

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Professor Dr. med. Tilo Kircher

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

**Morphometrische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses
anhand neuropsychologischer Testverfahren**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Raya Juliane Undine Serger

aus Münster

Marburg, 2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Philipps-Universität Marburg am: 24.11.2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan i.V. der Prodekan: Herr Prof. Dr. R. Müller

Referent: Herr Prof. Dr. I. Nenadić

1. Korreferent: Frau Prof. Dr. S. Knake

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgedächtnis
BZT	Buchstaben-Zahlen-Test
CSF	<i>cerebrospinal fluid</i> (Zerebrospinalflüssigkeit)
CT	Computertomographie
DSC	<i>digit symbol coding</i> (Zahlen-Symbol-Test)
DSM-V	<i>diagnostic and statistical manual of mental disorders</i> (Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen)
DTI	<i>diffusion tensor imaging</i> (Diffusions-Tensor-Bildgebung)
FA	<i>fractional anisotropy</i> (fraktionelle Anisotropie)
Fasc.	Fasciculus (Nervenfaszikel)
FDR	<i>false discovery rate</i>
FWE	<i>family wise error</i>
GM	<i>grey matter</i> (zerebrale graue Substanz)
H	Hypothese
ICD-10	<i>international statistical classification of diseases and related health problems</i> (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
Korr.	Korrektur
LH	linke Hemisphäre
Lj	Lebensjahr
LNS	<i>letter number sequencing</i> (Buchstaben-Zahlen-Folge)
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NPT	neuropsychologische Testungen
PRS	<i>polygenetic risk score</i> (polygener Risikoscore)
RH	rechte Hemisphäre
ROI	<i>region of interest</i>
SBM	<i>surface-based morphometry</i> (Oberflächen-basierte Morphometrie)
SNPs	<i>single nucleotid polymorphism</i> (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
SPM	<i>statistical parametric mapping</i>
TBSS	<i>tact based spatial statistics</i> (Trakt-basierte räumliche Statistik)

Abkürzungsverzeichnis

TIV	totales intrakranielles Volumen
VBM	<i>voxel-based morphometry</i> (Voxel-basierte Morphometrie)
vgl.	vergleiche
WM	<i>white matter</i> (zerebrale weiße Substanz)
ZST	Zahlen-Symbol-Test

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Multikomponentenmodell von Baddeley und Hitch	2
Abbildung 2: Das Modell der Handlungskontrolle nach Norman und Shallice, entnommen aus Elsner & Prinz (2006): „Psychologische Modelle der Handlungssteuerung“, Abb. 33.6	4
Abbildung 3: Wisconsin Card Sorting Test, entnommen aus Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, Ausgabe 3, Hilger & Kasper (2002): „Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie“, Abb. 4	6
Abbildung 4: Händigkeit der Probanden nach Edinburgh Händigkeitsinventar (EHI), n=681	19
Abbildung 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienkohorte, n=681 ..	20
Abbildung 6: Sprachlicher Intelligenzquotient nach MWT-B der Studienkohorte, n=681	20
Abbildung 7: Vorverarbeitungsprozess der Voxel-basierten Morphometrie, entnommen aus Kurth, Luders, & Gaser (2015), Abb. 1	25
Abbildung 8: Kortikale Projektion der Korrelationsanalyse der linken Hemisphäre mit SPM: Negative Korrelation der Kortexdicke mit dem Zahlen-Symbol-Test, in gelb: signifikante Cluster $p < 0,05$ (peak-level FDR-Korr.), Ansicht von lateral	34
Abbildung 9: Kortikale Projektion der Korrelationsanalyse der rechten Hemisphäre mit SPM: Negative Korrelation der Kortexdicke mit dem Zahlen-Symbol-Test, in gelb-orange: signifikante Cluster $p < 0,05$ (peak-level FDR-Korr.), rechts: Ansicht von lateral, links: Ansicht von medial ...	34
Abbildung 10: Kortikale Projektion der Korrelationsanalyse mit der Toolbox CAT12: Negative Korrelation der Kortexdicke mit dem Zahlen-Symbol-Test, in gelb-orange: signifikante Cluster $p < 0,05$ (peak-level FDR-Korr.)	35
Abbildung 11: Kortikale Projektion der Korrelationsanalyse der linken Hemisphäre mit SPM: Negative Korrelation der kortikalen Gyrfizierung mit dem Zahlen-Symbol-Test, in gelb: signifikante Cluster $p < 0,05$ (peak-level FDR-Korr.), Ansicht von laterofrontal	36

Abbildung 12: Kortikale Projektion der Korrelationsanalyse mit der Toolbox CAT12: Negative Korrelation der kortikalen Gyrfizierung mit dem Zahlen-Symbol-Test, in gelb-orange: signifikante Cluster $p < 0,05$ (peak-level FDR-Korr.).....	37
Abbildung 13: Projektion der positiven Korrelation der FA im Zingulum mit den Testergebnissen des BZT, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht	39
Abbildung 14: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis superior mit den Testergebnissen des BZT, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht	40
Abbildung 15: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis superior (temporaler Anteil) mit den Testergebnissen des BZT, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht	41
Abbildung 16: Projektion der positiven Korrelation der FA im anterioren Thalamusstiel mit den Testergebnissen des BZT, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in rot-orange: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der rechten Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht.....	42
Abbildung 17: Projektion der positiven Korrelation der FA im Tractus corticospinalis mit den Testergebnissen des BZT, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in rot-orange: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der rechten Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1	42

- Abbildung 18:** Projektion der positiven Korrelation der FA im anterioren Thalamusstiel mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht 46
- Abbildung 19:** Projektion der positiven Korrelation der FA im Gyrus cinguli mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht..... 47
- Abbildung 20:** Projektion der positiven Korrelation der FA im Zingulum mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht 48
- Abbildung 21:** Projektion der positiven Korrelation der FA im Tractus corticospinalis mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in rot-orange: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der rechten Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1 48
- Abbildung 22:** Projektion der positiven Korrelation der FA im Forceps minor mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in rot-orange: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der rechten Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht 49
- Abbildung 23:** Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. occipitofrontalis inferior mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht 50

- Abbildung 24:** Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis inferior mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1 51
- Abbildung 25:** Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis inferior mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht..... 52
- Abbildung 26:** Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis superior mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1 53
- Abbildung 27:** Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis superior mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht..... 54
- Abbildung 28:** Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis superior (temporaler Anteil) mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1 55
- Abbildung 29:** Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis superior (temporaler Anteil) mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht 56

Abbildung 30: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. uncinatus mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1 57

Abbildung 31: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. uncinatus mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht..... 58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse T1-Morphometrie: Zusammenhang kortikaler Dicke mit Punktzahl des Zahlen-Symbol-Tests, k = extent threshold, T = height threshold, (X/Y/Z) = Koordinaten im DARTEL 30

Tabelle 2: Ergebnisse T1-Morphometrie: Zusammenhang kortikaler Gyrfizierung mit Punktzahl des Zahlen-Symbol-Tests, k = extent threshold, T = height threshold, (X/Y/Z) = Koordinaten im DARTEL 36

Tabelle 3: Ergebnisse der DTI Analyse des Buchstaben-Zahlen-Tests 38

Tabelle 4: Ergebnisse der DTI Analyse des Zahlen-Symbol-Tests 43

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Konzept der Exekutivfunktion	1
1.1.1. Entwicklung des Konzeptes	2
1.1.2. Erfassung exekutiver Funktionen.....	5
1.2. Neurobiologische Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses	8
1.3. Relevanz der Struktur-Funktion-Assoziationen für psychiatrische Störungen	11
1.4. Bildgebende Methoden zur Erfassung von Struktur-Funktion- Assoziationen	14
1.4.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie	14
1.4.2. T1-Morphometrie	15
1.4.3. Diffusions-Tensor-Bildgebung.....	16
1.5. Ziele und Hypothesen der Arbeit	17
2. MATERIAL UND METHODEN	18
2.1. Studienablauf.....	18
2.2. Verwendetes Sample	18
2.3. Neuropsychologische Testverfahren	21
2.3.1. Buchstaben-Zahlen-Test.....	21
2.3.2. Zahlen-Symbol-Test.....	22
2.4. Darstellung technischer Messparameter der bildgebenden Verfahren	23
2.4.1. T1-Morphometrie	23
2.4.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung.....	23
2.5. Qualitätskontrolle	24

2.6. Vorverarbeitung und Analyseprozess.....	24
2.6.1. T1-Morphometrie	24
2.6.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung.....	27
3. ERGEBNISSE.....	29
3.1. T1-Morphometrie	29
3.1.1. Voxel-basierte Morphometrie.....	29
3.1.2. Oberflächen-basierte Morphometrie	29
3.1.2.1. Buchstaben-Zahlen-Test.....	29
3.1.2.2. Zahlen-Symbol-Test.....	30
3.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung	37
3.2.1. Buchstaben-Zahlen-Test.....	38
3.2.2. Zahlen-Symbol-Test.....	43
4. DISKUSSION	59
4.1. Morphometrie und Arbeitsgedächtnis.....	60
4.1.1. Volumetrie der grauen Substanz	60
4.1.2. Kortexdicke	65
4.1.3. Kortexgyrifizierung	69
4.2. Fasersysteme und kognitive Funktion	71
4.3. Neuronale Netzwerke	75
4.4. Klinische Relevanz	78
4.5. Limitation und Methodenkritik.....	80
4.6. Forschungsperspektiven	82
5. ZUSAMMENFASSUNG	84
5.1. Deutsche Zusammenfassung	84
5.2. Englische Zusammenfassung	86

6. LITERATURVERZEICHNIS.....	87
7. ANHANG.....	117
7.1. Buchstaben-Zahlen-Test nach Gold (1997)	117
7.2. Verzeichnis der akademischen Lehrer	118
7.3. Danksagung	119

1. Einleitung

Kognitive Defizite, besonders im Bereich des Arbeitsgedächtnisses, präsentieren sich als wesentliches Merkmal der bipolaren Störung, der Schizophrenie und der Depression (Forbes, Carrick, McIntosh, & Lawrie, 2009; Glahn et al., 2005; Torres, Boudreau, & Yatham, 2007). Die Gruppe der psychiatrischen Erkrankungen gehört mit einer Prävalenz von 22,1 % (Charlson et al., 2019) zu den häufigsten in unserer Gesellschaft und stellt für die Patienten einen enormen Leidensdruck dar (Rössler, Salize, Van Os, & Riecher-Rössler, 2005). Psychische Erkrankungen machen den größten Anteil der „disability adjusted life years“ (DALY) bei Patienten in einer Altersgruppe von 15-39 Jahren aus und haben in den letzten 20 Jahren um 37 % zugenommen (Murray et al., 2012). DALY sind epidemiologische Parameter zur Erfassung der Krankheitslast und berücksichtigen neben der Mortalität einer Erkrankung auch deren Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten.

In der vorliegenden Arbeit soll der Zusammenhang von kognitiven Leistungen bei Testungen der Exekutivfunktionen und hirnstrukturelle Variation mit Hilfe der MRT-basierten Morphometrie erfasst werden. Durch die Untersuchung hirnstruktureller Grundlagen, erhofft man sich ein Verständnis des Zusammenhangs zwischen kognitiven Fähigkeiten und der Gehirnstruktur zu gewinnen, um daraus perspektivisch neue Diagnostik- und Therapieverfahren psychiatrisch erkrankter Menschen abzuleiten.

1.1. Konzept der Exekutivfunktion

Die Exekutivfunktionen stellen einen Überbegriff für kognitive Kontroll- und Regulationsprozesse dar, die im Alltag ein schnelles und der entsprechenden Situation angepasstes Denken und Handeln ermöglichen. Dies ist besonders bei komplexen, neuen Aufgaben gefordert, in denen nicht auf bisher verinnerlichte Handlungsabfolgen zurückgegriffen werden kann (Hennig-Fast & Brunbauer, 2017). Zur Gruppe der Exekutivfunktionen zählt unter anderem das Arbeitsgedächtnis (Tranel, Anderson & Bentonlj, 1994), welches in der vorliegenden Arbeit besonders fokussiert wird.

1.1.1. Entwicklung des Konzeptes

Das Gedächtnis ist eines der komplexesten funktionellen Systeme des Menschen. Atkinson & Shiffrin (1968) haben ein dreistufiges Gedächtnismodell erarbeitet, das sogenannte „Mehrspeichermodell“, um die Verarbeitung, Speicherung und den Abruf von Informationen zu erklären: Zunächst werden visuelle, auditive und haptische Umweltreize ganzheitlich vom „Ultrakurzzeitgedächtnis“ oder „sensorischem Gedächtnis“ für weniger als eine Sekunde aufgenommen. Relevante Inhalte werden hieraus durch eine selektive Aufmerksamkeit folgend für 15 – 45 Sekunden an das Kurzzeitgedächtnis und das Arbeitsgedächtnis weitergeleitet und dort prozessiert. Durch stetige Wiederholungen können einzelne Informationen anschließend in das Langzeitgedächtnis gelangen und dauerhaft gespeichert werden. Diese Informationen werden dann zum Teil aktiv, aber größtenteils passiv hinterlegt. So ist es zunächst einfacher, Dinge wiederzuerkennen, als sie aktiv abzurufen. Das Langzeitgedächtnis kann nach Atkinson & Shiffrin (1968) in ein episodisches (Eigenerfahrungen), semantisches (Allgemeinwissen) und prozedurales (Handlungsabläufe) Gedächtnis unterteilt werden.

Nachfolgend wurde spezifisch für die Funktionsweise des Arbeitsgedächtnisses das Multikomponentenmodell von Baddeley & Hitch (1974) entwickelt.

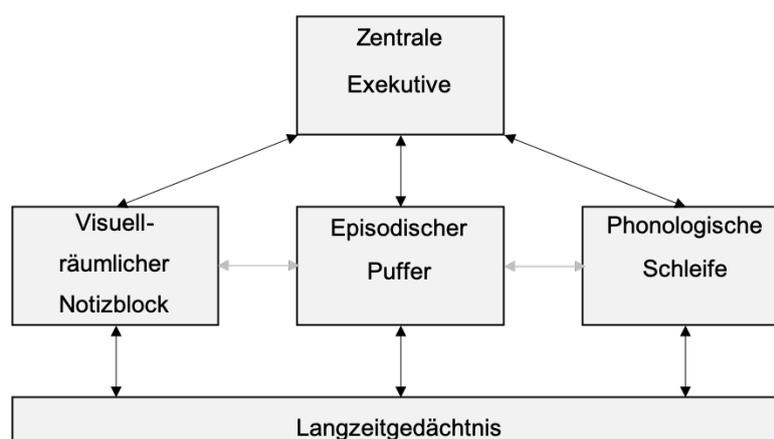


Abbildung 1: Multikomponentenmodell von Baddeley und Hitch

In diesem Modell wird das Arbeitsgedächtnis nicht als einheitlicher Informationsspeicher, sondern bestehend aus mehreren kurzzeitigen Speichersystemen, welche jeweils auf die Aufnahme verschiedener Informationen spezialisiert sind, definiert (Baddeley, 2000; Baddeley & Hitch, 1974). Durch die Untersuchung der exekutiven Funktionen mit Dual-Task-Paradigmen, einem Testverfahren, in welchem der Proband zwei Aufgaben gleichzeitig bearbeiten soll, lassen sich folgende Erkenntnisse ziehen:

Aufgaben können gut zur gleichen Zeit bearbeitet werden, wenn sie unterschiedliche Teile des Multikomponentenmodells beanspruchen. Es wird schwieriger für den Probanden, wenn nur über eines der Subkomponenten Informationen erhoben werden können und zu einer Modalität zwei unterschiedliche Aufgaben gelöst werden sollen. Dies lässt auf getrennte Bearbeitungsvorgänge im Gehirn schließen (Baddeley, 1992; Cocchini, Logie, Della Sala, MacPherson, & Baddeley, 2002).

Kontrolliert und koordiniert werden diese Prozesse von der „zentralen Exekutive“ (*central executive*). Diese filtert die Informationen und versucht so handlungsrelevante Informationen ins Arbeitsgedächtnis aufzunehmen und die Aufmerksamkeit hierauf gleichmäßig zu verteilen (Baddeley, 1992, 2012; Baddeley & Hitch, 1974). Gleichzeitig ist durch funktionelle Verbindungen zu motorischem Kortex und Assoziationsarealen im Frontallappen eine ausführende Funktion beschrieben (Fuster, 2000). Ursprünglich bestand das Modell aus zwei der „zentralen Exekutive“ untergeordneten Komponenten: Die auditiven Reize aufnehmende „phonologische Schleife“ (*phonological loop*) und der „visuell-räumliche Notizblock“ (*visual-spatial sketchpad*).

Unter einer „phonologischen Schleife“ wird der passive Kurzzeitspeicher verstanden, der sprachliche Signale über eine Zeitspanne von ein bis zwei Sekunden in Lautform im Kurzzeitgedächtnis abspeichert (Baddeley, 2012): Diese Lautinformationen werden über die Schleife mehrfach wiederholt, um so länger als wenige Sekunden im Gedächtnis aufrechterhalten zu werden. Um nicht-sprachliche Informationen über die „phonologische Schleife“ speichern und bearbeiten zu können, können diese zunächst gedanklich in Laute umcodiert werden, um die Verarbeitung zu durchlaufen. Der „visuell-räumliche Notizblock“ speichert sowohl visuelle Informationen zum Objekt selbst, als auch die genaue

räumliche Anordnung von Objekten untereinander. Diese beiden Prozesse verlaufen zunächst unabhängig voneinander.

In der weiteren Konzeptentwicklung wurde dem oben angeführten Modell nachfolgend der „episodische Puffer“ (*episodic buffer*) hinzugefügt. Dieser soll als Verbindungs- und Integrationsstelle fungieren. Er speichert multimodal sowohl visuelle, als auch phonologische Eindrücke als „Episoden“ ab und ermöglicht hierdurch eine Verarbeitung mehrerer Informationen gleichzeitig. Dies ermöglicht eine Speicherung über längere Zeiträume und erklärt eine einfachere Bearbeitung (Baddeley, 2000). Es wird vermutet, dass der „episodische Puffer“ eine Schnittstelle zum Bewusstsein darstellt, um den visuellen und auditiven Reizen eine Bedeutung zuzuordnen (Baars, 2002; Baars & Franklin, 2003; Baddeley, Allen, & Hitch, 2010). Alle diese Informationen können nicht nur über die aktuelle Wahrnehmung, sondern auch über das Langzeitgedächtnis abgerufen werden und in die Bearbeitung integriert werden (Ericsson & Kintsch, 1995).

Das Modell von Baddeley und Hitch zeigt enge Verbindungen zum Modell der Handlungskontrolle (supervisory attentional system [engl.] der Exekutivfunktionen von Norman & Shallice (1980).

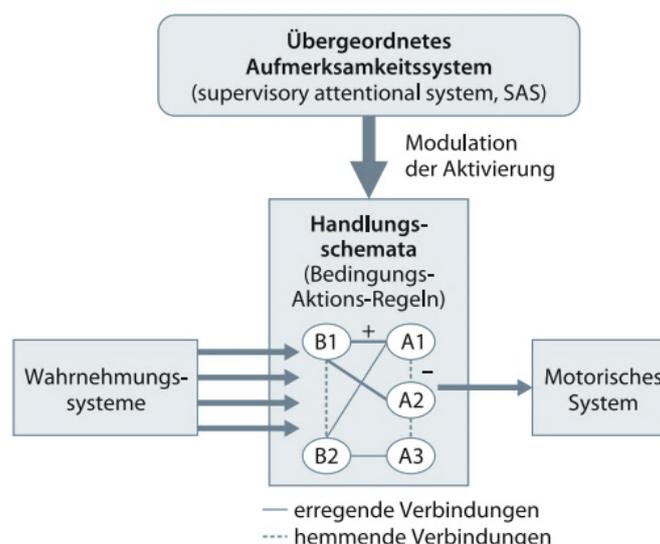


Abbildung 2: Das Modell der Handlungskontrolle nach Norman und Shallice, entnommen aus Elsner & Prinz (2006): „Psychologische Modelle der Handlungssteuerung“, Abb. 33.6

Es wird angenommen, dass sich zwei unterschiedliche Prozesse der Handlungsauswahl unterscheiden: Ein automatisiertes Handeln und eines unter Kontrolle des übergeordneten Aufmerksamkeitssystems. Die Automatisierung des Handelns erfolgt nach einer „Bedingungs-Aktions-Regeln“ (Elsner & Prinz, 2006). Das bedeutet, dass bei einfachen Aufgaben, bereits im Langzeitgedächtnis gespeicherte Handlungsabläufe durch bestimmte Wahrnehmungen automatisiert ausgelöst werden (Norman & Shallice, 1980). Diese Handlungsschemata sind kaskadenartig nach einer Reihenfolge geordnet und lösen folgend weitere Handlungsschemata aus.

Bei neuen, unvorhergesehenen Situationen muss die Aufgabe jedoch unter übergeordneter Kontrolle durchgeführt werden. Dies geschieht durch das übergeordnete Aufmerksamkeitssystem, welches zielorientiert eine Aktivierung von Handlungsschemata gewährt oder inhibiert (Gazzaniga, Ivry, & Mangun, 2009). Nach Norman & Shallice (1980) gibt es fünf Aufgaben, die eine Bearbeitung durch das übergeordnete Aufmerksamkeitssystem benötigen: Planen und Entscheidungen treffen, Fehlersuche, neue Handlungen ausführen, Handlungen, welche als besonders schwierig oder gefährlich eingestuft werden und das Abändern von gewohnten Handlungen.

1.1.2. Erfassung exekutiver Funktionen

Die Erfassung der exekutiven Funktionen, welche die Arbeitsgedächtnisleistung beinhaltet, erfolgt vor allem mittels Gedächtnisaufgaben für verbale und visuelle Informationen, die gespeichert und zur gleichen Zeit bearbeitet werden sollen (Hennig-Fast & Brunnauer, 2017). Durch den Aspekt der Manipulation der gegebenen Informationen geht die Funktion des Arbeitsgedächtnisses weit über das reine Abspeichern der Informationen hinaus (Baddeley, 2012). Es stehen verschiedene neuropsychologische Testbatterien zur Verfügung, um verschiedene Facetten der exekutiven Funktionen zu messen (s. Übersicht Lezak (2012)).

Als klassisches Testverfahren wird hier der standardisierte „Wisconsin Card Sorting Test“ (WCST) aufgeführt. Dieser wurde von Grant & Berg (1948) entwickelt, um die kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit frontalen Hirnläsionen

zu erfassen. Er untersucht, inwiefern eine Leistung bei positiver Rückmeldung verstärkt wird und wie gut bei negativer Rückmeldung die Sortierstrategie abgeändert wird. Er besteht aus 68 Karten, davon vier Stimuluskarten und 64 Karten, die diesen zugeordnet werden sollen.

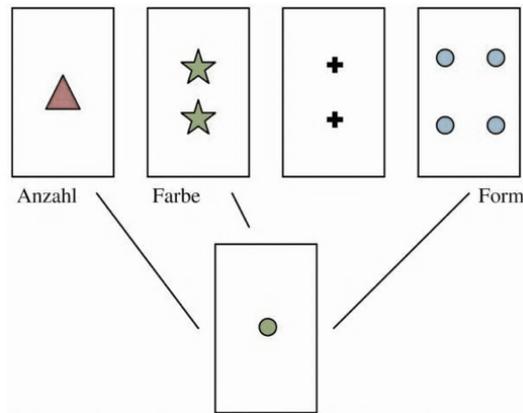


Abbildung 3: Wisconsin Card Sorting Test, entnommen aus Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, Ausgabe 3, Hilger & Kasper (2002): „Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie“, Abb. 4

Je nach Regel kann jede Karte nach Anzahl, Farbe oder Form den Stimuluskarten zugeordnet werden. Der Testperson wird die Regel, nach der die Zuordnung erfolgen soll, zuvor nicht mitgeteilt und direkt begonnen. Nun bekommt die Testperson als Rückmeldung von der testenden Person „falsch“ oder „richtig“ genannt. Bei der Rückmeldung „richtig“ muss die ursprüngliche Strategie beibehalten und bei „falsch“ nach einer anderen Regel gehandelt werden. Die testende Person ändert nach zehn Karten erneut die Regel ohne dies vorher anzukündigen und die Versuchsperson muss sich dieser neuen Regel anpassen (Grant & Berg, 1948; Heaton et al., 1993).

Hierdurch fordert der Test die Fähigkeiten des abstrakten Denkens, der Planung und das Finden von Problemlösestrategien, Impulskontrolle und kognitiver Flexibilität (Heaton et al., 1993). Unter kognitiver Flexibilität versteht man die Fähigkeit, sich an neue Situationen anzupassen, indem eigene Handlungsstrategien zielführend optimiert werden. Sie wird besonders bei der Entwicklung von Strategien zur Problemlösung benötigt (Ionescu, 2012).

Die getesteten Funktionen wurden initial besonders mit dem dorsolateral-präfrontalen Kortex in Zusammenhang gebracht (Berman et al., 1995; Konishi, 1999; Monchi, Petrides, Petre, Worsley, & Dagher, 2001). Da Probanden mit ähnlichen Hirnläsionen jedoch unterschiedliche kognitive Defizite im Test aufwiesen und darüber hinaus in der funktionellen MRT-Bildgebung sowohl frontale, als auch nicht-frontale Areale durch den Test aktiviert wurden, wird seine Spezifität für frontale Läsionen in Frage gestellt (Nyhus & Barceló, 2009). Nach Nyhus & Barceló (2009) sollte der Test genutzt werden, um die einzelnen geforderten kognitiven Fähigkeiten mit neuronalen Netzwerken in Zusammenhang zu bringen. In der praktischen Umsetzung ist zu kritisieren, dass ältere Testverfahren wie der WCST im Rahmen von funktionellen MRT-Studien schlecht implementierbar sind, da sie innerhalb des MRT nur eingeschränkt durchführbar sind.

Modernere Testverfahren zur Erfassung der exekutiven Funktionen streben einfachere Testumsetzungen an. Häufig wird die Buchstaben-Zahlen-Folge (BZF) genutzt. Die BZF ist ein Untertest im Rahmen der Testbatterie des Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (WAIS-IV), die eine spezifischere Testung des Arbeitsgedächtnisses ermöglicht (Benson, Hulac, & Kranzler, 2010). Der Test „erfordert die Fähigkeit zur sequentiellen Verarbeitung, mentalen Rotation, Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnisspanne und auditives Kurzzeitgedächtnis. Außerdem werden kognitive Flexibilität und fluide Intelligenz erfasst (Crowe, 2000; Sattler, 2008; Kaufman & Lichtenberger, 1999)“ (Wechsler, 2011). Die fluide Intelligenz entstammt dem Intelligenz-Modell von Horn und Cattell und umfasst die Prozesse des logischen Denkens und der Problemlösung (Horn & Cattell, 1966).

Der WAIS-IV deckt die Kernaufgabengruppen Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenes logisches Denken, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit ab und wird zur Intelligenzdiagnostik verwendet (Wechsler, 2011). Wechsler geht grundlegend von einem globalen Intelligenzkonzept aus, welches sich aus unterschiedlichen Leistungsbereichen der kognitiven Funktionen zusammensetzt (Gustafsson & Undheim, 1996) und die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis und die exekutiven Funktionen beinhaltet (Wittorf & Klingberg, 2007).

1.2. Neurobiologische Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses

Frühere Studien zur Untersuchung der neuronalen Grundlagen kognitiver Funktionen nutzten vor allem Läsionsmodelle. Probanden mit fokalen Hirnläsionen wurden neuropsychologischen Testverfahren unterzogen und der Läsionslokalisation ein resultierendes kognitives Defizit zugeordnet. Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren kann man diese Lokalisationen heute weiter erweitern oder eingrenzen. Es ist nun möglich, die in 1.1. beschriebenen kognitiven Modelle des Arbeitsgedächtnisses auf neurobiologischer Ebene genauer zu untersuchen:

Bei Probanden mit fokalen frontalen Hirnläsionen zeigte sich in Testungen eine Einschränkung des zielführenden strategischen Handelns und der Arbeitsgedächtnisleistung (Owen, Downes, Sahakian, Polkey, & Robbins, 1990). Folgend wurde in der Forschung immer wieder versucht ein eingrenzbares anatomisches Korrelat der exekutiven Funktionen im menschlichen Gehirn zu lokalisieren. Da jedoch die unterschiedlichen Patienten mit frontalen Hirnläsionen verschiedene kognitive Defizite aufwiesen (Reitan & Wolfson, 1994), wurde davon ausgegangen, dass das Arbeitsgedächtnis keine eingrenzbare anatomische Lokalisation aufweist, sondern als funktionelles Konstrukt gesehen werden muss, welches mit verschiedenen anderen Hirnstrukturen zusammenarbeitet (Baddeley, 1996).

Der aktuelle Forschungsstand deutet darauf hin, dass das Arbeitsgedächtnis als neuronales Netzwerk über unterschiedliche Hirnregionen zusammenarbeitet: In funktionellen MRT-Studien (fMRT) konnte aufgezeigt werden, dass vor allem frontoparietale Hirnregionen, welche den präfrontalen Kortex, den cingulären Kortex und den parietalen Kortex beinhalten, während der Testung des Arbeitsgedächtnisses eine erhöhte Aktivierung zeigen (Chai, Abd Hamid, & Abdullah, 2018).

Auch spielen der parietale und temporale Kortex, sowie deren Assoziationsareale, das Zingulum, das limbische System und subkortikale Strukturen, welches den mediodorsalen Thalamus und die Basalganglien beinhaltet, eine bedeutende Rolle (Constantinidis & Procyk, 2004).

Neuere Studien erkannten, dass subkortikale Strukturen wie das Mittelhirn, besonders der Thalamus und die Basalganglienstrukturen sowie das Kleinhirn, in den Verarbeitungsprozess involviert sind (Moore, Li, Tyner, Hu, & Crosson, 2013). Es zeigte sich, dass während der Bearbeitung eines Dual-Tasks im fMRT ähnliche Hirnareale aktiviert werden, wie bei der Lösung einer einzelnen Aufgabe. Dies legt nahe, dass kein singuläres anatomisches Korrelat der Exekutivfunktion existiert, sondern unterschiedliche Areale mit funktionellen und anatomischen Korrelaten bei der Umsetzung kognitiver Funktionen zusammenarbeiten (Adcock, Constable, Gore, & Goldman-Rakic, 2000).

Es kann eine funktionelle Aktivierung bei Testungen des Arbeitsgedächtnisses sowohl im Präfrontal-, als auch im Temporallappen detektiert werden, wobei der Temporallappen hier vor allem die Kurzzeitinformationen speichert und der präfrontale Bereich die Integration bereits bekannter Stimuli bearbeitet (Stern, Sherman, Kirchhoff, & Hasselmo, 2001). Weiter besteht eine synchronisierte neuronale Aktivität zwischen dem präfrontalem und dem posterioren parietalen Kortex (Chafee & Goldman-Rakic, 1998) und der verbindenden Strukturen der weißen Substanz. Dies konnte besonders im Fasciculus (Fasc.) longitudinalis superior beobachtet werden (Karlsgodt et al., 2008), welcher als intrahemisphärische Assoziationsbahn eine Verbindung von frontalen mit parietalen, temporalen und okzipitalen Kortexarealen darstellt (Kamali, Flanders, Brody, Hunter, & Hasan, 2014; Trepel, 2017).

Während der Untersuchung der Netzwerkstruktur der weißen Substanz wurde ein Zusammenhang der Arbeitsgedächtnisleistung mit einer ausgeprägten neuronalen Verbindung zwischen superiorfrontalem und intraparietalem Kortex gefunden (Klingberg, 2006). Besonders im Bereich des Sulcus frontalis superior und des intraparietalen Kortex besteht ein positiver Zusammenhang zwischen fraktioneller Anisotropie und der Arbeitsgedächtnisleistung (Olesen, Nagy, Westerberg, & Klingberg, 2003). Außerdem findet sich ein Zusammenhang von erhöhtem Volumen und Dicke des präfrontalen Kortex mit einer besseren Testleistung der exekutiven Funktionen, besonders im lateralen und medialen Anteil des präfrontalen Kortex (Yuan & Raz, 2014).

Nach Lledo, Alonso, & Grubb (2006) ist es dem menschlichen Gehirn im Rahmen der Neuroplastizität möglich, nach einer Schädigung der Hirnsubstanz eine Reorganisation der Neurone durchzuführen. Gleichzeitig kann durch kortikale

Neuorganisation eine aktive Anpassung an Umweltbedingungen erfolgen, um sich weiter zu entwickeln und neue Dinge zu erlernen.

Somit ist eine Modulation der Morphometrie, einschließlich der Kortexdicke, im Laufe des Lebens zu erwarten: Ein gezieltes Training des Arbeitsgedächtnisses über zwei Monate hinweg konnte mit einer Zunahme der kortikalen Dicke im Bereich des parietofrontalen Kortex assoziiert werden (Metzler-Baddeley, Caeyenberghs, Foley, & Jones, 2016). Bei gesunden Probanden konnte ein direkter positiver Zusammenhang zwischen der Testleistung im Bereich der exekutiven Funktionen und der Kortexdicke im lateralen präfrontalen, temporalen und okzipitalen Kortex beobachtet werden (Burzynska et al., 2012; Ehrlich et al., 2012; Hartberg et al., 2010).

Im Vergleich zu Volumenmaßen der grauen Substanz zeigt sich die Gyrfizierung relativ stabil über die Lebensspanne. Unter der Gyrfizierung versteht man die charakteristische Faltung der Hirnoberfläche in hervortretende Gehirnwindungen (Gyri) und die dazwischen liegenden Furchen (Sulci). Nach Chi, Dooling, & Gilles (1977) beginnt die kortikale Faltung mit der zehnten Schwangerschaftswoche, führt sich bis in die ersten Lebensjahre fort (Caviness, 1975) und nimmt dann mit zunehmendem Alter wieder ab (Armstrong, Schleicher, Omran, Curtis, & Zilles, 1995). Es wird vor allem ein genetisch determinierter Prozess vermutet (Armstrong et al., 1995; Yoshida et al., 2017), jedoch zeigte sich in einer Studie mit monozygoten Zwillingen von White (2002) keine identische Faltung der Kortexoberfläche. So ist anzunehmen, dass zusätzlich verschiedene Umweltfaktoren, unter anderem Einflüsse während der Schwangerschaft (Quezada, Castillo-Melendez, Walker, & Tolcos, 2018), auf die Gyrfizierung einwirken (White, Su, Schmidt, Kao, & Sapiro, 2010).

Bei der Untersuchung der Kortexgyrfizierung in Zusammenhang mit den exekutiven Funktionen zeigt sich eine positive Korrelation zwischen der frontalen Gyrfizierung und der Testleistungen (Gautam, Anstey, Wen, Sachdev, & Cherbuin, 2015). Eine bessere Leistung des Arbeitsgedächtnisses wurde auch mit der erhöhten Gyrfizierung im parietofrontalen Kortex in Zusammenhang gebracht (Green et al., 2018).

1.3. Relevanz der Struktur-Funktion-Assoziationen für psychiatrische Störungen

In verschiedenen Studien ist seit langer Zeit deutlich geworden, dass Defizite im Bereich des Arbeitsgedächtnisses und exekutiver Funktionen mit den Krankheitsbildern der bipolaren Störung (Glahn et al., 2006; Green, 2006; Torres et al., 2007), der Schizophrenie (Forbes et al., 2009; Lee & Park, 2005) und der Depression (Evans, Iverson, Yatham, & Lam, 2014; Marazziti, Consoli, Picchetti, Carlini, & Faravelli, 2010) assoziiert sind. Auch die Verarbeitungsgeschwindigkeit zeigt sich bei Probanden mit einer bipolaren Störung (Bora, Yucel, & Pantelis, 2009), Schizophrenie (Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007) und Depression (Albert, Potter, McQuoid, & Taylor, 2018; Tsourtos, Thompson, & Stough, 2002) vermindert. Unter der Verarbeitungsgeschwindigkeit wird die Zeit verstanden, die von der Aufgabenstellung bis zur Lösung der Aufgabe benötigt wird. Innerhalb dieser Zeit soll die gerichtete Aufmerksamkeit, Konzentration, ein schnelles Aufgabenverständnis und zielgerichtetes Handeln überprüft werden (Bosley & Kasten, 2016).

Die Frage, wie sich ausgehend von ähnlichen Genotypen im Bereich der psychiatrischen Forschung im Laufe der Entwicklung verschiedene Phänotypen ausbilden, ist immer noch nicht geklärt. Um sich die heterogene Pathophysiologie der psychiatrischen Erkrankungen zu erklären, wurde mit dem Modell eines Endophänotypen gearbeitet: Biologische Marker, die im Genom vererbt werden und mit der Wahrscheinlichkeit assoziiert sind, im Laufe des Lebens an einer psychiatrischen Störung zu erkranken. Diese sind häufig auch bei noch nicht Erkrankten und Patientenangehörigen zu finden (Braff & Tamminga, 2017; Geschwind & Flint, 2015; Gottesman & Gould, 2003; Walters & Owen, 2007). Nach Gottesman & Gould (2003) muss ein Marker bestimmte Kriterien erfüllen, um als Endophänotyp gelten zu können: Er muss genetisch vererbbar (Chen, Rice, Thompson, Barch, & Csernansky, 2009) und unabhängig vom aktuellen Krankheitsstadium stabil ausgeprägt sein. Er sollte eine nachgewiesene Assoziation zur untersuchten Erkrankung aufweisen und in betroffenen Familien ausgeprägter sein als in der Gesamtpopulation. Auch nicht-erkrankte Angehörige sollten das Merkmal signifikant ausgeprägter, als die Allgemeinbevölkerung aufweisen.

Auch Cannon & Keller (2006) greifen das Konzept des Endophänotypen auf: Sie fügen zu der vorherigen Definition variierend hinzu, dass ein direkter Zusammenhang zur Ursache der Erkrankung bestehen muss und nicht nur zur phänotypischen Ausprägung. Sie vermuten, dass eine Kombination aus zahlreichen unterschiedlichen Endophänotypen zur Ausprägung einer psychiatrischen Erkrankung führt.

Der Endophänotyp, von Kronenberg & Heid (2007) als intermediärer Phänotyp bezeichnet, ist somit ein messbarer Marker, der eine Zwischenstufe zwischen Genetik und klinischer Ausprägung darstellt. Er kann nach Leboyer et al. (1998) biochemischen, endokrinologischen, neurophysiologischen, neuroanatomischen oder neuropsychologischen Ursprungs sein.

Die Arbeitsgedächtnisleistung und die exekutiven Funktionen wurden in der vorliegenden Arbeit als wichtige neuropsychologische Endophänotypen psychiatrischer Erkrankungen untersucht. Es wird vermutet, dass Defizite in diesem Bereich eine genetische Prädisposition für Schizophrenie und die bipolare Störung darstellen und das Erkrankungsrisiko erhöhen (Bora et al., 2009; Glahn et al., 2003; Saperstein et al., 2006).

Die Untersuchung erstgradig Verwandter ohne klinische Symptomatik zeigt, dass auch diese, im Vergleich zu gesunden Probanden ohne Risiko, Defizite im Bereich der kognitiven Funktionen aufweisen (Arts, Jabben, Krabbendam, & Van Os, 2008; Bora et al., 2009; Conklin, Curtis, Katsanis, & Iacono, 2000; Horan et al., 2008; Pirkola et al., 2005). Dies legt eine genetische Komponente der Erkrankungen nahe.

Seit es möglich ist, für Studien das komplette Genom der Probanden zu sequenzieren, gilt das Konzept des Endophänotypen als überholt und die Forschung wird direkt am Genom angesetzt. Mit Hilfe von polygenen Risikoscores kann unter Berücksichtigung von spezifischen genetischen Markern und Genvarianten, die Anfälligkeit für die Entwicklung verschiedener Krankheitsbilder, wie zum Beispiel einer Schizophrenie, eingeschätzt werden (Agerbo et al., 2015). In den Reviews von Mistry, Harrison, Smith, Escott-Price, & Zammit (2018b, 2018a) konnten Zusammenhänge zwischen Risikogenen und phänotypischen Krankheitsausprägungen gezeigt und somit eine genetische Komponente psychiatrischer Erkrankungen verdeutlicht werden.

Die Schizophrenie ist assoziiert mit neuronalen Netzwerkstörungen. Während der Testung des Arbeitsgedächtnisses konnten Defizite in präfrontalen und limbischen neuronalen Netzwerken entdeckt werden (Casanova, 1997; Weinberger, Berman, Suddath, & Torrey, 1992). Mittels DTI Studien wurden Störungen der Axonverbindungen in Form einer verminderten fraktionellen Anisotropie (FA) schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden im Bereich des Präfrontal- und Temporallappens und deren Verbindungen entdeckt (Ellison-Wright & Bullmore, 2009; Kubicki et al., 2007; Pettersson-Yeo, Allen, Benetti, McGuire, & Mechelli, 2011; Zalesky et al., 2011). Auch zeigte sich eine FA Reduktion im Vergleich zu Gesunden über das gesamte Gehirn verteilt und speziell in der anterioren Corona radiata und dem Corpus callosum (Kelly et al., 2018).

Schon von Selemon, Rajkowska, & Goldman-Rakic (1998) wurde in diesen Arealen bei schizophrenen Patienten eine geringere Neuronendichte beschrieben. Später zeigten sich genauere Hinweise auf eine Veränderung der Gliazellen bei Patienten mit einer Schizophrenie, besonders der Oligodendrozyten, welche die Axone umschließen, eine Myelinscheide ausbilden und somit die schnelle Leitfähigkeit des neuronalen Gehirnnetzwerkes im Gesunden gewährleisten (Hakak et al., 2001; Uranova, Vostrikov, Orlovskaya, & Rachmanova, 2004).

Mit Hilfe von morphometrischen Verfahren konnte bei gesunden Probanden der Zusammenhang zwischen einer stärker ausgeprägten Gyrifizierung und einer besseren Testleistung aufgezeigt werden (Gautam et al., 2015; Green et al., 2018). Im Vergleich dazu konnte eine verstärkte Gyrifizierung mit Abnahme der exekutiven Testleistung bei schizophrenen Patienten beobachtet werden (Sasabayashi et al., 2017). Ein verwandter Marker der Gyrifizierung ist die kortikale Komplexität. Hier wurde vor allem bei Patienten mit einer Schizophrenie oder bipolaren Störung eine verminderte kortikale Komplexität im frontalen und medialen temporalen Kortex entdeckt, weshalb eine neuronale Entwicklungsstörung als Ursache der Erkrankungen diskutiert wird (Nenadić et al., 2017; Nenadić, Yotter, Sauer, & Gaser, 2014).

In kleinen Stichproben wurde bei schizophrenen Patienten eine Assoziation zwischen einer schlechteren Testperformanz exekutiver Funktionen und einer bilateralen Volumenminderung in präfrontalen Arealen beschrieben (Baaré et al., 1999). Schobel et al. (2009) konnten diesen Zusammenhang mit einer signifikanten Volumenreduktion im linken anterioren Anteil des Hippocampus und linken orbitofrontalen Kortex beschreiben. Dagegen beschrieben Wolf, Höse, Frasch, Walter, & Vasic (2008) nur zu vereinzelt neuropsychologischen Testverfahren volumetrische Zusammenhänge. Arbeitsgedächtnisleistung und exekutive Funktionen konnten hier nicht mit einer Volumenveränderung korreliert werden, obwohl eine signifikant schlechtere Testleistung als bei Gesunden vorlag.

Aufgrund dieser teils widersprüchlichen Forschungsergebnisse ist die Untersuchung der Beziehung zwischen der Hirnstruktur und der neuropsychologischen Testleistung von bipolaren und schizophrenen Patienten weiter interessant.

1.4. Bildgebende Methoden zur Erfassung von Struktur-Funktion-Assoziationen

1.4.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Für die MRT-Bildgebung wird das Spin-Verhalten der Wasserstoffatomkerne genutzt (Kernspin). Die H_1 Atome ordnen sich entlang des im MRT vorliegenden Magnetfeldes an. Mit einem Hochfrequenzimpuls durch eine Frequenzspule werden die H_1 Atome angeregt und in eine transversale Ebene gekippt. Folgend kommt es zu einer Relaxation, was die erneute Ausrichtung entlang des ursprünglichen Magnetfeldes bedingt (Weishaupt, Köchli, & Marincek, 2006). Die durch den Relaxationsvorgang frei gewordene Energie (Resonanz) kann durch eine Empfangsspule erfasst werden. Aus diesen Impulsen ist es dem Computer möglich, die Zusammensetzung des Gewebes zu berechnen und Schnittbilder auszugeben.

Unter der Repetitionszeit wird die Zeit, die zwischen zwei Anregungen vergeht, verstanden. Die Echozeit ist das Zeitintervall zwischen der Anregung und der Messung des Magnetresonanz (MR) -Signales.

1.4.2. T1-Morphometrie

T1-gewichtete MR-Aufnahmen werden in der klinischen Diagnostik vor allem für die anatomische Darstellung von Hirnstrukturen genutzt, da sie einen besonders starken Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz abbilden. Mit Hilfe von Verarbeitungsprogrammen ist es möglich, die einzelnen Bild-Voxel in materielle Substanzklassen (weiße Substanz, graue Substanz und Liquor-Flüssigkeit) einzuteilen. Ein Voxel beschreibt einen dreidimensionalen Bildpunkt. Dieser Vorgang wird als Segmentierung bezeichnet. Anschließend können die einzelnen Substanzklassen isoliert betrachtet werden. Durch eine Standardisierung der Gehirne in einem stereotaktischen Raum ist ein interindividueller Vergleich auch in verschiedenen Teilarealen möglich. Bei der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) kann die Analyse eines jeden Voxel erfolgen und Gehirnvolumina berechnet werden. Bei der Oberflächen-basierten Morphometrie (SBM) besteht die Möglichkeit, die kortikale Dicke und die Gyrfizierung des Kortex zu berechnen. Da der Kortex nach außen von Liquor-Flüssigkeit und nach innen von weißer Substanz begrenzt wird, kann die Dicke des Kortex nach der Segmentierung erfasst werden. Ursprünglich wurde der Gyrfizierungsindex als Längenverhältnis zwischen der inneren und äußeren Kontur des Kortex in koronaren zweidimensionalen Schnittbildern ermittelt (Zilles, Armstrong, Schleicher, & Kretschmann, 1988). Durch neuere Methoden ist es möglich, einen dreidimensionalen Gyrfizierungsindex als Verhältnis zwischen innerer und äußerer Oberfläche zu ermitteln (Fischl, Sereno, & Dale, 1999). Luders et al. (2006) haben ein Verfahren entwickelt, welches in einem dreidimensionalen Netzmodell des Kortex, einen Krümmungsgrad für jeden einzelnen Vertex bestimmt.

1.4.3. Diffusions-Tensor-Bildgebung

Dieses Verfahren beruht auf der Registrierung und Visualisierung von diffundierenden Wassermolekülen. Diese Diffusion wird mathematisch als Ellipsoid beschrieben. Das Ellipsoid wird mit Hilfe von Tensoren in einer dreidimensionalen Raumebene beschrieben. Die Länge des Tensors beschreibt das Ausmaß der Diffusion, sodass der längste Vektor annäherungsweise dem Faserverlauf entspricht. In der DTI wird für jeden einzelnen Voxel ein Diffusionstensor berechnet. Es wird davon ausgegangen, dass die Diffusion durch Zellmembranen erschwert wird und mit dem Verlauf des Axons und innerhalb der Myelinscheiden eine größere Diffusion der Moleküle möglich ist. So ist es mit diesem bildgebende Verfahren möglich, die gerichtete Diffusion von Wasserstoffmolekülen entlang der Längsachse neuronaler Faserbahnen innerhalb der weißen Hirnsubstanz darzustellen (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der fraktionellen Anisotropie, welche als Maß der neuronalen Integrität der weißen Substanz genutzt wird (Jones, Knösche, & Turner, 2013; Mori & Zhang, 2006; Thomason & Thompson, 2011). Duan, Zhao, He, & Shu (2015) konnten die FA als Maßzahl der DTI mit der höchsten Test-Retest-Reliabilität bestätigen. Die FA bildet das Verhältnis der anisotropen Komponenten des Diffusionstensors zum gesamten Diffusionstensor ab. Sie liegt zwischen Werten von 0 und 1. Null entspricht einem isotropen Zustand und eins der Anisotropie. Die Anisotropie beschreibt die richtungsabhängige Eigenschaft der Atome (Kocks, Tomé, 1998).

1.5. Ziele und Hypothesen der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in einer großen Stichprobe gesunder Probanden den Zusammenhang zwischen kognitiven Leistungen bei Aufgaben der Exekutivfunktionen und hirnstruktureller Variation zu untersuchen. Wesentliche Limitationen bisheriger Studien waren meist sehr kleine Fallzahlen, die Beschränkung auf einzelne morphometrische Verfahren und die fragliche Spezifität der Befunde im Vergleich zu anderen kognitiven Aufgaben.

Um die aktuelle Grundlagenforschung zu erweitern und eine große statistische Aussagekraft zu gewährleisten, wurde in der vorliegenden Arbeit mit einer sehr großen Probandenkohorte von 681 gesunden Teilnehmern gearbeitet, unterschiedliche morphometrische Verfahren gewählt und einen Kontrolltest zur Überprüfung der Spezifität der Ergebnisse für die Arbeitsgedächtnisleistung einbezogen.

Es wurden folgende Hypothesen (H) aufgestellt:

1. Eine bessere Leistung des Arbeitsgedächtnisses, gemessen am Buchstaben-Zahlen-Test (BZT), zeigt einen Zusammenhang mit der Zunahme regionaler Hirnvolumina in dorsolateralen präfrontalen Arealen.
2. Eine bessere Leistung des Arbeitsgedächtnisses, gemessen am Buchstaben-Zahlen-Test, zeigt einen Zusammenhang mit einer Zunahme der Oberflächenparameter Kortexdicke (H 2.1.) und Kortexgyrifizierung (H 2.2.) in dorsolateralen präfrontalen Arealen.
3. Die fraktionelle Anisotropie in präfrontalen Arealen, sowie im mediodorsalen Thalamus, einschließlich frontothalamischer Projektionen, anteriores Corpus callosum und anteriores Zingulum korrelieren mit einer besseren Testleistung der exekutiven Funktionen.
4. Morphometrische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses sind nicht spezifisch für die Arbeitsgedächtnisleistung

2. Material und Methoden

2.1. Studienablauf

Die Probandenrekrutierung erfolgte im Rahmen der groß angelegten Kohortenstudie der DFG-Forschergruppe 2107 unter dem Titel "Neurobiology of affective disorders: A translational perspective on brain structure and function" und umfasste gesunde und psychiatrisch erkrankte Patienten im Alter von 18 - 65 Jahren. Die Rekrutierung begann im Herbst 2014 multizentrisch in Kooperation mit der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Die Genehmigung der Studie erfolgte durch die Ethikkommissionen der Fachbereiche Medizin der Philipps-Universität Marburg und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Für die hier bearbeitete spezielle Fragestellung nach morphometrischen Korrelaten des Arbeitsgedächtnisses anhand neuropsychologischer Testverfahren wurden gesunde Probanden im Umkreis von Marburg und Münster anhand von Printmedien, Inter- und Intranet der Universitäten gesucht. Die Probanden wurden mit 50 Euro für die Studienteilnahme vergütet.

Bei Interesse erfolgte ein telefonisches Probandenscreening auf Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. 2.2.) mit anschließender Terminvergabe. Die Studienteilnahme beinhaltete ein 30- bis 60-minütiges strukturiertes klinisches Interview (SKID I), welches unter anderem die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sicherte, eine 45-minütige neuropsychologische Testung, welche unter anderem den Buchstaben-Zahlen-Test (BZT) und Zahlen-Symbol-Test (ZST) enthielt und eine 45-minütige MRT Messung. Im Sinne des Datenschutzes wurden die Probandennamen numerisch pseudonymisiert, sodass eine Pseudonymisierung der Test- und Messergebnisse gelang.

2.2. Verwendetes Sample

Die erfasste Stichprobe, welche eine Teilstichprobe der FOR2107 Kohorte darstellt, beinhaltete 681 gesunden Probanden, die wie zuvor beschrieben, mit Hilfe genauer Ein- und Ausschlusskriterien zusammengestellt wurden.

Die Einschlusskriterien waren westeuropäische Herkunft, Alter zwischen 18 und 65 Jahren, verbaler Intelligenzquotient (IQ) von mindestens 80 und keine zurückliegende oder akute psychische Störung der Achsen I nach DSM IV.

Ein Studienausschluss erfolgte bei MRT-Kontraindikationen, wie metallenen Fremdkörpern, außereuropäischen Tätowierungen oder einer bestehenden Schwangerschaft. Auch durften keine neurologischen Erkrankungen, Schädel-Hirn-Traumata mit Bewusstlosigkeit über mehr als zehn Minuten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronisch-entzündliche Erkrankungen, autoimmunologische Prozesse und Krebserkrankungen anamnestisch bekannt sein.

Es wurden sowohl Rechts- als auch Linkshänder in die Studienkohorte eingeschlossen, da sich diese morphometrisch nicht signifikant hinsichtlich der Hirnsymmetrien der grauen Substanz unterscheiden (Ocklenburg, Friedrich, Güntürkün, & Genç, 2016).

Zur Erfassung der Händigkeit wurde das Edinburgh-Händigkeitsinventar (EHI) herangezogen (Oldfield, 1971). Das EHI nutzt ein Fragebogenverfahren, welches bei zehn Tätigkeiten die präferiert genutzte Hand erfasst und anschließend einen Lateralitätsquotienten auswertet. Eine absolute Rechtshändigkeit definiert das EHI ab einem Wert von +0,4. In der Studienkohorte ließ sich so eine starke Rechtshänderdominanz mit einem durchschnittlichen EHI von +0,746 ermitteln.

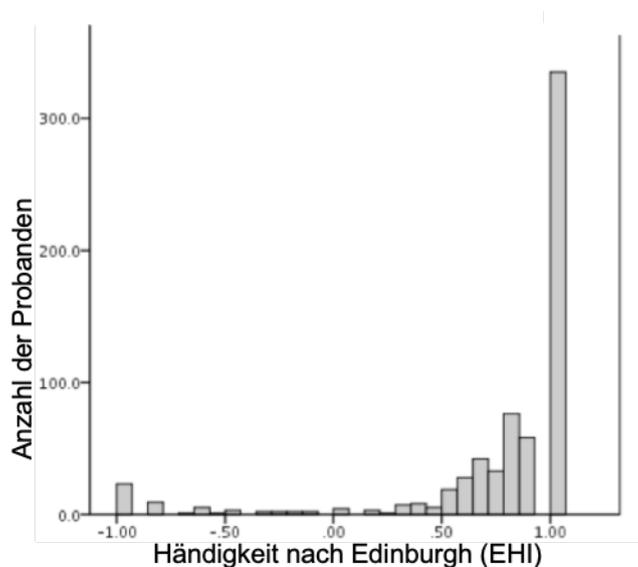


Abbildung 4: Händigkeit der Probanden nach Edinburgh Händigkeitsinventar (EHI), n=681

Unter den eingeschlossenen Probanden sind 421 weibliche und 260 männliche Teilnehmer, welche im Durchschnitt ein Lebensalter von 32,43 Jahren haben. Der Durchschnittsintelligenzquotient liegt bei 114,03 IQ Punkten mit einer Standardabweichung von 13,51 IQ Punkten.

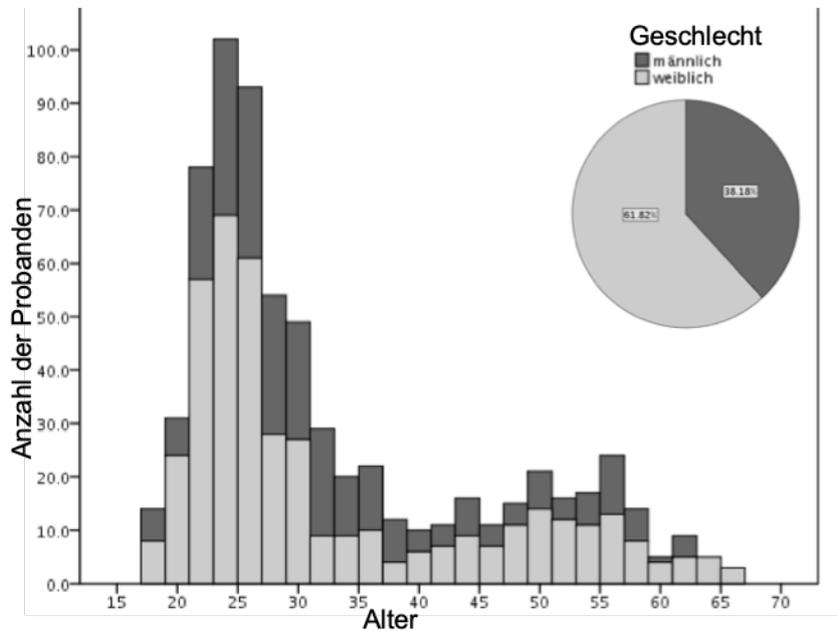


Abbildung 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienkohorte, n=681

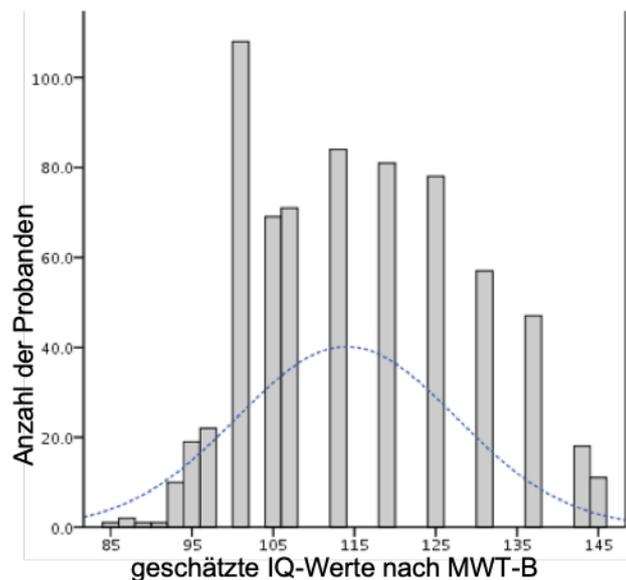


Abbildung 6: Sprachlicher Intelligenzquotient nach MWT-B der Studienkohorte, n=681

Der angegebene sprachliche Intelligenzquotient wurde als Teil der neuropsychologischen Testung mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B; Lehrl, 2005) ermittelt.

Die zuvor beschriebene deskriptive Statistik wurde mit dem IBM Programm SPSS 24 erstellt (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Linux, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

2.3. Neuropsychologische Testverfahren

2.3.1. Buchstaben-Zahlen-Test

Um das auditive Arbeitsgedächtnis der Probanden zu testen, wurde der Buchstaben-Zahlen-Test durchgeführt. Dieser wurde erstmals von Gold (1997) genutzt und ist an die in 1.1.1. eingeführte Buchstaben-Zahlen-Folge des WAIS-IV angelehnt. Der BZT findet sich im Anhang.

Dem Probanden werden zunächst ungeordnet alternierend Buchstaben und Zahlen genannt. Als Beispiel aus dem Test: "S 9 E 2". Der Proband soll sich diese merken und sie anschließend in aufsteigender Reihenfolge, zunächst die Zahlen und dann die Buchstaben, sortieren. Lösung: "2 9 E S". Insgesamt hat der Test 24 Aufgaben, von denen jeweils 4 aufeinander folgende Aufgaben einer Schwierigkeitsstufe zugeordnet werden. Er beginnt in den Aufgaben eins bis vier mit einer Zahl und einem Buchstaben. Nach vier Aufgaben kommt ein Buchstabe oder eine Zahl hinzu, welche die Buchstaben-Zahlen-Reihe verlängert und die Sortierung für vier weitere Aufgaben erschwert. Der Test wird so lange fortgeführt, bis der Proband alle Aufgaben gelöst hat oder an vier aufeinander folgenden Sortieraufgaben einer Schwierigkeitsstufe scheitert, was zum Testabbruch führt.

Die Auswertung erfolgt, indem die Anzahl der korrekt sortierten Buchstaben-Zahlen-Reihen addiert wird. Es können maximal 24 Punkte erreicht werden. Dieser Zahlenwert wurde genutzt, um den Zusammenhang der Arbeitsgedächtnisleistung mit der Hirnstruktur der grauen Substanz und der FA in den Fasertrakten der weißen Hirnsubstanz zu untersuchen.

2.3.2. Zahlen-Symbol-Test

Um zu überprüfen, ob die Ergebnisse spezifisch für die Arbeitsgedächtnisleistung sind oder auch andere kognitive Fähigkeiten widerspiegeln, erfolgte die Messung der Verarbeitungsgeschwindigkeit mit Hilfe des Zahlen-Symbol-Tests, einem Untertest des Wechsler-Intelligenztests (HAWIE-R; Tewes, 1994).

Dieser Test gehört zu den Kerntests der Verarbeitungsgeschwindigkeit des HAWIE-R. Er erfasst laut Manual viele verschiedene Kompetenzen: „visuelles Kurzzeitgedächtnis, die Lernfähigkeit, psychomotorische Arbeitsgeschwindigkeit, visuelle Wahrnehmung, visuomotorische Koordination, [...], kognitive Flexibilität, Aufmerksamkeit [und] Konzentration“ (Groth-Marnat & Baker, 2003; Kaufman & Lichtenberger, 1999; Sattler, 2008; Tewes, 1994).

Somit ist der ZST als eher unspezifischer Test anzusehen, der eine Vielzahl kognitiver Funktionen fordert und vermutlich größere neuronale Netzwerkstrukturen nutzen muss, um die einzelnen Teilanforderungen zu bearbeiten und miteinander zu verknüpfen. Nach Tewes (1994) liegt die Reliabilität des Testes bei einem Cronbach's- α Wert von 0.95.

In diesem Test werden dem Probanden Kästchenreihen vorgelegt, welche mit den Zahlen von eins bis neun beschriftet sind. Am Kopf der Seite findet sich ein Lösungsschlüssel, welcher jeder Zahl ein abstraktes Symbol zuordnet. Der Proband hat 90 Sekunden Zeit, um den Zahlen die oben kodierten Symbole zuzuordnen. Nach Abschluss der 90 Sekunden wird die Anzahl der richtig zugeordneten Symbole gezählt und geht als Punktwert in die Analysen ein. Vor Beginn der 90 Sekunden hat der Proband die Möglichkeit in sieben Kästchen die Zuordnung zu üben. In den 90 Sekunden können maximal 93 Symbole zugeordnet und somit 93 Punkte erreicht werden.

2.4. Darstellung technischer Messparameter der bildgebenden Verfahren

Die Magnetresonanzbildgebung erfolgte am Standort Marburg in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie mit einem 3-Tesla Magnetom Tim Trio syngo MR B17 der Firma Siemens Healthcare GmbH aus Erlangen, Deutschland. Zum Signalempfang diente hier eine 12-Kanal Kopfspule.

Am Standort Münster wurden die MRT-Daten mit einem 3-Tesla Magnetom Prisma, ebenfalls von Siemens produziert, unter Verwendung einer 20-Kanal Kopfspule erhoben. Eine Einführung in die bildgebenden Verfahren der vorliegenden Arbeit erfolgte in Abschnitt 1.3..

2.4.1. T1-Morphometrie

Zur Aufzeichnung der hirnanatomischen Strukturen wurde eine T1-gewichtete Aufnahmen genutzt. Dieses Verfahren ermöglicht die Darstellung der Grenze zwischen weißer und grauer Substanz, welche Oberflächen- und Voxel-basierte morphometrische Analysen ermöglicht.

Die Messung der T1-gewichteten Bilddaten mit einer Repetitionszeit (TR) von 1900 ms und einer Echozeit (TE) 2,26 ms erfolgte mit einer 3D MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) Sequenz. In einer Matrix von 256 mm x 256 mm wurden 176 Schichten in der Sagittalebene, mit einer Dicke von jeweils 1 mm, aufgenommen. So ergibt sich eine Auflösung von 1 mm x 1 mm x 1 mm Voxel.

2.4.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die diffusionsgewichteten Bilddaten wurden, um durch kurze Anregung Bewegungsartefakte zu minimieren, in der SS-EPI-Sequenz (Single-Shot Echo Planar Imaging) erstellt (Poustchi-Amin, Mirowitz, Brown, McKinstry, & Li, 2001). Von jedem Probanden wurden nicht-diffusionsgewichtete Referenzaufnahmen (b -Wert = 0 s/mm²) und diffusionsgewichtete Bilder (b -Wert = 1000 s/mm²) in 30 Gradientenrichtungen aufgenommen. So ist es möglich, die Stärke der gerichteten Flüssigkeitsbewegung (FA) innerhalb eines einzelnen Voxel zu erfassen. Die Repetitionszeit (TR) betrug während der Messung 7300 ms, die

Echozeit (TE) 90 ms. Dies ergibt eine Auflösung von 2,5 mm x 2,5 mm x 2,5 mm mit 56 Schichten von jeweils 3 mm Dicke, Bandbreite 1502 Hz/Pixel in anterior-posteriorer Phasenkodierung. Die Messung erfolgte in Parallelbildgebung (GRAPPA-Rekonstruktion) mit Beschleunigungsfaktor 2.

2.5. Qualitätskontrolle

Mit der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie wurde das Ziel verfolgt, ein neues Qualitätssicherungsprotokoll zu implementieren. Zwischen jeder MRT-Messung wurde eine Phantommessung durchgeführt, um stetig den Gerätezustand zu überprüfen und Korrekturfaktoren zu detektieren. Weiter wurde mittels Analysen der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Bilddaten ermittelt. Es wird davon ausgegangen, dass der genutzte MRT-Geräte-Typ zusammen mit Umweltfaktoren der Messung, sowie auch das Alter und Geschlecht der Probanden einen signifikanten Effekt auf die erhobenen Daten (Vogelbacher et al., 2018) haben.

Um dies zu berücksichtigen und die Genauigkeit der Analysen zu steigern, ist jeweils das Alter, das Geschlecht und der Standort der Messung als Kovariaten in die Rechenmodelle aufgenommen. Zur Reduktion der Umweltstörfaktoren wurde die Temperatur durchgehend dokumentiert konstant gehalten. Bei den volumetrischen Analysen wurde zusätzlich das totale intrakranielle Volumen (TIV) als Kovariate berücksichtigt. Das TIV bildet das gesamte Hirnvolumen ab und ermöglicht so einen Vergleich der grauen Substanz über unterschiedlich große Gehirne. Aufgrund eines technischen Problems wurde am 3. Juni 2016 die Körperspule des MRT ausgetauscht. Auch dies ist zur Kontrolle des dadurch entstandenen Effektes in die Datenanalyse als Kovariate eingegangen.

2.6. Vorverarbeitung und Analyseprozess

2.6.1. T1-Morphometrie

Der Vorverarbeitungsprozess der Bilddaten für die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) und die Oberflächen-basierte Morphometrie (SBM) unterteilt sich in drei Teilschritte, welche nacheinander standardisiert mit der CAT12 Toolbox

(<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>) ausgeführt wurden und folgend erläutert werden. Die Toolbox CAT12 ist eine Erweiterung des Programms SPM12 von Christian Gaser und Robert Dahnke des Universitäts-Klinikums Jena (Statistical Parametric Mapping, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) und läuft auf Basis des Programms Matlab (Version 9.2, Release 2017a), welches für mathematische Problemlösungen konzipiert wurde (<https://de.mathworks.com/products/matlab.html>).

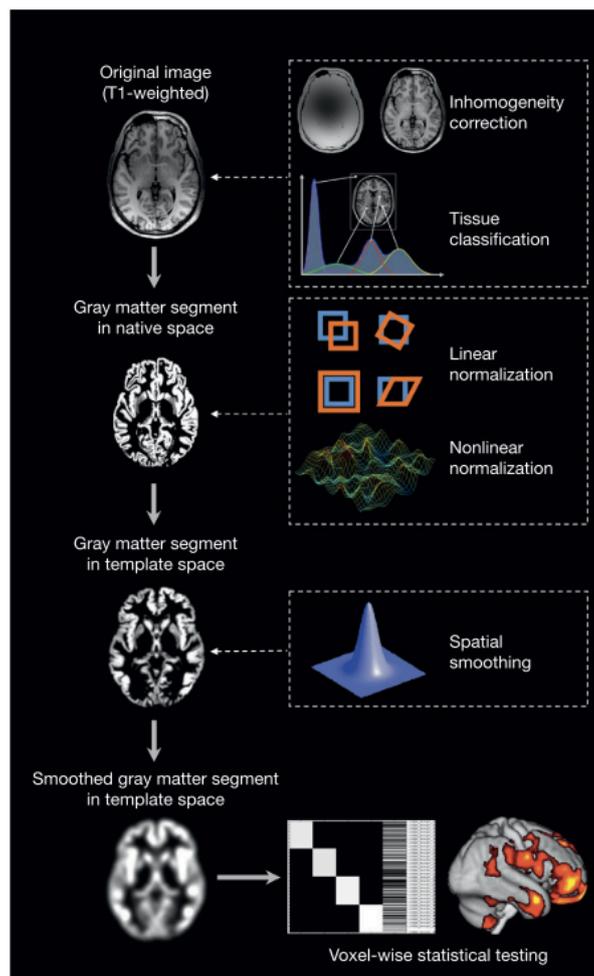


Abbildung 7: Vorverarbeitungsprozess der Voxel-basierten Morphometrie, entnommen aus Kurth, Luders, & Gaser (2015), Abb. 1

Zunächst erfolgt mittels DARTEL-Algorithmus eine sowohl lineare, als auch nicht-lineare räumliche Normalisierung der MRT-Bilder auf ein Referenzhirn (Biomedical Image Analysis Group, n.d.) in denselben stereotaktischen Raum, um makroanatomische Unterschiede der Probanden auszugleichen (Klein et al., 2009). Während dieses Prozesses wird der Wert des totalen intrakraniellen

Volumens (TIV) ermittelt. Dieser bildet das gesamte Hirnvolumen ab und ermöglicht so einen Vergleich der grauen Substanz über unterschiedlich große Gehirne, indem es in die Analysen als Kovariate eingeht.

Darauf folgt die Segmentierung des Bildes in Liquorflüssigkeit, weiße und graue Substanz. Abschließend wird mit Hilfe eines Gaußfilters eine Glättung des Voxel ermöglicht, das sog. „*smoothing*“. Dieser Schritt bedingt eine annähernde Normalverteilung der Voxeldaten und erlaubt eine statistische Testung der einzelnen Voxel miteinander (Ashburner & Friston, 2000). Es soll eine räumliche Mittelung der Signalintensität erzielt werden. Würde jeder Voxel einzeln getestet werden, käme es nur zu geringsten Effekten, sodass durch die Glättung so etwas wie eine Gruppenbildung mit den umgebenen Voxel erfolgt, um den Effekt zu verstärken und minimale anatomische Ungleichheiten nach dem Normalisierungsprozess auszugleichen. In der vorliegenden Arbeit wurde für die volumetrischen Daten eine Filtergröße von 8 mm verwendet.

Die Glättung der MRT-Daten für die Oberflächenanalysen erfolgt mit anderen Einstellungen, da hier eine Analyse anhand genauerer anatomischer Strukturen erfolgen kann (Dahnke & Gaser, 2018). Die Berechnung der Gyrfizierung erfolgt mit einer Filtergröße von 20 mm, für die Analyse der kortikalen Dicke wird eine Filtergröße von 18 mm genutzt.

Um die Bildqualität zu sichern, wird anschließend die Homogenität des Datensatzes geprüft, indem von jedem Voxel die Standardabweichung zum Gesamtsample bestimmt wird (<http://www.neuro.uni-jena.de/vbm/check-sample-homogeneity/>).

Bei der Oberflächenrekonstruktion erfolgt eine Aufteilung der Daten in beide Hemisphären und eine Entfernung des Kleinhirns aus dem Datensatz. Folgend werden die subkortikalen Strukturen einheitlich gefüllt, um isoliert den Kortex zu analysieren.

Die statistische Analyse in Form einer multiplen linearen Regression erfolgt ebenfalls mit dem Programm SPM12 in Kombination mit der Toolbox CAT 12. Es wird zunächst ein Batch Skript erstellt, welches die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der in dieser Arbeit geprüften Hypothese in den einzelnen Voxel (bzw. Vertices bei SBM) berechnet. Dieses beinhaltet als Regressand die T1 gewichteten Bilddaten, als Regressor das Testergebnis der

neuropsychologischen Tests und als Kovariaten das Alter, Geschlecht, Ort der Studienteilnahme, Körperspulenaustausch und den TIV (nur bei VBM). Das Signifikanzniveau α wird auf die peak-level Schwelle $p < 0,05$ festgesetzt und per FDR (*false discovery rate*) für multiple Vergleiche korrigiert (Genovese, Lazar, & Nichols, 2002).

Bei der Oberflächen-basierten Morphometrie werden beide Hemisphären unabhängig voneinander getestet. Bei allen T1-Morphometrischen Berechnungen werden sowohl eine positive als auch eine negative Korrelation des Regressanden zum Regressor untersucht.

2.6.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung

Nach Qualitätssicherung der DTI-Bildsequenzen konnten aufgrund von fehlerhaftem Bilddatenmaterial nur 633 Probanden der ursprünglichen Studienkohorte in die DTI-Analyse eingeschlossen werden. Die Qualitätssicherung erfolgte visuell, um Artefakte durch zum Beispiel Kopfbewegungen während der MRT-Messung und andere Anomalien auszuschließen.

Die Voxel-weise Analyse der FA Daten wurde mit dem Programm TBSS (*tract based spatial statistics*) durchgeführt (Smith et al., 2006), welches ein Teil von FSL 5.0.2 ist (FMRIB Software Library, Oxford, United Kingdom, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>; Smith, 2002).

Um TBSS zu nutzen, mussten mehrere Verarbeitungsschritte durchlaufen werden. Zunächst wurden die FA-Daten mit der Toolbox FDT (FMRIB's Diffusion Toolbox; Behrens, Berg, Jbabdi, Rushworth, & Woolrich, 2007; Behrens et al., 2003), welche ein Teil von FSL ist, aus den Diffusions-Datensätzen herausgerechnet. Kopfbewegungen und Wirbelströme des Magnetfeldes wurden hierdurch ausgeglichen. Mit Hilfe der BET (*brain extraction tool*) Extraktionsfunktion wurden die Bilddaten der Hirnsubstanz aus der Gesamtaufnahme extrahiert (Smith, 2002). Anschließend konnte für jeden Voxel der Diffusionstensor berechnet werden und eine Karte der FA-Werte in Form von Graustufen ausgegeben werden. Um die Datenqualität zu sichern wurde jeder Datensatz daraufhin gesichtet und ein Ein- oder Ausschluss abermals geprüft.

Mit dem Befehl „tbss_1_preproc“ war es möglich ein Ordnersystem zur weiteren Analyse zu schaffen und eine Auswahl von Schnittbildern jedes Datensatzes anzuzeigen, um diese erneut auf Auffälligkeiten zu prüfen. Es schloss sich „tbss_2_reg -n“ an, welches die FA-Daten nichtlinear an einen standardisierten Raum von 1x1x1 mm anpasste. Dieser Standard orientiert sich an einem gemittelten Gehirn der untersuchten Probandenkohorte. Mit folgend „tbss_3_postreg -S“ wurden alle FA-Werte der Probanden zu einem FA/MD - Skelett zusammengefügt, welches die gemeinsamen großen Fasertrakte der Bilddaten beinhaltet. Der Schritt „tbss_4_prestats“ projizierte nun die FA-Daten der einzelnen Probanden auf das zuvor erstellte Skelett der gemittelten FA-Werte aller. Als Schwellenwert wurde eine $FA > 0,2$ verwendet.

Anschließend erfolgte die Erstellung eines allgemeinen linearen Modells für die weiteren Analysen. Dieses beinhaltet zwei Kontraste: Eine positive und eine negative Korrelation der FA-Werte mit den Testergebnissen der neuropsychologischen Testverfahren BZT und ZST. Wie zuvor beschrieben wurden das Alter, das Geschlecht, der Ort der Messung und der Austausch der Körperspule als Kovariaten aufgenommen.

Zum Abschluss erfolgte die Voxel-weise multiple Regressionsanalyse über den Befehl „randomise“ im FSL-Programm (Freedman & Lane, 1983). Hier wurden die Kontraste auf „Trakt- Ebene“ mit 5000 Permutationen getestet (Nichols & Holmes, 2002; Winkler, Ridgway, Webster, Smith, & Nichols, 2014). Das Signifikanzniveau α wird auf $p < 0,05$ gesetzt und hinsichtlich FWE (*family wise error*) korrigiert.

3. Ergebnisse

3.1. T1-Morphometrie

Die Koordinaten (X/ Y/ Z) der signifikanten Cluster in der T1-Morphometrie werden im Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie (DARTEL) angegeben (Klein et al., 2009).

3.1.1. Voxel-basierte Morphometrie

In der Voxel-basierten Morphometrie zeigte sich in der großen Probandenstichprobe keine signifikante Korrelation des Hirnvolumens, weder mit Ergebnissen des BZT noch mit denen des ZST. Explorative, unkorrigierte Berechnungen auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ ließen auch keinen Ergebnistrend sichtbar werden.

3.1.2. Oberflächen-basierte Morphometrie

Die anatomische Clusterlokalisationen der Ergebnisse der Oberflächen-basierten Morphometrie wurden mit Hilfe des Desikan-Killiany DK 40 Atlas im DARTEL erstellt (Desikan et al., 2006).

3.1.2.1. Buchstaben-Zahlen-Test

Bei der Suche nach Zusammenhängen des BZT mit der kortikalen Gyrfizierung und der Kortexdicke zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

Auch in folgenden unkorrigierten Testungen mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ konnten keine marginal signifikanten Ergebnisse aufgezeigt werden.

Es ließ sich weder eine positive noch eine negative Korrelation zwischen dem Gyrfizierungsmaß, der Kortexdicke und dem Testergebnis des BZT nachweisen.

3.1.2.2. Zahlen-Symbol-Test

Es stellt sich ein signifikanter $p < 0,05$ (peak-level FDR-Korr.) Zusammenhang des Testergebnisses im ZST mit der kortikalen Dicke sowohl in der linken, als auch in der rechten Hemisphäre der teilnehmenden Probanden dar. Die genauen Ergebnisse können Tabelle 1 entnommen werden und sind folgend graphisch dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse T1-Morphometrie: Zusammenhang kortikaler Dicke mit Punktzahl des Zahlen-Symbol-Tests, k = extent threshold, T = height threshold, (X/Y/Z) = Koordinaten im DARTEL

LINKE HEMISPHERE

k	Lokalisation	p-Wert peak-level FDR-Korr.	T	X	Y	Z
1607	71% Precuneus	0.014	3.83	-3	-63	23
	29% Cuneus					
955	100% Gyrus postcentralis	0.028	3.41	-54	-17	52
940	86% Gyrus cinguli posterior	0.011	4.11	-8	-12	41
	14% Gyrus frontalis superior					
878	100% Gyrus occipitalis lateralis	0.011	4.34	-24	-99	1
782	95% Gyrus frontalis superior	0.011	4.64	-9	67	10
	5% Gyrus frontalis medius (rostral)					
474	53% Gyrus supramarginalis	0.022	3.55	-62	-50	18
	47% Gyrus temporalis superior					
449	100% Gyrus parietalis inferior	0.011	4.36	-40	-75	35
411	100% Gyrus supramarginalis	0.020	3.59	-53	-33	22
361	54% Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis	0.012	3.94	-49	36	-18
	46% Gyrus frontalis inferior, Pars orbitalis					

Ergebnisse

205	93% Gyrus frontalis superior					
	7% Gyrus cinguli, Pars anterior (caudal)					
		0.033	3.29	-12	16	36
169	42% Cuneus					
	40% Gyrus occipitalis lateralis					
	18% Gyrus parietalis superior					
		0.033	3.29	-11	-94	13
139	100% Gyrus cinguli, Pars anterior (rostral)					
		0.041	3.04	-5	38	16
136	100% Gyrus parietalis superior					
		0.043	2.96	-28	-54	48
62	100% Gyrus parietalis superior					
		0.041	3.04	-16	-53	66
60	100% Gyrus frontalis medius (rostral)					
		0.041	3.04	-42	40	21
57	100% Gyrus parietalis inferior	0.044	2.93	-28	-68	40
45	100% Gyrus frontalis medius (rostral)					
		0.044	2.95	-35	56	-11
21	100% Gyrus orbitofrontalis (lateral)					
		0.047	2.86	-41	47	5
21	100% Gyrus frontalis medius (rostral)					
		0.048	2.84	-8	55	-23
7	100% Gyrus parietalis superior					
		0.049	2.82	-33	-42	54
1	100% Gyrus temporalis inferior					
		0.05	2.80	-51	-64	-3

RECHTE HEMISPHERE

k		Lokalisation	p-Wert peak-level FDR-Korr.	T	X	Y	Z
4227	60%	Gyrus occipitalis lateralis					
	25%	Cuneus					
	9%	Gyrus lingualis					
	6%	Gyrus parietalis superior	0.003	4.97	21	-100	5
4105	93%	Gyrus parietalis inferior					
	7%	Gyrus parietalis superior	0.019	3.93	39	-74	40
2466	84%	Gyrus frontalis superior					
	16%	Gyrus frontalis medius (rostral)	0.019	3.76	11	58	30
923	78%	Gyrus supramarginalis					
	20%	Gyrus parietalis inferior					
	2%	Gyrus angrenz. Sulcus temporalis superior	0.022	3.39	61	-44	21
865	100%	Gyrus postcentralis	0.019	3.99	43	-24	61
827	81%	Gyrus frontalis medius (rostral)					
	19%	Gyrus frontalis superior	0.022	3.36	25	29	36
807	92%	Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis					
	8%	Gyrus frontalis inferior, Pars orbitalis	0.019	3.83	53	27	2
798	94%	Precuneus					
	6%	Gyrus parietalis superior	0.020	3.61	5	-59	35
704	100%	Gyrus parietalis superior	0.019	3.65	25	-53	64
574	50%	Precuneus					
	46%	Gyrus cinguli (Isthmus)					
	4%	Gyrus lingualis	0.019	3.86	13	-55	8

Ergebnisse

506	96% Gyrus lingualis					
	4% Gyrus parahippocampalis					
		0.036	2.80	15	-64	-7
467	81% Gyrus cinguli (Isthmus)					
	19% Gyrus cinguli, Pars posterior					
		0.021	3.47	5	-41	26
444	89% Gyrus supramarginalis					
	11% Gyrus postcentralis	0.025	3.20	59	-23	31
316	91% Precuneus					
	9% Gyrus parietalis superior					
		0.026	3.15	5	-64	54
233	67% Lobulus paracentralis					
	33% Gyrus frontalis superior	0.031	2.92	7	-8	65
214	100% Gyrus postcentralis	0.037	2.77	9	-35	77
201	100% Gyrus temporalis superior					
		0.034	2.85	66	-12	1
162	100% Gyrus frontalis superior	0.030	2.97	23	11	61
142	100% Gyrus frontalis medius (rostral)					
		0.032	2.90	32	45	20
122	100% Insula	0.034	2.85	41	-10	3
117	100% Gyrus fusiformis	0.037	2.77	27	-57	-15
113	100% Gyrus frontalis medius (rostral)					
		0.039	2.72	29	48	6
90	96% Gyrus frontalis medius (rostral)					
	4% Gyrus frontalis inferior, Pars orbitalis					
		0.039	2.70	32	55	-12
34	100% Gyrus orbitofrontalis (lateral)					
		0.044	2.60	15	18	-18
27	100% Gyrus postcentralis	0.048	2.52	65	-8	22
4	100% Gyrus cinguli, Pars posterior					
		0.05	2.49	4	-22	41

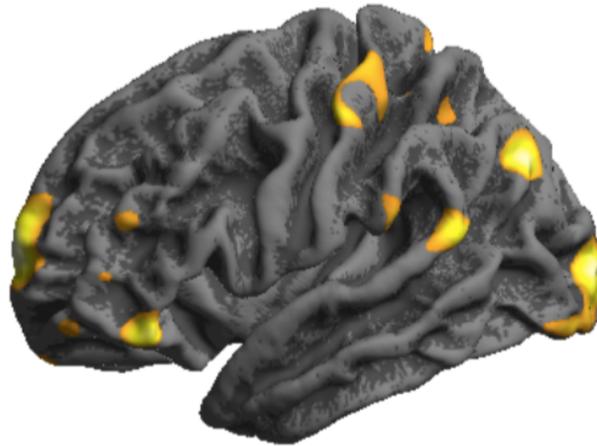


Abbildung 8: Kortikale Projektion der Korrelationsanalyse der linken Hemisphäre mit SPM: Negative Korrelation der Kortexdicke mit dem Zahlen-Symbol-Test, in gelb: signifikante Cluster $p < 0,05$ (peak-level FDR-Korr.), Ansicht von lateral

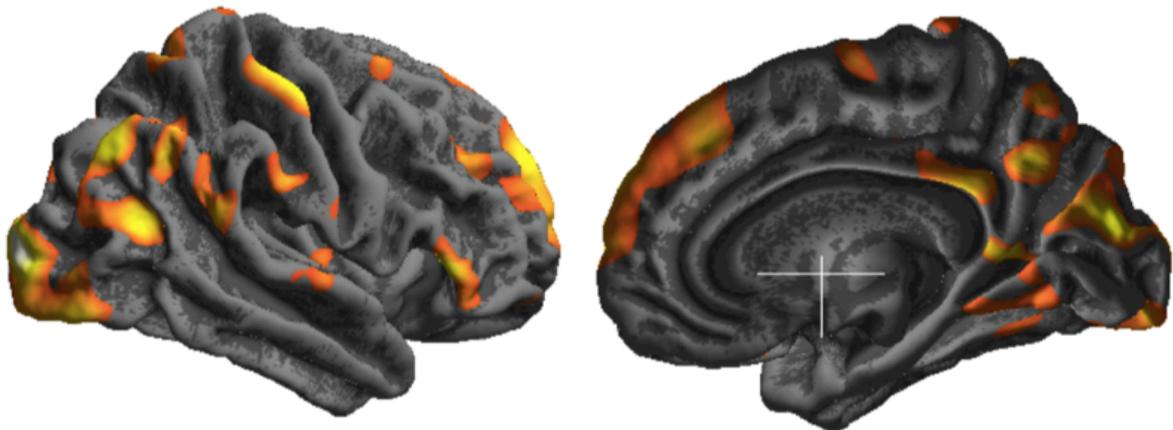


Abbildung 9: Kortikale Projektion der Korrelationsanalyse der rechten Hemisphäre mit SPM: Negative Korrelation der Kortexdicke mit dem Zahlen-Symbol-Test, in gelb-orange: signifikante Cluster $p < 0,05$ (peak-level FDR-Korr.), rechts: Ansicht von lateral, links: Ansicht von medial

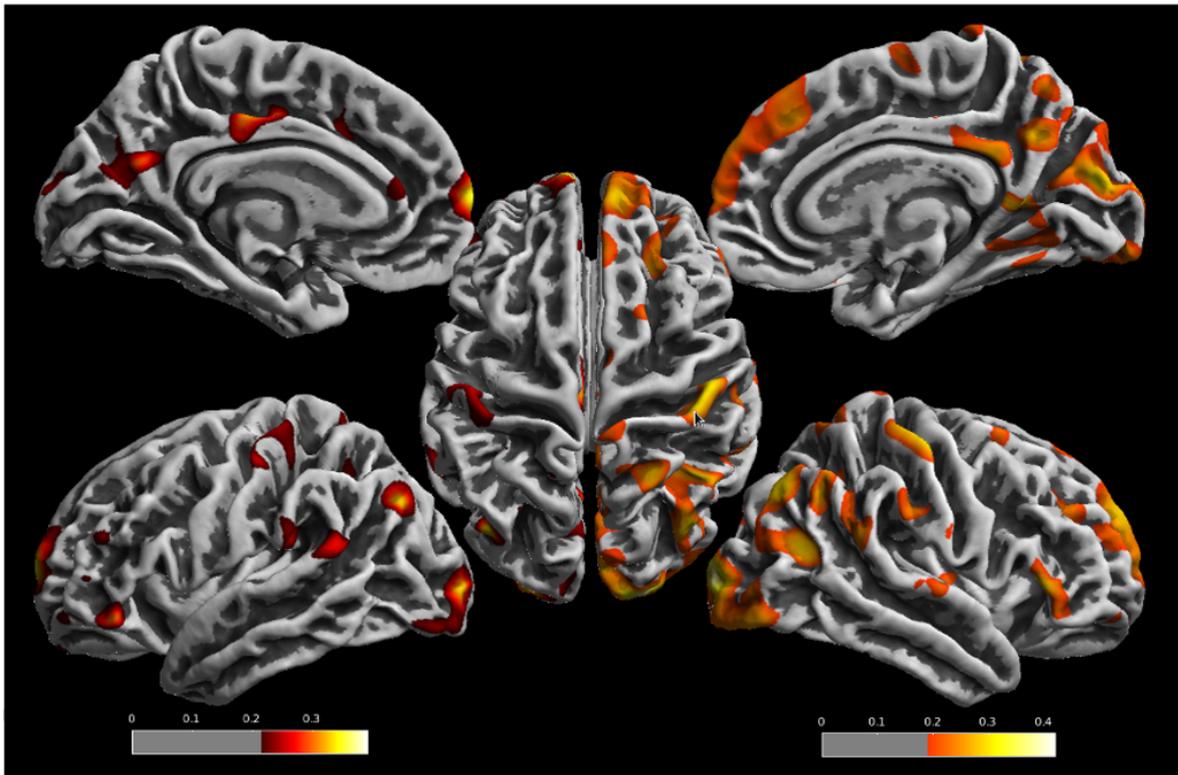


Abbildung 10: Korticale Projektion der Korrelationsanalyse mit der Toolbox CAT12: Negative Korrelation der Kortexdicke mit dem Zahlen-Symbol-Test, in gelb-orange: signifikante Cluster $p < 0,05$ (peak-level FDR-Korr.)

Bei der Korrelation des ZST Score mit dem Gyrfizierungsmaß des Kortex zeigt sich ein signifikanter $p < 0,05$ (peak-level FDR-Korr.) negativer Zusammenhang in der linken Hemisphäre (LH). Besonders im inferioparietalen Rindenbereich mit einem Clusterausmaß von $k=1114$ Voxel bei p -Wert = $0,001$ besteht eine Verbindung zwischen einer geringeren Gyrfizierung mit steigendem Testergebnis. Die Ergebnisse können Tabelle 2 entnommen werden und sind folgend graphisch dargestellt. Die rechte Hemisphäre (RH) zeigte in Bezug auf die Gyrfizierung des Kortex in Korrelation zum ZST keine Signifikanz.

Tabelle 2: Ergebnisse T1-Morphometrie: Zusammenhang kortikaler Gyrifizierung mit Punktzahl des Zahlen-Symbol-Tests, k = extent threshold, T = height threshold, (X/Y/Z) = Koordinaten im DARTEL

LINKE HEMISPHERE

k	Lokalisation	p-Wert peak-level FDR-Korr.	T	X	Y	Z
1114	70% Gyrus parietalis inferior					
	29% Gyrus supramarginalis	0.001	5.11	-41	-57	39
372	100% Gyrus parietalis superior	0.009	4.00	-37	-47	48
189	65% Gyrus temporalis medius					
	35% Gyrus temporalis superior	0.024	3.62	-52	0	-26

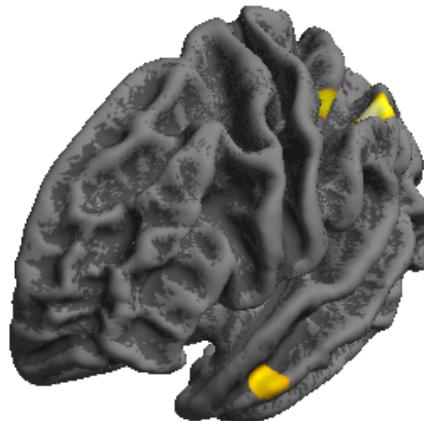


Abbildung 11: Kortikale Projektion der Korrelationsanalyse der linken Hemisphäre mit SPM: Negative Korrelation der kortikalen Gyrifizierung mit dem Zahlen-Symbol-Test, in gelb: signifikante Cluster $p < 0,05$ (peak-level FDR-Korr.), Ansicht von laterofrontal

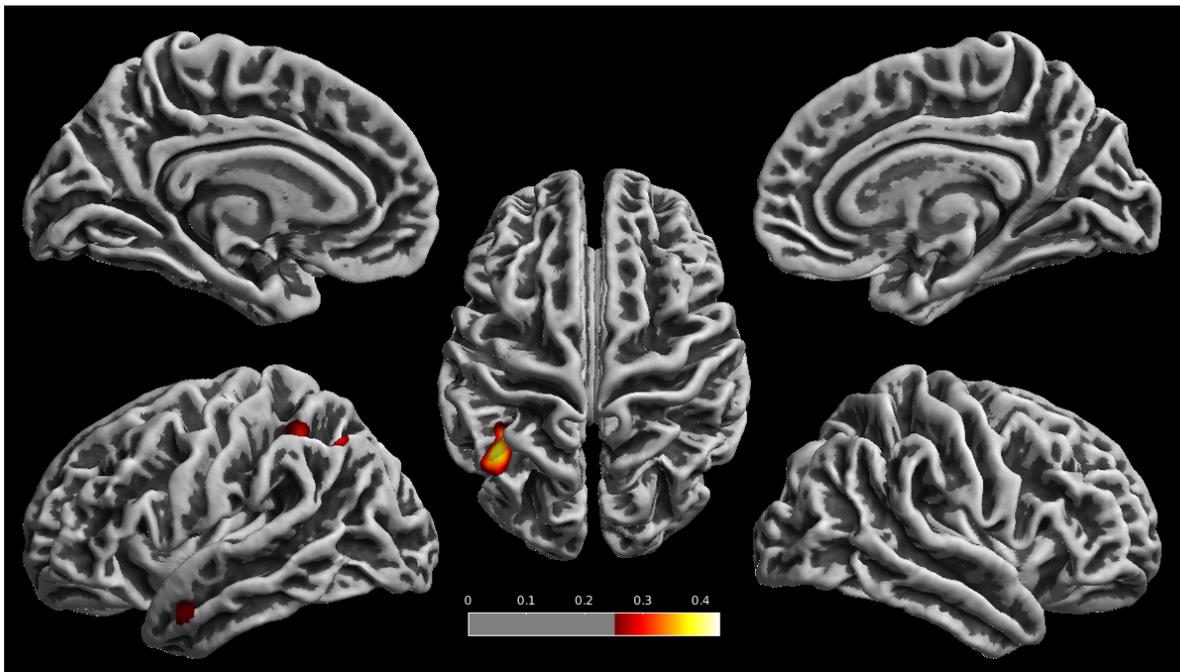


Abbildung 12: Korticale Projektion der Korrelationsanalyse mit der Toolbox CAT12: Negative Korrelation der kortikalen Gyrfizierung mit dem Zahlen-Symbol-Test, in gelb-orange: signifikante Cluster $p < 0,05$ (peak-level FDR-Korr.)

3.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die angegebenen Koordinaten (X/ Y/ Z) stellen die Lokalisation im Montreal Neurological Institute (MNI) Koordinatensystem dar. Dieses gilt als stereotaktischer Standardraum in der neuronalen Bildgebung (Frey et al., 2011; Lancaster et al., 2007) und wurde ursprünglich aus 305 MRT-Bildern gesunder Probanden durch lineare Anpassungsprozesse entwickelt. Die anatomische Traktzuordnung erfolgte mit dem „JHU white-matter tractography atlas“ der Johns Hopkins University (JHU; Hua et al., 2008; Mori & Crain, 2005; Wakana et al., 2007). Um eine bessere Orientierung in den graphischen Darstellungen der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden die Trakte in der rechten Hemisphäre mit rot-orange, in der linken Hemisphäre mit blau-hellblau farbcodiert. Kommissurenfasern wurden ebenfalls mit rot-orange farbcodiert (Abb. 23).

3.2.1. Buchstaben-Zahlen-Test

In der Trakt-basierten Analyse der Diffusions-Tensor-Bildgebung zeigen sich signifikante ($p < 0,05$, FWE-Korr.) positive Korrelationen zwischen den Ergebnissen des BZT und der Erhöhung der fraktionierten Anisotropie in bestimmten Arealen der weißen Substanz. Die Größe der signifikanten Areale (k) in den Fasertrakten und die genaue Lokalisation beschreibt die folgende Tabelle 3. Es folgt die graphische Darstellung.

Tabelle 3: Ergebnisse der DTI Analyse des Buchstaben-Zahlen-Tests

LINKE HEMISPHERE

Lokalisation		k	p-Wert (FWE-Korr.)	X	Y	Z
Zingulum						
	Cluster 1	11	0,043	-25	-24	-24
Fasc. longitudinalis superior						
	Cluster 1	502	0,007	-38	-15	28
	Cluster 2	424	0,014	-37	-37	29
Fasc. longitudinalis superior (temporaler Anteil)						
	Cluster 1	415	0,004	-38	-15	28
	Cluster 2	321	0,009	-37	-37	29

RECHTE HEMISPHERE

Lokalisation		k	p-Wert (FWE-Korr.)	X	Y	Z
Anteriorer Thalamusstiel						
	Cluster 1	60	0,024	12	-15	15
Tractus corticospinalis						
	Cluster 1	61	0,044	24	-21	38
Fasc. longitudinalis superior						
	Cluster 1	433	0,014	36	-25	35

Fasc. longitudinalis superior (temporaler Anteil)

Cluster 1	252	0,012	36	-25	35
-----------	-----	-------	----	-----	----

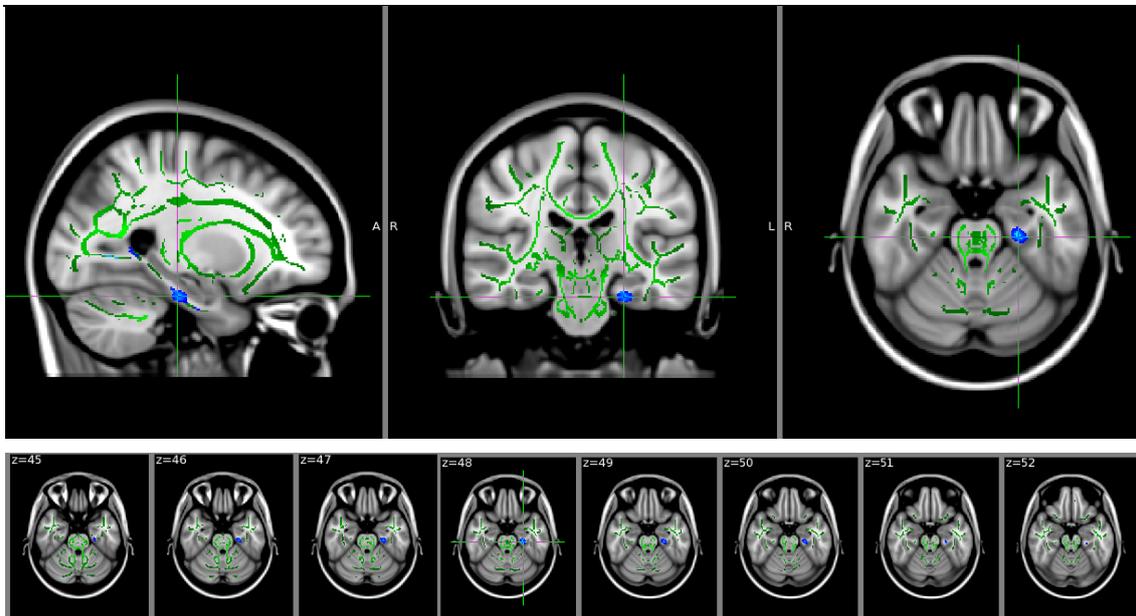


Abbildung 13: Projektion der positiven Korrelation der FA im Zingulum mit den Testergebnissen des BZT, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht

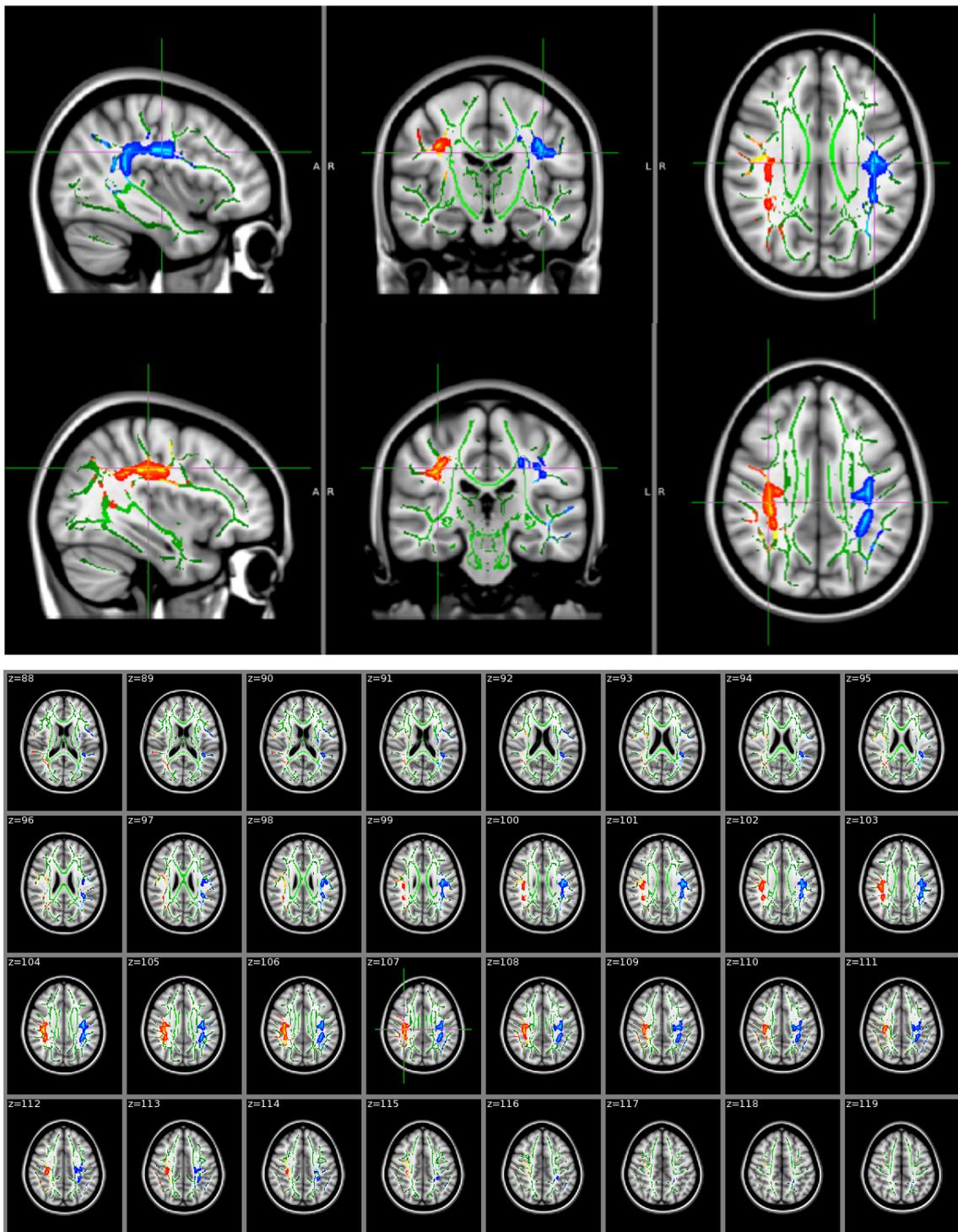


Abbildung 14: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis superior mit den Testergebnissen des BZT, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht

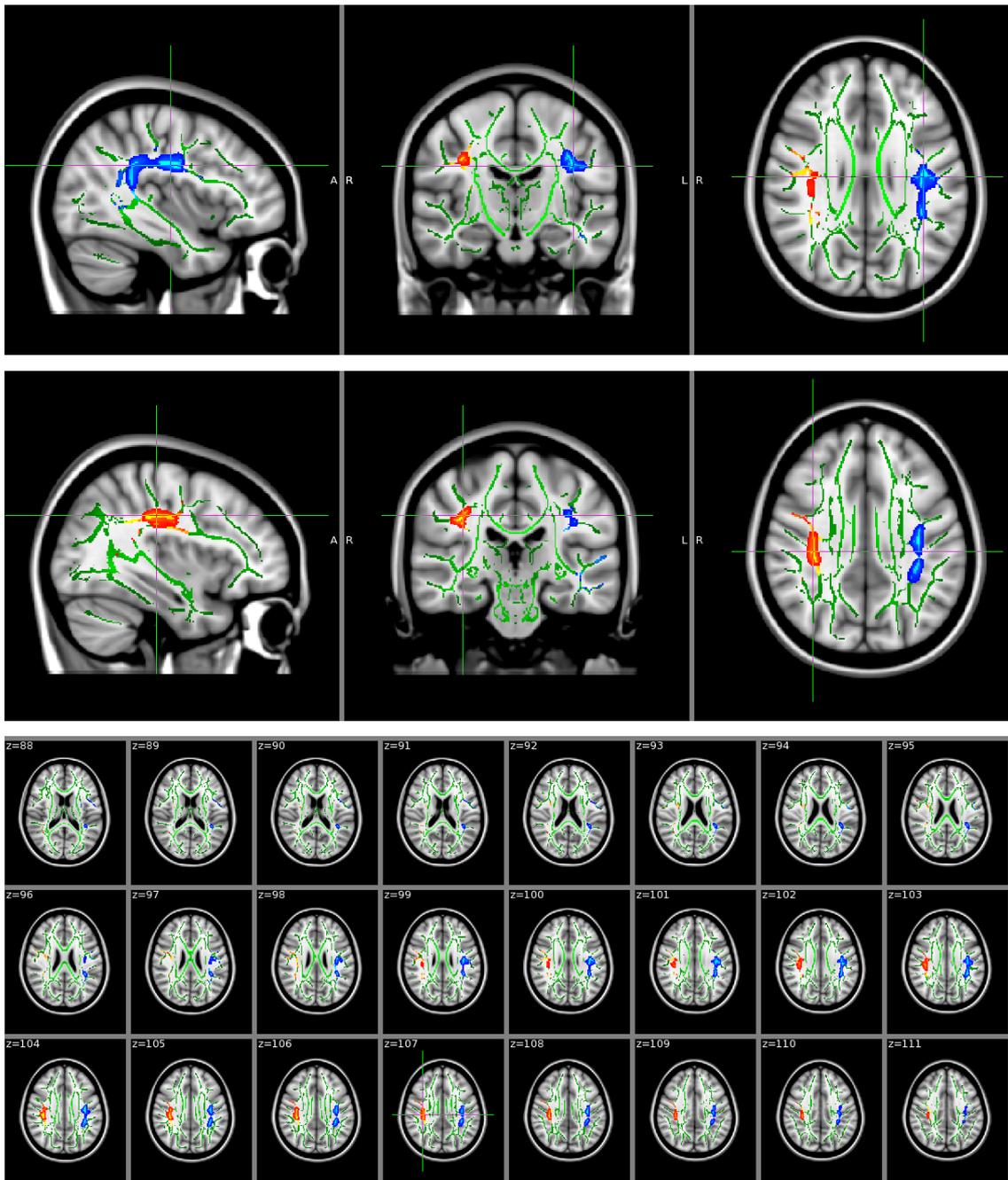


Abbildung 15: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis superior (temporaler Anteil) mit den Testergebnissen des BZT, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht

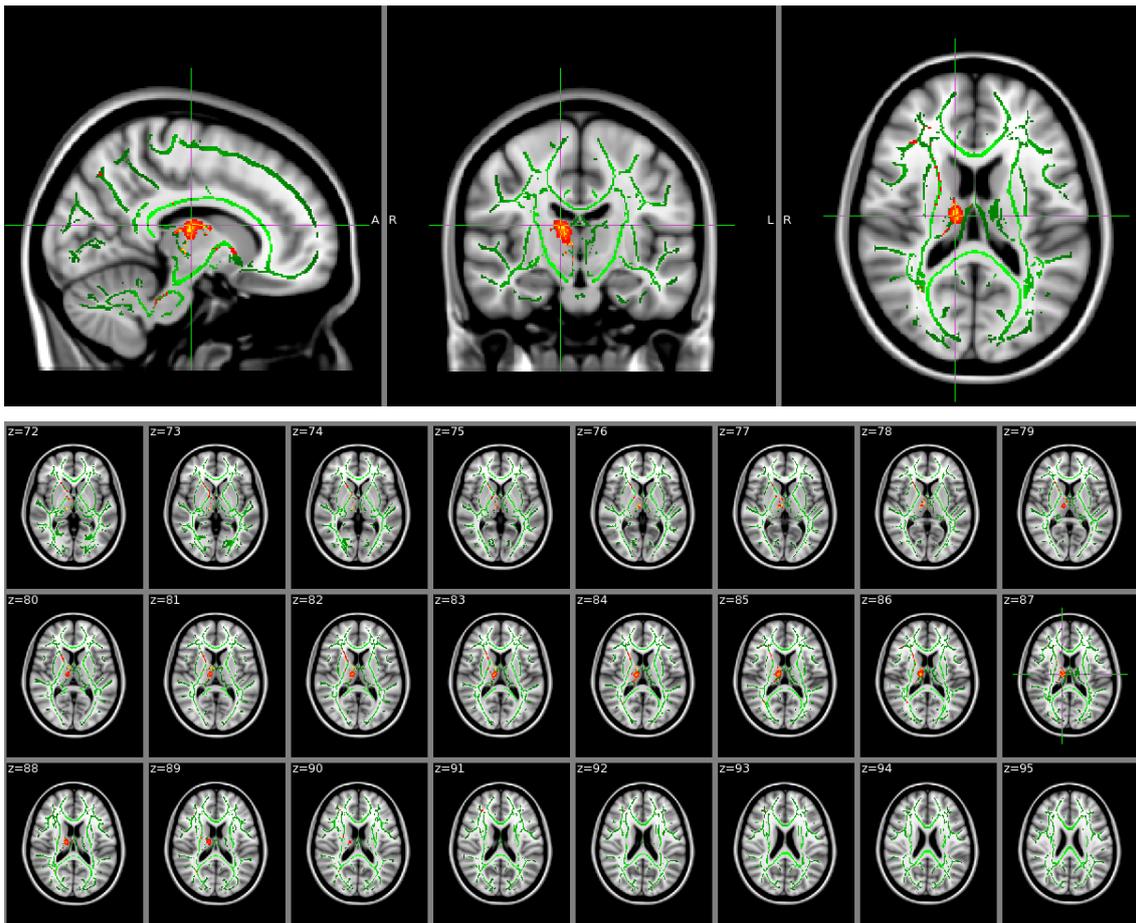


Abbildung 16: Projektion der positiven Korrelation der FA im anterioren Thalamusstiel mit den Testergebnissen des BZT, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in rot-orange: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der rechten Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht

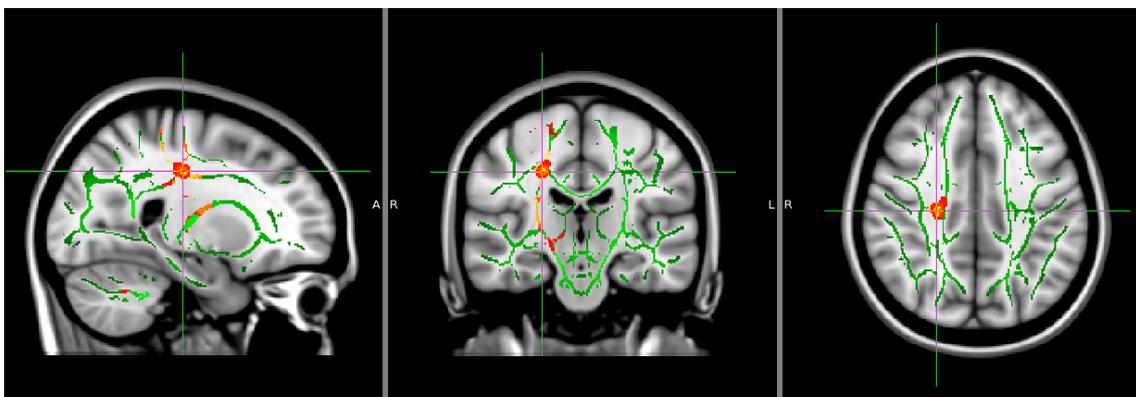


Abbildung 17: Projektion der positiven Korrelation der FA im Tractus corticospinalis mit den Testergebnissen des BZT, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in rot-orange: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der rechten Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1

3.2.2. Zahlen-Symbol-Test

In der Trakt-basierten Analyse der Diffusions-Tensor-Bildgebung zeigen sich signifikante ($p < 0,05$, FWE-Korr.) positive Korrelationen zwischen den Ergebnissen des ZST und der Erhöhung der fraktionierten Anisotropie in bestimmten Arealen der weißen Substanz. Die Größe der signifikanten Areale (k) in den Fasertrakten und die genaue Lokalisation beschreibt die folgende Tabelle 4. Es folgt eine graphische Darstellung der Ergebnisse.

Tabelle 4: Ergebnisse der DTI Analyse des Zahlen-Symbol-Tests

LINKE HEMISPHERE

Lokalisation	k	p-Wert (FWE-Korr.)	X	Y	Z
Anteriorer Thalamusstiel					
Cluster 1	1292	0,001	-17	14	2
Cluster 2	315	0,018	-19	48	10
Cluster 3	162	0,011	-9	-14	14
Cluster 4	57	0,043	-30	36	18
Gyrus cinguli					
Cluster 1	16	0,039	-6	7	33
Zingulum					
Cluster 1	105	0,006	-25	-62	0
Fasc. occipitofrontalis inferior					
Cluster 1	3664	0,002	-36	-14	-12
Cluster 2	22	0,045	-16	-87	-2
Fasc. longitudinalis inferior					
Cluster 1	3621	0,004	-37	-61	-11
Fasc. longitudinalis superior					
Cluster 1	2126	0,000	-40	-11	27
Cluster 2	119	0,004	-54	-10	20
Cluster 3	16	0,044	-49	-1	35

Ergebnisse

Fasc. longitudinalis superior (temporaler Anteil)						
Cluster 1	829	0,000	-41	-9	26	
Cluster 2	107	0,036	-50	-41	-7	
Cluster 3	57	0,036	-53	-29	-12	
Fasc. uncinatus						
Cluster 1	1726	0,005	-23	15	-11	

RECHTE HEMISPHÄRE

Lokalisation	k	p-Wert (FWE-Korr.)	X	Y	Z	
Anteriorer Thalamusstiel						
Cluster 1	1203	0,001	8	-2	6	
Gyrus cinguli						
Cluster 1	638	0,001	9	-4	34	
Tractus corticospinalis						
Cluster 1	81	0,023	21	-26	39	
Fasc. occipitofrontalis inferior						
Cluster 1	4341	0,000	32	-22	0	
Fasc. longitudinalis inferior						
Cluster 1	2375	0,002	37	-22	-5	
Cluster 2	308	0,024	18	-81	-2	
Fasc. longitudinalis superior						
Cluster 1	3529	0,000	39	-9	29	
Cluster 2	648	0,007	29	-10	21	
Cluster 3	105	0,031	34	6	27	
Cluster 4	31	0,045	47	11	9	
Fasc. longitudinalis superior (temporaler Anteil)						
Cluster 1	1229	0,000	37	-34	32	
Cluster 2	574	0,001	49	-45	-2	
Cluster 3	326	0,012	29	-10	21	
Fasc. uncinatus						
Cluster 1	240	0,017	32	7	-9	

Ergebnisse

Forceps minor						
Cluster 1	831	0,018	-19	48	11	
Cluster 2	183	0,037	12	30	11	
Cluster 3	145	0,039	17	51	-7	

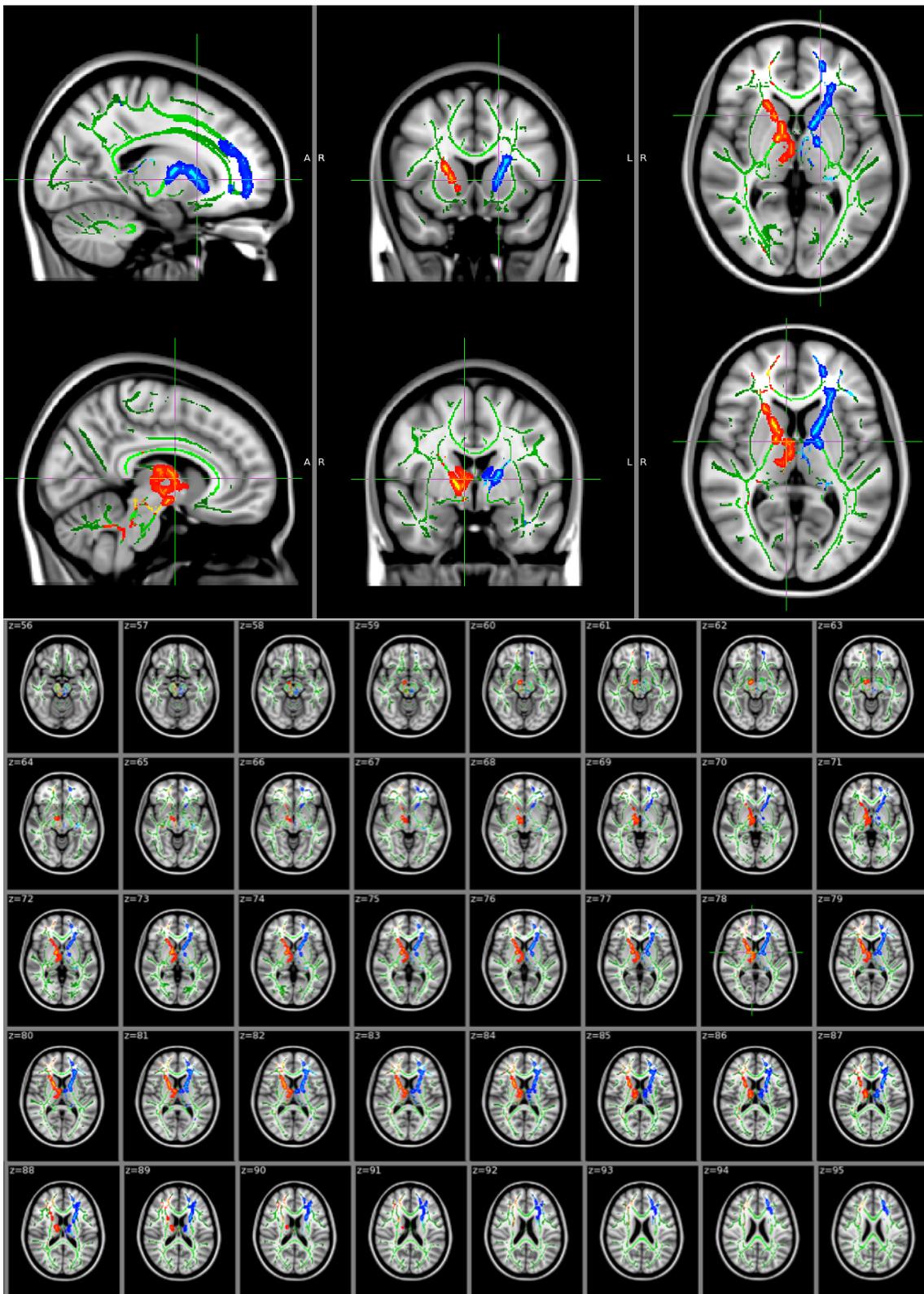


Abbildung 18: Projektion der positiven Korrelation der FA im anterioren Thalamusstiel mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht

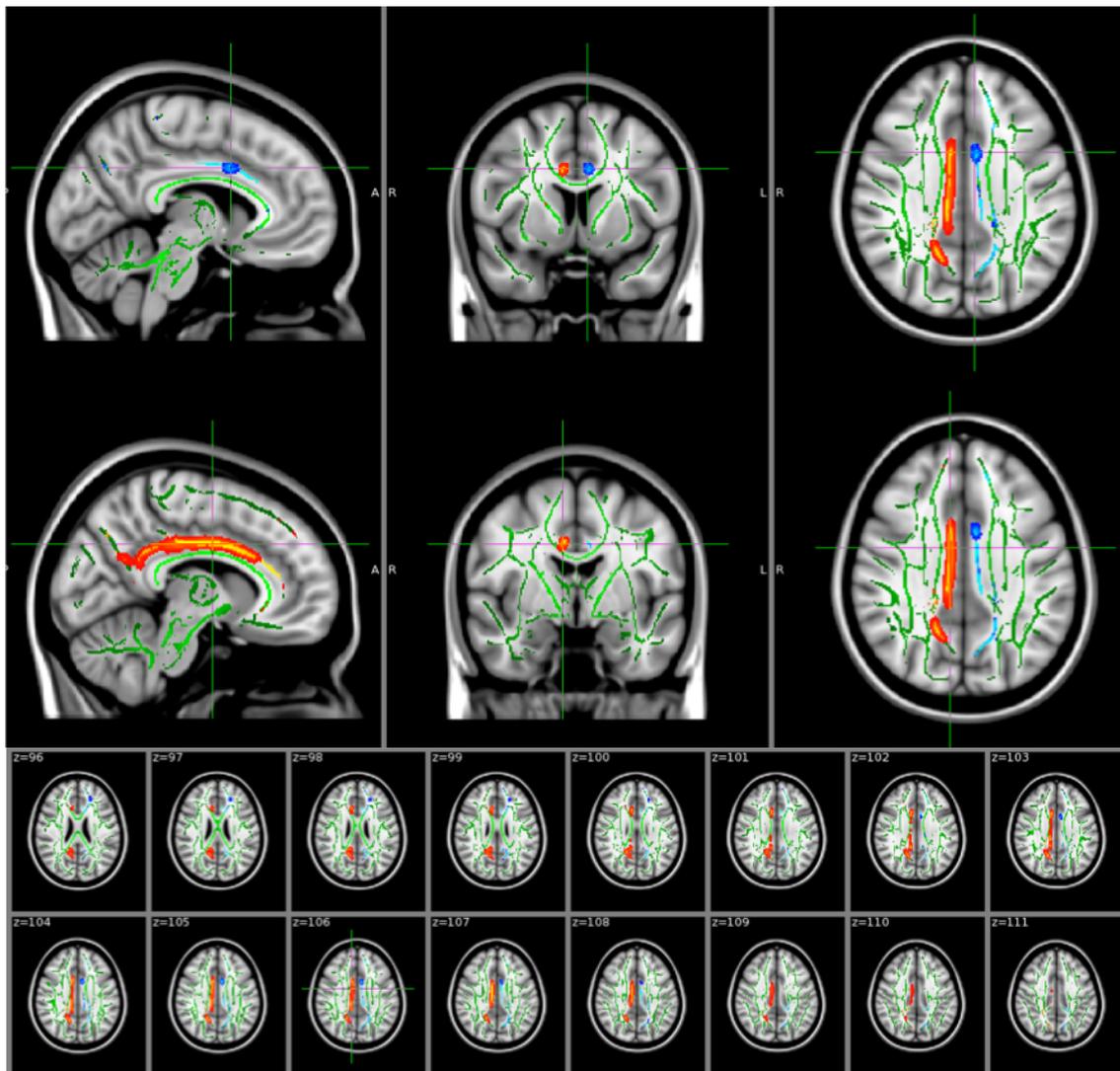


Abbildung 19: Projektion der positiven Korrelation der FA im Gyrus cinguli mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht

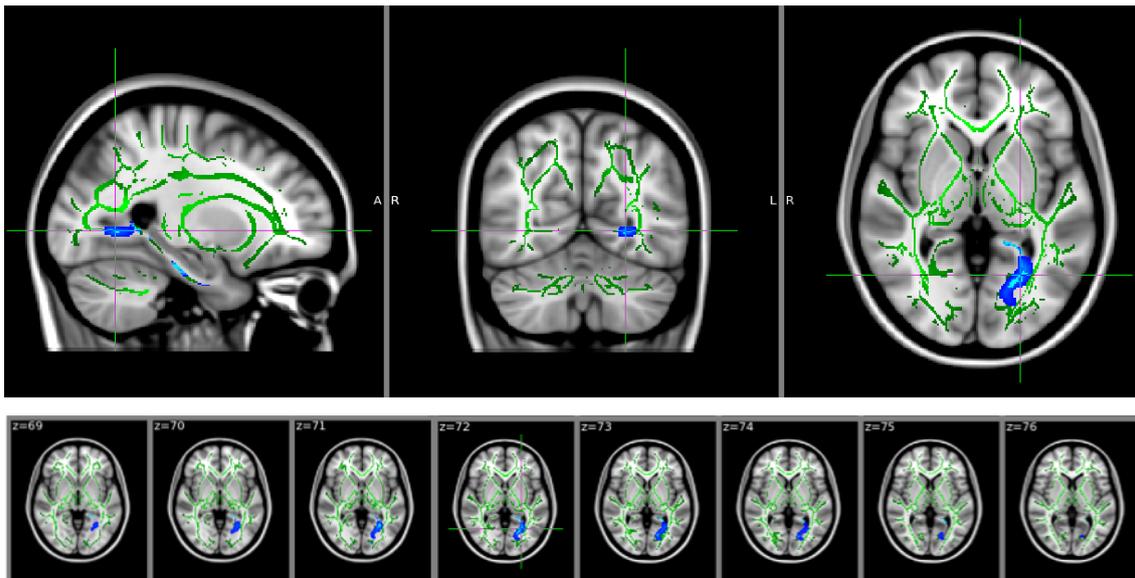


Abbildung 20: Projektion der positiven Korrelation der FA im Zingulum mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht

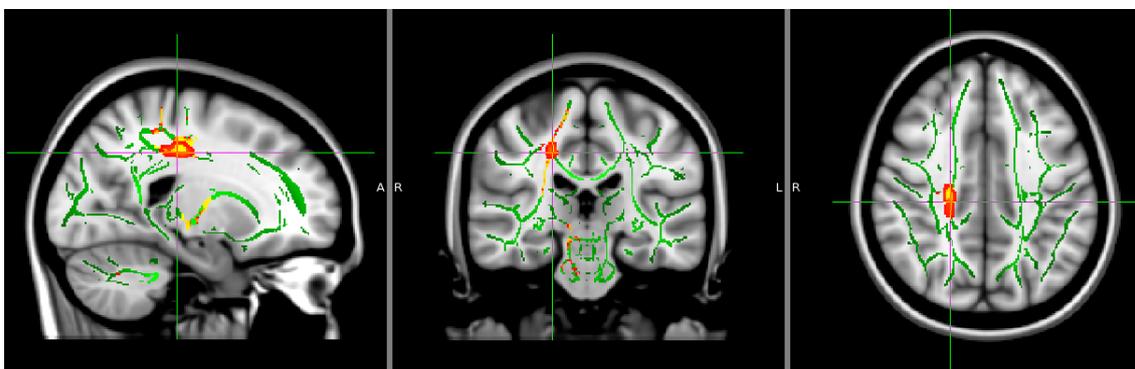


Abbildung 21: Projektion der positiven Korrelation der FA im Tractus corticospinalis mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in rot-orange: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der rechten Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1

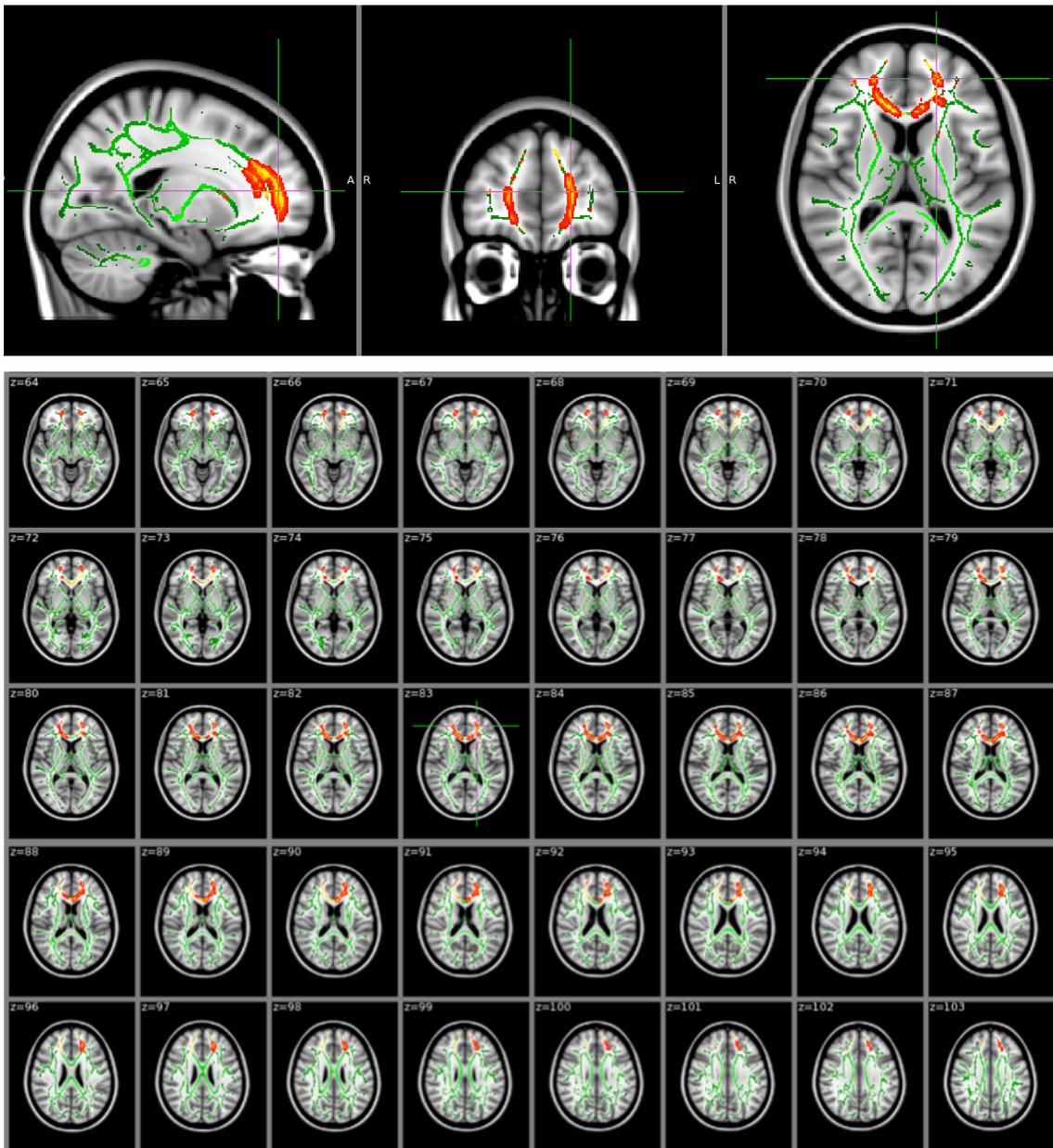


Abbildung 22: Projektion der positiven Korrelation der FA im Forceps minor mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in rot-orange: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der rechten Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht

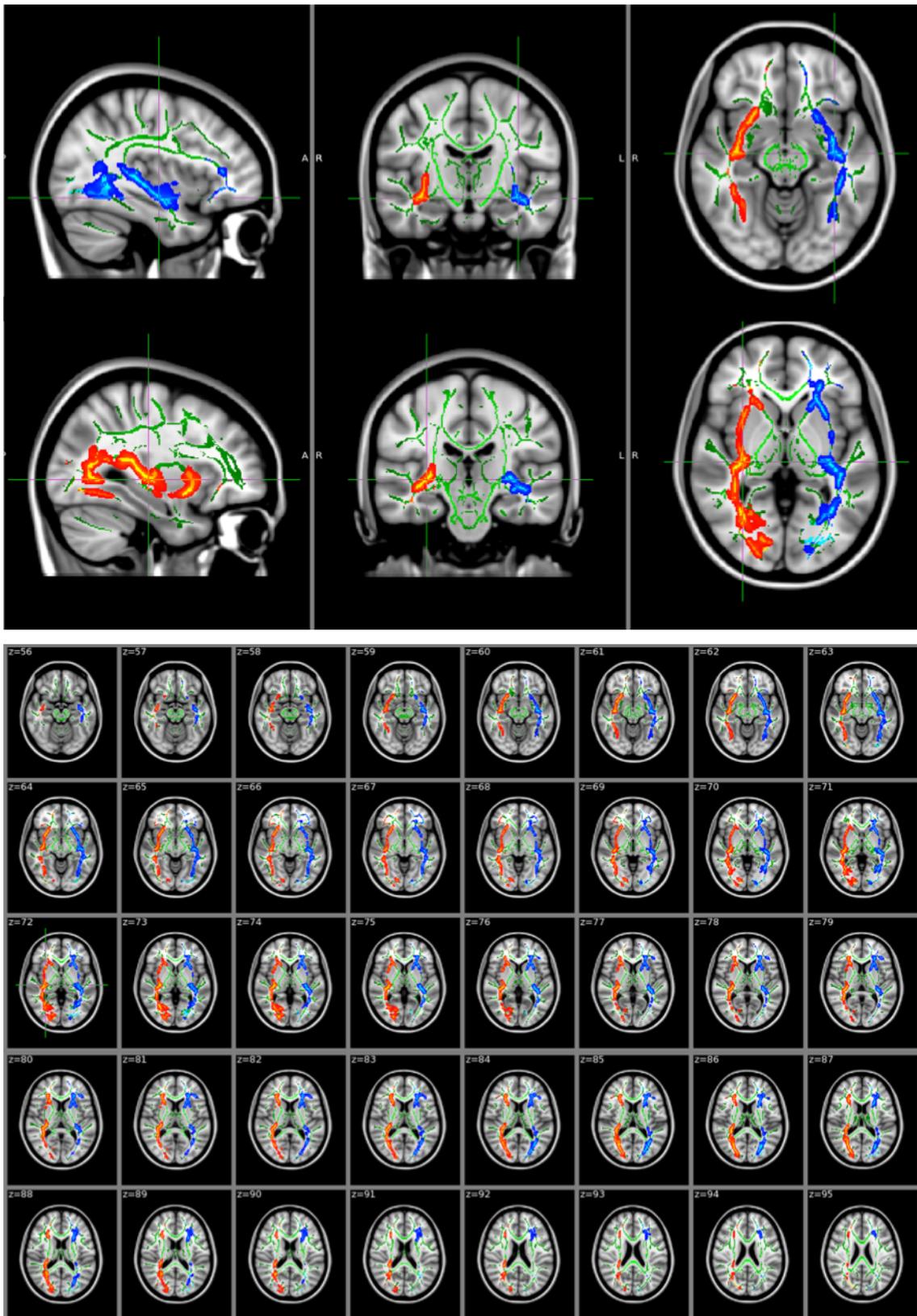


Abbildung 23: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. occipitofrontalis inferior mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, unten: z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht

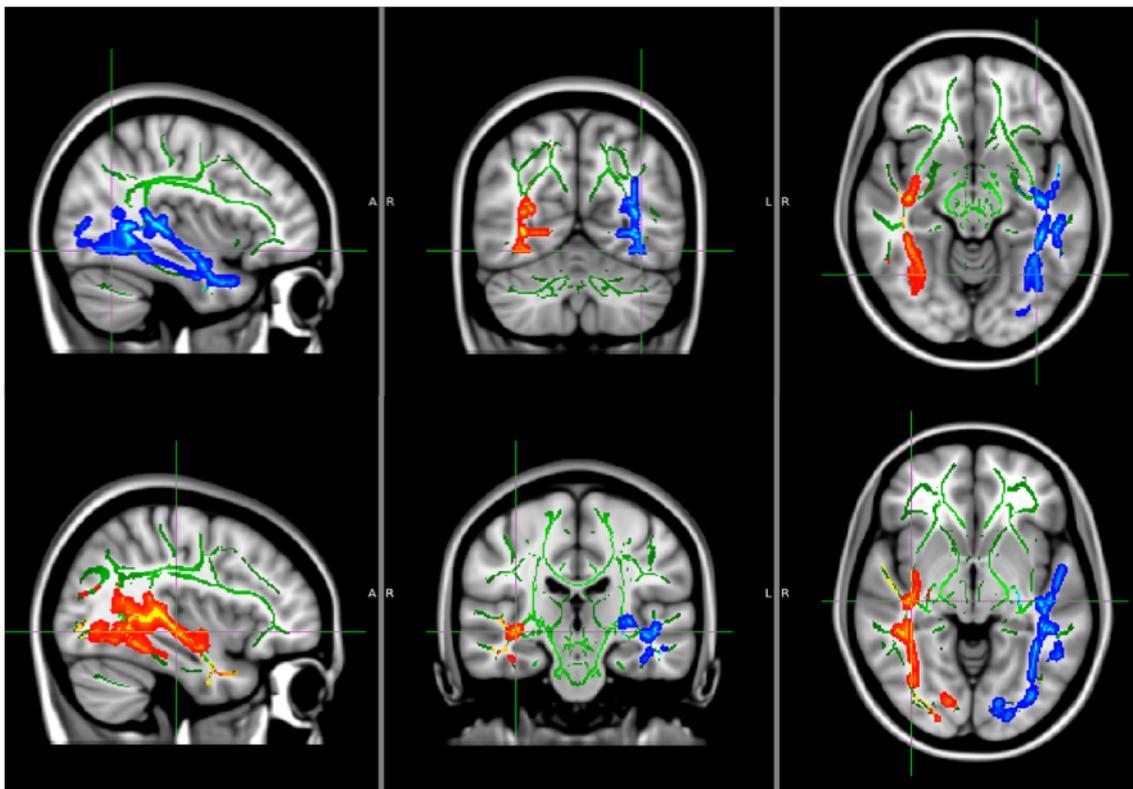


Abbildung 24: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis inferior mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1

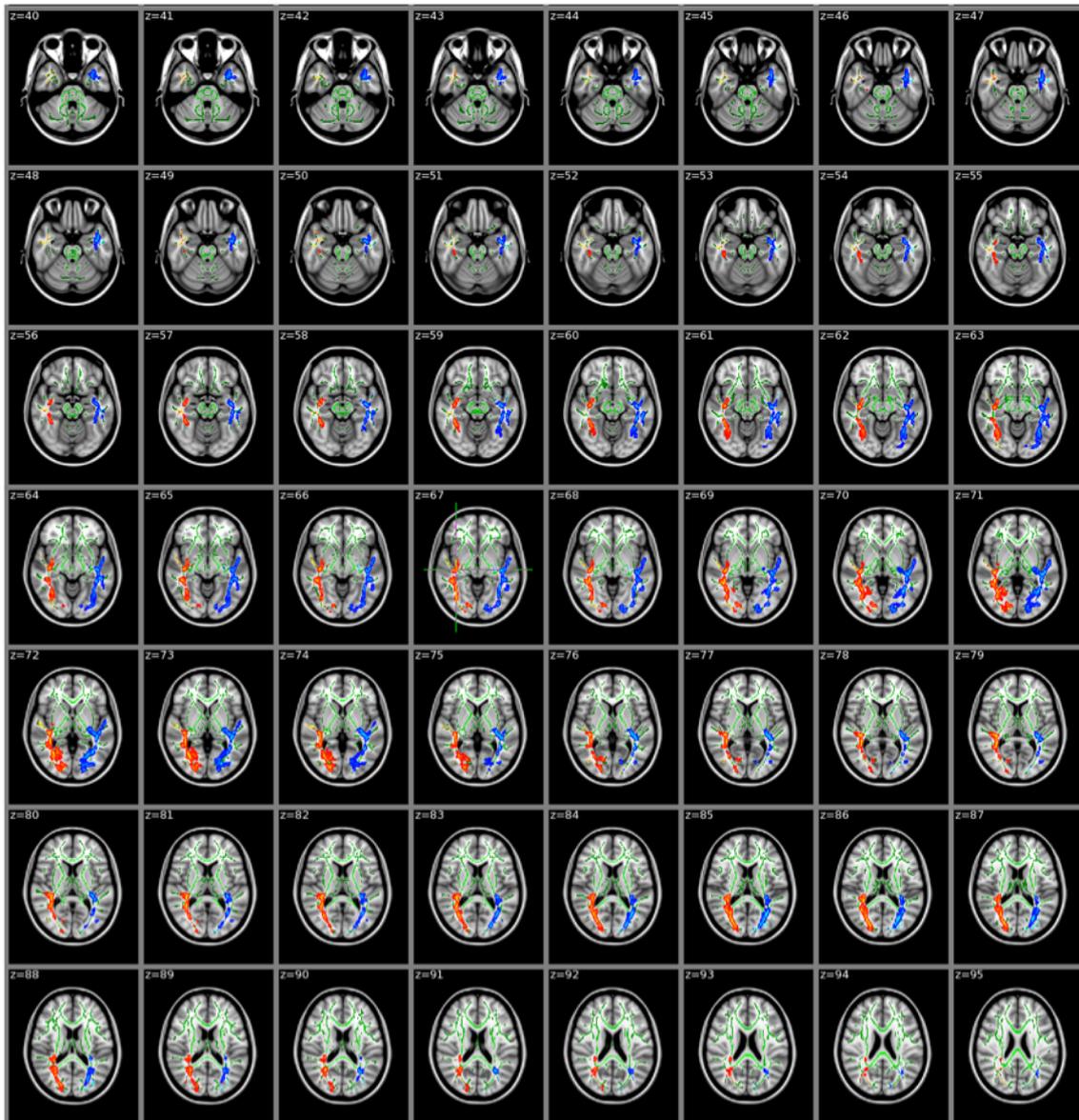


Abbildung 25: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis inferior mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht

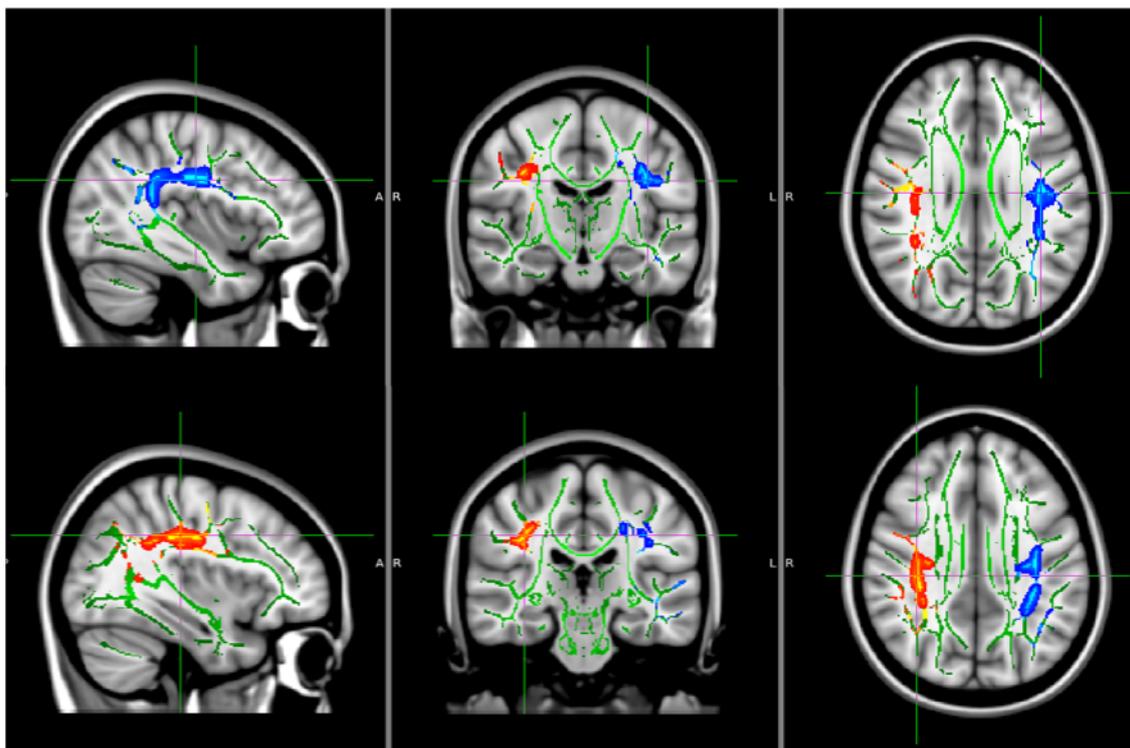


Abbildung 26: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis superior mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1

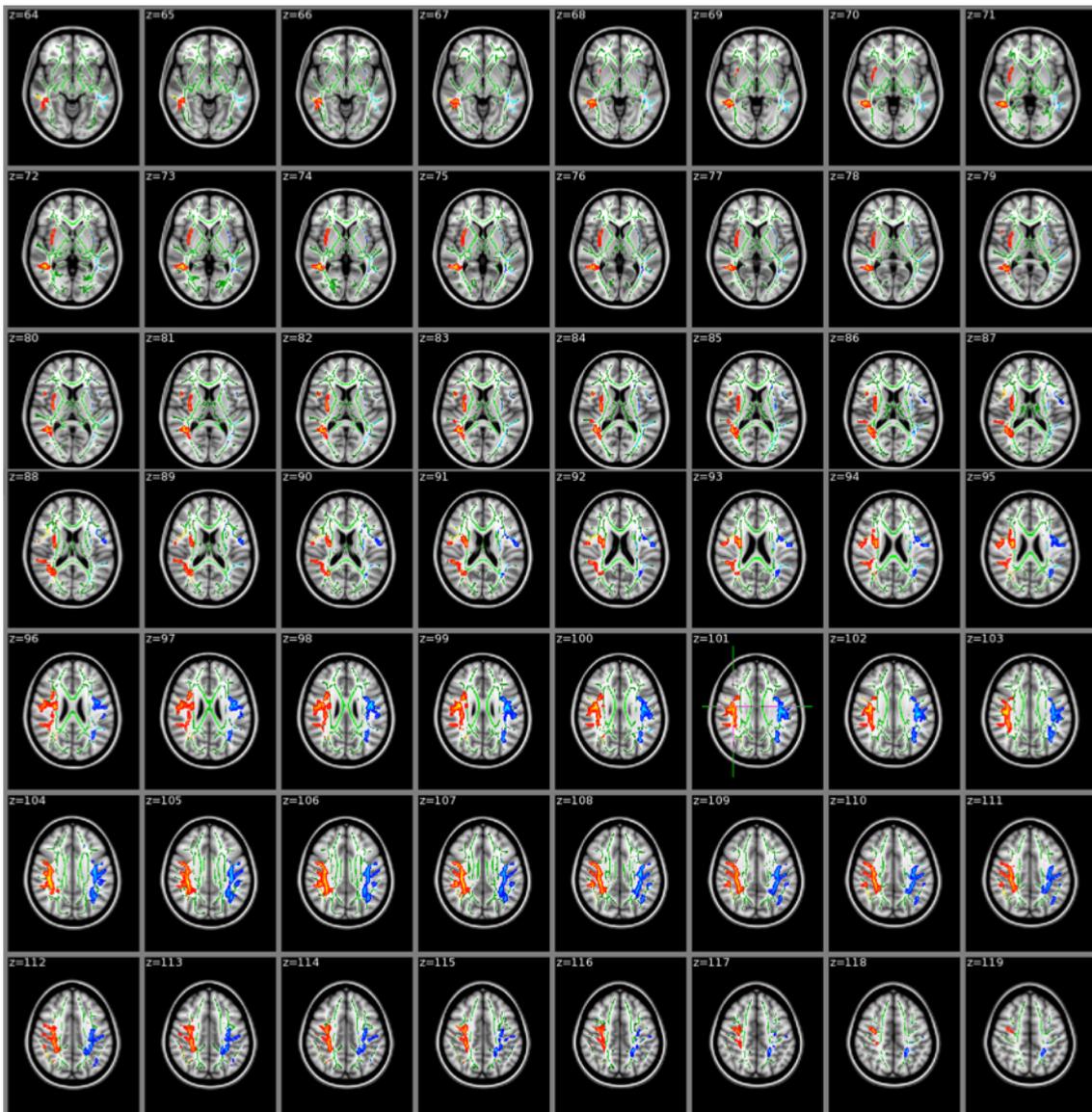


Abbildung 27: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis superior mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht

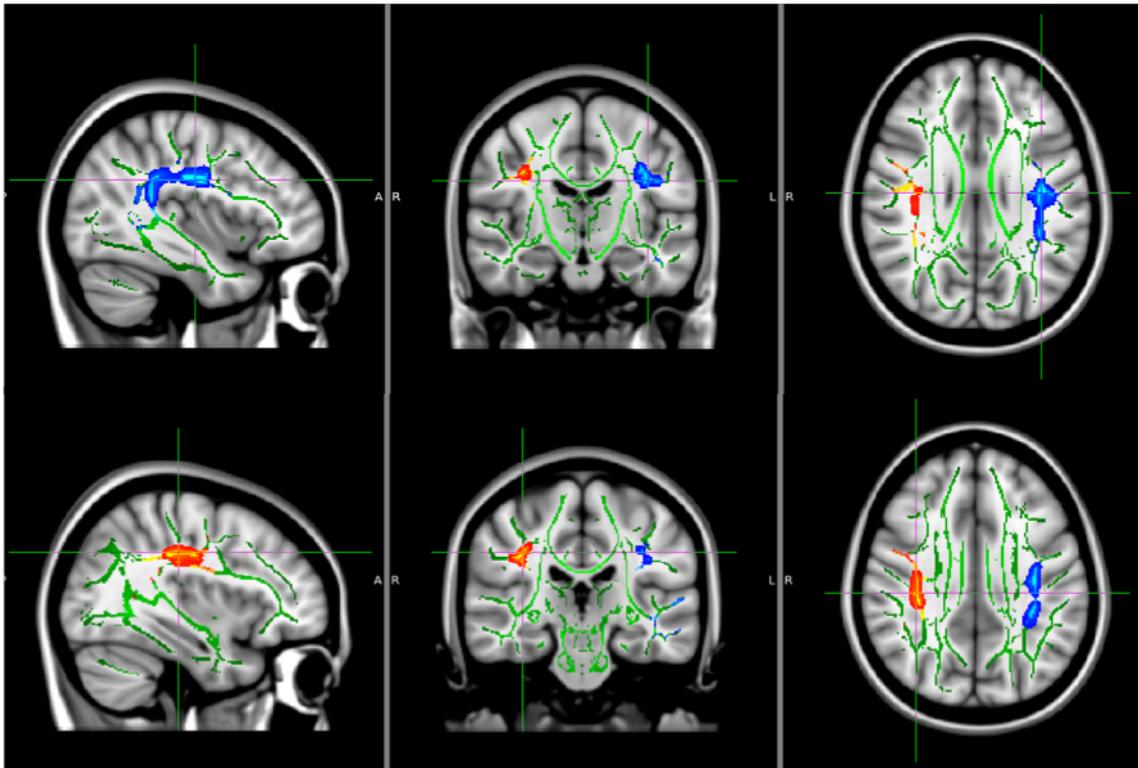


Abbildung 28: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis superior (temporaler Anteil) mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1

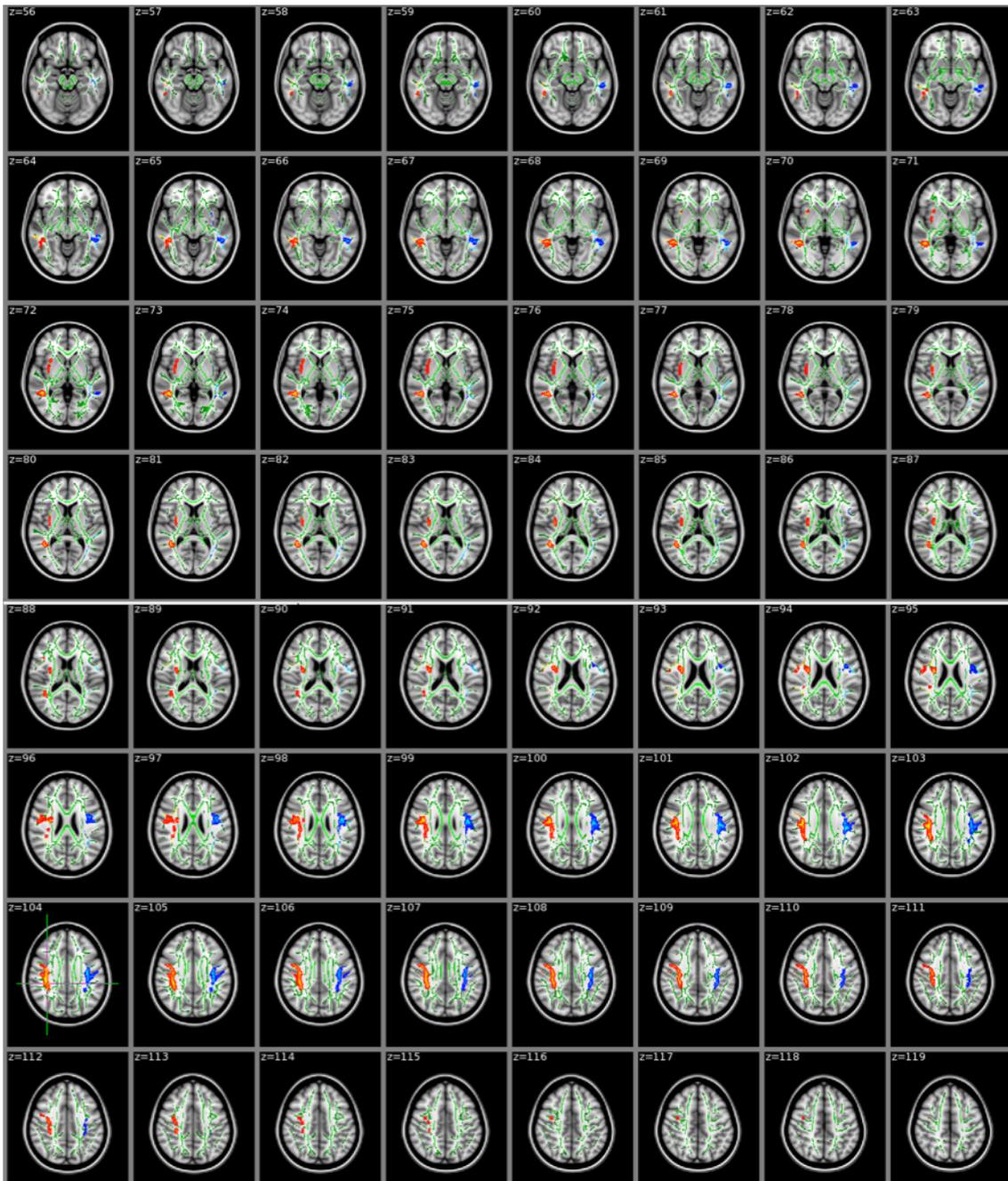


Abbildung 29: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. longitudinalis superior (temporaler Anteil) mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht

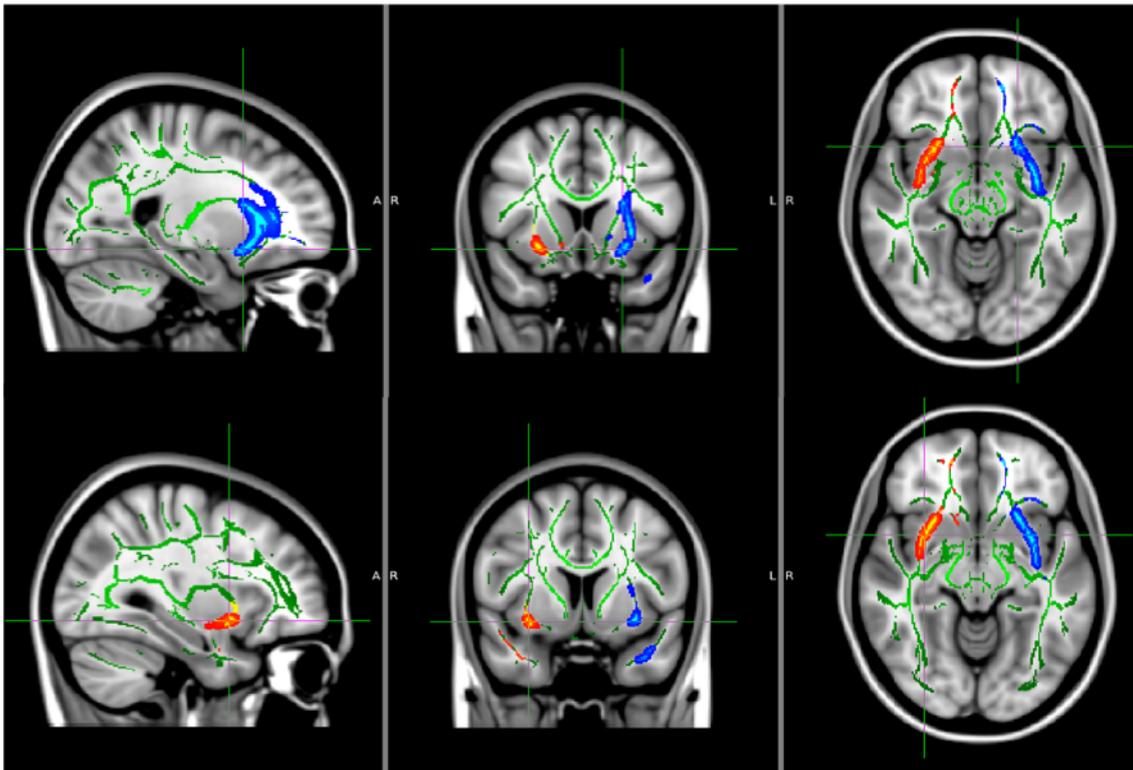


Abbildung 30: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. uncinatus mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1

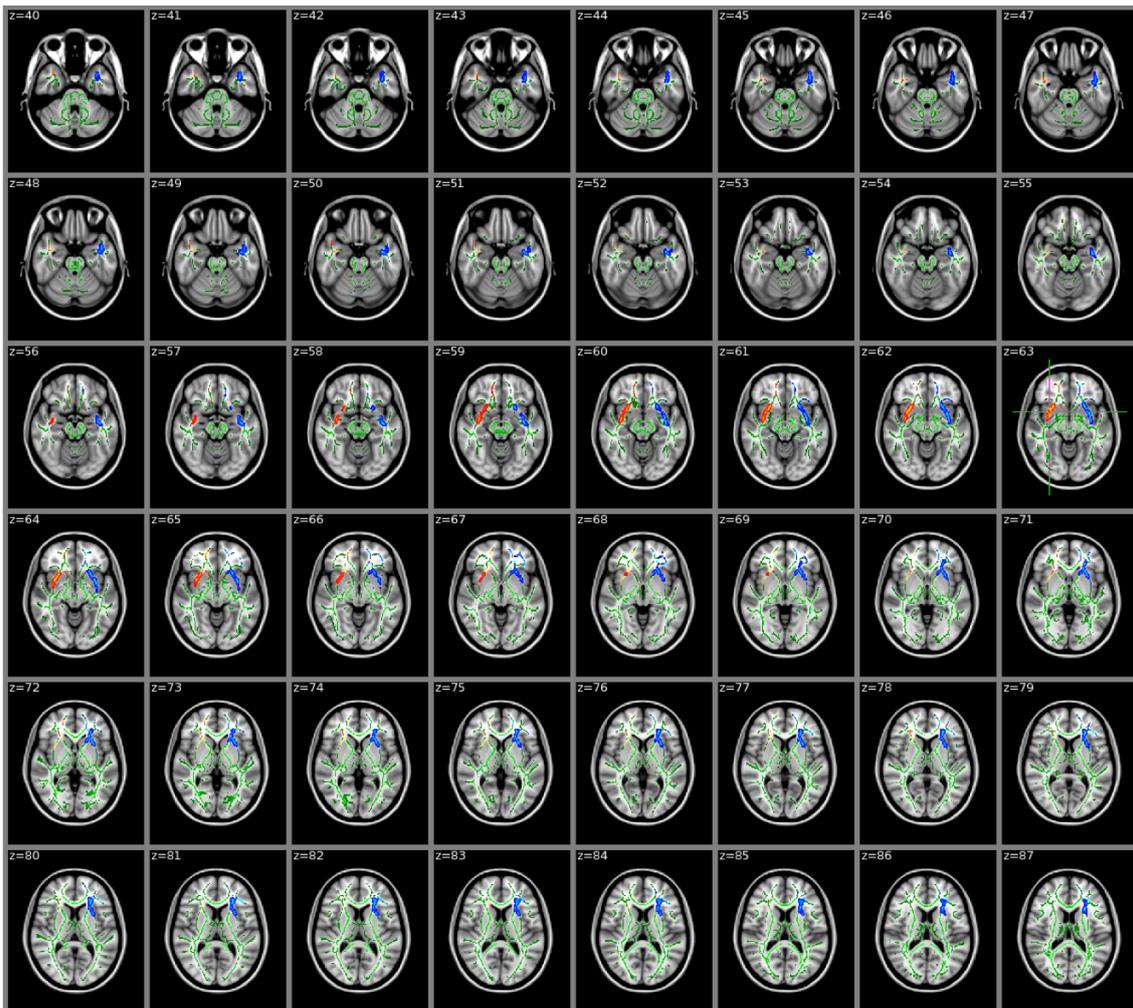


Abbildung 31: Projektion der positiven Korrelation der FA im Fasc. uncinatus mit den Testergebnissen des ZST, in grün: FA-Skelett aus den Mittelwerten aller Probanden, in blau-hellblau: Areale mit signifikant $p < 0,05$ (FWE-Korr.) erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre, in rot-orange: rechte Hemisphäre, Fadenkreuz auf Cluster 1, z: Schnittebene in Voxel in „Lightbox“-Ansicht

4. Diskussion

Das Arbeitsgedächtnis gilt als essentiell für die Speicherung, Bearbeitung und Handlungsplanung des Menschen (Baddeley, 2012). Psychiatrisch Erkrankte zeigen in diesem Bereich der exekutiven Funktionen oft signifikante Defizite, welche mit morphometrischen Veränderungen assoziiert sind (Forbes et al., 2009; Marazziti et al., 2010; Torres et al., 2007).

Um die die aktuelle Grundlagenforschung zu erweitern, wurde in der vorliegenden Arbeit der Zusammenhang zwischen kognitiven Leistungen bei Aufgaben der Exekutivfunktionen und hirnstruktureller Variation gesunder Probanden untersucht. Ein Verständnis für strukturellen Grundlagen, kann zum Beispiel strukturelle Veränderungen durch kognitive Trainingsprogramme erklären (Wykes, Huddy, Cellard, McGurk, & Czobor, 2011). Bisherige Studien waren meist durch kleinere Fallzahlen, die Beschränkung auf einzelne morphometrische Verfahren und die fragliche Spezifität der Befunde im Vergleich zu anderen kognitiven Aufgaben limitiert (Yuan & Raz, 2014).

Um eine große statistische Aussagekraft zu gewährleisten, wurde in der vorliegenden Arbeit mit einer Probandenkohorte von 681 gesunden Teilnehmern gearbeitet. Es wurden mehrere morphometrische Verfahren gewählt, um den Zusammenhang von exekutiven Funktionen sowohl auf funktioneller, als auch auf struktureller Ebene zu erfassen. Ausgehend von der in der Einleitung zusammengefassten, teils diskrepanten Literatur bleibt insbesondere unklar, inwiefern das Volumen und die Gyrfizierung des Kortex mit exekutiven Funktionen zusammenhängen. Ebenso sind die Verbindungen des mediodorsalen Thalamus zum präfrontalen Kortex noch nicht aussagekräftig untersucht worden. Vor dem Hintergrund eines großen Netzwerkes der kognitiven Funktionen verfolgte die Auswahl der neuropsychologischen Testverfahren das Ziel, nicht nur mit einem Test die Arbeitsgedächtnisleitung zu erfassen, sondern gleichzeitig mit Hilfe eines anderen Testes zu überprüfen, ob die Ergebnisse spezifisch für das Arbeitsgedächtnis sind. Da der ZST neben der Verarbeitungsgeschwindigkeit unter anderem auch das Kurzzeitgedächtnis, die Lernfähigkeit, die visuomotorische Koordination und die Aufmerksamkeit erfasst, bildet er ein großes Spektrum von kognitiven Funktionen ab, die zum Teil auch vom BZT gefordert werden (Bosley & Kasten, 2016).

4.1. Morphometrie und Arbeitsgedächtnis

4.1.1. Volumetrie der grauen Substanz

Basierend auf der Annahme „*bigger is better*“, welche unter anderem in der Meta-Analyse von Yuan & Raz (2014) publiziert wurde, sind vor Beginn der Untersuchungen die Hypothesen aufgestellt worden, dass eine bessere Leistung des Arbeitsgedächtnisses mit einer signifikanten Zunahme regionaler Hirnvolumina (H 1.) in präfrontalen Bereichen und einer erhöhten Kortexdicke (H 2.1.) in diesen Arealen einhergeht. Vor dem Hintergrund des Wissens über Neuroplastizität und der Möglichkeit durch gezieltes Training eine Volumenzunahme unter anderem im Bereich des Striatums und der Basalganglien zu erreichen, erscheint diese Annahme plausibel (Boyke, Driemeyer, Gaser, Büchel, & May, 2008; Brooks et al., 2016; Gogtay & Thompson, 2010).

Der dorsolaterale präfrontale Kortex ist besonders mit exekutiven Funktionen wie dem Arbeitsgedächtnis, der Handlungsplanung und der kognitiven Flexibilität assoziiert und soll über subkortikale Netzwerkstrukturen mit temporalen, parietalen und okzipitalen Assoziationsgebieten, sowie Thalamus, Hippocampus und Basalganglien in Verbindung stehen (Kobayashi, 2009; Schmolck, Qureshi, & Schulz, 2010; Sturm, Haase, & Levenson, 2016). Dem mediodorsalen Anteil des Thalamus werden globale kognitive Funktionen sowie deren emotionale Bewertung zugeschrieben (Li, Inoue, Nakagawa, & Koyama, 2004; Mitchell & Chakraborty, 2013). Außerdem kommt dem Thalamus unter anderem die Funktion der Initiierung der Handlungsausführung zu (Bosch-Bouju, Hyland, & Parr-Brownlie, 2013). Die neuronale Verbindung des Thalamus zu Kortex und Basalganglien, ermöglicht ein gezieltes Handeln (Haber & Calzavara, 2009; Sherman, 2007; Sherman & Guillery, 2011, 2018). So werden mit Hilfe der neuropsychologischen Testverfahren nicht nur direkte Korrelate des Arbeitsgedächtnisses betrachtet, sondern auch die Verbindung zum motorischen System erfasst. Eine grundlegende Voraussetzung für die praktische Umsetzung neuropsychologischer Aufgabenstellungen ist die Verknüpfung von Arbeitsgedächtnisleistungen mit dem motorischen System. In diesem Rahmen werden besonders die frontothalamischen Projektionen und das anteriore

Zingulum mit der kognitiven Kontrolle, die eine bewusste und kontrollierte Handlungsausführung ermöglicht, assoziiert (Bush, Luu, & Posner, 2000; Carter et al., 1998; Lavin et al., 2013; Morecraft, Geula, & Mesulam, 1993; Paus, 2001; Wagner et al., 2015). Über das Corpus callosum als Kommissurenbahn wird ein reziproker Informationsaustausch beider Hemisphären gewährleistet (Trepel, 2017). In Läsionsstudien konnte aufgezeigt werden, dass diese Verbindung essentiell für die Gedächtnisfunktion und kognitive Fähigkeiten ist (Huang et al., 2015; Lufriu et al., 2012).

Entgegen der vorherrschenden Hypothese in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur, konnte in VBM-Analysen der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen einer Zunahme lokaler Hirnvolumina und der Arbeitsgedächtnisleistung sowie der Verarbeitungsgeschwindigkeit gefunden werden. Für die Hypothese 1. konnte keine empirische Evidenz gewonnen werden. Nach der 31 Morphometrie-Studien beinhaltenden Metaanalyse von Yuan & Raz (2014) war dieses Ergebnis besonders überraschend.

Yuan und Raz publizierten, dass ein größeres Volumen im präfrontalen Kortex, besonders in medialen und lateralen Anteilen und eine erhöhte Kortexdicke in diesen Arealen mit einer besseren Testleistung der exekutiven Funktionen einhergeht. Bei genauerer Betrachtung der Metaanalyse konnte dieser Zusammenhang genau beim WCST, jedoch nicht bei anderen Testverfahren zur Erfassung exekutiver Funktionen, wie zum Beispiel der Wortflüssigkeit, bestätigt werden. Speziell bei der Arbeitsgedächtnisleistung beschrieben Yuan & Raz (2014) einen positiven Zusammenhang mit dem Volumen im dorsolateralen präfrontalen Kortex.

Wie in 1.1.2. beschrieben, ist der WCST nach aktuellem Wissensstand nicht spezifisch für frontale Läsionen. Außerdem testet er nicht nur Arbeitsgedächtnisleistung und exekutive Funktionen allein, sondern erfasst bei genauerer Betrachtung ein sehr breites Spektrum kognitiver Funktionen (Mountain & Snow, 1993; Nyhus & Barceló, 2009). Es wird sowohl die Aufmerksamkeit, die Ausdauer der Konzentration, Handlungsplanungen und die flexible Anpassung dieser und Gedächtnisfunktionen getestet (Coulacoglou & Saklofske, 2017). So ist es fraglich, ob die Ergebnisse vor allem dem gewählten Testverfahren zuzuschreiben sind.

Es muss außerdem beachtet werden, dass für die beschriebene Studienlage ein Publikationsbias vorliegen kann. Nicht-signifikante Ergebnisse werden häufig nicht publiziert, was bedingt, dass Ergebnisse von Literaturrecherchen nicht die reale Studiensituation repräsentieren (Kicinski, Springate, & Kontopantelis, 2015; Lin & Chu, 2018).

Die Abweichung der Ergebnisse könnte auch in der Auswahl der Methode begründet liegen: In der aktuellen Literatur wurde die Struktur-Funktions-Beziehung des Arbeitsgedächtnisses bisher vor allem „*region of interest*“ (ROI) -basiert untersucht. Unter einer ROI versteht man einen zwei- oder dreidimensionalen zuvor ausgewählten Bereich des Gehirns, welcher statistisch ausgewertet wird. In älteren Studien wurden die ROIs noch manuell ausgewählt, heute ist dies auch Atlanten-basiert möglich (Astrakas & Argyropoulou, 2010). Die Auflösung der Lokalisation ist hier nur limitiert möglich. Durch diese unterschiedlichen Verfahren ist die Vergleichbarkeit der Studien miteinander deutlich eingeschränkt. Weiter konnte in Methodik-vergleichenden Studien gezeigt werden, dass die in der jeweiligen Region enthaltenden Ergebnisse umso signifikanter wurden, je kleiner die manuelle Auswahl der ROI erfolgte (Voormolen et al., 2010). Häufig kam es zu abweichenden Ergebnissen in Bezug auf Ausmaß und Lokalisation signifikanter Ergebnisse im Vergleich zur VBM-Methode (Giuliani, Calhoun, Pearlson, Francis, & Buchanan, 2005; Kennedy et al., 2009). Voormolen et al. (2010) kommt zu dem Schluss, dass die VBM durch die Analyse des gesamten Gehirns sensitiver als die ROI sei, da die Ergebnisse nicht durch die Fokussierung auf ein bestimmtes Areal verzerrt werden.

Da in der *whole-brain*-Analyse mit VBM Voxel-weise getestet wird, können aufgrund des multiplen Testens und der damit einhergehenden Korrektur signifikante Ergebnisse übersehen werden (Ashburner & Friston, 2000). Außerdem wird bei der VBM im Rahmen der Vorverarbeitung das *smoothing* durchgeführt. Durch diesen Prozess kommt es dazu, dass geringe interindividuelle anatomische Unterschiede, die während der Normalisierung nicht berücksichtigt worden sind, geglättet werden. Durch das *smoothing* nimmt die Anzahl der Einzeleffekte ab und wird zugute der Signifikanz des Gesamteffektes verstärkt. Wenn sich diese Unterschiede jedoch nicht mehr im Radius des Glättungs-Kernels befinden, werden die Effekte einer anderen

Region zugeordnet und könnten so durch minimale anatomische Abweichung als nicht signifikant eingestuft werden (Ashburner & Friston, 2000).

Obwohl in dem statistischen Design mittels Kovariaten für die Haupteffekte von Alter und Geschlecht auf die jeweiligen abhängigen Variablen (VBM, Kortexgyrifizierung und Kortexdicke) kontrolliert wurde, könnten von diesen Variablen Interaktionseffekte mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Testleistung ausgehen, die möglicherweise einen signifikanten Effekt auf die hier dargestellten multiplen Regressionen haben könnten.

Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten darüber hinaus auf die Größe der Stichprobe zurückzuführen sein. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Stichprobe lag weit über den vor 2019 in der Literatur aufgezählten Studiengrößen. Durch die Wahl dieser hohen Probandenanzahl kommt es zu einer erhöhten statistischen Power. So ist die Wahrscheinlichkeit, dass die hier beschriebenen Effekte auch wirklich vorhanden sind, besonders hoch. Auch existieren in der Literatur nur wenige Studien die sich einzig auf die Arbeitsgedächtnisleistung gesunder Probanden in Zusammenhang mit strukturellen Korrelaten in der T1-Morphometrie fokussiert haben. Häufig dienten gesunde Probanden lediglich als Kontrollgruppe.

Ferner ist zu berücksichtigen, dass die graue Substanz kein statisches Volumenmaß darstellt, sondern durch Lern- und Alterungsprozesse unter ständigem Umbau steht und folglich zu den verschiedenen Testzeitpunkten der Probanden verändert sein könnte (Boyke et al., 2008; Brooks et al., 2016; Fjell et al., 2009).

In einer aktuellen Studie von Weise, Bachmann, Schroeter & Saur (2019) wurden erstmalig VBM-Untersuchungen bei einem großen Kollektiv aus gesunden Probanden (n=1110) durchgeführt. Auch hier konnte unter Verwendung der gleichen Methodik (Toolbox CAT 12) keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und regionalen Hirnvolumina aufgezeigt werden, sodass eine Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit gewährleistet ist und die erhobenen Ergebnisse untermauert werden.

Die kontroverse Studienlage und die Frage, ob deren Ergebnisse spezifisch für das gewählte neuropsychologische Testverfahren sind, veranlasst eine genauere Betrachtung der gewählten Testverfahren:

Nach ausführlicher Literaturrecherche konnte der in der vorliegenden Studie genutzte BZT von Gold (1997), welcher versucht spezifisch die Arbeitsgedächtnisleistung zu erfassen noch in keiner Studie, die T1-morphometrische Verfahren genutzt hat, gefunden werden.

Dagegen wurde die Buchstaben-Zahlen-Folge (LNS) des WAIS-IV in englischer Sprache häufig zur Erfassung der Arbeitsgedächtnisleistung bei Morphometrie-Studien verwendet: Mittels der LNS konnte von Elderkin-Thompson, Helleman, Pham & Kumar (2009) ein Zusammenhang zwischen einem erhöhtem regionalen Volumen im Bereich des Gyrus rectus und orbitofrontalen Arealen und dem LNS Testergebnis detektiert werden. Dem Gyrus rectus, als Teil des orbitofrontalen Kortex, konnte von Orrison (2008) eine Funktion im Bereich der exekutiven Funktionen zugeordnet werden. In Läsionsstudien, bei Aneurysmarupturen der Arteria communicans anterior, wurde deutlich, dass dieser nicht mit basalen kognitiven Funktionen, wie Orientierung und Gedächtnisses assoziiert werden kann. Er ist durch Assoziationsbahnen mit dem Gyrus cinguli verbunden (Ramos et al., 2009). Durch diese nahe Verbindung zum limbischen System ist er Teil des Netzwerkes der kognitiven Funktionen (Joo et al., 2016). Dem limbischen System, welches den Hippocampus, die Amygdala, den Thalamus, das Zingulum und den cingulären Kortex umfasst, wird eine wichtige Rolle in der Gedächtnisfunktion, Orientierung und dem zielgerichteten Handeln zugeschrieben (Bird & Burgess, 2008; Burgess, Maguire, & O'Keefe, 2002). In verschiedenen Studien zur Depressionsforschung konnten Volumenreduktionen der grauen Substanz in medialen orbitofrontalen Arealen in Zusammenhang mit schlechten Resultaten im LNS gebracht werden (Ballmaier et al., 2004; Drevets, 1997; MacFall, Payne, Provenzale, & Krishnan, 2001).

Somit bleibt die Art der regionalen Volumenänderung im Zusammenhang mit dem LNS weiter unklar, jedoch zeigt sich, dass orbitofrontale Hirnareale mit der im LNS erhobenen Arbeitsgedächtnisleistung assoziiert werden können. Auch

auf funktioneller Ebene lassen sich die Strukturen gut mit den im Test geforderten Fähigkeiten erklären.

4.1.2. Kortexdicke

Bei Betrachtung der Kortexdicke als Oberflächenparameter konnte in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zur im BZT erhobenen Arbeitsgedächtnisleistung aufgezeigt werden. Somit konnte für die Hypothese 2.1. keine empirische Evidenz gewonnen werden.

Hartberg et al. (2010) konnten mit Hilfe des LNS einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und erhöhter Kortexdicke im Bereich des linken und rechten Gyrus frontalis superior und des linken Gyrus occipitotemporalis aufzeigen. In einer Läsionsstudie von Boisgueheneuc et al. (2006) konnte die wichtige Rolle des Gyrus frontalis superior für die Arbeitsgedächtnisleistung verdeutlicht werden. Bei Läsionen in diesem Areal zeigten sich Defizite in der Überwachung und Bearbeitung von Aufgaben. Der Gyrus frontalis superior wird dem frontomedialen Kortex zugeordnet, welcher bei zielorientierten Verhaltensänderungen aktiviert wird. Zusammen mit lateralen frontalen Arealen und subkortikalen Strukturen kann das Verhalten in geforderten Situationen erfolgreich angepasst werden (Ullsperger & Yves von Cramon, 2006).

Dem Gyrus occipitotemporalis wird die Funktion des Erkennens von Gesichtern und deren Verarbeitung zugeordnet. Zusätzlich kommen dieser Region Funktionen bei der Benennung, Wortproduktion und dem Lesen zu (Mano et al., 2013; Sebastian et al., 2014). Ehrlich et al. (2012) beschrieben in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und zunehmender kortikaler Dicke bilateral im kaudalen Anteil des Gyrus frontalis medius, welcher ebenfalls dem dorsolateralen präfrontalen Kortex zugeordnet wird. Dieser soll besonders für die Bearbeitung von Informationen und der Informationssuche von im Arbeitsgedächtnis gespeicherten Inhalten verantwortlich sein (Ullsperger & Yves von Cramon, 2006).

Die Funktionen der in der Literatur beschriebenen anatomischen Areale stimmt mit den im Test geforderten Fähigkeiten überein, sodass die Ergebnisse auf den ersten Blick schlüssig erscheinen.

Die vorliegende Arbeit und auch Weise et al. (2019) haben jedoch mit erheblich größeren Studienkollektiven keinen Zusammenhang beschreiben können. So lässt sich vermuten, dass präfrontale, temporale und okzipitale Areale an der Funktion des Arbeitsgedächtnisses beteiligt sind, jedoch die subkortikale, weiße Substanz einen größeren Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisfunktion haben könnte, als Volumen- oder kortikale Oberflächenparameter.

Nebenbefundlich zeigte sich ein spannendes Ergebnis: Die Verarbeitungsgeschwindigkeit korreliert signifikant negativ mit der Kortexdicke. Sowohl links-, als auch rechtshemisphärisch konnte in dieser Arbeit ein signifikant dünnerer Kortex in frontalen und parietalen Bereichen in Zusammenhang mit einer besseren Testleistung im ZST beobachtet werden. Linkshemisphärisch war auch präcuneal und cuneal eine verminderte Kortexdicke zu verzeichnen.

Hohe Testresultate im ZST, der neben der Verarbeitungsgeschwindigkeit ein breites und unspezifisches Spektrum exekutiver Funktionen und Gedächtnisprozesse erfasst, konnten entgegen der „*bigger is better*“-Hypothese (Yuan & Raz, 2014) wiederholt mit einer geringeren Kortexdicke assoziiert werden:

Gautam, Cherbuin, Sachdev, Wen, & Anstey (2011) haben in einer Studie Probanden unterschiedlicher Altersgruppen rekrutiert und konnten bei älteren Probanden eine geringere frontale Kortexdicke mit einer besseren Leistung im ZST assoziieren. Hier ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen von Alterungsprozessen generalisierte Atrophien des Kortex zu beobachten sind (Fjell et al., 2009). Frontolaterale Areale sind in Arbeitsgedächtnisprozessen involviert (Pribram, Mishkin, Rosvold, & Kaplan, 1952). Miller & Cohen (2001) gehen davon aus, dass im lateralen präfrontalen Kortex besonders Fähigkeiten zum zielgerichteten Verhalten zu finden sind. In fMRT Studien wurde die Verarbeitung räumlicher Informationen insbesondere im Bereich des frontalen

Augenfeldes (Courtney, Petit, Maisog, Ungerleider, & Haxby, 1998) und die Aufrechterhaltung verbaler Informationen in posterioren Bereichen lokalisiert (Chein, Fissell, Jacobs, & Fiez, 2002).

Hartberg et al. (2011) konnten einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten Kortexdicke im linken Gyrus temporalis medius und transversus mit einer schnelleren Verarbeitungsgeschwindigkeit aufzeigen.

Der Gyrus temporalis medius wird häufig mit der Fähigkeit des Lesens und der Gesichtserkennung in Verbindung gebracht (Acheson & Hagoort, 2013; Sakurai, Mimura, & Mannen, 2008). Im Gyrus temporalis transversus befindet sich die primäre Hörrinde, welche eine der wichtigsten Bestandteile der Hörbahn darstellt und initial interpretationsfrei Laute wahrnimmt (Trepel, 2017). Da der Test primär keine auditiven Signale verarbeitet, ist dieser Zusammenhang funktionell zu hinterfragen.

Weise et al. (2019) publizierten unter dem Titel „*when less is more*“ einen signifikanten Zusammenhang zwischen exekutiven Funktionen und einer verminderten Kortexdicke im medialen präfrontalen Kortex und in bilateralen präzentralen Arealen. Auch in der vorliegenden Dissertation konnte die Volumenreduktion des Kortex in präfrontalen und parietalen Bereichen beobachtet werden.

Der aktuelle Forschungsstand im Bereich der Gehirnentwicklung spiegelt wider, dass die Ausdünnung des Kortex nicht mit der Hirnatrophie in zunehmendem Alter gleichgesetzt werden sollte: Wiederholt konnte aufgezeigt werden, dass es im Rahmen von Alterungsprozessen und fortschreitender Gehirnentwicklung zu einer generalisierten Abnahme der Kortexdicke kommt, die mit besseren Leistungen im Bereich exekutiver Funktionen und des Arbeitsgedächtnisses einhergeht (Kharitonova, Martin, Gabrieli, & Sheridan, 2013; Luders, Narr, Thompson, & Toga, 2009; Squeglia, Jacobus, Sorg, Jernigan, & Tapert, 2013; Tamnes et al., 2010). Korrigiert man folgend für den Haupteffekt des Alters, zeigt sich diese Ausdünnung speziell in frontalen und parietalen Kortexarealen. Diese Kortexabnahme wird durch eine Zunahme der Axonmyelinisierung und einer Synapseneliminierung begründet. Dieser Prozess ist verantwortlich für die kontinuierliche Neuroplastizität und ermöglicht den Abbau ungenutzter Synapsen

(Gogtay et al., 2006; Gogtay & Thompson, 2010; Sowell, Thompson, & Toga, 2004).

In Zusammenhang mit der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit stand in der vorliegenden Arbeit eine signifikant reduzierte Kortexdicke bihemisphärisch im frontalen und parietalen Kortex im Vordergrund. Auch im Bereich des precunealen und cunealen Kortex vor allem linkshemisphärisch fand sich eine verminderte Kortexdicke. Die signifikant verminderte Kortexdicke im rechten Gyrus frontalis inferior in Zusammenhang mit einer besseren Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde bereits von Kharitonova et al. (2013) beschrieben.

Vor dem Hintergrund der biologischen Grundlagen der neuronalen Plastizität ist anzunehmen, dass eine zunehmende Myelinisierung und Komprimierung der Axone, welche sich in einer verminderten kortikalen Dicke darstellen, zu einer Verbesserung der Nervenleitgeschwindigkeit und damit vermutlich zu einer schnelleren Verarbeitung und Nutzung exekutiver Funktionen beiträgt (Laughlin & Sejnowski, 2003).

Es finden sich keine Studien, die den Zusammenhang von Kortexdicke und kognitiven Fähigkeiten unter Verwendung histologischer Methoden untersuchen, sodass eine genauere Differenzierung zwischen kortikaler Ausdünnung und atrophischen Veränderungen weiter aussteht.

Die in der vorliegenden Arbeit signifikanten Areale spiegeln sich in Zusammenhang mit dem Arbeitsgedächtnis und exekutive Funktionen durch die gesamte Literatur wider, sodass ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen regionalen Hirn- und Kortexvolumina und den getesteten kognitiven Funktionen anzunehmen ist. Die Assoziation zwischen einer besseren Testleistung und einer Ausdünnung des Kortex kann durch die Zunahme der Axonmyelinisierung und eine Synapseneliminierung begründet sein.

4.1.3. Kortexgyrifizierung

Die Untersuchung der Gyrfizierung erfolgte, da aktuell noch kaum Erkenntnisse über den Zusammenhang der kortikalen Gyrfizierung zu kognitiven Funktionen gesunder Probanden vorliegen. Es ist bekannt, dass sich die Gyrfizierung über die Lebenszeit hinweg relativ stabil zeigt. Dies ermöglicht, bei erwachsenen Probanden Besonderheiten in der Hirnentwicklung teilweise nachzuvollziehen. Die Gyrfizierung ist vermutlich vor allem genetisch determiniert und unterliegt im Gegensatz zur Volumetrie der grauen Substanz nur einer geringen Neuroplastizität (Armstrong et al., 1995; Gogtay & Thompson, 2010; Lledo et al., 2006; Zilles et al., 1988). Es existieren verschiedene Theorien über den Mechanismus der Gyrfizierung (s. Garcia, Kroenke, & Bayly, 2018). Aktuell ist fraglich, ob es im Rahmen von Erkrankungen zu Veränderungen der Gyrfizierung kommt oder ob prädisponierte Personen schon bei Geburt eine auffällige Kortexgyrfizierung aufweisen.

In den Analysen der Kortexgyrfizierung wurde in der vorliegenden Arbeit in linkshemisphärischen Arealen des inferioren Parietal-, sowie des medialen bis superioren Temporallappens eine negative Korrelation von Gyrfizierung und Testleistung dargestellt. Für die Hypothese 2.2. konnte keine empirische Evidenz gewonnen werden.

In der aktuellen Literatur konnte unter Verwendung des ZST von Green et al. (2018) eine erhöhte Gyrfizierung in parietofrontalen Kortexarealen in Zusammenhang mit einer zunehmenden Arbeitsgedächtnisleistung beschrieben werden. Eine vermehrte Gyrfizierung soll den Abstand neuronaler Faserbahnen zueinander verkürzen und so eine schnellere Informationsverarbeitung ermöglichen (Green et al., 2018).

Eine Studie von Liu et al. (2011) zeigte dagegen einen negativen Zusammenhang zwischen der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der *sulcus span*, einem der Gyrfizierung ähnlichen Parameter, rechts- und linkshemisphärischen im Sulcus lateralis, welcher den Temporal- vom Parietallappen trennt. Entsprechend der Ergebnisse von Liu et al. (2011) konnte in der vorliegenden Arbeit LH in inferioren Parietal-, sowie des medialen bis

superioren Temporallappens eine negative Korrelation von Gyrfizierung zur Testleistung des ZST beschrieben werden.

Die in der Literatur vorliegenden Ergebnisse zur kortikalen Gyrfizierung in Zusammenhang mit kognitiven Funktionen sind uneinheitlich und in kleinen Probandenkohorten erhoben worden. Es wird beschrieben, dass eine größere Kortexoberfläche mit einer Zunahme von funktionellen Neuronen zusammenhängt. So sollen durch die Gyrfizierung mehr Neurone an den begrenzten Schädelraum angepasst werden und eine höhere Neuronendichte erreicht werden (Herculano-Houzel, Collins, Wong, & Kaas, 2007). Hierdurch könnte die Verbindung der Hirnareale durch geringe Distanzen verbessert werden. Je weiter eine Spezies entwickelt ist, um so ausgeprägter zeigt sich die Kortexgyrfizierung (Zilles, Palomero-Gallagher, & Amunts, 2013). So lässt sich vermuten, dass eine vermehrte Gyrfizierung in bestimmten Gehirnarealen mit einer besseren kognitiven Leistung assoziiert ist.

Sowohl Gautam et al. (2015) und Green et al. (2018) tendierten bei gesunden Probanden zu einem positiven Zusammenhang zwischen einer besseren Leistung kognitiver Funktionen, speziell des Arbeitsgedächtnisses, mit einer erhöhte Gyrfizierung im Bereich des parietofrontalen Kortex und des medialen und superioren Frontalkortex.

Der in der vorliegenden Arbeit negative Zusammenhang in linkshemisphärischen Arealen des inferioren Parietal-, sowie des medialen bis superioren Temporallappens mit einer besseren Verarbeitungsgeschwindigkeit konnte auch von Bobholz et al. (2018) in einer Kontrollgruppe beschrieben werden: Hier zeigten sich signifikante negative Zusammenhänge im Bereich des linken Gyrus precentralis, dem primär motorischen Kortex, und des Inselkortex.

Die Abnahme der Gyrfizierung in frontoparietalen und temporoparietalen Regionen wurde bisher besonders in Zusammenhang mit zunehmendem Alter beobachtet (Alemán-Gómez et al., 2013; Chung, Hyatt, & Stevens, 2017; Klein et al., 2014). In Zusammenhang mit kognitiven Funktionen, gemessen an der Intelligenz, konnten Gregory et al. (2016) eine erhöhte Gyrfizierung in frontoparietalen Arealen beobachten.

So scheint auch bei gesunden Probanden eine Veränderung der Gyrfizierung in frontoparietalen und temporalen Arealen mit der Ausprägung kognitiver Fähigkeiten zusammenzuhängen.

4.2. Fasersysteme und kognitive Funktion

In der Literatur wird das Arbeitsgedächtnis zunehmend als großes Netzwerk dargestellt (Andre, Picchioni, Zhang, & Toulopoulou, 2015; Harding, Yücel, Harrison, Pantelis, & Breakspear, 2015; Zylberberg & Strowbridge, 2017). So war die Untersuchung der fraktionellen Anisotropie (FA) verbindender Strukturen mitwirkender Areale spannend, um Rückschlüsse auf die Integrität der Nervenfasern in der weißen Substanz zu ziehen. Basierend auf der Annahme eines neuronalen Netzwerkes wurde die Hypothese 3. aufgestellt, der zufolge die FA in präfrontalen Arealen, im mediodorsalen Thalamus, in frontothalamischen Projektionen, im anterioren Corpus callosum und im anterioren Zingulum in der weißen Substanz mit erhöhten Testergebnissen der exekutiven Funktionen korrelieren.

In der vorliegenden Arbeit konnte für die Hypothese 3. zum Teil empirische Evidenz gewonnen werden. Es wurde links-, sowie rechtshemisphärisch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und der FA besonders ausgeprägt im Fasc. longitudinalis superior und in dessen temporalem Anteil entdeckt. Der Fasc. longitudinalis superior verbindet ausgehend vom Gyrus frontalis inferior den Frontalkortex mit den Gyri temporalis superior und inferior. Hinzu kommen Verbindungen zum Parietal und Okzipitallappen (Förstl, Hautzinger, & Roth, 2006).

Die FA ist ein durch die Diffusions-Tensor-Bildgebung erhobenes Maß für die Organisation der weißen Substanz auf mikrostruktureller Ebene (vgl. 1.3.2.). Der Zusammenhang zwischen der FA und der Arbeitsgedächtnisleistung wurde mit der Buchstaben-Zahlen-Folge schon mehrfach untersucht:

Nazeri et al. (2013) haben mit zunehmendem Test Score des LNS eine Zunahme der FA im Gyrus frontalis medius und inferior aufzeigen können, was die Annahme eines Zusammenhangs des Arbeitsgedächtnisses mit dem ventro- und

dorsolateralen präfrontalen Kortex unterstützt. Ein positiver Zusammenhang mit den Frontal- und Temporallappen, sowie dem Gyrus cinguli und dem Thalamus konnte von Charlton, Barrick, Lawes, Markus, & Morris (2010) beschrieben werden. Genauer zeigten sich Bahnen des Lobulus parietalis superior, mediale frontotemporale Bahnen, der Fasc. uncinatus, der Fasc. frontoparietalis und das Zingulum signifikant. Takeuchi et al. (2011) haben einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten FA und besserer Arbeitsgedächtnisleistung im rechten Precuneus detektiert. Auch wurde ein Zusammenhang zwischen Defiziten des Arbeitsgedächtnisses und der FA im Fornix aufgezeigt, sodass der Hippocampus an der Arbeitsgedächtnisleistung beteiligt scheint (Palacios et al., 2011).

Die Verarbeitungsgeschwindigkeit, die ein breiteres Spektrum kognitiver Funktionen abbildet, zeigte sowohl links- als auch rechtshemisphärisch in der vorliegenden Arbeit einen Zusammenhang mit signifikant erhöhter FA im anterioren Thalamusstiel. Es stellte sich eine erhöhte FA im Fasc. occipitalis inferior und Fasc. longitudinalis inferior dar. Der Zusammenhang bestand auch in der FA des Fasc. longitudinalis superior und dessen temporalem Anteil und dem Fasc. uncinatus. Rechtshemisphärisch waren im Limbischen System, speziell dem Gyrus cinguli und dem Forceps minor, signifikante Zusammenhänge erkennbar.

Eine schnellere Verarbeitungsgeschwindigkeit, gemessen am ZST, zeigte einen Zusammenhang mit einer höheren FA im frontalen Operculum und der Insula (Nazeri et al., 2013). Auch Kuznetsova et al. (2016) konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Verarbeitungsgeschwindigkeit und zunehmender FA erkennen. Turken et al. (2008) beschreiben einen positiven Zusammenhang der ZST Leistung mit der FA rechts- und linkshemisphärisch im Parietal- und Temporallappen und linkshemisphärischen im Gyrus frontalis medius, der dem superioren Frontallappen zuzuordnen ist. Durch DTI-Traktographie, eine dreidimensionale Fasertraktdarstellung, ließ sich dies den Projektionen des Fasc. longitudinalis superior und inferior zuordnen.

In Arealen des linken Parietallappens und des rechten Temporallappens zeigten sich interindividuelle Unterschiede der Probanden. Sullivan, Rohlfing, & Pfefferbaum (2010) konnten ebenfalls einen Zusammenhang mit der FA in den

lateralen Fasertrakten, einschließlich Fornix, Capsula interna und externa, der frontale Forceps und der Fasc. longitudinalis superior, finden. Auch das Genu der Capsula interna, der parietale und temporale Anteil des Corpus callosum zeigten signifikant höhere FA-Werte mit zunehmender Verarbeitungsgeschwindigkeit.

Die der Literatur entnommenen Befunde entsprechen den in der vorliegenden Arbeit erhobenen Ergebnissen:

Durch die Untersuchung der fraktionellen Anisotropie in den spezifischen Fasertrakten der weißen Substanz konnte rechts- und linkshemisphärisch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und der FA im Fasc. longitudinalis superior und im temporalen Anteil des Fasc. longitudinalis superior, links stärker als rechts, nachgewiesen werden. Somit ist eine erhöhte neuronale Integrität zwischen frontalen, parietalen, temporalen und okzipitalen Kortexarealen in der weißen Substanz anzunehmen (Kamali et al., 2014; Trepel, 2017), was die Theorie des Arbeitsgedächtnisses als integriertes Neuronennetzwerk bestätigt und die Verbindung aller Hirnregionen bei der Nutzung des Arbeitsgedächtnisses widerspiegelt.

Als signifikant stellte sich auch die FA im rechten anterioren Thalamusstiell in Zusammenhang mit der Arbeitsgedächtnisleistung dar, welche die aufsteigenden Fasern vom Thalamus zum präfrontalen Kortex beinhalten und die in der Literatur beschriebene Rolle präfrontaler Areale in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis bestätigt.

Es korreliert eine schnellere Arbeitsgeschwindigkeit, erhoben mit dem ZST, rechts- und linkshemisphärisch mit einer signifikant erhöhten FA im anterioren Thalamusstiell, was die Verbindung zum präfrontalen Kortex aufzeigt. Der Forceps minor, Kommissurenfasern, welche beide Frontallappen miteinander verbinden, zeigten ebenfalls eine erhöhte FA, wodurch eine direkte frontale Interaktion beider Hemisphären bei kognitiven Prozessen vorzuliegen scheint. Auch stellte sich eine erhöhte FA im Fasc. occipitalis inferior dar, welcher die Verbindung zwischen Frontallappen, Okzipital- und Temporallappen ist. Weiter zeigt der Fasc. longitudinalis inferior, als Verbindung zwischen dem vorderen Temporallappen und dem Okzipitallappen, eine erhöhte FA in Zusammenhang

mit besserem ZST-Score. Voineskos et al. (2012) beschreibt den Fasc. longitudinalis inferior als Schnellverbindung zwischen Gyrus parahippocampalis und visuellem Cortex bei Aufgaben, die visuell-motorische Fertigkeiten und schnelle Verarbeitung visueller Informationen benötigen. Dies könnte ein Hinweis für die Rolle von posterioren Projektionen des Corpus callosum im Bereich des Gedächtnisses und exekutiver Funktionen sein.

Der Fasc. uncinatus, der auch eine signifikant erhöhte FA mit Zunahme der Testleistung aufwies, verbindet als Assoziationsbahn den präfrontalen Kortex mit den subkortikalen Strukturen des vorderen Temporallappen. Dieser beinhaltet Amygdala und Hippocampus, welchem zusammen mit dem Fasc. longitudinalis superior eine zentrale Rolle in der Sprachverarbeitung zugeschrieben wird (Hillert, 2018).

Somit zeigen sich eindeutige Überschneidungen der Ergebnislokalisationen des BZT und des ZST. Die FA im Fasc. longitudinalis superior und dessen temporaler Anteil, sowie im anteriorem Thalamusstiel der RH und dem Tractus corticospinalis der RH zeigten signifikante Zusammenhänge mit einer besseren Testleistung des Arbeitsgedächtnisses und der Verarbeitungsgeschwindigkeit. So lautet die Hypothese 4., dass morphometrische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses nicht spezifisch für die Arbeitsgedächtnisleistung sind.

Dies könnte darin begründet sein, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit eine Vermittlerfunktion zwischen der Mikrostruktur der weißen Substanz und der Arbeitsgedächtnisleistung darstellt. Dies wurde von Kochunov et al. (2017) bei der Analyse schizophrener Probanden deutlich. Auch Salthouse (1992; 2005) konnte einen starken Zusammenhang zwischen exekutiven Funktionen und der Verarbeitungsgeschwindigkeit herstellen.

4.3. Neuronale Netzwerke

Neuropsychologische Testverfahren werden häufig einer spezifischen kognitiven Funktion zugeordnet. Im Falle der vorliegenden Arbeit soll der BZT die Arbeitsgedächtnisleistung und der ZST die Verarbeitungsgeschwindigkeit erfassen. Die Frage, die sich nach Zusammenschau der zuvor diskutierten Ergebnisse ergibt ist jedoch, ob das eine überhaupt ohne das andere möglich ist. Bei Betrachtung der Ergebnisse wird deutlich, dass sich der Zusammenhang zwischen einer erhöhten FA und besserer Testleistungen im BZT und ZST während der Trakt-basierten Analyse zu großen Teilen in denselben Trakten signifikant zeigt. Unter anderem der Fasc. longitudinalis superior und dessen temporaler Anteil, der anteriore Thalamusstiel und das Zingulum scheinen sowohl für das Arbeitsgedächtnis, als auch für die Verarbeitungsgeschwindigkeit von entscheidender Rolle zu sein. Dies lässt vermuten, dass beide Prozesse dieselben neuronalen Strukturen zur Verarbeitung nutzen.

Bei genauerer Betrachtung der beiden neuropsychologischen Tests ist eine zum Teil deutliche Überschneidung der geforderten Fähigkeiten zur Bearbeitung der Aufgaben zu erkennen. Der BZT zeigt sich eher als spezifischer Arbeitsgedächtnis-Test. Dagegen fordert der ZST jedoch „kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, Kurzzeitgedächtnis, Lernfähigkeit, visuelle Wahrnehmung, visuomotorische Koordination, Fähigkeit zum visuellen Scanning, kognitive Flexibilität, Aufmerksamkeit“ (Bosley & Kasten, 2016). Einzig durch das Auswertungsverfahren des ZST, bei dem das Testergebnis in Relation zur vorgegebenen Zeit betrachtet wird, bestimmt die Verarbeitungsgeschwindigkeit.

Der BZT bringt in der vorliegenden Arbeit kaum signifikante Ergebnisse, der eher unspezifischere ZST jedoch sehr viele signifikante Ergebnisse in verschiedenen Hirnregionen, sowohl auf kortikaler als auch auf subkortikaler Ebene. Es wird erneut deutlich, dass das Arbeitsgedächtnis nicht isoliert betrachtet werden kann, sondern ein neuronales Netzwerk kognitiver Funktionen für sich nutzt, welches auf kortikaler und subkortikaler Ebene verbindend arbeitet.

Vor allem in funktionellen MRT Studien konnte bisher ein bilaterales frontoparietales Netzwerk beobachtet werden. Dieses wird durch verschiedene

kognitive Prozesse, unter anderem die Funktion des Arbeitsgedächtnisses und die visuelle Aufmerksamkeit aktiviert (Labar, Gitelman, Parrish, & Mesulam, 1999; Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005; Usui et al., 2009).

Das frontostriatale Netzwerk, welches die Kortex-Basalganglien-Schleife einschließt, wird ebenfalls bei der Nutzung kognitiver Funktionen wie dem Arbeitsgedächtnis, aktiviert (Grabli et al., 2004; Levy & Goldman-Rakic, 2000; Rizzuto, Mamelak, Sutherling, Fineman, & Andersen, 2005). Informationen gelangen vom frontalen Kortex über das Striatum zu den Basalganglien und folgend über den vorderen Thalamus zurück zum Kortex und integrieren so kognitive Funktionen mit dem motorischen System (Alexander & Crutcher, 1990). Duncan & Owen (2000) haben sich ebenfalls mit der Überschneidung der zerebralen Areale bei der Nutzung kognitiver Funktionen beschäftigt. Sie haben in ihrem Review drei Hauptcluster konstruiert, welche miteinander in Verbindung stehen und ein Netzwerk kognitiver Funktionen bilden: Ein Areal um den dorsalen Anteil des anterioren Zingulums, ein weiteres im Bereich mittlerer und posteriorer Areale um den Sulcus frontalis inferior, vor dem Sulcus lateralis und das Dritte dem Lobus frontalis zugehörigen Anteil des Operculums und der anterioren Insula.

In der vorliegenden Arbeit konnte das Vorliegen eines frontoparietalen und frontostriatalen Netzwerkes auf kortikaler und subkortikaler Ebene dargestellt werden. Die Lokalisationen der Ergebnisse ist ebenfalls mit der Theorie der drei Hauptcluster von Duncan & Owen (2000) vereinbar.

Auf kortikaler Ebene zeigte sich eine Verringerung der kortikalen Dicke in den frontoparietalen Arealen, was vermutlich auf eine Eliminierung ungenutzter Synapsen zurückzuführen ist und somit eine verminderte Kortexdicke mit verbesserter Leistung in Zusammenhang stehen könnte (vgl. 4.1.). Entsprechend zeigt sich die erhöhte FA in den subkortikalen Verbindungen des frontoparietalen Netzwerkes, die signifikant nachgewiesen werden konnten.

Hinzu kommen die Netzwerkverbindung zu okzipitalen Arealen mit dem Fasc. longitudinalis superior, dem Fasc. occipitofrontalis inferior und dem Cuneus, welcher dem sekundären visuellen Cortex zugeordnet wird.

Der Fasc. occipitofrontalis inferior scheint gleichermaßen auch Verbindungen zu posterioren Anteilen des Parietal- und Temporallappens zu besitzen (Kier, Staib,

Davis, & Bronen, 2004), sodass eine Integration in das frontoparietale Netzwerk zu vermuten ist.

Auch Projektionen zwischen Hippocampus und präfrontalem Kortex konnten mehrfach im Zusammenhang mit der Nutzung des Arbeitsgedächtnisses entdeckt werden (Laroche, Davis, & Jay, 2000; Thierry, Gioanni, Dégénétais, & Glowinski, 2000). Palacios et al. (2011) haben die Verbindung zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und einer signifikant erhöhten FA im Fornix beschrieben. Der Fornix gilt als Projektionsbahn, welche die Verbindung zwischen Hippocampus und den Corpora mammillaria darstellt. In dieser Arbeit konnte eine signifikant erhöhte FA im Zingulum detektiert werden, welches eine Assoziationsbahn zwischen dem Frontal- und Parietallappen darstellt und in der Hippocampusformation endet. Hieraus folgt, dass auch der Hippocampus eine wichtige Rolle bei Prozessen des Arbeitsgedächtnisses spielt und in das neuronale Netzwerk der Kognition eingebunden scheint.

Es ist aktuell unklar, ob die neuronalen Netzwerke noch weiter untergliedert sind und hier in kleineren Einheiten spezifischere Funktionen übernommen werden. Es könnte sein, dass aufgrund des *smoothing* kleinere anatomische Strukturen mit der gegebenen Methode nicht messbar sind. Auch könnten die aktuellen neuropsychologischen Testverfahren zu unspezifisch für die Erfassung einer einzelnen kognitiven Fähigkeit sein (Elliott, 2003).

4.4. Klinische Relevanz

Die Beschreibung kortikaler und subkortikaler Netzwerke von kognitiven Funktionen bei gesunden Probanden ist grundlegend, um ein tiefergehendes Verständnis für die Funktionsweise des menschlichen Gehirns zu entwickeln.

Veränderungen dieser Netzwerke mit Reduktion der FA können mit psychiatrischen Erkrankungen assoziiert sein und sich durch kognitive Defizite präsentieren (Karlsgodt et al., 2008; Nestor et al., 2004; Schlösser et al., 2007; Sugranyes et al., 2012).

Toulopoulou et al. (2015) haben mit Hilfe der größten Zwillingsstudie Europas (n=1243 Probanden), einen direkten Zusammenhang zwischen kognitiven Fähigkeiten und Schizophrenie auf Basis von gleichen genetischen Faktoren aufzeigen können. Sie gehen davon aus, dass bestimmte Risikogene phänotypisch eine defizitäre kognitive Funktion ausprägen und diese mit einem erhöhten Risiko für die Anfälligkeit eine Schizophrenie zu entwickeln assoziiert sind. Mit Fortschreiten der Erkrankung könne es dann sekundär auch zu strukturellen Gehirnveränderungen kommen.

Der Zusammenhang zwischen einer Zunahme der FA und besseren kognitiven Leistungen wurde mehrfach repliziert (Grieve, Williams, Paul, Clark, & Gordon, 2007). So bleibt die Frage offen, ob das neuronale Netzwerk im Gehirn und damit die kognitiven Funktionen genetisch vererbbar sind.

Der Zusammenhang zwischen polygenen Risikoscores (PRS) und kognitiven Defiziten konnte vielfach dargestellt werden (Hubbard et al., 2016; McIntosh et al., 2013). Das gehäufte Auftreten spezifischer Single Nukleotid Polymorphismen (SNP) deutet auf einen starken Einfluss auf phänotypische Defizite im Bereich des Arbeitsgedächtnisses hin (Hatzimanolis et al., 2015).

Auch die Erhöhung bestimmter Risikogenkonstellationen stehen nach Kauppi et al. (2015) im Zusammenhang mit einer geringeren Aktivierung des präfrontalen Kortex (superior medius) und des Gyrus frontalis inferior, was für eine Dysregulation der Frontalhirnnetzwerke als vererbaren Faktor der Schizophrenie gedeutet wurde.

In Untersuchungen polygener Risikoscores der Schizophrenie durch Mistry et al. (2018b) konnten gleichzeitig Assoziationen des PRS zu depressiven und bipolaren Störungen nachgewiesen werden. Dies lässt vermuten, dass die Gene nicht unmittelbar den Krankheitsphänotyp, sondern intermediäre Phänotypen bedingen, wie die hier untersuchte kognitive Leistung. Kognitive Leistungen zeigten sich besonders im Bereich der exekutiven Funktionen und des verbalen Arbeitsgedächtnisses sowohl bei bipolaren Patienten, als auch bei depressiven Patienten vermindert (Harvey et al., 2004; Marazziti et al., 2010; McDermott & Ebmeier, 2009; Robinson et al., 2006; Zubieta, Huguelet, O'Neil, & Giordani, 2001). Die Meta-Analyse von Fusar-Poli et al. (2012) konnte bereits im Prodromalstadium bei Probanden mit einem erhöhten Risiko für psychotische Störungen signifikante Defizite im Bereich der kognitiven Funktionen aufzeigen.

Nach Craddock & Jones (2001), die sich genauer mit der Ätiologie der bipolaren Störung auseinander gesetzt haben, ist durch Zwillings- und Familienstudien deutlich geworden, dass nicht einzig die Gene für den Phänotyp der Erkrankung ursächlich sind. Einige Gene können stärker oder schwächer für eine Erkrankung prädisponieren, doch kommt es zur phänotypischen Ausprägung meist durch das Zusammenspiel mit verschiedenen Umweltfaktoren.

Häufig zeigt sich in der klinischen Psychiatrie ein Kontinuum von Symptomen, deren Zuordnung zu einzelnen Krankheitsbildern mit Hilfe von Diagnosekriterien (ICD-10 und DSM-V) erfolgt. Viele Symptome können hier Kriterien unterschiedlicher Krankheiten zugeordnet werden. Als Beispiel kann eine psychotische Symptomatik bei unterschiedlichen Krankheitsentitäten wie Schizophrenien und Affektiven Störungen bei schwerem Ausprägungsgrad auftreten (Weltgesundheitsorganisation, Dilling, Mombour, Schmidt, & Schulte-Markwort, 1994).

Im Vergleich mit den in der vorliegenden Arbeit untersuchten gesunden Probanden, zeigen schizophrene Probanden in der Literaturrecherche eine Reduktion der FA in denselben neuronalen Netzwerken mit einer defizitären kognitiven Funktion (Karlsgodt et al., 2008; Nestor et al., 2004; Sugranyes et al., 2012). Diese Reduktion der FA konnte von Camchong, Lim, Sponheim, & MacDonald (2009), Knöchel, O'Dwyer, et al. (2012) und Knöchel, Oertel-Knöchel,

et al. (2012) auch bei Nicht-Erkrankten Familienangehörigen in weniger starker Ausprägung als bei Erkrankten nachgewiesen werden, was eine genetische Komponente nahe legt.

Abschließend ist nach ausführlicher Literaturrecherche zu vermuten, dass eine schlechtere kognitive Leistung aufgrund neuronaler Netzwerkstörungen ein Risikofaktor für psychiatrische Erkrankungen darstellt. Kognitive Leistungen sind mit neuropsychologischen Testbatterien relativ einfach zu erheben, sodass hier bei Menschen mit erhöhtem Risiko für psychiatrische Krankheiten möglicherweise eine Screeningmethode entstehen könnte.

4.5. Limitation und Methodenkritik

Da biographische Daten von Probanden nur durch mündliche Abfrage oder mit Hilfe von standardisierten Fragebögen erfasst werden können, sind Verzerrungen möglich (Coughlin, 1990), die sich auf die SKID Diagnose auswirken können. Der Begriff des „Recall-Bias“ beschreibt das Phänomen, dass sich Probanden falsch oder gar nicht an bestimmte biographische Ereignisse erinnern (Herkner, Müllner, Herkner, & Müllner, 2011). Auf Fragen zu stigmatisierten Themen, wie Drogenkonsum, traumatischen Erfahrungen und psychotischem Erleben, kann die Unwahrheit berichtet werden.

Darüber hinaus sind die Einschlusskriterien der Studie zu kritisieren, da ein initiales Screening der Probanden nur anhand des SKID I-Interviews erfolgte, sodass Persönlichkeitsstörungen, Autismus-Spektrum-Störungen und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen nicht erfasst und betroffene Probanden somit dem gesunden Kollektiv zugeordnet werden.

Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Probandenkohorte ein großes studentisches Kollektiv beinhaltet. Dies könnte die Verteilung der IQ-Punkte auf einen Wert von durchschnittlich 114 Punkten und damit die Rechtsverschiebung der Normalverteilung begründen (Lehrl, 2005). Außerdem tendiert der MWT-B eher dazu zu viele IQ-Punkte abzuleiten, da er häufig als zu einfach eingestuft wird (Antretter, Dunkel, & Haring, 2013).

Weiter ist die Auswahl der neuropsychologischen Testverfahren kritisch zu betrachten. Der BZT ist einer Publikation von Gold (1997) entnommen worden. Zu diesem liegen keine Angaben bezüglich Testreliabilität und Testvalidität vor. Der ZST ist einer alten Version des WAIS entnommen und hat nur Angaben zur Reliabilität des Testes in einer Altersgruppe von 20-34 Jahren gemacht. Auch das angegebene Cronbachs- α von 0.95 ist zu hinterfragen, da dies darauf hindeuten könnte, dass sich die Items wiederholen (Streiner, 2003).

Wie bereits in 4.1. diskutiert, können von den Variablen Alter und Geschlecht der Probanden Interaktionseffekte mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Testleistung ausgehen, welche möglicherweise einen signifikanten Effekt auf die hier dargestellten multiplen Regressionen haben könnten. Für diese war eine Korrektur nicht möglich.

Die Aussagekraft der Diffusions-Tensor-Bildgebung ist hinsichtlich ihrer Auflösung von $2,5 \text{ mm}^2$ in der Beurteilung von neurobiologischen Fragestellungen deutlich limitiert, sodass es zum Einschluss von Fasern mit diametraler Diffusionsorientierung kommen kann und somit Reduktionen der mittleren FA in den einzelnen Voxel möglich sind (Jeurissen, Leemans, Tournier, Jones, & Sijbers, 2013). Darüber hinaus ist mit der verwendeten Methode eine Unterscheidung zwischen afferenten und efferenten Fasertrakten nicht möglich.

Es konnte gezeigt werden, dass die FA von einer Vielzahl von neurobiologischen Faktoren abhängt, die schwer messbar und darüber hinaus in statischen Modellen schwer kontrollierbar sind. So konnten Basser & Pierpaoli (1996) zeigen, dass viele biologische Faktoren, wie extrazelluläres Wasser, die axonale Myelinisierung, die Axondicke und -dichte Effekte auf die FA haben. Dies könnte auch in der vorliegenden Arbeit zu Störeffekten geführt haben, deren Einfluss nicht quantifiziert wurde und für den auch nicht korrigiert werden konnte.

4.6. Forschungsperspektiven

In dieser Arbeit wurde ein sehr umschriebener Bereich der kognitiven Fähigkeiten abgebildet, sodass mit Hilfe weiterer neuropsychologischer Testverfahren ein größeres kognitives Spektrum erfasst werden könnte. Hierdurch wäre es möglich ggf. andere Effekte aufzuzeigen oder die beschriebenen Ergebnisse zu untermauern.

Da sich die vorliegende Arbeit ausschließlich mit gesunden Probanden beschäftigt, ist die Untersuchung weiterer Subgruppen sehr interessant. Strukturelle und funktionelle Korrelate des Arbeitsgedächtnisses wurden bei schizophrenen, bipolaren und depressiven Patienten bereits mehrfach untersucht. Interessant wäre daher eine genauere Untersuchung von Korrelaten des Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit erhöhtem PRS für psychiatrische Erkrankungen, um diese mit einem gesunden Probandenkollektiv zu vergleichen. So könnte der genetische Einfluss auf strukturelle und funktionelle Hirnkorrelate kognitiver Funktionen ermittelt werden. In der funktionellen MRT-Bildgebung konnten bereits Kauppi et al. (2015) den Zusammenhang zwischen einem erhöhtem polygenen Risikoscore und einer verminderten Aktivierung des rechten präfrontalen Kortex (superior medius) und des rechten Gyrus frontalis inferior während Testungen des Arbeitsgedächtnisses dokumentieren. Liu et al. (2017) konnte diesen Zusammenhang zwischen einem höheren PRS und bilateral einer geringeren Gyrfizierung im inferioren Parietallappen nachweisen, dies wurde aber nicht in Zusammenhang mit kognitiven Funktionen gesetzt. Auch volumetrische Untersuchungen von Liu et al. (2019) konnten einen Zusammenhang von erhöhtem PRS und der grauen Substanz des Hippocampus feststellen, ohne ihn in Zusammenhang mit kognitiven Funktionen zu untersuchen.

Es ist weiterführend interessant, ob bei Patienten mit einem erhöhten Umweltrisiko, wie Traumata oder Urbanität eine Veränderung des Zusammenhangs zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und kortikalen und subkortikalen Netzwerkstrukturen besteht.

So könnte man sich dem biopsychosozialen Krankheitsmodell (Egger, 2015) mit Hilfe von neurobiologischen Korrelaten weiter nähern.

Der stetige Fortschritt des Verständnisses für neurobiologische Grundlagen wird in den nächsten Jahren die Möglichkeit der Integration neuer Erkenntnisse in die klinische Psychiatrie mit sich bringen. So kann perspektivisch das Wichtigste, eine Verbesserung der Diagnostik, Präventionsmöglichkeiten und Therapieverfahren Betroffener erreicht werden.

5. Zusammenfassung

5.1. Deutsche Zusammenfassung

Defizite im Bereich des Arbeitsgedächtnisses (AG) und exekutiver Funktionen gelten schon lange als Endophänotyp psychiatrischer Erkrankungen. Dies wirft die Frage auf, wie Struktur und Funktion des Arbeitsgedächtnisses bei gesunden Probanden zusammenhängen. Ziel der vorliegenden Studie war es, mit Hilfe verschiedener morphometrischer Verfahren und der Diffusions-Tensor-Bildgebung neuroanatomische Korrelate, sowie Netzwerkstrukturen des Arbeitsgedächtnisses im gesunden Gehirn darzustellen.

Es erfolgte der Einschluss von 681 gesunden Probanden, welche an einer neuropsychologischen Testung (NPT) und einer MRT-Messung teilnahmen. Als neuropsychologische Testverfahren zur Erfassung der Arbeitsgedächtnisleistung diente der Buchstaben-Zahlen-Test (BZT). Um die Spezifität der Ergebnisse für das AG zu kontrollieren, wurde der Zahlen-Symbol-Test (ZST) verwendet. Die strukturelle Analyse der T1-Bilddaten erfolgte mittels Voxel-basierter Morphometrie und Oberflächen-basierter Morphometrie unter Nutzung der SPM Toolbox CAT12. Es wurden sowohl die regionale Volumetrie, die Kortexdicke und die Kortexgyrifizierung in Zusammenhang mit der Testleistung erfasst. Die DTI Daten wurden mit Trakt-basierten Analysen in FSL analysiert.

Auf struktureller Ebene zeigten sich bihemisphärisch in frontalen und parietalen Arealen, sowie precuneal und cuneal signifikant negative Korrelationen der Kortexdicke mit dem ZST. Linkshemisphärisch konnte im Bereich des inferioren Parietallappens und des medialen bis superioren Temporallappens eine signifikant negative Korrelation der Gyrfizierung mit dem ZST dargestellt werden. Es konnte kein Zusammenhang zwischen lokalen Hirnvolumina und der NPT gefunden werden.

Auf Trakt-Ebene konnte links-, sowie rechtshemisphärisch eine signifikante positive Korrelation zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und der fraktionellen Anisotropie (FA) im Fasc. longitudinalis superior und in dessen temporalem Anteil aufgezeigt werden. In Zusammenhang mit der Verarbeitungsgeschwindigkeit konnte bihemisphärisch eine signifikant erhöhte FA im anterioren Thalamusstiell, Fasc. occipitalis inferior, Fasc. longitudinalis inferior, Fasc. longitudinalis

superior, dessen temporalem Anteil und dem Fasc. uncinatus aufgezeigt werden. Rechtshemisphärisch waren weiter im limbischen System, speziell dem Gyrus cinguli, und dem Forceps minor signifikante positive Korrelationen mit der FA darstellbar.

Die Ergebnisse der Analysen der NPT in Zusammenhang mit der Hirnvariation überschneiden sich zu großen Teilen, sodass vermutet wird, dass beide Prozesse ähnliche neuronalen Strukturen zur Verarbeitung nutzen. In Zusammenschau mit der aktuellen Literatur untermauert die vorliegende Arbeit das Vorliegen eines kortikalen sowie subkortikalen frontoparietalen, -temporalen und -striatalen Neuronennetzwerkes bei der Nutzung kognitiver Funktionen.

5.2. Englische Zusammenfassung

Deficits in working memory (WM) performance and executive functions have long been known as endophenotypes of psychiatric diseases. That leads to the question how brain structure and function are associated with WM in healthy subjects. In this study morphometric measurements and diffusion-tensor-imaging (DTI) were utilized to identify neuroanatomical correlates of WM networks in healthy subject brains.

681 healthy subjects were recruited and underwent neuropsychological testing (NPT). We performed MRI-scans and used the letter-number-test (LNT) to measure working memory function. To control for WM specificity, we used digit symbol coding (DSC). Structural analysis of the T1 MRI images worked with voxel-based morphometry using the Toolbox CAT12 in SPM. We measured regional volume, cortical thickness and cortical gyrification parameters in conjunction with NPT score. Further we used tract-based spatial statistics in FSL to analyze the DTI data.

Structural analysis revealed significant negative correlations between high DSC scores and cortical thickness of frontal and parietal cortex regions, as well as in precuneal and cuneal areas of both hemispheres. In the left hemisphere, reductions in cortical gyrification of the inferior parietal lobe were positive correlated to DSC. There was no correlation between local brain volume and the WM-performance. In DTI studies, we observed a significant positive correlation between WM-performance and fractional anisotropy (FA) of the bi-hemispheric superior longitudinal fascicles and their temporal parts. There was also a positive correlation between performance speed and a significant increased FA in both hemispheres in the anterior thalamic radiation, inferior frontal occipital fasciculus, inferior longitudinal fasciculus, superior longitudinal fasciculus and its temporal part and the uncinate fasciculus. In the right hemisphere we found an association of increasing FA to the limbic system, including the cingulum, cingulate gyrus, and forceps minor.

These findings demonstrate the overlap of NPT performance and brain variation, which indicates an involvement of similar neuronal structures in both cognitive processes. We confirmed the existence of cortical and subcortical networks in frontal parietal, temporal and striatal areas by using cognitive functions.

6. Literaturverzeichnis

- Acheson, D. J., & Hagoort, P. (2013). Stimulating the brain's language network: Syntactic ambiguity resolution after TMS to the inferior frontal gyrus and middle temporal gyrus. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *25*(10), 1664–1677. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00430
- Adcock, R. A., Constable, R. T., Gore, J. C., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Functional neuroanatomy of executive processes involved in dual-task performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(7), 3567–3572. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.7.3567>
- Agerbo, E., Sullivan, P. F., Vilhjálmsson, B. J., Pedersen, C. B., Mors, O., Børghlum, A. D., ... Mortensen, P. B. (2015). Polygenic risk score, parental socioeconomic status, family history of psychiatric disorders, and the risk for schizophrenia: A Danish population-based study and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, *72*(7), 635–641. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0346>
- Albert, K. M., Potter, G. G., McQuoid, D. R., & Taylor, W. D. (2018). Cognitive performance in antidepressant-free recurrent major depressive disorder. *Depression and Anxiety*, *35*(8), 694–699. <https://doi.org/10.1002/da.22747>
- Alemán-Gómez, Y., Janssen, J., Schnack, H., Balaban, E., Pina-Camacho, L., Alfaro-Almagro, F., ... Desco, M. (2013). The human cerebral cortex flattens during adolescence. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1459-13.2013>
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990, July). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90107-L](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90107-L)
- Andre, J., Picchioni, M., Zhang, R., & Touloupoulou, T. (2015). Working memory circuit as a function of increasing age in healthy adolescence: A systematic review and meta-analyses. *NeuroImage: Clinical*, *12*, 940–948. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.12.002>
- Antretter, E., Dunkel, D., & Haring, C. (2013). Wie zeitgemäß sind die in der deutschsprachigen Erwachsenenpsychiatrie verwendeten psychologischen Leistungstests? 1: Eine Übersichtsarbeit. *Psychiatrische Praxis*, *40*(3),

- 120–129. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1332988>
- Armstrong, E., Schleicher, A., Omran, H., Curtis, M., & Zilles, K. (1995). The ontogeny of human gyrification. *Cerebral Cortex*, 5(1), 56–63.
<https://doi.org/10.1093/cercor/5.1.56>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & Van Os, J. (2008, June 9). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*. Cambridge University Press.
<https://doi.org/10.1017/S0033291707001675>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry - The methods. *NeuroImage*, 11(6 I), 805–821.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Astrakas, L. G., & Argyropoulou, M. I. (2010, December). Shifting from region of interest (ROI) to voxel-based analysis in human brain mapping. *Pediatric Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00247-010-1677-8>
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*, 2(C), 89–195.
[https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60422-3](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60422-3)
- Baaré, W. F. ., Hulshoff Pol, H. E., Hijman, R., Willem, W. P., Viergever, M. A., & Kahn, R. S. (1999). Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: Relation to cognitive function and symptomatology. *Biological Psychiatry*, 45(12), 1597–1605. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00266-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00266-2)
- Baars, B. J. (2002, January 1). The conscious access hypothesis: Origins and recent evidence. *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier Current Trends.
[https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01819-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01819-2)
- Baars, B. J., & Franklin, S. (2003, April 1). How conscious experience and working memory interact. *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier Current Trends. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(03\)00056-1](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(03)00056-1)
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556–559.
<https://doi.org/10.1126/science.1736359>
- Baddeley, A. (1996). Working memory and executive control. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 351(1346), 1397–1404. <https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0123>

- Baddeley, A. (2000, November 1). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier Current Trends. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2)
- Baddeley, A. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, 63(1), 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>
- Baddeley, A., Allen, R. J., & Hitch, G. J. (2010). Investigating the episodic buffer. *Psychologica Belgica*, 50(3–4), 223–243. <https://doi.org/10.5334/pb-50-3-4-223>
- Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). Working Memory. *Psychology of Learning and Motivation*, 8, 47–89.
- Ballmaier, M., Toga, A. W., Blanton, R. E., Sowell, E. R., Lavretsky, H., Peterson, J., ... Kumar, A. (2004). Anterior Cingulate, Gyrus Rectus, and Orbitofrontal Abnormalities in Elderly Depressed Patients: An MRI-Based Parcellation of the Prefrontal Cortex. *American Journal of Psychiatry*, 161(1), 99–108. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.1.99>
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66(1), 259–267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1)
- Basser, Peter J, & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance - Series B*, 111(3), 209–219. <https://doi.org/10.1006/jmrb.1996.0086>
- Behrens, T. E. J., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F. S., & Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*, 34(1), 144–155. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.018>
- Behrens, Timothy E. J., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., ... Smith, S. M. (2003). Characterization and Propagation of Uncertainty in Diffusion-Weighted MR Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 50(5), 1077–1088. <https://doi.org/10.1002/mrm.10609>
- Benson, N., Hulac, D. M., & Kranzler, J. H. (2010). Independent Examination of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition (WAIS-IV): What Does

- the WAIS-IV Measure? *Psychological Assessment*, 22(1), 121–130.
<https://doi.org/10.1037/a0017767>
- Berman, K. F., Ostrem, J. L., Randolph, C., Gold, J., Goldberg, T. E., Coppola, R., ... Weinberger, D. R. (1995). Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: A positron emission tomography study. *Neuropsychologia*, 33(8), 1027–1046.
[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00035-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00035-2)
- Biomedical Image Analysis Group, I. C. L. (n.d.). IXI Dataset – Brain Development. Retrieved January 5, 2019, from <http://brain-development.org/ixi-dataset/>
- Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: Insights from spatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1038/nrn2335>
- Bobholz, S. A., Dabbs, K., Almane, D., Jones, J. E., Hsu, D. E., Stafstrom, C. E., ... Hermann, B. P. (2018). Neurobiological substrates of processing speed in childhood epilepsy. *Brain Imaging and Behavior*.
<https://doi.org/10.1007/s11682-018-0005-z>
- Boisgueheneuc, F. Du, Levy, R., Volle, E., Seassau, M., Duffau, H., Kinkingnehun, S., ... Dubois, B. (2006). Functions of the left superior frontal gyrus in humans: A lesion study. *Brain*, 129(12), 3315–3328.
<https://doi.org/10.1093/brain/awl244>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009, February 1). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
- Bosch-Bouju, C., Hyland, B. I., & Parr-Brownlie, L. C. (2013, November 11). Motor thalamus integration of cortical, cerebellar and basal ganglia information: Implications for normal and parkinsonian conditions. *Frontiers in Computational Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00163>
- Bosley, I., & Kasten, E. (2016). Bearbeitungsgeschwindigkeit. In *Intelligenz testen und fördern* (pp. 87–93). Springer Berlin Heidelberg.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-48954-3_11
- Boyke, J., Driemeyer, J., Gaser, C., Büchel, C., & May, A. (2008). Training-induced brain structure changes in the elderly. *Journal of Neuroscience*,

- 28(28), 7031–7035. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0742-08.2008>
- Braff, D. L., & Tamminga, C. A. (2017). Endophenotypes, epigenetics, polygenicity and more: Irv Gottesman's dynamic legacy. *Schizophrenia Bulletin*, 43(1), 10–16. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw157>
- Brooks, S. J., Burch, K. H., Maiorana, S. A., Cocolas, E., Schioth, H. B., Nilsson, E. K., ... Stein, D. J. (2016). Psychological intervention with working memory training increases basal ganglia volume: A VBM study of inpatient treatment for methamphetamine use. *NeuroImage: Clinical*, 12, 478–491. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.08.019>
- Burgess, N., Maguire, E. A., & O'Keefe, J. (2002, August 15). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*. Cell Press. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00830-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00830-9)
- Burzynska, A. Z., Nagel, I. E., Preuschhof, C., Gluth, S., Bäckman, L., Li, S. C., ... Heekeren, H. R. (2012). Cortical thickness is linked to executive functioning in adulthood and aging. *Human Brain Mapping*, 33(7), 1607–1620. <https://doi.org/10.1002/hbm.21311>
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000, June 1). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2)
- Camchong, J., Lim, K. O., Sponheim, S. R., & MacDonald, A. W. (2009). Frontal white matter integrity as an endophenotype for schizophrenia: Diffusion tensor imaging in monozygotic twins and patients' nonpsychotic relatives. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3(OCT), 35. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.035.2009>
- Cannon, T. D., & Keller, M. C. (2006). Endophenotypes in the Genetic Analyses of Mental Disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2(1), 267–290. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.2.022305.095232>
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, 280(5364), 747–749. <https://doi.org/10.1126/science.280.5364.747>
- Casanova, M. F. (1997, January 1). Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. Narnia. <https://doi.org/10.1093/schbul/23.3.517>

- Caviness, V. (1975). Mechanical model of brain convolutional development. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1135626>
- Chafee, M. V., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Matching patterns of activity in primate prefrontal area 8a and parietal area 7ip neurons during a spatial working memory task. *Journal of Neurophysiology*, *79*(6), 2919–2940. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.79.6.2919>
- Chai, W. J., Abd Hamid, A. I., & Abdullah, J. M. (2018). Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. *Frontiers in Psychology*, *9*, 401. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00401>
- Charlson, F., van Ommeren, M., Flaxman, A., Cornett, J., Whiteford, H., & Saxena, S. (2019). New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, *394*(10194), 240–248. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30934-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30934-1)
- Charlton, R. A., Barrick, T. R., Lawes, I. N. C., Markus, H. S., & Morris, R. G. (2010). White matter pathways associated with working memory in normal aging. *Cortex*, *46*(4), 474–489. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.07.005>
- Chein, J. M., Fissell, K., Jacobs, S., & Fiez, J. A. (2002). Functional heterogeneity within Broca's area during verbal working memory. *Physiology and Behavior*, *77*(4–5), 635–639. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00899-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00899-5)
- Chen, L. S., Rice, T. K., Thompson, P. A., Barch, D. M., & Csernansky, J. G. (2009). Familial aggregation of clinical and neurocognitive features in sibling pairs with and without schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *111*(1–3), 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.030>
- Chi, J. G., Dooling, E. C., & Gilles, F. H. (1977). Gyral development of the human brain. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.410010109>
- Chung, Y. S., Hyatt, C. J., & Stevens, M. C. (2017). Adolescent maturation of the relationship between cortical gyrification and cognitive ability. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.082>
- Cocchini, G., Logie, R. H., Della Sala, S., MacPherson, S. E., & Baddeley, A. D. (2002). Concurrent performance of two memory tasks: Evidence for domain-specific working memory systems. *Memory and Cognition*, *30*(7), 1086–1095. <https://doi.org/10.3758/BF03194326>
- Conklin, H. M., Curtis, C. E., Katsanis, J., & Iacono, W. G. (2000). Verbal

- working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: Evidence from the digit span task. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 275–277. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.275>
- Constantinidis, C., & Procyk, E. (2004, December). The primate working memory networks. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*. Inserm. <https://doi.org/10.3758/CABN.4.4.444>
- Coughlin, S. S. (1990). Recall bias in epidemiologic studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, 43(1), 87–91. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(90\)90060-3](https://doi.org/10.1016/0895-4356(90)90060-3)
- Coulacoglou, C., & Saklofske, D. H. (2017). Executive Function, Theory of Mind, and Adaptive Behavior. In *Psychometrics and Psychological Assessment* (pp. 91–130). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802219-1.00005-5>
- Courtney, S. M., Petit, L., Maisog, J. M., Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1998). An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*, 279(5355), 1347–1351. <https://doi.org/10.1126/science.279.5355.1347>
- Craddock, N., & Jones, I. (2001). Molecular genetics of bipolar disorder. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 178, pp. 128–133). <https://doi.org/10.1192/bjp.178.41.s128>
- Crowe, S. F. (2000). Does the Letter Number Sequencing task measure anything more than digit span? *Assessment*, 7(2), 113–117. <https://doi.org/10.1177/107319110000700202>
- Dahnke, R., & Gaser, C. (2018). Surface and shape analysis. In *Neuromethods* (Vol. 136, pp. 51–73). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7647-8_4
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., ... Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 532–542. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.532>
- Drevets, W. C. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood

- disorders. *Nature*, 386, 824–827.
- Duan, F., Zhao, T., He, Y., & Shu, N. (2015). Test-retest reliability of diffusion measures in cerebral white matter: A multiband diffusion MRI study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. <https://doi.org/10.1002/jmri.24859>
- Duncan, J., & Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neurosciences*, 23(10), 475–483. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01633-7](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01633-7)
- Egger, J. W. (2015). Das biopsychosoziale Krankheits- und Gesundheitsmodell. In *Integrative Verhaltenstherapie und psychotherapeutische Medizin* (pp. 53–83). Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden. https://doi.org/10.1007/978-3-658-06803-5_3
- Ehrlich, S., Brauns, S., Yendiki, A., Ho, B. C., Calhoun, V., Charles Schulz, S., ... Sponheim, S. R. (2012). Associations of cortical thickness and cognition in patients with schizophrenia and healthy controls. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 1050–1062. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr018>
- Elderkin-Thompson, V., Helleman, G., Pham, D., & Kumar, A. (2009). Prefrontal brain morphology and executive function in healthy and depressed elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(5), 459–468. <https://doi.org/10.1002/gps.2137>
- Elliott, R. (2003, March 1). Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin*. Narnia. <https://doi.org/10.1093/bmb/65.1.49>
- Ellison-Wright, I., & Bullmore, E. (2009). Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 108(1–3), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.021>
- Elsner, B., & Prinz, W. (2006). Psychologische Modelle der Handlungssteuerung. In *Neuropsychologie* (pp. 286–295). https://doi.org/10.1007/3-540-28449-4_27
- Ericsson, K. A., & Kintsch, W. (1995). Long-term working memory. *Psychological Review*, 102(2), 211–245. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.102.2.211>
- Evans, V. C., Iverson, G. L., Yatham, L. N., & Lam, R. W. (2014). The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: A systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75(12), 1359–1370. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08939>

- 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. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., ... Dale, A. M. (2009). One-year brain atrophy evident in healthy aging. *Journal of Neuroscience*, 29(48), 15223–15231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3252-09.2009>
- Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009, June 23). Working memory in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychological Medicine*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004558>
- Förstl, H., Hautzinger, M., & Roth, G. (2006). *Neurobiologie psychischer Störungen*. Springer Medizin. <https://doi.org/10.1007/3-540-30887-3>
- Freedman, D., & Lane, D. (1983). A nonstochastic interpretation of reported significance levels. *Journal of Business and Economic Statistics*, 1(4), 292–298. <https://doi.org/10.1080/07350015.1983.10509354>
- Frey, S., Pandya, D. N., Chakravarty, M. M., Bailey, L., Petrides, M., & Collins, D. L. (2011). An MRI based average macaque monkey stereotaxic atlas and space (MNI monkey space). *NeuroImage*, 55(4), 1435–1442. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.040>
- Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A. R., Howes, O., ... Borgwardt, S. (2012). Cognitive Functioning in Prodromal Psychosis: A Meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 69(6), 562–571. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1592>
- Fuster, J. M. (2000, July 10). Executive frontal functions. *Experimental Brain Research*. Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/s002210000401>
- Garcia, K. E., Kroenke, C. D., & Bayly, P. V. (2018). Mechanics of cortical folding: Stress, growth and stability. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Royal Society Publishing. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0321>
- Gautam, P., Anstey, K. J., Wen, W., Sachdev, P. S., & Cherbuin, N. (2015). Cortical gyrification and its relationships with cortical volume, cortical

- thickness, and cognitive performance in healthy mid-life adults. *Behavioural Brain Research*, 287, 331–339. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.03.018>
- Gautam, P., Cherbuin, N., Sachdev, P. S., Wen, W., & Anstey, K. J. (2011). Relationships between cognitive function and frontal grey matter volumes and thickness in middle aged and early old-aged adults: The PATH Through Life Study. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.015>
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (George R. (2009). *Cognitive neuroscience : the biology of the mind*. W.W. Norton.
- Genovese, C. R., Lazar, N. A., & Nichols, T. (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *NeuroImage*, 15(4), 870–878. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1037>
- Geschwind, D. H., & Flint, J. (2015, September 25). Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8954>
- Giuliani, N. R., Calhoun, V. D., Pearlson, G. D., Francis, A., & Buchanan, R. W. (2005). Voxel-based morphometry versus region of interest: A comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 74(2–3), 135–147. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.08.019>
- Glahn, D. C., Bearden, C. E., Cakir, S., Barrett, J. A., Najt, P., Serap Monkul, E., ... Soares, J. C. (2006). Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: Effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disorders*, 8(2), 117–123. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00296.x>
- Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E., & Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. In *Human Brain Mapping* (Vol. 25, pp. 60–69). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/hbm.20138>
- Glahn, D. C., Therman, S., Manninen, M., Huttunen, M., Kaprio, J., Lönnqvist, J., & Cannon, T. D. (2003). Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53(7), 624–626. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01641-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01641-4)

- Gogtay, N., Nugent, T. F., Herman, D. H., Ordonez, A., Greenstein, D., Hayashi, K. M., ... Thompson, P. M. (2006). Dynamic mapping of normal human hippocampal development. *Hippocampus*, *16*(8), 664–672. <https://doi.org/10.1002/hipo.20193>
- Gogtay, N., & Thompson, P. M. (2010). Mapping gray matter development: Implications for typical development and vulnerability to psychopathology. *Brain and Cognition*. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.08.009>
- Gold, J. M. (1997). Auditory Working Memory and Wisconsin Card Sorting Test Performance in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *54*(2), 159. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830140071013>
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, *160*(4), 636–645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Grabli, D., McCairn, K., Hirsch, E. C., Agid, Y., Féger, J., François, C., & Tremblay, L. (2004). Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain*, *127*(9), 2039–2054. <https://doi.org/10.1093/brain/awh220>
- Grant, D. A., & Berg, E. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, *38*(4), 404–411. <https://doi.org/10.1037/h0059831>
- Green, M. F. (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/jcp.1006e12>
- Green, S., Blackmon, K., Thesen, T., DuBois, J., Wang, X., Halgren, E., & Devinsky, O. (2018). Parieto-frontal gyrification and working memory in healthy adults. *Brain Imaging and Behavior*, *12*(2), 303–308. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9696-9>
- Gregory, M. D., Kippenhan, J. S., Dickinson, D., Carrasco, J., Mattay, V. S., Weinberger, D. R., & Berman, K. F. (2016). Regional variations in brain gyrification are associated with general cognitive ability in humans. *Current Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.03.021>
- 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. *American Journal of Neuroradiology*, 22(1), 136–142. Retrieved from <http://www.ajnr.org/content/28/2/226.short>
- Groth-Marnat, G., & Baker, S. (2003). Digit Span as a measure of everyday attention: A study of ecological validity. *Perceptual and Motor Skills*, 97(3 II), 1209–1218. <https://doi.org/10.2466/pms.97.8.1209-1218>
- Gustafsson, J.-E., & Undheim, J. O. (1996). Individual differences in cognitive functions. In D. C. Berliner & R. C. Calfee (Eds.), *Handbook of educational psychology* (pp. 186–242).
- Haber, S. N., & Calzavara, R. (2009, February 16). The cortico-basal ganglia integrative network: The role of the thalamus. *Brain Research Bulletin*. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.09.013>
- Hakak, Y., Walker, J. R., Li, C., Wong, W. H., Davis, K. L., Buxbaum, J. D., ... Fienberg, A. A. (2001). Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(8), 4746–4751. <https://doi.org/10.1073/pnas.081071198>
- Harding, I. H., Yücel, M., Harrison, B. J., Pantelis, C., & Breakspear, M. (2015). Effective connectivity within the frontoparietal control network differentiates cognitive control and working memory. *NeuroImage*, 106, 144–153. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.039>
- Hartberg, C. B., Sundet, K., Rimol, L. M., Haukvik, U. K., Lange, E. H., Nesvåg, R., ... Agartz, I. (2011). Brain cortical thickness and surface area correlates of neurocognitive performance in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and healthy adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(6), 1080–1093. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001081>
- Hartberg, Cecilie Bhandari, Lawyer, G., Nyman, H., Jönsson, E. G., Haukvik, U. K., Saetre, P., ... Agartz, I. (2010). Investigating relationships between cortical thickness and cognitive performance in patients with schizophrenia and healthy adults. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 182(2), 123–133. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.01.001>
- Harvey, P. O., Le Bastard, G., Pochon, J. B., Levy, R., Allilaire, J. F., Dubois, B., & Fossati, P. (2004). Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*,

- 38(6), 567–576. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.03.003>
- Hatzimanolis, A., Bhatnagar, P., Moes, A., Wang, R., Roussos, P., Bitsios, P., ... Avramopoulos, D. (2015). Common genetic variation and schizophrenia polygenic risk influence neurocognitive performance in young adulthood. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 168(5), 392–401. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32323>
- Heaton, R. K. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., Curtiss, G., Oreg, S., ... Curtiss, G. (1993). Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and expanded. *Psychological Reports*.
<https://doi.org/10.2466/pr0.1995.76.2.623>
- Hennig-Fast, K., & Brunbauer, A. (2017). Neuropsychologische Testdiagnostik. In *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie* (pp. 601–630). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-49295-6_25
- Herculano-Houzel, S., Collins, C. E., Wong, P., & Kaas, J. H. (2007). Cellular scaling rules for primate brains. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0611396104>
- Herkner, H., Müllner, M., Herkner, H., & Müllner, M. (2011). Verblindung und Bias. In *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik* (pp. 61–67). Springer Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0475-0_8
- Hilger, E., & Kasper, S. (2002). Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. *Journal Für Neurologie, Neurochirurgie Und Psychiatrie*, 4, 17–22. Retrieved from <https://www.kup.at/journals/inhalt/467.html>
- Hillert, D. (2018). Das Sprachsystem des Menschen. In *Die Natur der Sprache* (pp. 97–107). Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden.
https://doi.org/10.1007/978-3-658-20113-5_6
- Horan, W. P., Braff, D. L., Nuechterlein, K. H., Sugar, C. A., Cadenhead, K. S., Calkins, M. E., ... Green, M. F. (2008). Verbal working memory impairments in individuals with schizophrenia and their first-degree relatives: Findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 103(1–3), 218–228.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.02.014>

- Horn, J. L., & Cattell, R. B. (1966). Refinement and test of the theory of fluid and crystallized general intelligences. *Journal of Educational Psychology*.
<https://doi.org/10.1037/h0023816>
- Hua, K., Zhang, J., Wakana, S., Jiang, H., Li, X., Reich, D. S., ... Mori, S. (2008). Tract probability maps in stereotaxic spaces: Analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *NeuroImage*, 39(1), 336–347. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.053>
- Huang, X., Du, X., Song, H., Zhang, Q., Jia, J., Xiao, T., & Wu, J. (2015). Cognitive impairments associated with corpus callosum infarction: A ten cases study. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*.
- Hubbard, L., Tansey, K. E., Rai, D., Jones, P., Ripke, S., Chambert, K. D., ... Zammit, S. (2016). Evidence of common genetic overlap between schizophrenia and cognition. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 832–842. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv168>
- Ionescu, T. (2012). Exploring the nature of cognitive flexibility. *New Ideas in Psychology*. <https://doi.org/10.1016/j.newideapsych.2011.11.001>
- Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J.-D., Jones, D. K., & Sijbers, J. (2013). Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 34(11), 2747–2766. <https://doi.org/10.1002/hbm.22099>
- Jones, D. K., Knösche, T. R., & Turner, R. (2013). White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.081>
- Joo, M. S., Park, D. S., Moon, C. T., Chun, Y. II, Song, S. W., & Roh, H. G. (2016). Relationship between Gyrus Rectus Resection and Cognitive Impairment after Surgery for Ruptured Anterior Communicating Artery Aneurysms. *Journal of Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery*, 18(3), 223. <https://doi.org/10.7461/jcen.2016.18.3.223>
- Kamali, A., Flanders, A. E., Brody, J., Hunter, J. V., & Hasan, K. M. (2014). Tracing superior longitudinal fasciculus connectivity in the human brain using high resolution diffusion tensor tractography. *Brain Structure and Function*, 219(1), 269–281. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0498-y>
- Karlsgodt, K. H., van Erp, T. G. M., Poldrack, R. A., Bearden, C. E., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2008). Diffusion Tensor Imaging of

- the Superior Longitudinal Fasciculus and Working Memory in Recent-Onset Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 63(5), 512–518.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.017>
- Kaufman, A. S., & Lichtenberger, E. O. (1999). *Essentials of WAIS-III assessment*. J. Wiley & Sons.
- Kauppi, K., Westlye, L. T., Tesli, M., Bettella, F., Brandt, C. L., Mattingsdal, M., ... Andreassen, O. A. (2015). Polygenic risk for schizophrenia associated with working memory-related prefrontal brain activation in patients with schizophrenia and healthy controls. *Schizophrenia Bulletin*, 41(3), 736–743. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu152>
- Kelly, S., Jahanshad, N., Zalesky, A., Kochunov, P., Agartz, I., Alloza, C., ... Donohoe, G. (2018). Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: Results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1261–1269. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.170>
- Kennedy, K. M., Erickson, K. I., Rodrigue, K. M., Voss, M. W., Colcombe, S. J., Kramer, A. F., ... Raz, N. (2009). Age-related differences in regional brain volumes: A comparison of optimized voxel-based morphometry to manual volumetry. *Neurobiology of Aging*, 30(10), 1657–1676.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.020>
- Kharitonova, M., Martin, R. E., Gabrieli, J. D. E., & Sheridan, M. A. (2013). Cortical gray-matter thinning is associated with age-related improvements on executive function tasks. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 6, 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.07.002>
- Kicinski, M., Springate, D. A., & Kontopantelis, E. (2015). Publication bias in meta-analyses from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Statistics in Medicine*. <https://doi.org/10.1002/sim.6525>
- Kier, E. L., Staib, L. H., Davis, L. M., & Bronen, R. A. (2004). MR imaging of the temporal stem: Anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation. *American Journal of Neuroradiology*.
- Klein, A., Andersson, J., Ardekani, B. A., Ashburner, J., Avants, B., Chiang, M. C., ... Parsey, R. V. (2009). Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *NeuroImage*, 46(3),

- 786–802. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.037>
- Klein, D., Rotarska-Jagiela, A., Genc, E., Sritharan, S., Mohr, H., Roux, F., ... Peter, J. U. (2014). Adolescent brain maturation and cortical folding: Evidence for reductions in gyrification. *PLoS ONE*.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084914>
- Klingberg, T. (2006). Development of a superior frontal-intraparietal network for visuo-spatial working memory. *Neuropsychologia*, *44*(11), 2171–2177.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.11.019>
- Knöchel, C., O'Dwyer, L., Alves, G., Reinke, B., Magerkurth, J., Rotarska-Jagiela, A., ... Oertel-Knöchel, V. (2012). Association between white matter fiber integrity and subclinical psychotic symptoms in schizophrenia patients and unaffected relatives. *Schizophrenia Research*, *140*(1–3), 129–135.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.001>
- Knöchel, C., Oertel-Knöchel, V., Schönmeier, R., Rotarska-Jagiela, A., van de Ven, V., Prvulovic, D., ... Linden, D. E. J. (2012). Interhemispheric hypoconnectivity in schizophrenia: Fiber integrity and volume differences of the corpus callosum in patients and unaffected relatives. *NeuroImage*, *59*(2), 926–934. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.088>
- Kobayashi, S. (2009). Reward neurophysiology and primate cerebral cortex. In *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 325–333). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01559-X>
- Kochunov, P., Coyle, T. R., Rowland, L. M., Jahanshad, N., Thompson, P. M., Kelly, S., ... Hong, L. E. (2017). Association of white matter with core cognitive deficits in patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, *74*(9), 958–966. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2228>
- Kocks, U. F., Tomé, C. N., & Wenk, H.-R. (1998). *Texture and Anisotropy: Preferred Orientations in Polycrystals and Their Properties*. Cambridge University Press.
- Konishi, S. (1999). Contribution of working memory to transient activation in human inferior prefrontal cortex during performance of the Wisconsin Card Sorting Test. *Cerebral Cortex*, *9*(7), 745–753.
<https://doi.org/10.1093/cercor/9.7.745>
- Kronenberg, F., & Heid, I. M. (2007, September 4). Genetik intermediärer phänotypen. *Medizinische Genetik*. Springer-Verlag.

- <https://doi.org/10.1007/s11825-007-0036-0>
- Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C. F., Park, H. J., Maier, S., Kikinis, R., ... Shenton, M. E. (2007, January 1). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. Pergamon. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.05.005>
- Kurth, F., Luders, E., & Gaser, C. (2015). Voxel-Based Morphometry. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*, 1, 345–349. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00304-3>
- Kuznetsova, K. A., Maniega, S. M., Ritchie, S. J., Cox, S. R., Storkey, A. J., Starr, J. M., ... Bastin, M. E. (2016). Brain white matter structure and information processing speed in healthy older age. *Brain Structure and Function*, 221(6), 3223–3235. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1097-5>
- Labar, K. S., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., & Mesulam, M. M. (1999). Neuroanatomic overlap of working memory and spatial attention networks: A functional MRI comparison within subjects. *NeuroImage*, 10(6), 695–704. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0503>
- Lancaster, J. L., Tordesillas-Gutiérrez, D., Martinez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K., ... Fox, P. T. (2007). Bias between MNI and talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1194–1205. <https://doi.org/10.1002/hbm.20345>
- Laroche, S., Davis, S., & Jay, T. M. (2000). Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: Dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus*, 10(4), 438–446. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:4<438::AID-HIPO10>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:4<438::AID-HIPO10>3.0.CO;2-3)
- Laughlin, S. B., & Sejnowski, T. J. (2003). Communication in neuronal networks. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1089662>
- Lavin, C., Melis, C., Mikulan, E., Gelormini, C., Huepe, D., & Ibañez, A. (2013). The anterior cingulate cortex: an integrative hub for human socially-driven interactions. *Frontiers in Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00064>
- Leboyer, M., Bellivier, F., Jouvent, R., Nosten-Bertrand, M., Mallet, J., & Pauls, D. (1998). Psychiatric genetics: Search for phenotypes. *Trends in Neurosciences*. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(97\)01187-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(97)01187-9)
- Lee, J., & Park, S. (2005). Working Memory Impairments in Schizophrenia: A

- Meta-Analysis. *Journal of Abnormal Psychology. Special Issue: Toward a Dimensionally Based Taxonomy of Psychopathology*, 114(4), 599–611.
<https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.4.599>
- Lehrl, S. (2005). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B*. Spitta-Verlag, Balingen 2005.
- Levy, R., & Goldman-Rakic, P. S. (2000, July 20). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*. <https://doi.org/10.1007/s002210000397>
- Lezak, M. D. (2012). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press.
- Li, X. B., Inoue, T., Nakagawa, S., & Koyama, T. (2004). Effect of mediodorsal thalamic nucleus lesion on contextual fear conditioning in rats. *Brain Research*. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.02.038>
- Lin, L., & Chu, H. (2018). Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. <https://doi.org/10.1111/biom.12817>
- Liu, B., Zhang, X., Cui, Y., Qin, W., Tao, Y., Li, J., ... Jiang, T. (2017). Polygenic risk for schizophrenia influences cortical gyrification in 2 independent general populations. *Schizophrenia Bulletin*, 43(3), 673–680.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbw051>
- Liu, S., Li, A., Liu, Y., Yan, H., Wang, M., Sun, Y., ... Liu, B. (2019). Polygenic effects of schizophrenia on hippocampal grey matter volume and hippocampus–medial prefrontal cortex functional connectivity. *The British Journal of Psychiatry*, 1–8. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.127>
- Liu, T., Wen, W., Zhu, W., Kochan, N. A., Trollor, J. N., Reppermund, S., ... Sachdev, P. S. (2011). The relationship between cortical sulcal variability and cognitive performance in the elderly. *NeuroImage*, 56(3), 865–873.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.015>
- Lledo, P. M., Alonso, M., & Grubb, M. S. (2006, March). Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nature Reviews Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1038/nrn1867>
- Llufriu, S., Blanco, Y., Martinez-Heras, E., Casanova-Molla, J., Gabilondo, I., Sepulveda, M., ... Saiz, A. (2012). Influence of Corpus callosum damage on cognition and physical disability in multiple sclerosis: A multimodal study. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037167>
- Luders, E., Thompson, P. M., Narr, K. L., Toga, A. W., Jancke, L., & Gaser, C.

- (2006). A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface. *NeuroImage*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.08.049>
- Luders, Eileen, Narr, K. L., Thompson, P. M., & Toga, A. W. (2009). Neuroanatomical correlates of intelligence. *Intelligence*, 37(2), 156–163.
<https://doi.org/10.1016/j.intell.2008.07.002>
- MacFall, J. R., Payne, M. E., Provenzale, J. E., & Krishnan, K. R. R. (2001). Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biological Psychiatry*, 49(9), 803–806. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01113-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01113-6)
- Mano, Q. R., Humphries, C., Desai, R. H., Seidenberg, M. S., Osmon, D. C., Stengel, B. C., & Binder, J. R. (2013). The role of left occipitotemporal cortex in reading: Reconciling stimulus, task, and lexicality effects. *Cerebral Cortex*, 23(4), 988–1001. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs093>
- Marazziti, D., Consoli, G., Picchetti, M., Carlini, M., & Faravelli, L. (2010, January 10). Cognitive impairment in major depression. *European Journal of Pharmacology*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.08.046>
- McDermott, L. M., & Ebmeier, K. P. (2009, December 1). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.022>
- McIntosh, A. M., Gow, A., Luciano, M., Davies, G., Liewald, D. C., Harris, S. E., ... Deary, I. J. (2013). Polygenic risk for schizophrenia is associated with cognitive change between childhood and old age. *Biological Psychiatry*, 73(10), 938–943. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.011>
- Metzler-Baddeley, C., Caeyenberghs, K., Foley, S., & Jones, D. K. (2016). Task complexity and location specific changes of cortical thickness in executive and salience networks after working memory training. *NeuroImage*, 130, 48–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.007>
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–202.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Mistry, S., Harrison, J. R., Smith, D. J., Escott-Price, V., & Zammit, S. (2018a). The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of bipolar disorder and depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.005>

- Mistry, S., Harrison, J. R., Smith, D. J., Escott-Price, V., & Zammit, S. (2018b). The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: Systematic review. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.037>
- Mitchell, A. S., & Chakraborty, S. (2013, July 17). What does the mediodorsal thalamus do? *Frontiers in Systems Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00037>
- Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K., & Dagher, A. (2001). Wisconsin card sorting revisited: Distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, *21*(19), 7733–7741. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-19-07733.2001>
- Moore, A. B., Li, Z., Tyner, C. E., Hu, X., & Crosson, B. (2013). Bilateral basal ganglia activity in verbal working memory. *Brain and Language*, *125*(3), 316–323. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.05.003>
- Morecraft, R. J., Geula, C., & Mesulam, M. M. (1993). Architecture of Connectivity Within a Cingulo-Fronto-Parietal Neurocognitive Network for Directed Attention. *Archives of Neurology*, *50*(3), 279–284. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540030045013>
- Mori, S., & Crain, B. J. (2005). *MRI atlas of human white matter*. Elsevier.
- Mori, S., & Zhang, J. (2006). Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.08.012>
- Mountain, M. A., & Snow, W. G. (1993, January). Wisconsin Card Sorting Test as a measure of frontal pathology: A review. *Clinical Neuropsychologist*. Taylor & Francis Group. <https://doi.org/10.1080/13854049308401893>
- Murray, C. J. L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., ... Lopez, A. D. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, *380*(9859), 2197–2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)
- Nazeri, A., Chakravarty, M. M., Felsky, D., Lobaugh, N. J., Rajji, T. K., Mulsant, B. H., & Voineskos, A. N. (2013). Alterations of superficial white matter in schizophrenia and relationship to cognitive performance.

- Neuropsychopharmacology*, 38(10), 1954–1962.
<https://doi.org/10.1038/npp.2013.93>
- Nenadic, I., Yotter, R. A., Dietzek, M., Langbein, K., Sauer, H., & Gaser, C. (2017). Cortical complexity in bipolar disorder applying a spherical harmonics approach. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 263, 44–47.
<https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2017.02.007>
- Nenadic, I., Yotter, R. A., Sauer, H., & Gaser, C. (2014). Cortical surface complexity in frontal and temporal areas varies across subgroups of schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1691–1699.
<https://doi.org/10.1002/hbm.22283>
- Nestor, P. G., Kubicki, M., Gurrera, R. J., Niznikiewicz, M., Frumin, M., McCarley, R. W., & Shenton, M. E. (2004). Neuropsychological correlates of diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Neuropsychology*, 18(4), 629–637. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.4.629>
- Nichols, T. E., & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human Brain Mapping*, 15(1), 1–25. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11747097>
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1980). *Attention to action: Willed and automatic control of behavior. Report No 8006*. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0629-1_1
- Nyhus, E., & Barceló, F. (2009). The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: A critical update. *Brain and Cognition*, 71(3), 437–451.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.03.005>
- Ocklenburg, S., Friedrich, P., Güntürkün, O., & Genç, E. (2016). Voxel-wise grey matter asymmetry analysis in left- and right-handers. *Neuroscience Letters*, 633, 210–214. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.09.046>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113.
[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Olesen, P. J., Nagy, Z., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2003). Combined analysis of DTI and fMRI data reveals a joint maturation of white and grey matter in a fronto-parietal network. *Cognitive Brain Research*, 18(1), 48–57.
<https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2003.09.003>

- Orrison, W. W. (2008). *Atlas of brain function*. Thieme.
- Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, *28*(10), 1021–1034. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(90\)90137-D](https://doi.org/10.1016/0028-3932(90)90137-D)
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. In *Human Brain Mapping* (Vol. 25, pp. 46–59). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/hbm.20131>
- Palacios, E. M., Fernandez-Espejo, D., Junque, C., Sanchez-Carrion, R., Roig, T., Tormos, J. M., ... Vendrell, P. (2011). Diffusion tensor imaging differences relate to memory deficits in diffuse traumatic brain injury. *BMC Neurology*, *11*. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-24>
- Paus, T. (2001, June). Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drive and cognition interface. *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/35077500>
- Pettersson-Yeo, W., Allen, P., Benetti, S., McGuire, P., & Mechelli, A. (2011, April). Dysconnectivity in schizophrenia: Where are we now? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.11.004>
- Pirkola, T., Tuulio-Henriksson, A., Glahn, D., Kieseppä, T., Haukka, J., Kaprio, J., ... Cannon, T. D. (2005). Spatial working memory function in twins with schizophrenia and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, *58*(12), 930–936. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.041>
- Poustchi-Amin, M., Mirowitz, S. A., Brown, J. J., McKinstry, R. C., & Li, T. (2001, May). Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. *Radiographics : A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc.* <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.3.g01ma23767>
- Pribram, K. H., Mishkin, M., Rosvold, H. E., & Kaplan, S. J. (1952). Effects on delayed-response performance of lesions of dorsolateral and ventromedial frontal cortex of baboons. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *45*(6), 565–575. <https://doi.org/10.1037/h0061240>
- Quezada, S., Castillo-Melendez, M., Walker, D. W., & Tolcos, M. (2018).

- Development of the cerebral cortex and the effect of the intrauterine environment. *Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1113/JP277151>
- Ramos, A., Chaddad-Neto, F., Joaquim, A. F., Campos-Filho, J. M., Mattos, J. P., Ribas, G. C., & De Oliveira, E. (2009). The microsurgical anatomy of the gyrus rectus area and its neurosurgical implications. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *67*(1), 90–95. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2009000100021>
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1994). A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes. *Neuropsychology Review*, *4*(3), 161–198. <https://doi.org/10.1007/BF01874891>
- Rizzuto, D. S., Mamelak, A. N., Sutherling, W. W., Fineman, I., & Andersen, R. A. (2005). Spatial selectivity in human ventrolateral prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, *8*(4), 415–417. <https://doi.org/10.1038/nn1424>
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *93*(1–3), 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>
- Rössler, W., Salize, H. J., Van Os, J., & Riecher-Rössler, A. (2005). Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *European Neuropsychopharmacology*, *15*(4), 399–409. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.009>
- Sakurai, Y., Mimura, I., & Mannen, T. (2008). Agraphia for kanji resulting from a left posterior middle temporal gyrus lesion. *Behavioural Neurology*, *19*(3), 93–106. <https://doi.org/10.1155/2008/393912>
- Salthouse, T. A. (1992). Influence of processing speed on adult age differences in working memory. *Acta Psychologica*, *79*(2), 155–170. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(92\)90030-H](https://doi.org/10.1016/0001-6918(92)90030-H)
- Salthouse, T. A. (2005). Relations between cognitive abilities and measures of executive functioning. *Neuropsychology*, *19*(4), 532–545. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.532>
- Saperstein, A. M., Fuller, R. L., Avila, M. T., Adami, H., McMahon, R. P., Thaker, G. K., & Gold, J. M. (2006). Spatial working memory as a cognitive endophenotype of schizophrenia: Assessing risk for pathophysiological dysfunction. *Schizophrenia Bulletin*, *32*(3), 498–506.

- <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj072>
- Sasabayashi, D., Takayanagi, Y., Nishiyama, S., Takahashi, T., Furuichi, A., Kido, M., ... Suzuki, M. (2017). Increased frontal gyrification negatively correlates with executive function in patients with first-episode schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 27(4), 2686–2694.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhw101>
- Sattler, J. M. (2008). *Assessment of Children: Cognitive Foundations*. Retrieved from
http://dissertation.argosy.edu/chicago/Summer08/PP7370_Su08Oster.doc
- Schlösser, R. G. M., Nenadic, I., Wagner, G., Güllmar, D., von Consbruch, K., Köhler, S., ... Sauer, H. (2007). White matter abnormalities and brain activation in schizophrenia: A combined DTI and fMRI study. *Schizophrenia Research*, 89(1–3), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.007>
- Schmolck, H., Qureshi, S. U., & Schulz, P. E. (2010). Neuropsychiatry and Behavioral Neurology. In *Neurology Secrets* (pp. 247–260). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-05712-7.00015-5>
- Schobel, S. A., Kelly, M. A., Corcoran, C. M., Van Heertum, K., Seckinger, R., Goetz, R., ... Malaspina, D. (2009). Anterior hippocampal and orbitofrontal cortical structural brain abnormalities in association with cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 114(1–3), 110–118.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.07.016>
- Sebastian, R., Gomez, Y., Leigh, R., Davis, C., Newhart, M., & Hillis, A. E. (2014). The roles of occipitotemporal cortex in reading, spelling, and naming. *Cognitive Neuropsychology*, 31(5–6), 511–528.
<https://doi.org/10.1080/02643294.2014.884060>
- Selemon, L. D., Rajkowska, G., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: Application of a three-dimensional, stereologic counting method. *The Journal of Comparative Neurology*. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980316\)392:3<402::aid-cne9>3.3.co;2-3](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980316)392:3<402::aid-cne9>3.3.co;2-3)
- Sherman, S. M. (2007, August). The thalamus is more than just a relay. *Current Opinion in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.07.003>
- Sherman, S. M., & Guillery, R. W. (2011). Distinct functions for direct and transthalamic corticocortical connections. *Journal of Neurophysiology*,

- 106(3), 1068–1077. <https://doi.org/10.1152/jn.00429.2011>
- Sherman, S. M., & Guillery, R. W. (2018). *Exploring the Thalamus and Its Role in Cortical Function*. *Exploring the Thalamus and Its Role in Cortical Function*. <https://doi.org/10.7551/mitpress/2940.001.0001>
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3), 143–155. <https://doi.org/10.1002/hbm.10062>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., ... Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4), 1487–1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., & Toga, A. W. (2004, August 29). Mapping changes in the human cortex throughout the span of life. *Neuroscientist*. Sage PublicationsSage CA: Thousand Oaks, CA. <https://doi.org/10.1177/1073858404263960>
- Squeglia, L. M., Jacobus, J., Sorg, S. F., Jernigan, T. L., & Tapert, S. F. (2013). Early adolescent cortical thinning is related to better neuropsychological performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(9), 962–970. <https://doi.org/10.1017/S1355617713000878>
- Stern, C. E., Sherman, S. J., Kirchoff, B. A., & Hasselmo, M. E. (2001). Medial temporal and prefrontal contributions to working memory tasks with novel and familiar stimuli. *Hippocampus*, 11(4), 337–346. <https://doi.org/10.1002/hipo.1048>
- Streiner, D. L. (2003). Starting at the beginning: An introduction to coefficient alpha and internal consistency. *Journal of Personality Assessment*. https://doi.org/10.1207/S15327752JPA8001_18
- Sturm, V. E., Haase, C. M., & Levenson, R. W. (2016). Emotional Dysfunction in Psychopathology and Neuropathology: Neural and Genetic Pathways. In *Genomics, Circuits, and Pathways in Clinical Neuropsychiatry* (pp. 345–364). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800105-9.00022-6>
- Sugranyes, G., Kyriakopoulos, M., Dima, D., O’Muircheartaigh, J., Corrigall, R., Pendelbury, G., ... Frangou, S. (2012). Multimodal analyses identify linked functional and white matter abnormalities within the working memory network in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 138(2–3), 136–142. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.011>

- Sullivan, E. V., Rohlfing, T., & Pfefferbaum, A. (2010). Quantitative fiber tracking of lateral and interhemispheric white matter systems in normal aging: Relations to timed performance. *Neurobiology of Aging*, *31*(3), 464–481. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.007>
- Takeuchi, H., Taki, Y., Sassa, Y., Hashizume, H., Sekiguchi, A., Fukushima, A., & Kawashima, R. (2011). Verbal working memory performance correlates with regional white matter structures in the frontoparietal regions. *Neuropsychologia*, *49*(12), 3466–3473. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.08.022>
- Tamnes, C. K., Østby, Y., Walhovd, K. B., Westlye, L. T., Due-Tønnessen, P., & Fjell, A. M. (2010). Neuroanatomical correlates of executive functions in children and adolescents: A magnetic resonance imaging (MRI) study of cortical thickness. *Neuropsychologia*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.024>
- Tewes, U. (1994). *HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991; Handbuch und Testanweisung*. Huber. Retrieved from <https://opac.ub.uni-marburg.de/DB=1/SET=3/TTL=1/SHW?FRST=1>
- Thierry, A. M., Gioanni, Y., Dégénétais, E., & Glowinski, J. (2000). Hippocampo-prefrontal cortex pathway: Anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus*, *10*(4), 411–419. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:4<411::AID-HIPO7>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:4<411::AID-HIPO7>3.0.CO;2-A)
- Thomason, M. E., & Thompson, P. M. (2011). Diffusion Imaging, White Matter, and Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032210-104507>
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*(s434), 17–26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x>
- Toulopoulou, T., Nenadic, I., Van Haren, N., Zhang, X., Sham, P. C., Cheryn, S. S., ... Kahn, R. S. (2015). Reciprocal causation models of cognitive vs volumetric cerebral intermediate phenotypes for schizophrenia in a pan-European twin cohort. *Molecular Psychiatry*, *20*(11), 1386–1396. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.152>

- Tranel, D., Anderson, S. W., & Benton, J. A. (1994). Development of the concept of 'executive function' and its relationship to the frontal lobes. In *Handbook of Neuropsychology* (Vol. 9, pp. 125–148). Retrieved from <https://ci.nii.ac.jp/naid/10018977402/>
- Trepel, M. (2017). *Neuroanatomie : Struktur und Funktion* (Auflage 7). Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Tsourtos, G., Thompson, J. C., & Stough, C. (2002). Evidence of an early information processing speed deficit in unipolar major depression. *Psychological Medicine*, *32*(2), 259–265. <https://doi.org/10.1017/S0033291701005001>
- Turken, A. U., Whitfield-Gabrieli, S., Bammer, R., Baldo, J. V., Dronkers, N. F., & Gabrieli, J. D. E. (2008). Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: Convergent evidence from normal variation and lesion studies. *NeuroImage*, *42*(2), 1032–1044. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.057>
- Ullsperger, M., & Yves von Cramon, D. (2006). Funktionen frontaler Strukturen. In *Neuropsychologie* (pp. 479–488). Springer-Verlag. https://doi.org/10.1007/3-540-28449-4_44
- Uranova, N. A., Vostrikov, V. M., Orlovskaya, D. D., & Rachmanova, V. I. (2004). Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: A study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophrenia Research*, *67*(2–3), 269–275. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00181-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00181-6)
- Usui, N., Haji, T., Maruyama, M., Katsuyama, N., Uchida, S., Hozawa, A., ... Taira, M. (2009). Cortical areas related to performance of WAIS Digit Symbol Test: A functional imaging study. *Neuroscience Letters*, *463*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.07.048>
- Vogelbacher, C., Möbius, T. W. D., Sommer, J., Schuster, V., Dannlowski, U., Kircher, T., ... Bopp, M. H. A. (2018). The Marburg-Münster Affective Disorders Cohort Study (MACS): A quality assurance protocol for MR neuroimaging data. *NeuroImage*, *172*, 450–460. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.079>
- Voineskos, A. N., Rajji, T. K., Lobaugh, N. J., Miranda, D., Shenton, M. E., Kennedy, J. L., ... Mulsant, B. H. (2012). Age-related decline in white

- matter tract integrity and cognitive performance: A DTI tractography and structural equation modeling study. *Neurobiology of Aging*, 33(1), 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.009>
- Voormolen, E. H. J., Wei, C., Chow, E. W. C., Bassett, A. S., Mikulis, D. J., & Crawley, A. P. (2010). Voxel-based morphometry and automated lobar volumetry: The trade-off between spatial scale and statistical correction. *NeuroImage*, 49(1), 587–596. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.018>
- Wagner, G., De la Cruz, F., Schachtzabel, C., Güllmar, D., Schultz, C. C., Schlösser, R. G., ... Koch, K. (2015). Structural and functional dysconnectivity of the fronto-thalamic system in schizophrenia: ADCM-DTI study. *Cortex*, 66, 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.02.004>
- Wakana, S., Caprihan, A., Panzenboeck, M. M., Fallon, J. H., Perry, M., Gollub, R. L., ... Mori, S. (2007). Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *NeuroImage*, 36(3), 630–644. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.049>
- Walters, J. T. R., & Owen, M. J. (2007, October 26). Endophenotypes in psychiatric genetics. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002068>
- Wechsler, D. (2011). *WAIS-IV Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition*. Retrieved from <https://www.testzentrale.de/shop/wechsler-adult-intelligence-scale-fourth-edition.html>
- Weinberger, D. R., Berman, K. F., Suddath, R., & Torrey, E. F. (1992). Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: A magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *American Journal of Psychiatry*, 149(7), 890–897. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.7.890>
- Weise, C. M., Bachmann, T., Schroeter, M. L., & Saur, D. (2019). When less is more: Structural correlates of core executive functions in young adults – A VBM and cortical thickness study. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.070>
- Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marincek, B. (2006). *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie. Biomedizinische Technik*. Imprint: Springer.

- Weltgesundheitsorganisation, Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H., & Schulte-Markwort, E. (1994). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen : ICD-10 Kapitel V (F). Forschungskriterien*. Hogrefe. Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=pdx&AN=0088238&site=ehost-live>
- White, T. (2002). Brain Volumes and Surface Morphology in Monozygotic Twins. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.5.486>
- White, Tonya, Su, S., Schmidt, M., Kao, C. Y., & Sapiro, G. (2010). The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain and Cognition*. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.009>
- Winkler, A. M., Ridgway, G. R., Webster, M. A., Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2014). Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*, 92, 381–397. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.060>
- Wittorf, A., & Klingberg, S. (2007). Intelligenz. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (pp. 381–390). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-71147-6_31
- Wolf, R. C., Höse, A., Frasch, K., Walter, H., & Vasic, N. (2008). Volumetric abnormalities associated with cognitive deficits in patients with schizophrenia. *European Psychiatry*, 23(8), 541–548. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.02.002>
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: Methodology and effect sizes. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060855>
- Yoshida, R., Ishizu, K., Yamada, S., Uwabe, C., Okada, T., Togashi, K., & Takakuwa, T. (2017). Dynamics of gyrification in the human cerebral cortex during development. *Congenital Anomalies*, 57(1), 8–14. <https://doi.org/10.1111/cga.12179>
- Yuan, P., & Raz, N. (2014). Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 42, 180–192. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.005>
- Zalesky, A., Fornito, A., Seal, M. L., Cocchi, L., Westin, C. F., Bullmore, E. T.,

- ... Pantelis, C. (2011). Disrupted axonal fiber connectivity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 69(1), 80–89.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.022>
- Zilles, K, Armstrong, E., Schleicher, A., & Kretschmann, H. J. (1988). The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anatomy and Embryology*, 179(2), 173–179. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3232854>
- Zilles, Karl, Palomero-Gallagher, N., & Amunts, K. (2013). Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends in Neurosciences*.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.006>
- Zubieta, J. K., Huguelet, P., O’Neil, R. L., & Giordani, B. J. (2001). Cognitive function in euthymic Bipolar I Disorder. *Psychiatry Research*, 102(1), 9–20.
[https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(01\)00242-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(01)00242-6)
- Zylberberg, J., & Strowbridge, B. W. (2017). Mechanisms of Persistent Activity in Cortical Circuits: Possible Neural Substrates for Working Memory. *Annual Review of Neuroscience*, 40(1), 603–627.
<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070815-014006>

7. Anhang

7.1. Buchstaben-Zahlen-Test nach Gold (1997)

Pat.ID _____

BUCHSTABEN-ZAHLEN-TEST (BZT)

Vorlesen	Protokoll	Richtig (x)	Lösung
(Übung) M 3			3 M
(Übung) C 2 K			2 C K
(Übung) F 7 T 4			4 7 F T
(Übung) H 8 C 1			1 8 C H
1. S 8			8 S
2. L 7			7 L
3. F 3			3 F
4. G 4			4 G
5. V 1 K			1 K V
6. L 4 B			4 B L
7. D 8 C			8 C D
8. O 3 I			3 I O
9. S 9 E 2			2 9 E S
10. W 3 M 5			3 5 M W
11. P 6 O 2			2 6 O P
12. U 7 X 1			1 7 U X
13. J 8 I 5 D			5 8 D I J
14. K 9 L 3 Z			3 9 K L Z
15. U 1 F 3 A			1 3 A F U
16. Z 2 H 6 W			2 6 H W Z
17. R 4 T 8 C 3			3 4 8 C R T
18. D 5 Y 2 X 9			2 5 9 D X Y
19. Q 7 K 1 B 4			1 4 7 B K Q
20. O 2 U 3 L 8			2 3 8 L O U
21. C 7 G 4 Q 1 S			1 4 7 C G Q S
22. D 3 P 1 O 8 F			1 3 8 D F O P
23. K 4 S 2 L 7 A			2 4 7 A K L S
24. J 2 W 9 O 1 H			1 2 9 H J O W
Summe (richtige)			

7.2. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrenden an der Philipps-Universität Marburg waren:

Bartsch, Becker, Becker, Cetin, Czubayko, Daut, Dettmeyer, Feuser, Fritz, Geraedts, Gress, Hertl, Hofmann, Hoyer, Kinscherf, Kircher, Kruse, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Moll, Nenadić, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Peterlein, Rastan, Renz, Richter, Ruchholz, Sahmland, Schieffer, Schneider, Schratt, Seitz, Sekundo, Stuck, Thieme, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Weber, Weihe, Worzfeld, Wrocklage, Wulf

7.3. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Igor Nenadić, leitender Oberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, für die unglaublich engagierte Betreuung und die Förderung meines Promotionsprojekts. Außerdem für das stets offene Ohr, hilfreiche Erklärungen und die freundliche und produktive Zusammenarbeit mit dem ein oder anderen Lacher.

Auch danke ich Herrn Prof. Dr. med. Tilo Kircher, ärztlicher Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, für die Ermöglichung der wissenschaftlichen Arbeit in seiner Klinik durch die Nutzung der technischen Geräte und Räumlichkeiten.

Einen besonderen Dank an Herrn Simon Schmitt, M.Sc., welcher mir eine strukturierte Einarbeitung in die Probandenrekrutierung und Organisation der FOR 2107 ermöglichte. Weiter nahm er sich immer viel Zeit, Hintergründe und praktische Durchführung der Methodik zu diskutieren. Im gesamten Projektverlauf war er ein zuverlässiger und netter Ansprechpartner in allen Bereichen.

Ein großer Dank auch an Herrn Dr. rer. nat. Bruno Dietsche für die Einarbeitung in die DTI-Methodik und das Finden von Problemlösungen im Terminal.

Ebenso danke ich meinen ehemaligen und aktuellen Kollegen der FOR 2107, mit denen ich viel Freude an der Probandenrekrutierung hatte und immer gerne Gast im Großraumbüro war. Besonderer Dank hier an Isabelle Galla, Christian Eckstein, Sabine Fischer, Frederike Stein, M.A. und Dr. rer. nat. Tina Meller.

Vielen Dank auch den Korrekturlesern meiner Dissertation, die sich sehr viel Zeit genommen haben: Lennart, Boris, Claudia, Carmen, Tina und Simon.

Abschließend danke ich besonders herzlich meiner Familie und meinem Freund, die während der Arbeit an meiner Dissertation und während des gesamten Studiums immer unterstützend an meiner Seite standen.