer, G., Varnäs, K., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Frigessi, A., et al. (in press). Regional thinning of the cerebral cortex in schizophrenia: Effects of diagnosis, age and antipsychotic medication. *Schizophrenia Research*.
- Nichols, T. E. & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. *Hum Brain Mapp*, 15(1), 1-25.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. I R. J. Davidson, G. E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and Self-Regulation: Advances in Research and Theory*. (s. 1-18). New York: Plenum Press.
- O'Sullivan, M., Jones, D. K., Summers, P. E., Morris, R. G., Williams, S. C., & Markus, H. S. (2001). Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*, 57(4), 632-638.
- Pakkenberg, B., & Gundersen, H. J. (1997). Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J Comp Neurol*, 384(2), 312-320.

- Paul, R., Grieve, S. M., Chaudary, B., Gordon, N., Lawrence, J., Cooper, N., et al. (in press). Relative contributions of the cerebellar vermis and prefrontal lobe volumes on cognitive function across the adult lifespan. *Neurobiol Aging*.
- Peters, A. (2002). The effects of normal aging on myelin and nerve fiber: A review. *J Neurocytology*, *31*, 581-593.
- Peterson, B. S., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Zhang, H., Anderson, A. W., & Gore, J. C. (1999). An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biol Psychiatry*, *45*(10), 1237-1258.
- Peterson, B. S., Kane, M. J., Alexander, G. M., Lacadie, C., Skudlarski, P., Leung, H. C., et al. (2002). An event-related functional MRI study comparing interference effects in the Simon and Stroop tasks. *Brain Res Cogn Brain Res*, *13*(3), 427-440.
- Picton, T. W., Stuss, D. T., Alexander, M. P., Shallice, T., Binns, M. A., & Gillingham, S. (2007). Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cereb Cortex*, *17*(4), 826-838.
- Rabbitt, P. M. (1966). Errors and error correction in choice-response tasks. *J Exp Psychol*, *71*(2), 264-272.
- Ranganath, C. (2006). Working memory for visual objects: complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. *Neuroscience*, *139*(1), 277-289.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorff, D., & Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*, *15*(11), 1676-1689.
- Reinvang, I. (1999). Cognitive event-related potentials in neuropsychological assessment. *Neuropsychol Rev*, *9*(4), 231-248.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, *306*(5695), 443-447.
- Robbins, T. W. (2007). Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *362*(1481), 917-932.

- Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., Salat, D. H., et al. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, *58*(5), 695-701.
- Rueckert, D., Sonoda, L. I., Hayes, C., Hill, D. L., Leach, M. O., & Hawkes, D. J. (1999). Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Trans Med Imaging*, *18*(8), 712-721.
- Sailer, M., Fischl, B., Salat, D., Tempelmann, C., Schonfeld, M. A., Busa, E., et al. (2003). Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain*, *126*(Pt 8), 1734-1744.
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S., Busa, E., et al. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex*, *14*(7), 721-730.
- Salat, D. H., Tuch, D. S., Greve, D. N., van der Kouwe, A. J., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., et al. (2005a). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging*, *26*(8), 1215-1227.
- Salat, D. H., Tuch, D. S., Hevelone, N. D., Fischl, B., Corkin, S., Rosas, H. D., et al. (2005b). Age-related changes in prefrontal white matter measured by diffusion tensor imaging. *Ann N Y Acad Sci*, *1064*, 37-49.
- Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., & Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *J Exp Psychol Gen*, *132*(4), 566-594.
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, *275*(5306), 1593-1599.
- Seldon, H. L. (2005). Does brain white matter growth expand the cortex like a balloon? Hypothesis and consequences. *Laterality*, *10*(1), 81-95.
- Semlitsch, H. V., Anderer, P., Schuster, P., & Presslich, O. (1986). A solution for reliable and valid reduction of ocular artifacts, applied to the P300 ERP. *Psychophysiology*, *23*(6), 695-703.
- Serino, A., Ciaramelli, E., Di Santantonio, A., Malagu, S., Servadei, F., & Ladavas, E. (2006). Central executive system impairment in traumatic brain injury. *Brain Inj*, *20*(1), 23-32.

- Simon, S. R., Meunier, M., Piettre, L., Berardi, A. M., Segebarth, C. M., & Boussaoud, D. (2002). Spatial attention and memory versus motor preparation: premotor cortex involvement as revealed by fMRI. *J Neurophysiol*, *88*, 2047-2057.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, *283*(5408), 1657-1661.
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*, *17*(3), 143-155.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., et al. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, *23* Suppl 1, S208-219.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., et al. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, *31*(4), 1487-1505.
- Smith, S. M., Johansen-Berg, H., Jenkinson, M., Rueckert, D., Nichols, T. E., Miller, K. L., et al. (2007). Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics. *Nat Protoc*, *2*(3), 499-503.
- Sohn, M. H., Ursu, S., Anderson, J. R., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). The role of prefrontal cortex and posterior parietal cortex in task switching. *Proc Natl Acad Sci*, *97*(24), 13448-13453.
- Song, S. K., Yoshino, J., Le, T. Q., Lin, S. J., Sun, S. W., Cross, A. H., et al. (2005). Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*, *26*(1), 132-140.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Leonard, C. M., Welcome, S. E., Kan, E., & Toga, A. W. (2004). Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J Neurosci*, *24*(38), 8223-8231.
- Stemmer, B., Segalowitz, S. J., Witzke, W., & Schonle, P. W. (2004). Error detection in patients with lesions to the medial prefrontal cortex: an ERP study. *Neuropsychologia*, *42*(1), 118-130.
- Stemmer, B., Segalowitz, S. J., Dywan, J., Panisset, M., & Melmed, C. (2007). The error negativity in nonmedicated and medicated patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, *118*(6), 1223-1229.

- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2007). Is there a dysexecutive syndrome? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *362*(1481), 901-915.
- Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2006). Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci Biobehav Rev*, *30*(6), 749-761.
- Tanaka, S., Honda, M., & Sadato, N. (2005). Modality-specific cognitive function of medial and lateral human Brodmann area 6. *J Neurosci*, *25*(2), 496-501.
- Taylor, S. F., Stern, E. R., & Gehring, W. J. (2007). Neural systems for error monitoring: recent findings and theoretical perspectives. *Neuroscientist*, *13*(2), 160-172.
- Toga, A. W., Thompson, P. M., Mori, S., Amunts, K., & Zilles, K. (2006). Towards multimodal atlases of the human brain. *Nat Rev Neurosci*, *7*(12), 952-966.
- Tuch, D. S., Salat, D. H., Wisco, J. J., Zaleta, A. K., Hevelone, N. D., & Rosas, H. D. (2005). Choice reaction time performance correlates with diffusion anisotropy in white matter pathways supporting visuospatial attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(34), 12212-12217.
- Ullsperger, M., & von Cramon, D. Y. (2006). The role of intact frontostriatal circuits in error processing. *J Cogn Neurosci*, *18*(4), 651-664.
- Van Petten, C. (2004). Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia*, *42*(10), 1394-1413.
- Van Petten, C., Plante, E., Davidson, P. S., Kuo, T. Y., Bajuscak, L., & Glisky, E. L. (2004). Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia*, *42*(10), 1313-1335.
- van Veen, V., & Carter, C. S. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiol Behav*, *77*(4-5), 477-482.
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *3*(4), 255-274.
- Wakana, S., Jiang, H., Nagae-Poetscher, L. M., van Zijl, P. C., & Mori, S. (2004). Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*, *230*(1), 77-87.

- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Fischl, B., Quinn, B. T., et al. (2004). Size does matter in the long run: hippocampal and cortical volume predict recall across weeks. *Neurology*, *63*(7), 1193-1197.
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Eilertsen, D. E., et al. (2005). Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiol Aging*, *26*(9), 1261-1270.
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Fischl, B., Quinn, B. T., et al. (2006a). The functional and structural significance of the frontal shift in the old/new ERP effect. *Brain Res*, *1081*(1), 156-170.
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Dale, A. M., Fischl, B., Quinn, B. T., Makris, N., et al. (2006b). Regional cortical thickness matters in recall after months more than minutes. *Neuroimage*, *31*(3), 1343-1351.
- Walhovd, K. B., Moe, V., Slinning, K., Due-Tonnessen, P., Bjornerud, A., Dale, A. M., et al. (2007). Volumetric cerebral characteristics of children exposed to opiates and other substances in utero. *Neuroimage*, *36*(4), 1331-1344.
- Wallis, J. D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci*, *30*, 31-56.
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wickett, J. C., Vernon, P. A., & Lee, D. H. (2000). Relationships between factors of intelligence and brain volume. *Personality and Individual Differences*, *29*, 1095-1122.
- Wilkinson, D. T., Halligan, P. W., Marshall, J. C., Büchel, C., & Dolan, R. J. (2001). Switching between the forest and the trees: brain systems involved in local/global changed-level judgements. *Neuroimage*, *13*(1), 56-67.
- Wozniak, J. R., & Lim, K. O. (2006). Advances in white matter imaging: a review of in vivo magnetic resonance methodologies and their applicability to the study of development and aging. *Neurosci Biobehav Rev*, *30*(6), 762-774.
- Zirnheld, P. J., Carroll, C. A., Kieffaber, P. D., O'Donnell, B. F., Shekhar, A., & Hetrick, W. P. (2004). Haloperidol impairs learning and error-related negativity in humans. *J Cogn Neurosci*, *16*(6), 1098-1112.