

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Tilo Kircher  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Neuropsychologische Testung des visuell-räumlichen  
Arbeitsgedächtnisses mittels Blockspanne -  
strukturelle Korrelate in der MR-Morphometrie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Christian Eckstein aus Wiesbaden

Marburg, 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 15.12.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin.

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. I. Nenadić

1. Korreferent: Herr PD Dr. D. Pedrosa

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Theoretischer Hintergrund.....	3
2.1. Arbeitsgedächtnis der experimentellen Psychologie.....	3
2.1.1. Das Kurzzeitgedächtnis.....	3
2.1.2. Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses .....	5
2.1.3. Das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis.....	6
2.1.4. Reizmodalitäten im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis.....	7
2.1.5. Der episodische Puffer .....	8
2.2. Arbeitsgedächtnis der Neurowissenschaften .....	10
2.2.1. Neuroanatomische Grundlagen.....	10
2.2.2. Läsionsstudien und Einzelzellableitungen.....	11
2.2.3. Kontrollfunktion des PFC.....	12
2.2.4. Kurzzeitspeicherung durch <i>sensory recruitment</i> .....	16
2.2.5. Verknüpfung von Neurowissenschaft und Mehrkomponentenmodell .....	18
2.2.6. Interindividuelle Unterschiede der Arbeitsgedächtnisleistung .....	19
2.2.7. Fragestellung und Hypothesen.....	24
3. Material und Methoden .....	26
3.1. Studienkohorte .....	26
3.2. Studienablauf .....	27
3.3. Neuropsychologische Testung.....	27
3.3.1. Blockspanne .....	27
3.3.2. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B .....	28
3.4. Bildgebung .....	28
3.4.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	28
3.4.2. Messesequenzen .....	30
3.4.3. T1-Wichtung .....	31
3.4.4. Diffusions-Tensor-Bildgebung .....	31
3.4.5. Technische Parameter der Akquisition.....	35
3.5. Statistische Auswertung.....	35
3.5.1. Voxel-basierte Morphometrie .....	36

3.5.2. Oberflächen-basierte Morphometrie .....	37
3.5.3. Diffusions-Tensor-Bildgebung .....	39
3.5.4. Neuropsychologische Testung .....	41
4. Ergebnisse.....	41
4.1. Neuropsychologische Testung.....	41
4.2. MR-Morphometrie .....	43
4.2.1. Voxel-basierte Morphometrie .....	43
4.2.2. Oberflächen-basierte Morphometrie.....	45
4.2.3. Diffusions-Tensor-Bildgebung .....	49
5. Diskussion .....	52
5.1. Übersicht der Ergebnisse.....	52
5.2. Analysen der grauen Substanz.....	53
5.2.1. VBM – Einordnung der Ergebnisse .....	53
5.2.2. Kortikale Dicke - Einordnung der Ergebnisse.....	56
5.2.3. Gyrfizierung - Einordnung der Ergebnisse.....	61
5.2.4. Cortexstruktur und interindividuelle Unterschiede .....	62
5.2.5. Graue Substanz - Rekapitulation.....	68
5.3. Analysen der weißen Substanz.....	69
5.3.1. DTI - Einordnung der Ergebnisse .....	69
5.3.2. Weiße Substanz und interindividuelle Unterschiede .....	71
5.3.3. Weiße Substanz - Rekapitulation .....	74
5.4. Limitationen.....	75
5.5. Ausblick.....	77
6. Zusammenfassung .....	78
7. Summary .....	79
8. Literaturverzeichnis.....	81
7. Abbildungsverzeichnis .....	110
8. Tabellenverzeichnis .....	111
Anhang .....	112

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
Area MT	Mittleres temporales Areal (auch V5)
ATR	Anteriore Thalamustrahlung ( <i>anterior thalamic radiation</i> )
BDNF	<i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i>
CAT12	<i>Computational Anatomy Toolbox for SPM12</i>
CS	Zentrale Grenzfläche ( <i>central surface</i> )
CSF	Liquor cerebrospinalis ( <i>cerebrospinal fluid</i> )
DARTEL	<i>Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra</i>
dIPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
dmPFC	Dorsomedialer präfrontaler Cortex
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen IV
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung ( <i>diffusion tensor imaging</i> )
EHI	Fragebogen zur Händigkeit ( <i>Edinburgh Handedness Inventory</i> )
EPI	Echoplanarsequenz ( <i>echo planar imaging</i> )
ERP	Ereignisbezogenes Potential ( <i>event-related potential</i> )
FA	Fraktionelle Anisotropie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FSL	<i>FMRIB Software Library</i>
FWE	Korrekturbedürftige Irrtumswahrscheinlichkeit multipler Vergleiche ( <i>family-wise error rate</i> )
FWHM	Halbwertsbreite ( <i>full width at half maximum</i> )
GFI	Gyrus frontalis inferior
GFS	Gyrus frontalis superior
GLM	Generalisiertes lineares Modell ( <i>general linear model</i> )
GMD	Dichte grauer Substanz ( <i>grey matter density</i> )
GMM	Masse grauer Substanz ( <i>grey matter mass</i> )
GMT	Karte der dicke grauer Substanz ( <i>grey matter thickness map</i> )
GMV	Volumen grauer Substanz ( <i>grey matter volume</i> )
GRAPPA	<i>Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition</i>
HF	Hochfrequenz
Hz	Hertz
IFOF	Inferiorer fronto-occipitaler Fasciculus
ITC	Inferiorer temporaler Cortex

MNI	Neurologisches Institut Montreal ( <i>Montreal Neurological Institute</i> )
MP-RAGE	<i>Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo</i>
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MVPA	Multivariate Musteranalyse ( <i>multivariate pattern analysis</i> )
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B
OFC	Orbitofrontaler Cortex
OPC	Oligodendrozyten-Vorläuferzelle ( <i>oligodendrocyte progenitor cell</i> )
PBT	<i>Projection-based Thickness</i>
PCC	Posteriorer cingulärer Cortex ( <i>posterior cingulate cortex</i> )
PD	Protonendichte ( <i>proton density</i> )
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Cortex
PHC	Parahippocampaler Cortex
PPC	Posteriorer parietaler Cortex
ROI	Bereich von Interesse ( <i>region of interest</i> )
SBM	Oberflächen-basierte Morphometrie ( <i>surface-based morphometry</i> )
SD	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )
SKID-I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SLF	Superiorer longitudinaler Fasciculus
SPM12	<i>Statistical Parametric Mapping 12</i>
TBSS	<i>Tract-Based Spatial Statistics</i>
TE	Echozeit ( <i>echo time</i> )
TFCE	<i>Threshold-free Cluster Enhancement</i>
TIV	Totales intrakranielles Volumen
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TR	Repetitionszeit ( <i>repetition time</i> )
VBM	Voxelbasierte Morphometrie ( <i>voxel-based morphometry</i> )
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
vIPFC	Ventrolateraler präfrontaler Cortex
vmPFC	Ventromedialer präfrontaler Cortex
WMD	Abstandskarte der weißen Substanz ( <i>white matter distance map</i> )
WMS-R	Revidierte Fassung des Wechsler Gedächtnistests

## 1. Einleitung

„Sie bewegen sich mit ihrem Fahrrad auf eine Straßenkreuzung zu. Normalerweise herrscht an dieser Kreuzung wenig Verkehr. Doch heute dröhnt rechts der Lärm einer Baustelle, links überqueren Kinder einen Zebrastreifen. Die Situation ist komplex.“

In der geschilderten Situation muss das menschliche Gehirn sensorische Informationen (visuell und akustisch) und Erfahrungswerte (beispielsweise: Baustellen sind unübersichtlich / Kinder handeln möglicherweise irrational) berücksichtigen, um eine sichere Lösung zur Passage der Kreuzung zu entwickeln. Dank eines eigenen kognitiven Systems sind wir in der Lage solche komplexen Situationen zu bewältigen. Es handelt sich dabei um das Arbeitsgedächtnis. Das Arbeitsgedächtnis verarbeitet, verknüpft und manipuliert Informationen der verschiedenen Sinnesmodalitäten in Echtzeit. Dadurch werden komplexe kognitive Fähigkeiten, wie Entscheidungsfindung und zielgerichtetes Handeln, erst ermöglicht.

Seit über 50 Jahren wird das Arbeitsgedächtnis erforscht. Während bis in die 1980er Jahre vorrangig an theoretischen Gedächtnismodellen gearbeitet wurde, führte die Einführung moderner technischer Untersuchungsmethoden in den letzten Jahrzehnten zu einer Revolution. Nicht-invasive Bildgebungsverfahren (wie MRT und fMRT) ermöglichten wertvolle Erkenntnisse über die Funktionsweise des Gehirns. Bildgebungsuntersuchungen bei Patienten mit Hirnläsionen erlaubten es, Rückschlüsse auf die Funktion der jeweils betroffenen Regionen zu ziehen. Für die vorliegende Arbeit von besonderem Interesse ist die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses. Diese kann durch Verlust intakter Hirnsubstanz (Hirnläsionen oder Krankheit) deutlich beeinträchtigt werden (Mackey et al., 2016; Voytek et al., 2010). Doch auch bei Betrachtung gesunder Probanden können große interindividuelle Unterschiede in der Leistungsfähigkeit festgestellt werden. Wie lassen sich diese Unterschiede bei gesunden Probanden erklären? Daraus leitet sich die Fragestellung dieser Arbeit ab:

Ermöglicht MR-Morphometrie die Darstellung struktureller Unterschiede in definierten Hirnarealen, die die interindividuellen Unterschiede der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung erklären können?

Die Arbeit soll einen Beitrag zur Beantwortung dieser Frage leisten. Im theoretischen Teil werden zunächst Forschungsergebnisse der experimentellen Psychologie behandelt, die schließlich zur Entstehung eines Mehrkomponentenmodells des Arbeitsgedächtnisses von Baddeley und Hitch geführt haben (Baddeley et al., 1974). Im Anschluss erfolgt die Betrachtung neurowissenschaftlicher Arbeiten, wobei der Schwerpunkt auf der Identifizierung von an der Arbeitsgedächtnisfunktion beteiligten

Hirnarealen liegt. Schließlich werden die identifizierten Hirnareale und die Bestandteile des Mehrkomponentenmodells in einem gemeinsamen Model verknüpft.

Es folgt eine Bestandsaufnahme der bis dato veröffentlichten Literatur, die Korrelationen zwischen Hirnstruktur und Arbeitsgedächtnisleistung untersucht hat. Den berücksichtigten Arbeiten ist gemein, dass die Hirnstruktur mittels MR-Morphometrie beurteilt wurde. Die jeweils verwendeten morphometrischen Parameter unterscheiden sich dabei allerdings, ebenso die neuropsychologischen Tests zur Beurteilung der Arbeitsgedächtnisleistung. Offene Fragen und widersprüchliche Befunde bisheriger Arbeiten werden bei den im Anschluss formulierten Hypothesen berücksichtigt.

Im experimentellen Teil der Arbeit erhielten 681 gesunde Probanden eine neuropsychologische Testung ihrer visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisleistung und eine MRT-Untersuchung des Kopfes. Es folgten computergestützte morphometrische Analysen, um Korrelationen zwischen Hirnstruktur und visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung zu identifizieren. Dabei wurden morphometrische Parameter zur Beurteilung des Cortex (Volumen grauer Substanz, kortikale Dicke und Gyrfizierung) und zur Beurteilung der weißen Substanz (fraktionelle Anisotropie) eingesetzt.

Im Anschluss werden die Ergebnisse vorgestellt. Abschließend folgt eine Diskussion der Ergebnisse im Kontext der formulierten Hypothesen und der bisher veröffentlichten Literatur.



## 2. Theoretischer Hintergrund

### 2.1. Arbeitsgedächtnis der experimentellen Psychologie

#### 2.1.1. Das Kurzzeitgedächtnis

[...] *The stream of thought flows on; but most of its segments fall into the bottomless abyss of oblivion. Of some, no memory survives the instant of their passage. Of others, it is confined to a few moments, hours, or days. Others, again, leave vestiges which are indestructible, and by means of which they may be recalled as long as life endures. Can we explain these differences? [...]* (James, 1890)

William James erkannte bereits im 19. Jahrhundert die Notwendigkeit zwischen zwei Formen von Gedächtnis zu unterscheiden. Ein eben erst wahrgenommenes Signal kann kurzfristig festgehalten werden, gerät aber meistens schnell in Vergessenheit.

James bezeichnete diese Form des Gedächtnisses als primäres Gedächtnis. Dem gegenüber stellte er das sekundäre Gedächtnis, das das Abrufen von Erinnerungen ermöglicht, die das Bewusstsein längst verlassen haben.

Die Begriffe primäres und sekundäres Gedächtnis wurden später durch die Bezeichnungen Kurz- und Langzeitgedächtnis abgelöst (Broadbent, 1958). Allerdings wurde innerhalb der kognitiven Psychologie bis in die 1960er Jahre darüber debattiert, ob es notwendig ist, Kurz- und Langzeitgedächtnis als getrennt arbeitende Systeme aufzufassen (Baddeley, 1997). Im Zentrum der Debatte stand die Frage, wie das Vergessen von Inhalten des Kurzzeitgedächtnisses erklärt werden könne.

Vertreter eines unitären Systems argumentierten, dass der Informationsverlust in Kurz- und Langzeitgedächtnis durch Interferenz der Gedächtnisinhalte zu erklären sei (Melton, 1963). Vertreter eines dichotomen (zweigeteilten) Systems betrachteten Interferenz als nur auf das Langzeitgedächtnis anwendbar. Das Kurzzeitgedächtnis sei als eigenständiges System zu betrachten, dessen Informationsverlust durch ein automatisches Verblässen der Gedächtnisspuren (*trace decay*) zu begründen sei (Baddeley, 1997).

Studien an Patienten mit Hirnschädigung zeigten, dass trotz intaktem Kurzzeitgedächtnis ein Verlust der Fähigkeit neue Informationen im Langzeitgedächtnis zu speichern möglich ist (Milner, 1966). Auch der umgedrehte Fall eines gestörten Kurzzeitgedächtnisses bei intakter Fähigkeit Gedächtnisinhalte langfristig zu speichern wurde dokumentiert (Shallice et al., 1970). So erschien das dichotome System Ende der 1960er Jahre als besser geeignet, um die Gedächtnisfunktion zu erklären (Baddeley, 1992).

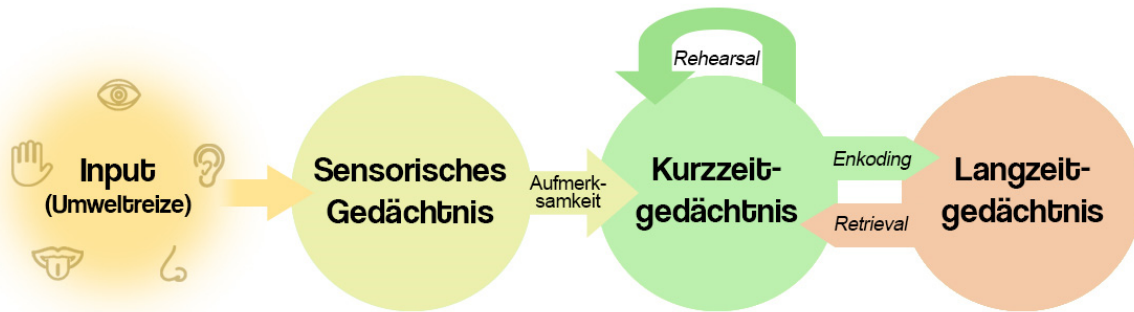


Abbildung 1: Drei-Speicher-Modell nach Atkinson und Shiffrin (1968).

Das bekannteste dichotome Modell dieser Zeit publizierten Atkinson und Shiffrin. Das als Drei-Speicher-Modell bezeichnete Konzept unterscheidet drei Gedächtnisebenen (Abbildung 1). Das sensorische Gedächtnis nimmt Reize aus der Umwelt über die Sinnesorgane auf, um sie für einige hundert Millisekunden aufrechtzuerhalten. Der größte Teil der Informationen zerfällt rasch. Die Aufmerksamkeit des Subjektes entscheidet darüber, welche Informationen relevant sind und ins Kurzzeitgedächtnis gelangen. Erst im Kurzzeitgedächtnis erreichen die wahrgenommenen Eindrücke das Bewusstsein. Dort können sie für etwa 20 Sekunden aufrechterhalten und weiterverarbeitet werden (Peterson et al., 1959). Die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses beträgt nach Miller etwa sieben unabhängige Informationseinheiten (Miller, 1956). Durch *rehearsal* (Wiederholung, wie inneres Nachsprechen und visuelle Vorstellung) können Informationen länger aufrechterhalten und schließlich im Langzeitgedächtnis gespeichert werden (Atkinson et al., 1968).

Die Vorstellung jede Information durch ausreichend langes *rehearsal* im Langzeitgedächtnis abspeichern zu können, führte zu Kritik am Drei-Speicher-Modell. Craik und Lockhart zeigten in ihrer Arbeit *levels of processing*, dass Wiederholung alleine den Transfer einer Information ins Langzeitgedächtnis nicht garantiert. Entscheidend ist die Art der Verarbeitung und die damit erreichte Verarbeitungstiefe. Die rein strukturelle Analyse eines Wortes (beispielsweise die Anordnung der Buchstaben) ist dabei längst nicht so behaltenswirksam, wie eine semantische Analyse des Wortes (Verarbeitung der Bedeutung) (Craik et al., 1972). Darüber hinaus zeigten Craik und Tulving, dass die Verarbeitungstiefe wesentlich relevanter für das Behalten ist, als die Verarbeitungszeit (Craik et al., 1975; Engelkamp, 2017b).

Kritiker des Drei-Speicher-Modells wiesen auf eine weitere Schwachstellen hin:

Sollte das Langzeitgedächtnis tatsächlich nur über das Kurzzeitgedächtnis zugänglich sein, so müsste bei Patienten mit stark beeinträchtigter Kurzzeitgedächtnisfunktion die Fähigkeit Informationen im Langzeitgedächtnis zu speichern beeinträchtigt sein. Allerdings existieren mehrere Berichte über Patienten, die trotz gestörter

Kurzzeitgedächtnisfunktion in der Lage waren langfristig zu lernen. Auch sind selektive Defizite des Kurzzeitgedächtnisses beschrieben, die sich nur bei Testung einer bestimmten Reizmodalität zeigten. Der Patient K.F. konnte Jahre nach einer Hirnschädigung akustisch dargebotene verbale Inhalte nur äußerst begrenzt im Kurzzeitgedächtnis speichern, während visuelle verbale Informationen keine Schwierigkeiten bereiteten (Warrington et al., 1969). Das warf die Frage auf, ob ein Modell mit serieller Abfolge der Gedächtnisbausteine weiterhin angenommen werden kann, oder ob mehrere parallele Verarbeitungskanäle nicht eine geeignetere Erklärung für die neuropsychologischen Beobachtungen liefern könnten (Shallice et al., 1970).

Die Existenz paralleler Verarbeitungskanäle konnten Alan Baddeley und Graham Hitch 1974 an gesunden Versuchspersonen aufzeigen. Dazu simulierten sie eine funktionelle Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses durch konkurrierende Zweitaufgaben. Die Versuchspersonen bearbeiteten eine Primäraufgabe (beispielsweise zu sprachlogischem Denken oder Verständnis), während parallel dazu Zahlenspannen zunehmender Länge vorgelesen wurden. Die Versuchspersonen sollten diese reproduzieren. Die Leistungsminderung der Probanden mit Zweitaufgabe fiel deutlich geringer aus als erwartet. Lediglich die Bearbeitungszeit verlängert sich.

Baddeley und Hitch hielten ein unitäres Kurzzeitgedächtnis auf Grund dieser Befunde für unplausibel. Sie entwickelten daraufhin ihr Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses (Baddeley et al., 1974).

### **2.1.2. Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses**

Baddeley und Hitch veröffentlichten 1974 ihr Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses (*working memory*), um den oben genannten Befunden gerecht zu werden, die mit einem unitären Kurzzeitgedächtnis nicht zu erklären waren.

Die Wahl des Begriffes Arbeitsgedächtnis sollte der besondere Rolle dieses Systems gerecht werden, die weit über die eines simplen Kurzzeitspeichers hinausgeht. Das Arbeitsgedächtnis dient der Verarbeitung, Verknüpfung und Manipulation von Gedächtnisinhalten, was komplexe kognitive Fähigkeiten (beispielsweise zielgerichtetes Handeln, Problemlösung, logisches Denken) erst ermöglicht (Baddeley et al., 1999).

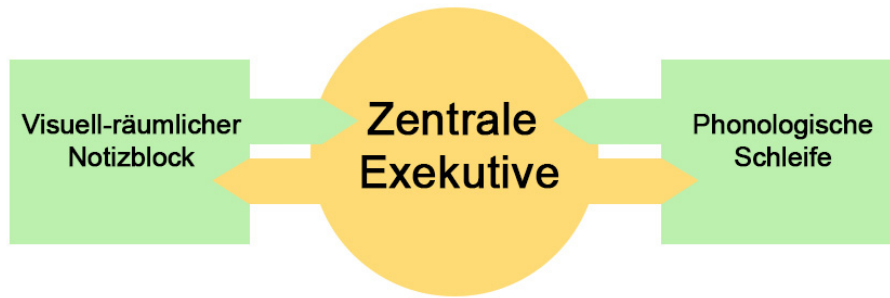


Abbildung 2: Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley (1974).

Baddeleys Modell besteht aus drei Komponenten (Abbildung 2). Der visuell-räumliche Notizblock (*visuospatial sketchpad*) und die phonologische Schleife (*phonological loop*) dienen als modalitätsspezifische Kurzzeitspeicher.

Der visuell-räumliche Notizblock wird zur Speicherung und Manipulation räumlicher und visueller Informationen verwendet. Die phonologische Schleife speichert verbale Informationen und kann diese durch *rehearsal* aufrechterhalten, bis sie nicht mehr benötigt werden (beispielweise Wörter eines langen Satzes).

Die zentrale Exekutive (*central executive*) ist den beiden Speichersystemen übergeordnet. Sie steuert die aufmerksamkeitsbasierte Verarbeitung von Inhalten der Kurzzeitspeicher und ermöglicht komplexe kognitive Leistungen, wie Entscheidungsfindung und Problemlösung (Baddeley, 2012).

### 2.1.3. Das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis

Erste Studien zum visuell-räumlichen Gedächtnis wurden in den 1960er Jahren publiziert. Posner und Keele veröffentlichten eine Arbeit, die auf einen visuellen Speicher hindeutete, der nur eine geringe Haltedauer von etwa 2 Sekunden aufwies (Posner et al., 1967). Diese Haltedauer war zu lang für eine Zuordnung zum sensorischen Gedächtnis, aber deutlich kürzer als bisherige Befunde zum verbalen Kurzzeitgedächtnis. Phillips nutzte das Testprinzip der *change detection* (Erkennen von Veränderung) mit rein visuellen Stimuli. Mit verschiedenen Varianten dieses Tests lieferte er gute Argumente für ein visuelles Kurzzeitgedächtnis mit begrenzter Kapazität (Phillips, 1974).

In Kapitel 2.1.1. wird bereits darauf hingewiesen, dass Läsionsstudien mit Patienten Hinweise dafür liefern, dass nicht ein unitäres Kurzzeitgedächtnis, sondern mehrere parallele Verarbeitungskanäle existieren (vergleiche Shallice et al., 1970; Warrington et al., 1969). Doch die Defizite der Patienten waren so komplex (Beeinträchtigung des Orientierungsvermögens oder der visuellen Vorstellungskraft), dass sie mit einer simplen Vorstellung von einem oder mehreren Kurzzeitspeichern nicht zu erklären waren.

Baddeley untersuchte, ob ein visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis von einem Arbeitsgedächtnis anderer Reizmodalitäten (insbesondere verbal) abgegrenzt werden kann. Er nutzte Interferenzaufgaben, um komplexe Beeinträchtigungen zu simulieren. Dabei kamen Brooks-Tests zum Einsatz. Die Versuchspersonen sollten sich Sequenzen aus mehreren Sätzen einprägen. Eine Hälfte der Sequenzen konnte leicht als Pfad in einer für den Probanden sichtbaren Matrix visualisiert werden („*In the starting square put a 1. In the next square to the right put a 2. ...*“). Die andere Hälfte der Sätze erlaubte keine räumliche Vorstellung. Parallel dazu bearbeiteten die Probanden eine visuelle Zweitaufgabe. Diese visuelle Zweitaufgabe verschlechterte die Gedächtnisleistung der Probanden nur im Falle der visuell-räumlich kodierten Satzsequenzen. Die rein verbal memorierten Sequenzen blieben unbeeinträchtigt (Baddeley et al., 1975a).

Befunde aus den Brooks-Tests lieferten starke Evidenz für zwei getrennte Systeme innerhalb des Arbeitsgedächtnisses: ein visuell-räumliches und ein verbales Arbeitsgedächtnissystem, die als visuell-räumlicher Notizblock und phonologische Schleife im Mehrkomponentenmodell abgebildet wurden (Baddeley, 2012).

#### **2.1.4. Reizmodalitäten im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis**

Das Konzept des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses konnte neuropsychologische Beobachtungen der 60er und 70er Jahre gut erklären und fand in dieser Zeit breite Akzeptanz. Seit Entwicklung des Modells blieb jedoch die Frage offen, ob Informationen im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis visuell oder räumlich kodiert werden (Baddeley, 2012).

Baddeley und Liebermann führten Brooks-Tests (siehe Kapitel 2.1.3.) mit neuen Interferenzaufgaben durch, die selektiv visueller oder räumlicher Natur waren. Die räumliche Interferenzaufgabe verschlechterte die Leistung der Versuchspersonen in den visuell-räumlich kodierten Satzsequenzen. Die Autoren schlossen auf eine räumliche Kodierung der Gedächtnisinhalte im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis (Baddeley et al., 1980). Dieser Annahme widersprach Logie und veröffentlichte eigene Studienergebnisse. In seinen Experimenten wurden Versuchspersonen aufgefordert, sich Ziffer-Wort-Paare verbal oder durch visuelle Vorstellung einzuprägen. Parallel dazu wurden verbale oder visuelle Interferenzaufgaben verwendet, um deren Effekt auf die Behaltensleistung zu beobachten. Die visuelle Gedächtnisleistung wurde durch visuelle Interferenzaufgaben deutlich beeinträchtigt. Logies Beobachtungen deuteten auf eine Zweiteilung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses in ein visuelles und ein räumliches System hin (Engelkamp, 2017a; Logie, 1986).

Neuere neuropsychologische Veröffentlichungen unterstützen die Annahme zweier getrennter Systeme (Klauer et al., 2004; Logie et al., 1991). Darüber hinaus konnte ein isolierter Ausfall des visuellen Systems bei Patienten mit Hirnschädigung beobachtet werden, deren räumliche Gedächtnisleistung getestet und als normal eingestuft wurde (Beschlin et al., 1997; Farah et al., 1988).

Aufbauend auf seine Beobachtungen zum visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis, insbesondere durch Tests mit visueller Vorstellung, schlug Logie eine Aktualisierung von Baddeleys Modell vor. Um den neuropsychologischen Befunden gerecht zu werden, teilte Logie den visuell-räumlicher Notizblock in zwei Subkomponenten: <sup>1</sup>

*Inner scribe* und *visual cache* (Abbildung 3).

Der *inner scribe* dient als dynamischer Speicher von räumlichen und Bewegungsinformationen, die mittels *rehearsal* in diesem System aufrechterhalten werden. Der *visual cache* dagegen ist ein statischer Speicher visueller Informationen, wie Form oder Farbe eines Objektes (Logie, 1995).

Die funktionelle Aufteilung des Arbeitsgedächtnisses nach Reizmodalität scheint ein vielversprechender Ansatz zu sein.<sup>2</sup> Erste Bildgebungsstudien deuten darauf hin, dass der funktionellen eine strukturelle Trennung zu Grunde liegen könnte (Jonides et al., 1993; Smith et al., 1997).

Einer Aufarbeitung bisheriger Erkenntnisse aus Bildgebungsstudien erfolgt in Kapitel 2.2. dieser Arbeit.

### **2.1.5. Der episodische Puffer**

Beim Abrufen einer Erinnerung aus dem Langzeitgedächtnis greift die erinnernde Person üblicherweise auf Szenen mit multimodalem Inhalt zu (beispielsweise ein schreiendes Kind oder ein Straßenmusiker). Das Kodieren einer solchen Erinnerung erfordert eine Integration von Informationen aus visuell-räumlichem Notizblock und phonologischer Schleife. Für die Integration in einen gemeinsamen multidimensionalen Code fehlte im ursprünglichen Mehrkomponentenmodell nach Baddeley (Abbildung 2)

---

<sup>1</sup> Die Begriffe „visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis“ und „visuell-räumlicher Notizblock“ werden in der Literatur häufig austauschbar verwendet. Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis beschreibt ein Subsystem des Arbeitsgedächtnisses, das in Baddeleys Mehrkomponentenmodell unter der Bezeichnung visuell-räumlicher Notizblock berücksichtigt ist

<sup>2</sup> Das Arbeitsgedächtnis umfasst eine Reihe von Subsystemen. Initial lag der Schwerpunkt bei der Erforschung des verbalen Arbeitsgedächtnisses. Aktuell wird eine Berücksichtigung weiterer Reizmodalitäten innerhalb der Subkomponenten des Mehrkomponentenmodells diskutiert (Baddeley, 2012).

eine Komponente. Diese Schwachstelle führte zur Erweiterung des Modells um den episodischen Puffer (*episodic buffer*) (Baddeley, 2000).

Der episodische Puffer dient als kapazitätsbeschränkter Zwischenspeicher, der Informationen aus untergeordneten Systemen in einen multidimensionalen Code integriert und in Form von Episoden aufrechterhält (Langerock et al., 2014). Er bildet darüber hinaus eine Schnittstelle zum Langzeitgedächtnis (siehe Abbildung 3), wodurch nun offensichtliche Interaktionen zwischen Subsystemen des Arbeitsgedächtnisses und Langzeitgedächtnisinhalten erklärt werden können (beispielsweise deutlich gesteigerte Merkfähigkeit bei Bildung sinnhafter Sätze im Vergleich zu Wortlisten (*chunking*)) (Miller, 1956).

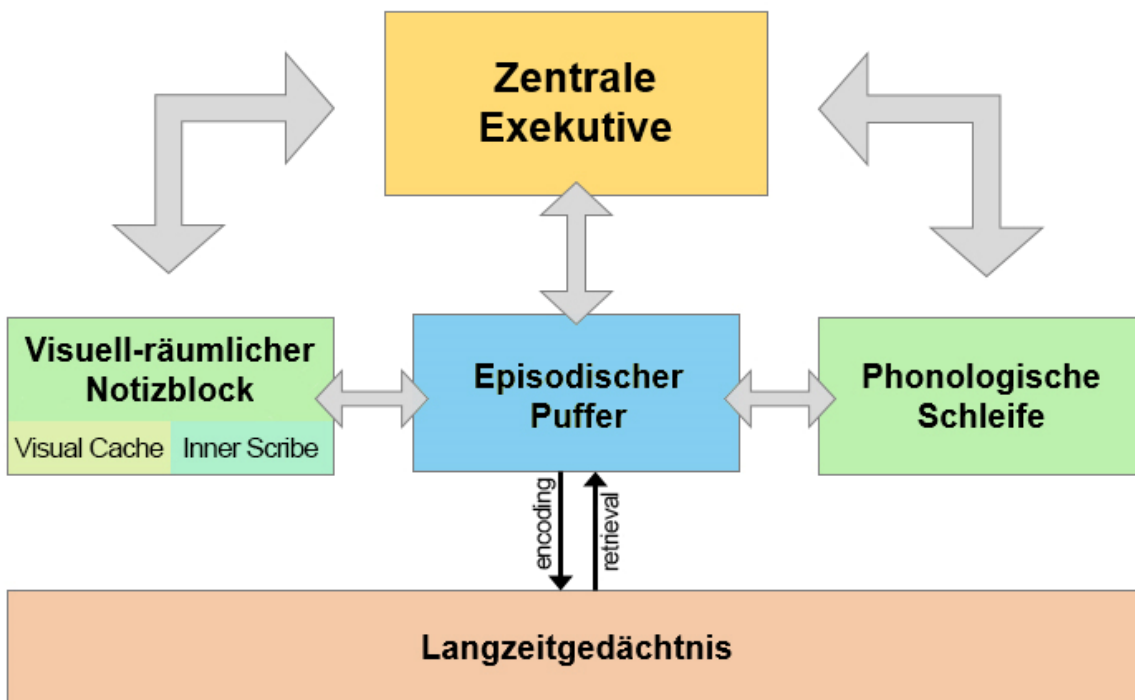


Abbildung 3: Um den episodischen Puffer erweitertes Mehrkomponentenmodell nach Baddeley (2000). Inner Scribe und Visual Cache nach Logie (1995).

Das um den episodischen Puffer erweiterte Mehrkomponentenmodell gehört zu den einflussreichsten Modellen des Arbeitsgedächtnisses. Es hat sich als geeignetes theoretisches Gerüst erwiesen, um wichtige Befunde aus Studien der experimentellen Psychologie an gesunden Probanden und Patienten mit Hirnläsionen zu erklären.

Neben der experimentellen Psychologie haben weitere Wissenschaftszweige wichtige Beiträge zur Erforschung des Arbeitsgedächtnisses geleistet. Die Entwicklung neuer technischer Methoden ermöglicht eine Vielzahl neuer experimenteller Ansätze

(beispielsweise Arbeitsgedächtnistests in Kombination mit funktioneller Magnetresonanztomographie). Das folgende Kapitel widmet sich Ergebnissen der Neurowissenschaften. Eine zentrale Frage lautet, ob das Mehrkomponentenmodell mit den Erkenntnissen der Neurowissenschaften vereinbar ist. Ist es möglich den einzelnen Komponenten des Modells ein anatomisches Korrelat zuzuordnen, um beide Wissenschaftszweige zusammenzuführen?

## **2.2. Arbeitsgedächtnis der Neurowissenschaften**

### **2.2.1. Neuroanatomische Grundlagen**

In den folgenden Kapiteln wird der präfrontale Cortex (PFC) eine zentrale Rolle einnehmen. Seine Funktion wurde in den vergangenen Jahrzehnten intensiv beforscht und ist für diese Arbeit von besonderer Relevanz. Zunächst eine kurze Übersicht über Neuroanatomie und Nomenklatur:

PFC bezeichnet den am weitesten ventral gelegenen Anteil des Frontallappens. Er umfasst etwa ein Drittel der gesamten Großhirnrinde des Menschen. Der PFC lässt sich in folgende drei Hauptregionen einteilen: orbitaler präfrontaler Cortex (auch orbitofrontaler Cortex; OFC), medialer präfrontaler Cortex und lateraler präfrontaler Cortex. Der mediale präfrontale Cortex kann weiter in einen dorsomedialen (dmPFC) und einen ventromedialen (vmPFC) Abschnitt unterteilt werden. Der laterale präfrontale Cortex wird analog dazu in einen ventrolateralen (vlPFC) und einen dorsolateralen (dlPFC) Abschnitt unterteilt (Ray et al., 2012).

OFC und medialer PFC sind über Fasertrakte mit dem medialen Thalamus, Hypothalamus, Amygdala, limbischem und medialem temporalen Cortex (einschließlich Hippocampus) verbunden.

Der laterale PFC ist mit dem lateralen Thalamus, dorsalem Nucleus caudatus und dem Neocortex verbunden. Insbesondere durch die Vernetzung mit dem Neocortex ist der laterale PFC geeignet, um das Zentrum höherer kognitiver Funktionen (beispielsweise Exekutivfunktionen) und Verhalten zu sein (Fuster, 2015).



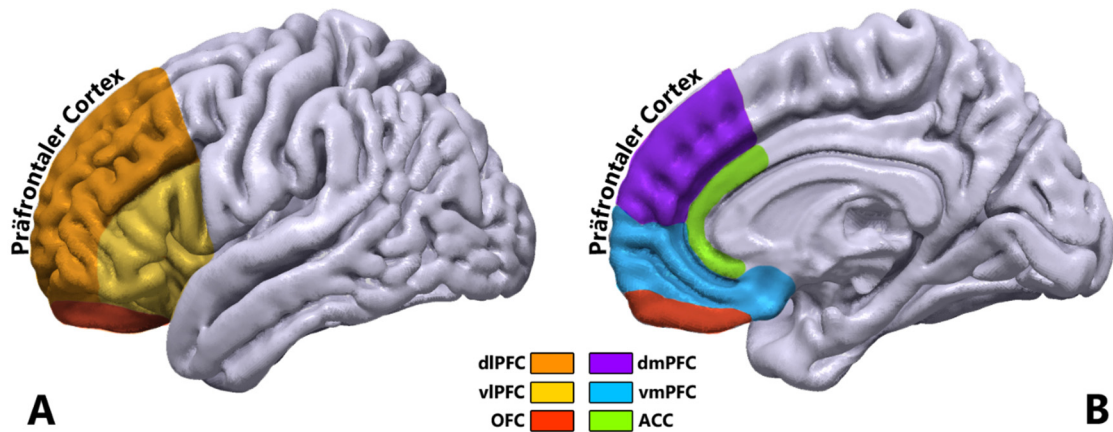


Abbildung 4: Einteilung des präfrontalen Cortex in 5 Regionen (eigene Abbildung): Dorsolateraler PFC (dlPFC) in orange. Ventrolateraler PFC (vlPFC) in gelb. Dorsomedialer PFC (dmPFC) in violett. Ventromedialer PFC (vmPFC) in blau. Orbitofrontaler Cortex in rot. Darüber hinaus Abbildung des anterioren cingulären Cortex (ACC) in grün. A: laterale Sicht; B: mediale Sicht.

### 2.2.2. Läsionsstudien und Einzelzelleableitungen

Karl Lashley arbeitete bereits in den 1920er Jahren an einer Erklärung der Gedächtnisfunktion von Säugetieren. Lange Zeit suchte er nach den „Engrammen“ von Erinnerungen, worunter er sich physiologische Zustandsänderungen durch Gedächtnisinhalte vorstellte. In der Hoffnung diese im Experiment nachweisen zu können, unternahm Lashley aufwendige Läsionsstudien an Ratten. Zwar blieben seine Versuche die Gedächtnisfunktion zu entschlüsseln erfolglos – das Testprinzip wurde aber reproduziert und weiterentwickelt (Weidman, 1999).

Carlyle Jacobsen führte in den 1930er Jahren Läsionsstudien an Affen durch. Er untersuchte die Auswirkungen von Läsionen in unterschiedlichen Teilen des Gehirns auf die Testleistung in *delayed spatial response* Aufgaben. Grundsätzlich gilt für *delayed response* Aufgaben, dass ein initial kurzzeitig präsentierter Stimulus (beispielsweise visuell oder akustisch) nach einer Verzögerung mit variabler Länge zur Lösung einer Aufgabe benötigt wird. In dieser Arbeit beobachteten die Tiere, wie außerhalb ihres Käfigs auf der linken oder rechten Seite Nahrung platziert wurde. Daraufhin folgte das *delay*, währenddessen die Sicht auf die Nahrung versperrt wurde. Die Tiere sollten anschließend mittels Abruf aus dem Gedächtnis die Seite ansteuern, auf der zuvor Nahrung platziert wurde. Die Gedächtnisleistung der Affen mit Läsionen des PFC erwies sich als signifikant schlechter im Vergleich zu Versuchstieren mit Läsionen in anderen Lokalisationen. Daraus schloss Jacobson auf eine wesentliche Funktion des PFC für das Aufrechterhalten von visuellen Informationen im Sinne eines Kurzzeitgedächtnisses (Jacobsen et al., 1937).

In den frühen 1970er Jahren fanden Einzelzelleableitungen (*single-unit recording*) Einzug in die Gedächtnisforschung. Dabei werden Mikroelektroden in einzelne Neurone einer Hirnregion platziert und Potentialänderungen bei der Präsentation eines Stimulus oder der Durchführung einer Aufgabe gemessen. Aus der Potentialänderung lässt sich die Aktivität des Neurons in Form von Generierung von Aktionspotentialen ableiten.

Joaquin Fuster griff die Ergebnisse der Läsionsstudien auf und kombinierte *delayed spatial response* Aufgaben mit Einzelzelleableitungen bei Rhesusaffen. Dabei fanden sich bestimmte Neurone im PFC, die während des *delays* vermehrt Aktionspotentiale generierten (*sustained delay activity*). Fuster formulierte die These, dass diese Neurone des PFC räumliche Informationen zwischenspeichern, um sie zeitverzögert nutzbar zu machen und eine Antwort zu generieren (Fuster, 1973; Fuster et al., 1971).

Patricia Goldman-Rakic kombinierte in den 1980er Jahren Einzelzelleableitungen an präfrontalen Neuronen von Affen mit *eye-tracking* Untersuchungen. Die Tiere mussten sich die Lokalisation eines visuellen Reizes in ihrem Gesichtsfeld merken und nach Ablauf eines *delays* ihren Blick auf den Ort des zuvor gezeigten Reizes richten. Das Team um Goldman-Rakic fand Neurone im dIPFC, die während des *delays* eine signifikante Steigerung ihrer Aktivität zeigten (*sustained delay activity*). Darüber hinaus konnten sie zeigen, dass die fehlende oder unterbrochene Aktivität dieser Neurone Fehler bei der Erinnerung des visuellen Reizes vorhersagte. Daraus schlossen die Autoren auf eine zentrale Rolle des dIPFC für das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis. Sie formulierten die Hypothese, dass bestimmte Neurone des dIPFC eine „Karte“ des visuellen Raumes abbilden (Goldman-Rakic et al., 1989).

Die bisher angeführten Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass im PFC, speziell dIPFC, Speichersysteme des Arbeitsgedächtnisses angesiedelt sind. Könnte der visuell-räumliche Notizblock des Mehrkomponentenmodells im dIPFC lokalisiert sein?

### **2.2.3. Kontrollfunktion des PFC**

Die Ergebnisse von Goldman-Rakic und Kollegen motivierten eine Vielzahl von Arbeitsgruppen Einzelzelleableitungen anzuwenden. Mittels unterschiedlichster Experimente untersuchten sie Verhalten und Kognition der Versuchstiere, während Einzelzellmessungen in verschiedenen Hirnregionen durchgeführt wurden.

Überraschenderweise konnten auch in anderen Hirnregionen Neurone mit signifikant höherer Aktivität während des *delays* nachgewiesen werden. Sowohl im parietalen Cortex (Chafee et al., 1998; Constantinidis et al., 1996; Katsuki et al., 2012; Koch et al., 1989; Pesaran et al., 2002), als auch im temporalen Cortex (Chelazzi et al., 1993b;

Fuster et al., 1982; Miller et al., 1993). Außerdem im somatosensorischen Cortex (Zhou et al., 1997; Zhou et al., 1996) und prämotorischen Cortex (Crammond et al., 2000; Ohbayashi et al., 2003).

Wenn die neuronale Aktivität während des *delays* tatsächlich gleichbedeutend mit einem Aufrechterhalten der Information ist, so scheint es weit über das gesamte Gehirn verteilte Speichersysteme zu geben. Welche Konsequenz hat das für die Rolle des PFC? Ihn lediglich als Speicherort aufzufassen, scheint nicht mehr passend. Dennoch zeigen die zuvor genannten Läsionsstudien, dass ein Funktionsverlust des PFC zu ausgeprägten kognitiven Defiziten führt.

Eine Erklärung liefern Arbeiten von Miller und Constantinidis. Die Wissenschaftler trainierten Affen das Bild eines Objektes zu erinnern und es nach einem *delay* mit visuellen Störreizen wiederzuerkennen. Sie konnten zeigen, dass die gesteigerte präfrontale Aktivität während des *delays* im Gegensatz zur gesteigerten inferioren temporalen und posterioren parietalen Aktivität deutlich weniger störanfällig ist (Constantinidis et al., 1996; Miller et al., 1996). Diese Fähigkeit der geringe Störanfälligkeit erscheint logisch, wenn man die These formuliert, dass der PFC die Informationsverarbeitung in anderen Hirnarealen steuert und das Zentrum exekutiver Kontrollfunktionen darstellt (Miller, 2000).

Diese Kontrollfunktion ist nötig, da die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses begrenzt ist. Aus der riesigen sensorischen Informationsflut zu einem Zeitpunkt, sollen im Idealfall nur diejenigen Informationen Ressourcen belegen, die für die Lösung des aktuellen Problems relevant sind (Cowan, 2010). Die Umsetzung dieser Kontrollfunktion geschieht nach der derzeit etabliertesten Theorie durch *top-down* Signale aus dem PFC in untergeordnete Hirnregionen. Die *sustained delay activity* während der zuvor geschilderten Versuche wäre demzufolge als *top-down* Signalgebung zu werten (Curtis et al., 2003).

Die geringe Störanfälligkeit präfrontaler Neurone während des *delays* ist aber zunächst nur ein Hinweis auf eine Kontrollfunktion. Welche Evidenz gibt es für die Theorie der *top-down* Kontrolle durch den PFC?

In einer Metaanalyse untersuchte D'Esposito die Arbeitsgedächtnisleistung von 166 Patienten mit Läsionen im PFC. Die reine Merkfähigkeit der Patienten in verschiedenen Merkspannen war im Vergleich zu Kontrollgruppen nicht signifikant reduziert. Jedoch waren die Leistungen in *delayed response* Aufgaben signifikant schlechter. Außerdem nahm die Leistung der Läsionspatienten stärker ab, wenn Störreize während des *delays* präsentiert wurden (D'Esposito et al., 1999).

Chao und Knight untersuchten ebenfalls Patienten mit Läsionen im dIPFC. Sie kombinierten *delayed response* Aufgaben mit elektroenzephalographischen Messungen. Dabei registrierten sie die Häufigkeit ereignisbezogener Potentiale (ERPs; Potentiale mit einer spezifischen Wellenform, die als Antwort auf einen Sinnesreiz über einer Hirnregion abgeleitet werden können). Dabei zeigte sich bei Läsionspatienten eine deutliche Zunahme ereignisbezogener Potentiale in posterioren Hirnabschnitten, sobald Störreize während des *delays* präsentiert wurden. Diese Enthemmung der sensorischen Verarbeitung ist bei gesunden Kontrollprobanden nicht zu beobachten. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme einer Kontrollfunktion des PFC, wodurch die Verarbeitung aktuell nicht relevanter Informationen gezielt unterdrückt wird (Chao et al., 1998).

Mit Einzug der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) in die Neurowissenschaften konnte auch beim Menschen neuronale Aktivität indirekt sichtbar gemacht werden. Es gelang zahlreichen Arbeitsgruppen im PFC des Menschen anhaltende neuronale Aktivität während *delayed response* Aufgaben zu messen (beispielsweise Curtis et al., 2003; Leung et al., 2002). Auch die Resistenz der präfrontalen Aktivität gegenüber Störreizen konnte mittels fMRT beim Menschen sichtbar gemacht werden (Sakai et al., 2002).

Wenn man davon ausgeht, dass der PFC Ursprungsort von *top-down* Signalen ist, so müsste eine Störung in dieser Region zu messbaren Veränderungen in nachgeschalteten Hirnarealen führen. Chao und Knight konnten dies bei Läsionspatienten bereits nachweisen (Chao et al., 1998). Ein alternativer Ansatz ist die funktionelle Störung des PFC:

Fuster et al. untersuchten den Effekt einer lokalen bilateralen Kühlung des PFC an Affen, die eine *delayed match-to-sample* Aufgabe mit Farben durchführen mussten. Ohne Kühlung konnte während des *delays* eine farbspezifische Aktivität von Neuronen des inferioren temporalen Cortex (ITC) gemessen werden. Eine Kühlung führte zum Verlust der Farbspezifität der jeweiligen Neurone und insgesamt reduzierter neuronaler Aktivität des ITC (Fuster et al., 1985).

Lee und D'Esposito nutzten transkranielle Magnetstimulation (TMS) beim Menschen, um die Funktion des PFC kurzzeitig zu unterbrechen. Mittels fMRT konnte bei Probanden mit unterbrochener PFC Funktion eine reduzierte Feinabstimmung der neuronalen Aktivität im Zielareal gezeigt werden, die mit schlechteren Testleistungen einherging. Im konkreten Beispiel überlappte sich nach Unterbrechung des PFC die Aktivität im sekundären visuellen Cortex bei Präsentation von Reizen einer bestimmten Kategorie (Szene oder Gesicht). Die Aktivität in der Kontrollgruppe ist auf bestimmte für die Kategorie spezifische Areale begrenzt gewesen (Lee et al., 2012).

In den 2010er Jahren verbreitete sich die Methode der *multivariate pattern analysis* (MVPA) von fMRT-Daten in den kognitiven Neurowissenschaften. Diese Technik ermöglichte nichtlineare und multivariate (von mehreren Variablen abhängige) Analysen. Klassische univariate Analysen bilden gesteigerte Aktivität in einem lokalisierten Teil des Gehirns in Form von Clustern bestehend aus Voxeln ab. MVPA ermöglicht dagegen die Abbildung von stimuluspezifischen Informationen, die in Form von Aktivitätsmustern innerhalb einer oder zwischen mehreren Hirnregionen gespeichert sind (Lewis-Peacock et al., 2012).

An einem Beispiel wird die größere Sensitivität von MVPA deutlich: Konzentriert sich eine Versuchsperson auf die Bewegungsrichtung eines Objektes, wird die Reizantwort der für die Bewegungsrichtung kodierenden Neurone verstärkt. Gleichzeitig wird die Reizantwort der Neurone, die andere Objekteigenschaften kodieren, heruntergeregelt (Martinez-Trujillo et al., 2004). Falls sich gesteigerte und unterdrückte Aktivität ausgleichen, ist mit einem univariaten Ansatz in der Summe kein Cluster mit gesteigerter Aktivität messbar. Mit MVPA können solche feinen Unterschiede in Aktivitätsmustern erkannt und sichtbar gemacht werden.

Zahlreiche Autoren untersuchten Aktivitätsmuster im PFC mittels MVPA, um Evidenz für oder gegen das verbreitete Modell der exekutiven Kontrolle durch *top-down* Signalen zu finden. Es konnten dabei keine stimuluspezifischen Repräsentationen von Gedächtnisinhalten aus der Aktivität des PFC dekodiert werden. Was allerdings gelang, war die Entschlüsselung von für die Aufgabenstellung spezifischen Informationen (Riggall et al., 2012).

Die *sustained delay activity* des PFC während univariater fMRT-Studien scheint in der Zusammenschau das Korrelat exekutiver Kontrollsignale zu sein (D'Esposito et al., 2015; Serences, 2016).

Studien mit direkter Manipulation des PFC (Kühlung, TMS) und die Analyse von Aktivitätsmustern (MVPA) liefern gute Evidenz für *top-down* Signale aus dieser Region. Diese wirken je nach Zielregion und aktueller Anforderung sehr variabel (modulierend, selektierend und/oder inhibierend), dienen aber grundsätzlich der Kontrolle einer zielgerichteten Verarbeitung von Informationen in nachgeschalteten Hirnarealen. Aus der zielgerichteten Verarbeitung ergibt sich ein möglichst optimal auf die aktuellen Anforderungen der Umwelt angepasstes Verhalten.

#### 2.2.4. Kurzzeitspeicherung durch *sensory recruitment*

Den PFC als reinen Kurzzeitspeicher zu begreifen, war bis in die frühen 2000er Jahre noch weit verbreitet. Eine Vielzahl später publizierter Studien mit unterschiedlichsten Methoden konnten zeigen, dass der PFC statt einer sensorischen Speicherfunktion eine zentrale Kontrollfunktion durch *top-down* Signale erfüllt (siehe Kapitel 2.2.3.)

Dennoch müssen sensorische Informationen irgendwo zwischengespeichert werden. Wenn nicht im PFC – wo dann?

Im vorherigen Kapitel wurde bereits erwähnt, dass *sustained delay activity*, die Goldman-Rakic initial im PFC von Affen entdeckt hatte, auch in anderen Hirnarealen gefunden werden konnte. Miller fand im ITC *delay*-Aktivität, die störanfälliger war als jene im PFC. Die Ergebnisse wurden zu Gunsten einer Kontrollfunktion des PFC interpretiert. Miller selbst hatte noch keine Erklärung für die *delay*-Aktivität im ITC. Allerdings berichtete er, dass Neurone im ITC eine größere Selektivität hinsichtlich des präsentierten Objektes aufwiesen (Miller et al., 1996). Diese Selektivität wurde später als günstige Eigenschaft für das Erinnern von Details eines Objektes oder einer Szene interpretiert. Dadurch dass bestimmte Neurone nur für ein konkretes Detail (z.B. Form, Farbe, Objekterkennung) empfindlich sind, kann eine große Menge Informationen gleichzeitig verarbeitet und komplexe Inhalte im Kurzzeitgedächtnis aufrechterhalten werden.

Daraus entstand im Verlauf die Theorie des *sensory-recruitment*. Demnach sind diejenigen sensorischen Systeme, die für die unmittelbare Sinneswahrnehmung und frühe Verarbeitung zuständig sind, auch für die Kurzzeitspeicherung verantwortlich.

Das visuell-räumliche System ist für die vorliegende Arbeit von besonderer Relevanz. Daher beschränkt sich das Kapitel auf die Darstellung bisheriger Ergebnisse bezüglich des visuell-räumlichen Arbeits- und Kurzzeitgedächtnisses. An dieser Stelle sei angemerkt, dass zahlreiche Hinweise für *sensory-recruitment* auch in anderen sensorischen Kanälen existieren (u.a. olfaktorisch (Zhang et al., 2019), somatosensibel (Katus et al., 2014), auditorisch (Cooke et al., 2018)).

Eine Vielzahl von Studien liefert gute Evidenz für *sensory-recruitment* im visuellen System (beispielsweise Chelazzi et al., 1993a; D'Esposito et al., 2015; Harrison et al., 2009; Pasternak et al., 2005). Das Erinnern von Objekten unterschiedlicher Kategorien (Gesicht oder Szene) führte in fMRT-Studien am Menschen zu gesteigerter Aktivität von objekt-spezifischen Subregionen des ITC (Ranganath et al., 2005; Ranganath et al., 2004). Bereits im visuellen Cortex werden räumliche Informationen zwischengespeichert, die die Verarbeitung einer anschließend präsentierten räumlichen Aufgabe beeinflussen. So zeigten Awh et al., dass ereignisbezogene Potentiale dann

ausgeprägter waren, wenn die initial präsentierte räumliche Information an einem Ort lokalisiert war, der für die nächste Aufgabe relevant war (Awh et al., 2000; Awh et al., 1999).

Zahlreiche Studien mit MVPA (siehe Kapitel 2.2.3.) unterstützen die Theorie des *sensory-recruitment*. Aus Aktivitätsmustern des primären visuellen Cortex (V1) konnten während des *delays* einer *delayed response* Aufgabe Farbe und räumliche Orientierung eines Stimulus dekodiert werden (Harrison et al., 2009; Serences et al., 2009). Es gelang Bewegungsinformationen aus dem primären visuellen Cortex und dem mittleren temporalen Areal (Area MT oder V5) zu dekodieren (Riggall et al., 2012). Auch die Identität eines memorierten Objektes konnte aus Aktivitätsmustern des visuellen Cortex dekodiert werden (Lee et al., 2013). Christophel und Kollegen nutzten komplexe visuelle Stimuli (beispielsweise Muster, Rotation vor dem geistigen Auge), die die Probanden in visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben memorieren und manipulieren mussten. Dabei konnten aus Aktivitätsmustern des occipitalen und posterioren parietalen Cortex stimulluspezifische Gedächtnisinhalte dekodiert werden (Christophel et al., 2015; Christophel et al., 2012).

Eine klassische Beobachtung aus Verhaltensstudien ist das Versagen der präzisen Merkfähigkeit, sobald eine kritische Anzahl Items memoriert werden soll. Emrich und Kollegen untersuchten diesen Effekt mit MVPA, während Probanden eine zunehmende Anzahl an Bewegungsrichtungen memorieren mussten. Sie konnten zeigen, dass während die präzise Merkfähigkeit mit zunehmender Itemzahl verloren ging, auch die Menge an Informationen, die aus Aktivitätsmustern dekodiert werden konnte, signifikant abnahm (Emrich et al., 2013).

Zurück zur Eingangsfrage: Wo werden sensorische Informationen aus dem visuellen System zur Weiterverarbeitung zwischengespeichert? Der visuelle Cortex wäre neben der Erfassung auch für die Zwischenspeicherung eines möglichst detaillierten Abbildes der Umwelt sehr gut geeignet. Spezialisierte Neuronengruppen des visuellen Cortex kodieren selektiv unterschiedliche Eigenschaften aus der Umgebung (zum Beispiel Richtung, Farbe, Orientierung). Die Verwendung dieses Systems nicht nur zur Erfassung, sondern auch zur Zwischenspeicherung, würde ein aufwendiges Rekodieren der Informationen in einem nachgeschalteten System verzichtbar machen. Unter Berücksichtigung der oben genannten Studienergebnisse scheint *sensory-recruitment* im visuellen System eine plausible Theorie und geeignete Antwort auf die Eingangsfrage zu sein.

### 2.2.5. Verknüpfung von Neurowissenschaft und Mehrkomponentenmodell

Die Urfassung des Mehrkomponentenmodells wurde bereits 1974 publiziert. In über 40 Jahren Gedächtnisforschung haben sich die technischen Möglichkeiten und experimentellen Ansätze enorm weiterentwickelt. Es ist bemerkenswert, dass das Mehrkomponentenmodell nach wie vor regelmäßig zitiert und als theoretische Grundlage für unterschiedlichste Arbeitsgedächtnisstudien genutzt wird. Insbesondere die Trennung der Kurzzeitspeicher von einer zentralen aufmerksambasierten Steuereinheit machen das Modell so erfolgreich.

Die Betrachtung der bisher geschilderten Ergebnisse der Neurowissenschaften erlaubt einen Versuch, die Bestandteile des Mehrkomponentenmodells definierten Hirnregionen zuzuordnen. Bei guter Evidenzlage können wir davon ausgehen, dass der PFC die Funktion der zentralen Exekutive erfüllt (siehe Kapitel 2.2.3.) Durch *top-down* Signale wird die aufmerksambasierte Verarbeitung mit dem Ziel der Problemlösung gesteuert. Nach der *conflict-monitoring hypothesis* ist der anteriore cinguläre Cortex (ACC) im Rahmen der Informationsverarbeitung zuständig für das Erkennen von Konflikten, die Aufmerksamkeit und eine Problemlösung durch den PFC erfordern (Botvinick et al., 2001).

Die Kurzzeitspeicher der jeweiligen sensorischen Qualitäten lassen sich im Sinne des *sensory-recruitment* Modells in den jeweiligen Hirnregionen der initialen Reizverarbeitung verorten.

Die Lokalisierung des episodischen Puffers in einer definierten Hirnregion gestaltet sich schwieriger. Die zugrundeliegende Region müsste sowohl *top-down* Signale der zentraler Exekutive, als auch *bottom-up* Signale aus den Kurzzeitspeichern verarbeiten. Experimentelle Daten der Neuropsychologie sprechen für die Existenz eines solchen integrativen multidimensionalen Speichers (Langerock et al., 2014; Morey, 2009). Funktionelle Bildgebungsstudien zeigen regelhaft neben einer Aktivierung des frontalen Cortex auch eine parietale Aktivierung bei Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben (Owen et al., 2005). Der parietale Cortex besitzt ausgeprägte Faserverbindungen zu präfrontalen sowie sensorischen Arealen und wäre deshalb eine gut geeignete Region. Nach einer Modellierung von Gelastopoulos könnte der beta1-Rhythmus des parietalen Cortex das Korrelat des episodischen Puffers darstellen (Gelastopoulos et al., 2019).

Abbildung 5 visualisiert den Versuch die Bestandteile des Mehrkomponentenmodells definierten Hirnregionen zuzuordnen. Dieses Modell soll als Grundlage für die Bildgebungsuntersuchungen dieser Arbeit dienen. Es liegt in der Natur der Sache, dass ein vereinfachtes Modell die tatsächliche Komplexität der kognitiven Prozesse nicht



abbilden kann. Bezogen auf das Arbeitsgedächtnis liefert es aber einen soliden mit guter Evidenz untermauerten Rahmen.

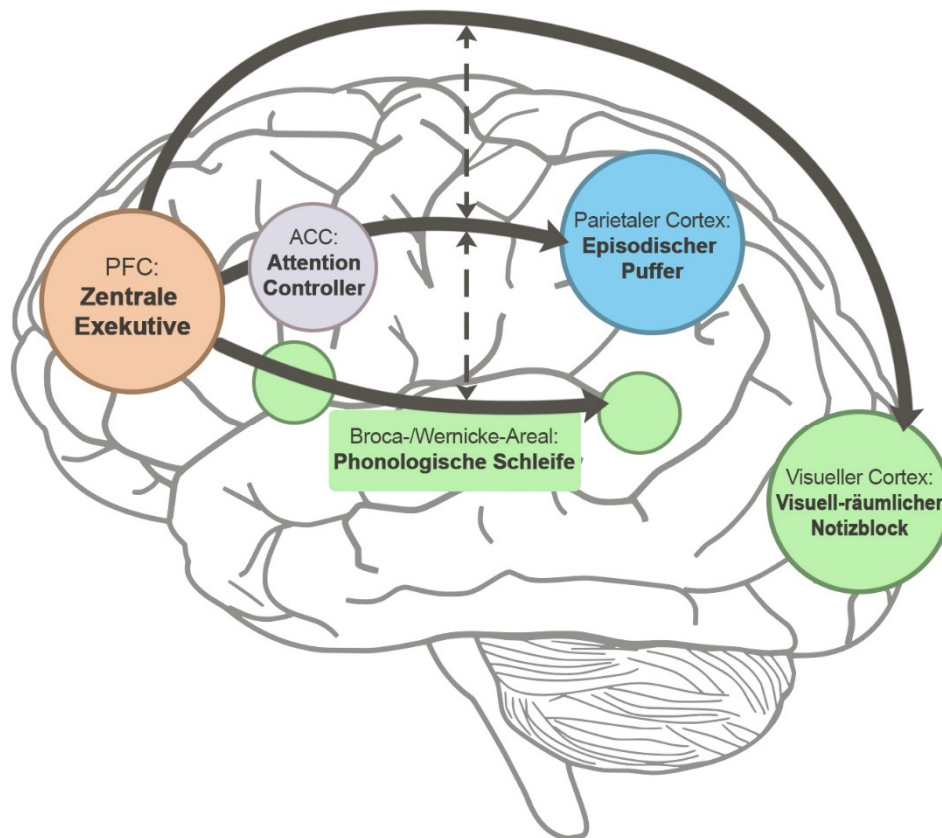


Abbildung 5: Versuch die Bestandteile des Mehrkomponentenmodells nach Baddeley und Hitch definierten Hirnregionen zuzuordnen (nach Chai et al., 2018). PFC = Präfrontaler Cortex; ACC = Anteriorer cingulärer Cortex.

### 2.2.6. Interindividuelle Unterschiede der Arbeitsgedächtnisleistung

Zur Beurteilung der Arbeitsgedächtnisleistung werden regelhaft neuropsychologische Tests, wie der N-back-test oder verschiedene Varianten von Merkspannen verwendet. Visualisiert man die Testleistungen einer ausreichend großen Stichprobe in einem Graphen, zeigt sich eine gewisse Streubreite um den arithmetischen Mittelwert. Besonders deutlich werden die Unterschiede in der Arbeitsgedächtnisleistung beim Vergleich einer Gruppe von Patienten mit Läsionen des Frontalhirns mit einer gesunden Kontrollgruppe. Die Streubreite ist dann sehr groß, da die Läsionspatienten überwiegend schlechtere Testleistungen erzielen (Alvarez et al., 2006). Solche Befunde sind Extrembeispiele der Leistungsunterschiede und haben zum Verständnis der Funktion des präfrontalen Cortex beigetragen (siehe Kapitel 2.2.2.)

Deutliche Leistungsunterschiede in Arbeitsgedächtnistest zeigen sich jedoch nicht nur bei Betrachtung von Läsionspatienten. Auch innerhalb der gesunden Bevölkerung treten diese unabhängig vom Alter auf (Nagel et al., 2009). Ester et al. konnten zeigen, dass Informationsgehalt und Qualität der Aktivitätsmuster des visuellen Cortex positiv mit der Testleistung in einem visuellen Arbeitsgedächtnistest korrelieren (Ester et al., 2013). Das ist eine wesentliche Erkenntnis, die den Weg zur Fragestellung dieser Arbeit ebnet. Wie lassen sich interindividuelle Unterschiede der Arbeitsgedächtnisleistung beim Gesunden erklären? Dieser Frage kann man mit unterschiedlichsten methodischen Ansätzen auf den Grund gehen.

Die Experimentalpsychologie nutzt beispielsweise Tests zur Beurteilung der Aufmerksamkeitssteuerung, Inhibition und Bindung. Interindividuelle Unterschiede in diesen kognitiven Fähigkeiten werden als Ursache der Variabilität der Arbeitsgedächtnisleistung diskutiert (Conway et al., 2008).

Ein verbreiteter Ansatz der Neurowissenschaften ist es, nach einem Zusammenhang zwischen (makro- oder mikroskopischer) Struktur und Funktion zu fahnden. Diesen Ansatz verfolgt auch die vorliegende Arbeit. An dieser Stelle werden zunächst bisherige Ergebnisse aus Bildgebungsstudien besprochen, da im experimentellen Teil dieser Arbeit ebenfalls MR-Bildgebung zum Einsatz kommt.

In einer Metanalyse untersuchten Yuan und Raz den Zusammenhang zwischen PFC-Anatomie (Volumen und kortikale Dicke) und Exekutivfunktionen<sup>3</sup>.

31 der eingeschlossenen Studienpopulationen untersuchten das PFC-Volumen, 10 die kortikale Dicke. Insgesamt wurden Daten von 3272 Probanden ausgewertet.

Die Analyse zeigt eine positive Korrelation zwischen PFC-Volumen und Exekutivfunktionen (Cohen's  $d = 0,31$ ). Die kortikale Dicke des PFC korreliert ebenfalls positiv mit Exekutivfunktionen (Cohen's  $d = 0,19$ ).

Die Autoren geben zu bedenken, dass Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses mit funktioneller Bildgebung (fMRT) Aktivität in einer Reihe von kortikalen Netzwerken gefunden haben. Diese schließen den PFC zwar ein, umfassen darüber hinaus jedoch eine Vielzahl weiterer Regionen (Yuan et al., 2014). Rottschy et al. analysierten 189 Studien, die die Arbeitsgedächtnisfunktion mittels fMRT untersuchten. Dabei fanden sie ein ausgedehntes fronto-parietales Netzwerk, das in beiden Hemisphären während der neuropsychologischen Untersuchungen eine gesteigerte Aktivität bot. Die Aktivität war

---

<sup>3</sup> Im Kontext von Baddeleys Arbeitsgedächtnismodell versteht man unter Exekutivfunktionen solche Funktionen, die der zentralen Exekutive des Modells zugeschrieben werden. Definiert man den Begriff unabhängig von Baddeleys Modell, fasst er eine ganze Reihe kognitiver Funktionen zusammen, beispielsweise Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeitssteuerung, Impulskontrolle oder Handlungsplanung (Diamond, 2013).

unabhängig von der Qualität des Stimulus oder der Aufgabenstellung. Darüber hinaus zeigte sich gesteigerte Aktivität in weiteren Regionen, allerdings abhängig vom präsentierten Stimulus und der Aufgabenstellung. Verbale Reize führten beispielsweise zu gesteigerter Aktivität im Broca-Zentrum. Sollte die Lokalisation eines Stimulus memoriert werden, führte das zu gesteigerter Aktivierung im posterioren Anteil des Gyrus frontalis superior (Rottschy et al., 2012). Die Autoren diskutieren das fronto-parietale Netzwerk als Rückgrat des Arbeitsgedächtnisses. Bezogen auf das Modell dieser Arbeit, könnte es das Korrelat der zentralen Exekutive und des episodischen Puffers darstellen.

Die fMRT-Untersuchungen verdeutlichen, dass eine isolierte Betrachtung des PFC zur Beurteilung interindividueller Unterschiede der Arbeitsgedächtnisfunktion nicht ausreicht. Weitere Regionen müssen berücksichtigt werden, um potentielle Strukturunterschiede sichtbar zu machen. Hierzu eignet sich die voxel-basierte Morphometrie (VBM), da sie ohne a priori Definition bestimmter *regions of interest* (ROIs) Analysen jedes Voxels des gesamten Gehirns (*whole brain*) ermöglicht.

VBM-Analysen fanden auch außerhalb des PFC positive Korrelationen zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und Volumen grauer Substanz (GMV, *grey matter volume*). Solche Effekte fanden sich im Gyrus temporalis superior links und im Gyrus occipitalis medius rechts (Ren et al., 2019). Außerdem im posterioren Anteil des Sulcus temporalis superior links (Richardson et al., 2011). Positive Korrelationen zwischen Inhibitionsfähigkeit und grauer Substanz wurden für folgende Areale berichtet: Gyrus praecentralis beidseits, Gyrus cinguli rechts, parietaler Cortex beidseits, laterales Cerebellum rechts, Thalamus rechts (Haldane et al., 2008).

Kortikale Dicke und Arbeitsgedächtnisleistung korrelierten ebenfalls positiv in Hirnarealen außerhalb des PFC. Ein solcher Effekt zeigte sich im Gyrus parietalis superior rechts bei Korrelation mit der visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung (Van't Westeinde et al., 2020). Eine positive Korrelation zwischen Exekutivfunktionen und kortikaler Dicke fand sich im Gyrus temporalis superior beidseits (Hartberg et al., 2010). Außerdem im Gyrus parietalis superior beidseits, Gyrus postcentralis beidseits und Gyrus praecentralis rechts (Burzynska et al., 2012).

Doch nicht alle bislang durchgeführten Studien berichten über einen positiven Zusammenhang zwischen morphometrischen Parametern und Arbeitsgedächtnisleistung. Bereits in der Metaanalyse von Yuan und Raz finden sich Arbeiten, die keinen Zusammenhang zwischen PFC-Volumen bzw. PFC-Dicke (beispielsweise Dickerson et al., 2008; Garlinghouse et al., 2010; Gautam et al., 2011; Morgen et al., 2006) oder im Falle des PFC-Volumens sogar eine negative Korrelation (beispielsweise Salat et al., 2002; Takeuchi et al., 2013) berichten. Eine Arbeit von

Owens et al. berichtet über eine negative Korrelation zwischen visueller Arbeitsgedächtnisleistung und kortikaler Dicke des Gyrus frontalis medius (Owens et al., 2018).

Solche Ergebnisse wurden auch für Regionen außerhalb des PFC publiziert.

Eine negative Korrelation zwischen Exekutivfunktionen und Volumen grauer Substanz fand sich im Gyrus temporalis inferior beidseits (Van Petten et al., 2004) und in der Inselrinde beidseits (Koutsouleris et al., 2010).

Zacharopoulos et al. fanden keine Korrelation zwischen visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung und kortikaler Dicke in frontalen und parietalen Arealen (Zacharopoulos et al., 2020). Weise et al. konnten in ihrer *whole brain* Analyse einer großen Studienpopulationen ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und kortikaler Dicke finden (Weise et al., 2019).

Um die Hirnstruktur und ihren Zusammenhang mit der Arbeitsgedächtnisleistung möglichst detailliert abzubilden, sind zwei weitere morphometrische Parameter interessant: Zum einen die Gyrfizierung, die das Ausmaß der Faltung der Hirnrinde beschreibt. Ausgeprägtere Gyrfizierung korreliert mit einer größeren kortikalen Oberfläche (Toro et al., 2008). Eine größere Gesamtzahl von Neuronen kann dadurch platzsparender gepackt werden, was die Ausbildung höherer kognitiver Fähigkeiten ermöglicht (Herculano-Houzel, 2009).

Zum anderen die fraktionelle Anisotropie (FA), die die Gerichtetheit der Diffusion innerhalb eines Voxels der weißen Substanz abbildet (Details zur Methodik in Kapitel 3.4.4. und 3.5.2.). Aus der FA lässt sich eine Aussage über die Integrität der zu Grunde liegenden Trakte der weißen Substanz ableiten (Sullivan et al., 2006).

Die Gyrfizierung und ihr Zusammenhang mit kognitiven Leistungsunterschieden bei gesunden Menschen wurde im Gegensatz zum Volumen oder der kortikalen Dicke bislang selten untersucht. Gautam et al. fanden eine positive Korrelation zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und Gyrfizierung des medialen frontalen Cortex beidseits (Gautam et al., 2015). Green et al. definierten eine bilaterale parieto-frontale ROI, innerhalb derer sich eine positive Korrelation zwischen Gyrfizierung und Arbeitsgedächtnisleistung zeigte (Green et al., 2018).

Studien mit diffusionsgewichteter Bildgebung betrachten häufig den Einfluss von Alter oder neuropsychiatrischen Erkrankungen auf die Integrität der weißen Substanz (durch die FA abgebildet) (Madden et al., 2012; Madden et al., 2009). Seltener wurde bislang der Zusammenhang zwischen FA und Arbeitsgedächtnisleistung bei gesunden Probanden unabhängig vom Lebensalter untersucht. Davis et al. fanden eine positive

Korrelation zwischen räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung und FA im rechten Fasciculus uncinatus (Davis et al., 2009). Eine positive Korrelation zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und FA wurde für das Genu corporis callosi, die präfrontale weiße Substanz (Kennedy et al., 2009) sowie superiore Anteile der Corona radiata und linksseitige Assoziationsfasern nahe des Corpus callosum (Bendlin et al., 2010) beschrieben.

Eine positive Korrelation zwischen Exekutivfunktionen und FA zeigte sich im Corpus callosum, corticospinalen Trakt, der Thalamustrahlung (Reginold et al., 2016) und im superioren longitudinalen Fasciculus rechts (Smolker et al., 2015).

Insgesamt ist die Studienlage heterogen. Die FA korreliert in den bisher veröffentlichten Studien immer positiv mit der Arbeitsgedächtnisleistung, wobei die berichteten Hirnareale variieren. Zur Gyrfizierung liegen aktuell noch wenige Daten vor, allerdings zeichnet sich ein Trend ab, der auf eine positive Korrelation zwischen Gyrfizierung frontaler Hirnareale und Arbeitsgedächtnisleistung hindeutet.

Die Daten zur kortikalen Dicke und Volumen grauer Substanz divergieren teilweise deutlich. Bezogen auf den PFC unterstützt zumindest der größere Teil der publizierten Studien die „*bigger is better*“-Hypothese von Yuan und Raz (Yuan et al., 2014). Sobald weitere Hirnareale in die Betrachtung einbezogen werden, sind die bisherigen Befunde nicht richtungsweisend. Korrelationen in beide Richtungen, sowie einige Null-Ergebnisse wurden für zahlreiche Hirnregionen veröffentlicht. Bisherige Befunde sind nur eingeschränkt reproduzierbar.

Mehrere Faktoren können als Ursache solcher uneinheitlichen Befunde diskutiert werden. Einen wesentlichen Einfluss hat die Größe der Studienpopulation. Die Stichproben bisheriger Arbeiten waren überwiegend klein, zumeist mit Studienpopulationen von unter 100 Probanden. Das hat eine geringe statistische Trennschärfe (*power*) zur Folge. Durch Metaanalysen kann die statistische Trennschärfe erhöht werden, allerdings oft zum Preis einer sehr heterogenen Methodik. Regelmäßig werden Ergebnisse unterschiedlichster Methoden miteinander verglichen. Es kommen sowohl voxel-basierte, als auch ROI-basierte Verfahren zu Einsatz, letztere mit nicht einheitlich definierte Regionen für bestimmte Hirnareale. Darüber hinaus sind die neuropsychologischen Testverfahren nicht standardisiert, sodass für die Arbeitsgedächtnisleistung oder Exekutivfunktionen Dutzende verschiedene Tests zum Einsatz kommen.

Um aus den unterschiedlichsten Hypothesen rund um den Zusammenhang zwischen Hirnstruktur und kognitiven Funktionen belastbare Theorien zu formulieren, müssen die Testergebnisse reproduzierbar sein. Das kann nur gelingen, wenn die untersuchten

Studienpopulationen ausreichend groß sind und geeignete (im Idealfall einheitliche) Methoden zum Einsatz kommen.

### **2.2.7. Fragestellung und Hypothesen**

Aus Einzelfallberichten (beispielsweise Milner, 1966; Warrington et al., 1969) und größer angelegten Läsionsstudien (beispielsweise Baldo et al., 2010; Barbey et al., 2010; Gläscher et al., 2009; Roland et al., 2017) wissen wir, dass ein Verlust intakter Hirnsubstanz zu erheblichen cerebralen Funktionseinbußen führen kann. So können ausgeprägte Läsionen des Frontalhirns zu einem dysexekutiven Syndrom (Frontalhirnsyndrom) führen, das sich mit Störungen von Kognition, Sozialverhalten und zielgerichtetem Handeln präsentiert (Cristofori et al., 2019). Läsionen des visuellen Cortex können sowohl die visuelle Reizaufnahme (Gesichtsfeldausfälle bis hin zur vollständigen kortikalen Blindheit (Pollock et al., 2011; Trobe et al., 1973) als auch die Weiterverarbeitung (Objekterkennung, räumliche Informationsverarbeitung) beeinträchtigen (Müller et al., 2006). Offensichtlich existiert ein Zusammenhang zwischen der Struktur eines definierten Hirnareals und seiner Funktion.

Aus persönlicher Erfahrung und neuropsychologischen Untersuchungen ist bekannt, dass auch innerhalb einer Studienpopulation gesunder Probanden große Leistungsunterschiede feststellbar sind. Wie kommen diese zu Stande? Unterscheidet sich auch innerhalb einer Gruppe gesunder Menschen die Hirnstruktur in definierten Arealen, sodass über eine direkte Struktur-Funktions-Beziehung interindividuelle Leistungsunterschiede erklärt werden können? Das ist Gegenstand aktueller Forschung. Diese Arbeit befasst sich mit interindividuellen Unterschieden der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung. Kapitel 2.2.6. schildert bisherige Befunde aus Bildgebungsstudien, die einen Zusammenhang zwischen Hirnstruktur und Arbeitsgedächtnisleistung untersucht haben. Die Befundlage ist bisher nicht eindeutig, was teilweise auf methodischen Schwächen oder nicht ausreichende Daten zurückzuführen ist.

Unter der Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen makroskopischer Hirnstruktur und visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung besteht, soll diese Arbeit einen Beitrag leisten, Unklarheiten durch die heterogene Befundlage mit belastbaren Daten zu Gunsten einer Seite aufzuklären. Dabei kommt eine große Studienpopulation (n = 681) mit qualitativ hochwertiger Bildgebung und einheitlicher neuropsychologischer Testung zum Einsatz. Die Auswertung der MRT-Bilder beschränkt sich nicht auf einen morphometrischen Parameter, sondern umfasst voxel-basierte Analysen der grauen Substanz, oberflächen-basierte Analysen der kortikalen Dicke und Gyriifizierung, sowie

Analysen der fraktionellen Anisotropie mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung. Dieser breite Ansatz soll eine möglichst umfassende Betrachtung der Struktur-Funktions-Beziehung ermöglichen.

### **Fragestellung:**

Ermöglicht MR-Morphometrie die Darstellung struktureller Unterschiede in definierten Hirnarealen, die die interindividuellen Unterschiede der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung erklären können?

Falls ja: Welche MR-morphometrischen Korrelate liegen den interindividuellen Leistungsunterschieden zu Grunde?

### **Hypothesen:**

Die Hypothesen wurden auf Basis des in Kapitel 2.2.5. erarbeiteten Arbeitsgedächtnismodells und unter Berücksichtigung bisheriger morphometrischer Befunde formuliert. Die Auflistung erfolgt für die in der Arbeit untersuchten morphometrischen Parameter getrennt.

#### **1. Volumen grauer Substanz**

**H1:** Es besteht eine positive Korrelation zwischen visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung und GMV im präfrontalen, parietalen und primären visuellen Cortex.

#### **2. Kortikale Dicke**

**H2:** Es besteht eine positive Korrelation zwischen visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung und kortikaler Dicke im präfrontalen, parietalen und primären visuellen Cortex.

#### **3. Gyrfizierung**

**H3:** Es besteht eine positive Korrelation zwischen visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung und Gyrfizierung im präfrontalen Cortex.

#### **4. Fraktionelle Anisotropie**

**H4:** Es besteht eine positive Korrelation zwischen visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung und FA in Trakten der weißen Substanz, die posteriore mit präfrontalen Hirnarealen verbinden (insbesondere SLF und IFOF).

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Studienkohorte

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte im Rahmen der DFG-Forschergruppe 2107 (FOR2107). Das Teilprojekt 1 der FOR2107 widmet sich der Analyse der Neurobiologie affektiver Störungen. Seit 2014 werden Probanden mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen, sowie eine große Zahl gesunder Probanden zur Bildung einer repräsentativen Kontrollgruppe rekrutiert.

Da von einem Einfluss von Krankheit und Medikation auf die neuropsychologische Leistungsfähigkeit und Hirnmorphologie auszugehen ist, wurden in dieser Arbeit ausschließlich Daten gesunder Probanden der Kontrollgruppe untersucht.

Einschlusskriterien: Männliche und weibliche Studienteilnehmer im Alter von 18 bis 65 Jahren. Die zunächst anamnestische Einordnung in die gesunde Kontrollgruppe wurde durch ein unauffälliges Ergebnis im „Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV“ (SKID-I) verifiziert (Wittchen, 1997).

Ausschlusskriterien: Neben psychiatrischen Grundleiden, verhinderten neurologische Vorerkrankungen, wie Schlaganfall oder Epilepsie, die Teilnahme. Ein zum Studienzeitpunkt bestehender Alkoholabusus oder Missbrauch anderer Drogen führte zum Ausschluss. Schwangerschaft oder eine auffällig positive Metallanamnese verhinderten als Kontraindikation der MR-Bildgebung die Teilnahme.

Alle Probanden wurden über Inhalt und Ablauf der Studie aufgeklärt und bestätigten schriftlich ihre Einwilligung. Im Rahmen der FOR2107 wurde ein Ethikantrag eingereicht, dem durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg zugestimmt wurde.

In die Studie wurden 681 Probanden eingeschlossen, davon 421 weibliche und 260 männliche Teilnehmer. Die Altersspanne lag zwischen 18 und 65 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 32,43 Jahren (SD: 12,23). Der mittels Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B (MWT-B) geschätzte Intelligenzquotient (IQ) lag im Durchschnitt bei 114,03 [85-145] Punkten (Lehrl, 2005). Die Händigkeit wurde unter Verwendung des *Edinburgh Handedness Inventory* (EHI) bestimmt und ergab einen Durchschnittswert von 0,746 [-1 - 1] (Oldfield, 1971).



### **3.2. Studienablauf**

Jeder Proband absolvierte während seiner Studienteilnahme vier Stationen:

1. Ein von Psychologen geführtes Interview, das zum Ausschluss möglicher psychiatrischer Achse-I-Störungen bei gesunden Probanden diente.
2. Eine neuropsychologische Testung mittels einer Testbatterie aus acht wissenschaftlich anerkannten Tests.
3. Eine Bioprobenentnahme (Blut, Haare, Urin und Stuhl).
4. Durchführung einer MR-Bildgebung, die etwa 50 Minuten in Anspruch nahm und verschiedene Messsequenzen aufzeichnete. Dabei sind Sequenzen mit T1-Wichtung und Diffusionswichtung von besonderer Bedeutung, da die Messdaten die Arbeitsgrundlage dieser Studie darstellen.

Die Teilnahme dauerte üblicherweise drei Stunden und wurde mit einer Aufwandsentschädigung von 50 Euro entlohnt.

### **3.3. Neuropsychologische Testung**

#### **3.3.1. Blockspanne**

Die Blockspanne ist ein Test zur Bewertung von Kurzzeit- und visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung aus der revidierten Fassung des Wechsler Gedächtnistests (WMS-R), (Härting, 2000). Dort wird der Test unter dem Namen „Visuelle Merkspanne“ geführt. In dieser Arbeit wird die in der Literatur geläufigere Bezeichnung Blockspanne verwendet.<sup>4</sup> Zur Durchführung des Tests wird ein Holzbrett mit acht zufällig angeordneten Blöcken verwendet. Die Blöcke sind nummeriert, was nur für den Versuchsleiter sichtbar ist. Der Versuchsleiter präsentiert eine Sequenz durch Berührung der Blöcke im einsekündigen Abstand. Der Proband versucht im ersten Teil der Testung (Blockspanne vorwärts) die dargebotene Sequenz in der identischen Reihenfolge zu reproduzieren. Die Schwierigkeit des Tests steigt im Verlauf durch länger werdende Sequenzen von bis zu acht berührten Blöcken. Im zweiten Teil der Testung (Blockspanne rückwärts) präsentiert der Versuchsleiter erneut Sequenzen zunehmender Länge. Der Proband versucht nun die Sequenzen rückwärts zu reproduzieren. In der Blockspanne vorwärts können maximal 14 Punkte, in der Blockspanne rückwärts können bis zu 12 Punkte erreicht werden.

---

<sup>4</sup> Weitere Bezeichnungen sind *block-tapping-test* oder *corsi block-tapping test*.

### **3.3.2. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B**

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B (MWT-B) dient zur Einschätzung des bildungsabhängigen Intelligenzniveaus des Probanden auf Grundlage seines Wortschatzes. Der Versuchsteilnehmer erhält zwei A4-Blätter mit insgesamt 37 Zeilen und 5 Begriffen pro Zeile. Die Aufgabe besteht darin, den tatsächlich existierenden Begriff jeder Zeile zwischen den erfundenen Fantasiewörtern zu erkennen. Bei Unsicherheit soll geraten werden, sodass zum Versuchsende in jeder Zeile ein Wort markiert wurde. Die Punktzahl ergibt sich aus den korrekt erkannten Begriffen. Eine Normwerttabelle wird zur Einschätzung des Intelligenzquotienten ausgehend von der erreichten Punktzahl verwendet (Lehrl, 2005).

## **3.4. Bildgebung**

### **3.4.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie**

Die MRT ist ein nicht-invasives Schnittbildverfahren, das sich besonders gut zur Darstellung von Nerven- und Weichteilgewebe eignet.

Die Methode nutzt den Eigendrehimpuls (*Spin*) von Wasserstoffkernen. Wasserstoffkerne bestehen aus einem positiv geladenen Proton. Der Spin eines Protons ist eine kreiselartige kontinuierliche Rotation um sich selbst, wodurch ein magnetisches Feld erzeugt wird. Die Ausrichtung der magnetischen Achse variiert von Proton zu Proton.

Werden Protonen einem statischen Magnetfeld ausgesetzt, wie es im MR-Scanner der Fall ist, reagieren sie darauf auf zwei Arten:

#### 1. Ausrichtung der Spins entlang des Feldes

Die Anordnung erfolgt dabei parallel oder antiparallel, wobei die parallele Anordnung energetisch etwas günstiger ist und deshalb von minimal mehr Protonen eingenommen wird. Der geringe Überschuss parallel angeordneter Protonen erzeugt eine Longitudinalmagnetisierung entlang der Längsachse des statischen Magnetfeldes.

#### 2. Rotation der Protonen um die Längsachse des statischen Magnetfeldes

Dieser Effekt wird Präzession genannt und lässt sich am besten nachvollziehen, wenn man sich die Drehbewegung eines Kreisels vorstellt, dessen Drehachse von der Schwerkraftrichtung abweicht. Die Frequenz der Präzession ist abhängig von der Feldstärke des Magnetfeldes und wird als Larmor-Frequenz bezeichnet.

Dieser Zustand kann als Ausgangszustand betrachtet werden, der nun kurzfristig modifiziert wird, um aus den Zustandsänderungen Informationen zu gewinnen.

Die Modifikation erfolgt durch das Einbringen eines Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls) senkrecht zum bestehenden Magnetfeld. Die Protonen reagieren auf den Impuls in zweifacher Weise, vergleichbar mit der Reaktion auf das statische Magnetfeld. Zunächst wird Energie eingebracht, was eine größere Anzahl Protonen in den energetisch höherwertigen antiparallelen Zustand drängt. Dadurch heben sich die magnetischen Momente paralleler und antiparalleler Protonen zunehmend auf. Die Longitudinalmagnetisierung nimmt in Folge dessen ab und kann sogar vollständig verschwinden. Außerdem synchronisiert der HF-Impuls die Präzessionsbewegung der Protonen. Da diese nun gleichsinnig (in Phase) präzedieren entsteht ein neuer Magnetvektor, der senkrecht zum statischen Magnetfeld steht (Transversalmagnetisierung).

Die gleichsinnige Präzession der Transversalmagnetisierung induziert in den Messspulen des Gerätes eine Wechselspannung, die als MR-Signal messbar ist.

Sobald der HF-Impuls abgeschaltet wird, kehren die Protonen allmählich in ihren Ausgangszustand zurück. Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet, wobei man zwei gleichzeitig ablaufende aber voneinander unabhängige Relaxationsvorgänge unterscheidet:

1.) Die longitudinale Relaxation (Spin-Gitter-Relaxation) beschreibt den Wiederanstieg der Longitudinalmagnetisierung. Durch Abgabe von Energie an das umliegende Gewebe (Gitter) stellt sich ein Überschuss parallel angeordneter Protonen ein. Die zugehörige Zeitkonstante bis zum Wiederanstieg der Longitudinalmagnetisierung auf 63% des Ausgangswertes nennt man T1-Zeit.

2.) Die transversale Relaxation (Spin-Spin-Relaxation) beschreibt den Abfall der Transversalmagnetisierung. Da sich die Spins gegenseitig beeinflussen, desynchronisieren die Präzessionsbewegungen zunehmend. Die Zeit bis zum Abfall der Transversalmagnetisierung um 63% (auf 37% des Ausgangswertes) bezeichnet man als T2-Zeit.

Um das MR-Signal zur Bildgebung verwenden zu können, müssen aus dem Signal ortskodierte Informationen kleiner Volumenausschnitte (Voxel) errechnet werden können. Um das zu realisieren, macht man sich den folgenden Umstand zunutze:

Damit Protonen nach Einbringen des HF-Impulses ein Resonanzsignal aussenden können, muss die Frequenz des Impulses der Larmor-Frequenz (Präzessionsfrequenz) des Protons entsprechen. Die Larmor-Frequenz ist wiederum abhängig von der Stärke des Magnetfeldes. Die Verwendung von drei zusätzlichen Magnetfeldern (Gradientenfelder), die das statische Magnetfeld überlagern und deren Stärke sich mit

dem Ort ändert, ermöglicht eine Graduierung der Feldstärke in allen Richtungen des Raumes.

Um eine Schnittbildgebung durchzuführen, wird eines der Gradientenfelder als Schichtselektionsgradient verwendet. Die Protonen jeder Schicht besitzen nun eine individuelle Larmor-Frequenz und können dementsprechend selektiv mit einem HF-Impuls spezifischer Frequenz angeregt werden. Innerhalb der Schicht erfolgt die Ortskodierung mittels eines Frequenz- und eines Phasenkodiergradienten. Der Frequenzkodiergradient verläuft parallel zur gewählten Schicht. Um die Schichten digital rekonstruieren zu können, werden diese in Spalten eingeteilt. Jeder Spalte kann eine charakteristische Frequenz zugeordnet werden.

Der Phasenkodiergradient verläuft senkrecht zum Frequenzkodiergradienten. Ein kurzes An- und wieder Abschalten des Gradienten bewirkt eine Verschiebung der Phasenlagen. Die Frequenz der Spalten bleibt dabei erhalten, aber jede Zeile erhält einen charakteristischen Phasenvorsprung. Die MR-Signale der gemessenen Schicht enthalten eine Frequenz- und eine Phasenkodierung, sodass mittels computergestützter zweidimensionaler Fourier-Transformation ein Bild erzeugt werden kann (Weishaupt, 2014).

### **3.4.2. Messesequenzen**

Die Ortskodierung erlaubt die Zuordnung eines Signals zu seiner Volumeneinheit. Allerdings macht sie eine Vielzahl von Messungen erforderlich, da das Frequenzband des HF-Impulses auf die Schichten entlang des Schichtselektionsgradienten angepasst werden muss. Für jede zu berechnende Bildzeile (üblicherweise 256) wird die Messung außerdem mit leicht verändertem Phasenkodiergradienten wiederholt. Das ist notwendig, da die Phasenlagen der Spins aus einer einzigen Messung nicht extrahiert werden können. Wiederholte Messungen mit unterschiedlichen Gradientenstärken liefern verschieden starke Signale, aus denen mittels Fourier-Transformation die Phasenaufteilung berechnet werden kann.

Die zeitliche Abfolge der HF-Impulse und des Ein-/Ausschaltens der Gradientenfelder wird als Sequenz bezeichnet. Abhängig von der Zielsetzung der Untersuchung, werden die Eigenschaften einer Sequenz variabel eingestellt. Dabei sind zwei Maßzahlen von besonderer Bedeutung: Die Repetitionszeit (TR) ist die Zeit, die zwischen zwei HF-Impulsen innerhalb derselben Schicht vergeht. Die Echozeit (TE) beschreibt die Zeit zwischen Anregungsimpuls und Messung des MR-Signals.

Den variablen Geräteeigenschaften stehen charakteristische Gewebeeigenschaften gegenüber. Dazu gehören T1-Zeit (longitudinale Relaxation), T2-Zeit (transversale

Relaxation) und Protonendichte (PD). Die Anpassung von TR und TE erlaubt es zu steuern, welche der Eigenschaften den größten Einfluss auf das gemessene Signal haben soll, man spricht dabei von Wichtung.

### 3.4.3. T1-Wichtung

Die T1-Zeit beschreibt wie schnell die Longitudinalmagnetisierung nach Anregung wiederhergestellt ist. Ein Gewebe mit kurzer T1-Zeit lässt sich in kurzen Abständen erneut anregen und erzeugt damit stärkere MR-Signale. Das gilt beispielsweise für Fettgewebe, dessen stärkeres Signal ein helleres (hyperintenses) Bild erzeugt. Gewebe mit langer T1-Zeit relaxieren langsam, weshalb die Signalstärke bei erneuter Anregung schwach ausfällt. Ein Beispiel hierfür ist Liquor, der durch das schwache Signal dunkel (hypointens) abgebildet wird (Abbildung 6).

Nach ausreichend langer Wartezeit würde auch Gewebe mit langer T1-Zeit relaxieren und ein starkes Signal abgeben, daher müssen Repetitions- und Echozeit kurz gewählt werden (TR <600ms; TE <30ms), um eine T1-Wichtung und einen deutlichen T1-Kontrast im Bild zu erzeugen. Die T1-Wichtung eignet sich besonders gut zur Darstellung der Anatomie.

Eine T2-Wichtung wird im Gegensatz dazu mit langer Echo- und Repetitionszeit erreicht. Hierbei wird der unterschiedlich schnelle Abfall der Transversalmagnetisierung verschiedener Gewebe zur Kontrastbildung genutzt.

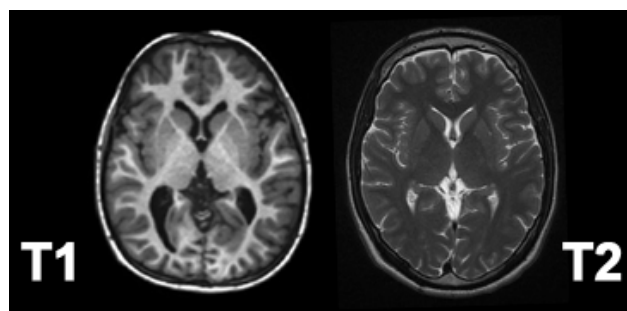


Abbildung 6: Exemplarische MRT-Aufnahmen in axialer Schnitfführung (eigene Abbildung). T1 Wichtung links, T2-Wichtung rechts.

### 3.4.4. Diffusions-Tensor-Bildgebung

Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) ist eine Variante der MR-Bildgebung, die in den 1990er Jahren von Peter J. Basser et al. entwickelt wurde und mit diffusionsgewichteten Sequenzen arbeitet (Basser et al., 1994).

Diese Sequenzen erlauben die Darstellung der Diffusionsbewegung von Wasserstoffprotonen (vereinfacht wird von Wassermolekülen gesprochen, da diese den

Großteil der Wasserstoffprotonen binden). Die Selbstdiffusion ist die Wärmebewegung von Teilchen im flüssigen Medium und wird auch als Brownsche Molekularbewegung bezeichnet. Sie entsteht durch Stöße der gelösten Teilchen untereinander, wodurch diese in Bewegung versetzt werden.

Ist die Umgebung der Moleküle frei von Hindernissen, erfolgt die Bewegung isotrop (altgr.: *isos* ‚gleich‘ und *tropos* ‚Richtung‘), also in jede Richtung mit der gleichen Wahrscheinlichkeit. Isotrope Diffusion beobachtet man beispielsweise im zellarmen Liquor cerebrospinalis. Betrachtet man dagegen zellreiches Gewebe, verhindern zahlreiche Strukturen (beispielsweise Membranen, Cytoskelett oder Nervenscheiden) isotrope Diffusion. Im myelinisierten Axon einer Nervenzelle diffundieren deutlich mehr Moleküle entlang der Längsachse, da die hydrophobe Zellmembran eine Diffusion in senkrechter Richtung behindert. Ist Diffusion richtungsabhängig, bezeichnet man sie als anisotrop. Im Liquor gleicht das Diffusionsmuster einer Kugel, während es entlang eines Axons durch ein Ellipsoid dargestellt werden kann (Abbildung 8).

Die Größe der erwähnten Strukturen liegt weit unter dem, was mit MR-Tomographen aufgelöst werden kann. Wenn aber innerhalb benachbarter Volumeneinheiten Diffusion gleichgerichtet erfolgt, was beispielsweise in einem Fasertrakt der weißen Substanz zu erwarten ist, wird es möglich sie darzustellen. Wo die klassische diffusionsgewichtete MR-Sequenz nur das Ausmaß der Diffusion abbilden kann, ermöglicht die Diffusions-Tensor-Bildgebung eine Darstellung der richtungsabhängigen Diffusion.

Zur technischen Umsetzung der Diffusionsmessung werden zwei zusätzliche Gradientenfelder eingesetzt, die im Anschluss an den HF-Impuls und vor der Signalaufnahme für kurze Zeit eingeschaltet werden. Die Ausrichtung der Gradientenfelder erfolgt entlang einer Diffusionsachse, die variabel einstellbar ist.

Die Spins der Wassermoleküle präzedieren bedingt durch den HF-Impuls zunächst synchron. Die kurzzeitige Aktivierung des ersten Gradientenfeldes bewirkt eine Dephasierung der Spins abhängig von ihrer Position im Feld. Die Aktivierung des spiegelbildlich konfigurierten zweiten Gradientenfeldes führt im Anschluss daran zu einer Rephasierung der Spins.

Angenommen alle Wassermoleküle hätten ihre Position zwischen HF-Impuls und Signalerfassung nicht verändert, so hätten die Gradientenfelder auf das Signal keinen Einfluss. Erfolgt aber eine Diffusionsbewegung während das erste Gradientenfeld aktiv ist, fällt die Dephasierung mit zunehmender Diffusionsstrecke stärker aus. Eine vollständige Rephasierung durch den zweiten Gradienten ist nicht mehr möglich, woraus eine Abschwächung des Signals resultiert. Das Ausmaß der Signalabschwächung, das

aus dem Abgleich mit einer Referenzaufnahme ohne Diffusionsgradienten bestimmt wird, erlaubt eine Quantifizierung der stattgefundenen Diffusion.

Es gilt allerdings zu beachten, dass nur Diffusionsbewegungen in Längsrichtung zum Gradientenfeld eine größtmögliche Signalabschwächung herbeiführen. Mit zunehmender Verlagerung der Diffusionsrichtung senkrecht zur Achse des Gradientenfeldes, nimmt die Signalabschwächung deutlich ab.

Um alle Raumrichtungen zu erfassen, müssen im Rahmen der Diffusions-Tensor-Bildgebung Messungen mit mindestens sechs nicht kollinearen Achsen durchgeführt werden. Üblich sind deutlich mehr Achsen (in dieser Arbeit: 30 Gradientenachsen), wodurch eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses erreicht wird.

Diese zeitintensive Erfassung aller Richtungen erlaubt im Anschluss eine mathematische Modellierung des Diffusionsmuster der Wassermoleküle in jedem Voxel. Zunächst wird für jedes Voxel ein Diffusionstensor berechnet, eine 3x3-Matrix aus Diffusionswerten (Abbildung 7). Die diagonalen Werte ( $D_{xx}$ ,  $D_{yy}$ ,  $D_{zz}$ ) beschreiben die Diffusion entlang der Hauptrichtungen des Raumes. Die außerdiagonalen Werte repräsentieren die Korrelation von Zufallsbewegungen zwischen je zwei Hauptrichtungen.

Da gilt, dass die Diffusivität von x- in y-Richtung gleich der von y- in x-Richtung ist, verhalten sich die außerdiagonalen Werte spiegelbildlich zueinander (exemplarisch  $D_{xy} = D_{yx}$ ). Diese Symmetrie ermöglicht es, mittels Diagonalisierung sechs Parameter zu bestimmen, die das Diffusionsellipsoid beschreiben. Zum einen die drei Eigenwerte ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ), die die Länge der Diffusionsachsen angeben. Zum anderen die drei Eigenvektoren ( $v_1$ ,  $v_2$ ,  $v_3$ ), die die Orientierung der Diffusionsachsen beschreiben.

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \xrightarrow{\text{diagonalisieren}} \Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_2 \end{bmatrix}$$

Abbildung 7: Diffusionstensor vor und nach Diagonalisierung (eigene Abbildung).

Die Hauptdiffusionsrichtung entspricht dem Eigenvektor mit dem größten Eigenwert (definitionsgemäß  $v_1$  und  $\lambda_1$ ). Das Wissen über die Hauptrichtung der Diffusion erlaubt eine Aussage über die zugrundeliegende Struktur, so kann beispielsweise der Verlauf von Nervenfasern der weißen Substanz nachvollzogen werden (Abbildung 8).

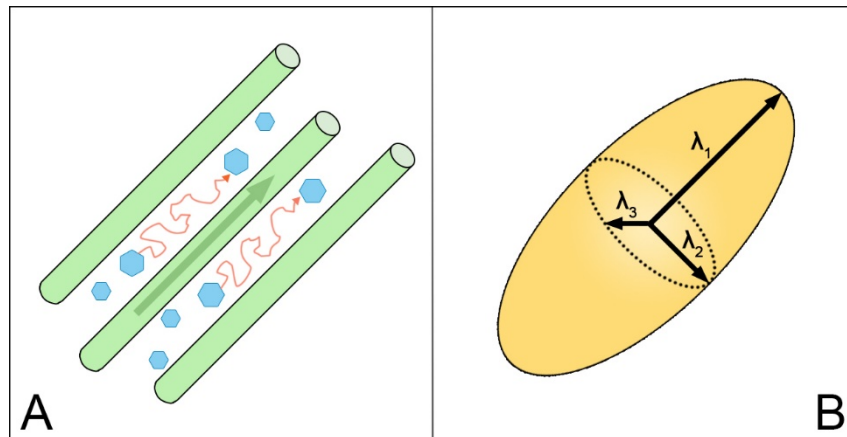


Abbildung 8: Veranschaulichung anisotroper Diffusion (eigene Abbildung):

A: Anisotrope Diffusion in Gewebe mit gerichteten Fasern. B: Diffusionsellipsoid anisotroper Diffusion mit Eigenwerten.

Da durch sechs Parameter pro Voxel eine Visualisierung und Auswertung der Daten praktisch nicht möglich ist, wurden verschiedene skalare Maßzahlen zur Simplifikation vorgeschlagen (Alexander et al., 2007). Häufig eingesetzt wird dabei die fraktionelle Anisotropie (FA) (Pierpaoli et al., 1996). Die Berechnung erfolgt unter Verwendung der Eigenwerte. Dabei wird die Standardabweichung jedes Eigenwertes ins Verhältnis zum Mittelwert der Eigenwertquadrate gesetzt.

Das Ergebnis ist ein dimensionsloser Wert zwischen 0 und 1, der den Anteil anisotroper Diffusion an der Gesamtdiffusion pro Voxel beschreibt. Dabei wird lediglich das Diffusionsausmaß, nicht jedoch die Richtung berücksichtigt. Sind alle Eigenwerte gleich groß ( $\lambda_1=\lambda_2=\lambda_3$ ), wie im Falle isotroper Diffusion, nimmt die FA den Wert 0 an.

Je größer der Eigenwert einer Vorzugsrichtung wird, desto größer wird die FA. Ein Wert von 1 entspräche einer Diffusion in nur einer einzigen Richtung. Zusammenfassend beschreibt die FA also die Gerichtetheit der Diffusion. Die Erstellung von Schnittbildern erfolgt, indem die FA-Werte pro Voxel mittels Graustufen abgebildet werden.

In Anwendung auf das Gehirn ermöglicht die FA eine Beurteilung der Mikrostruktur weißer Substanz in der betrachteten Region. In intakten Nervenfasern sorgen dicht gepackte Axone und Myelinisierung für eine Vorzugsrichtung der Diffusion und somit eine hohe FA (Beaulieu, 2002). Altersbedingte Degeneration der weißen Substanz resultiert in einer physiologischen Abnahme der FA (Salat et al., 2005). Neurodegenerative Erkrankungen (beispielsweise Parkinson-Syndrom oder Alzheimer-Demenz) führen ebenfalls zu einer Abnahme der FA (Li et al., 2018; Taylor et al., 2018).



### **3.4.5. Technische Parameter der Akquisition**

Die MR-Messungen wurden an zwei Standorten durchgeführt.

Am Standort Marburg wurde ein 3-Tesla Tim Trio MR-Tomograph der Firma Siemens Medical Systems (Erlangen, Deutschland) mit einer 12-Kanal-Kopfspule zur Signalerfassung verwendet. Am Standort Münster wurde ein 3-Tesla Prisma MR-Tomograph der Firma Siemens Medical Systems (Erlangen, Deutschland) mit einer 20-Kanal-Kopfspule verwendet. Die Konfigurationen der Messsequenzen wurden, soweit es gerätebedingt möglich war, standardisiert. Es wurden 456 Probanden am Standort Marburg und 225 am Standort Münster gemessen.

Nach Erfassen einer Lokalisierungssequenz erfolgte die Messung einer T1-gewichteten MP-RAGE Sequenz (*Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo*).  
Verwendete Parameter:

Akquisitionszeit 256 s, Voxelgröße 1 mm x 1 mm x 1 mm, Repetitionszeit 1900 ms, Echozeit 2,26 ms, Inversionszeit 900 ms, Flipwinkel 9°, parallele Bildgebung mittels GRAPPA (*Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition*) mit Beschleunigungsfaktor 2, Bandbreite 200 Hz/Pixel.

Die diffusionsgewichteten Aufnahmen wurden mit einer Echoplanarsequenz (EPI) gemessen. Verwendete Parameter:

Voxelgröße 2,5 mm x 2,5 mm x 2,5 mm, Repetitionszeit 7300 ms, Echozeit 90 ms, 56 Schichten, 30 Gradientenachsen, GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2, Bandbreite 1502 Hz/Pixel.

Pro Teilnehmer wurden zwei Sets mit je 30 diffusionsgewichteten Bildern ( $b$ -Wert = 1000 s/mm<sup>2</sup>) und 3 nicht-diffusionsgewichtete Referenzaufnahmen ( $b$ -Wert = 0 s/mm<sup>2</sup>) erstellt. Die Akquisitionszeit betrug insgesamt 343 s.

### **3.5. Statistische Auswertung**

Die morphometrische Auswertung der MR-Daten erfolgte mit drei etablierten Methoden. Zum Einsatz kam voxel-basierte Morphometrie, um das Volumen grauer Substanz zu untersuchen. Außerdem oberflächen-basierte Morphometrie, um kortikale Dicke und Gyrfizierung zu beurteilen.

Schließlich wurde mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung die fraktionelle Anisotropie von Trakten der weißen Substanz verglichen.

### 3.5.1. Voxel-basierte Morphometrie

Zur voxel-basierten Auswertung der MR-Morphometrie kam die CAT12 Toolbox Version r1278 (*Computational Anatomy Toolbox*) der Structural Brain Mapping Group (Prof. Dr. Christian Gaser - Universität Jena - <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>) zum Einsatz. Die Toolbox ist eine Erweiterung der Software SPM12 (*Wellcome Trust Centre for Neuroimaging*). Die Vorverarbeitung der T1-gewichteten MR-Aufnahmen erfolgte in fünf Schritten (Abbildung 9):

Inhomogenitäten im Magnetfeld des Tomographen bewirken Inhomogenitäten in den Bildern. Diese wurden im ersten Schritt korrigiert (*bias-correction*).

Im zweiten Schritt erfolgte die Segmentierung in verschiedene Gewebeklassen (graue Substanz, weiße Substanz und Liquor cerebrospinalis) anhand der für jedes Voxel ermittelten korrigierten Signalintensität. Sobald in einem Voxel ( $1\text{mm}^3$ ) verschiedene Gewebetypen vertreten sind, erschwert dies eine korrekte Zuordnung. Die Segmentierung bezieht aus diesem Grund Wahrscheinlichkeitskarten ein, die die Lokalisation jedes Voxels berücksichtigen und dadurch eine genauere Zuordnung ermöglichen (Ashburner et al., 2005).

Um eine Vergleichbarkeit der Aufnahmen in jedem Voxel zu ermöglichen, ist es notwendig, dass sie auf einen anatomischen Standardraum angepasst werden. Die Bilder wurden daher im dritten Schritt mittels linearer und nichtlinearer Normalisierung auf ein Referenzhirn (*Template*) angepasst.

Die räumliche Normalisierung führt zu Stauchung und Streckung in den zugrundeliegenden Bildern. Dadurch kommt es zu Volumenänderungen, die im vierten Schritt korrigiert werden müssen. Dazu wird die Signalintensität jedes Voxels mit dem jeweiligen lokalen Korrekturfaktor (aus einem Deformationsfeld) multipliziert.

Im fünften Schritt wurden die Bilder unter Verwendung eines isotropischen Gaußfilters geglättet. Dabei wurde ein FWHM-Filter (*Full Width at Half Maximum*) von 8mm verwendet. Nach der Glättung enthält jedes Voxel den gewichteten Mittelwert seiner eigenen Intensität und der Intensitäten der umliegenden Voxel. Dies sorgt für eine bessere Normalverteilung der Daten und höhere Aussagekraft der parametrischen Analysen. Außerdem werden besonders kleine Gewebeunterschiede, die häufig durch Signalrauschen entstehen, nach der Glättung nicht mehr erfasst (Kurth et al., 2015).

Im Anschluss an die Vorverarbeitung erfolgte die statistische Analyse mit CAT12. Um einen Zusammenhang zwischen Testleistung in der Blockspanne rückwärts und Volumen grauer Substanz zu untersuchen, wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Im GLM (*General Linear Model*) wurde die Testleistung in der Blockspanne rückwärts als abhängige Variable festgelegt.

Zum Einsatz kamen folgende Kovariaten:

Alter, Geschlecht, totales intrakranielles Volumen (TIV), Zentrum der Datenerhebung (Marburg oder Münster) und eine *body-coil* Kontrollvariable (zur Korrektur eines potentiellen Effektes durch Austausch der Körperspule am Standort Marburg).

Zwei Kontraste wurden definiert, um positive und negative Effekte der Testleistung auf das Volumen grauer Substanz zu erfassen. Die Analysen erfolgten auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  mit FWE-Korrektur (*Family-Wise Error Rate*) für multiple Vergleiche.

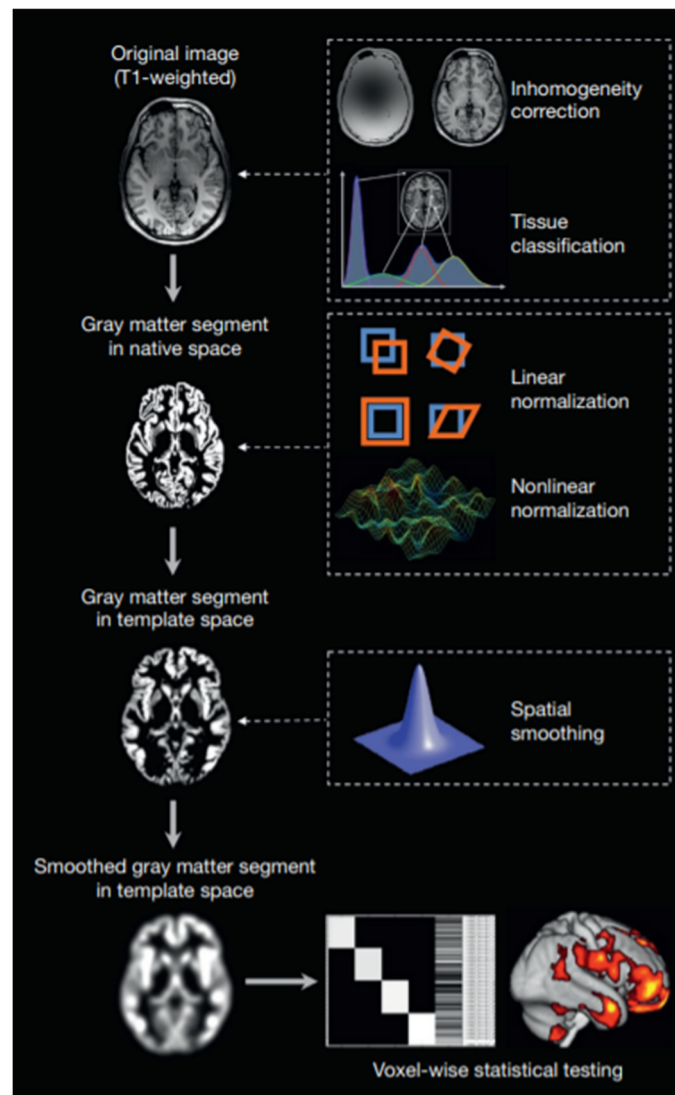


Abbildung 9: Vorverarbeitungsschritte T1-gewichteter MRT-Bilder für voxel-basierte Morphometrie (Kurth et al., 2015).

### 3.5.2. Oberflächen-basierte Morphometrie

Die Analysen der oberflächen-basierten Morphometrie (SBM) wurden mit Hilfe der CAT12 Toolbox in SPM12 durchgeführt. Diese beinhalteten eine Auswertung der kortikalen Dicke und der Gyrfizierung. Die Vorverarbeitung der T1-Bilder erfolgte nach dem etablierten Protokoll des CAT12-Manuals der Structural Brain Mapping Group (Prof.

Dr. Christian Gaser - Universität Jena - <http://www.neuro.uni-jena.de/cat12/CAT12-Manual.pdf>). Eine Kontrolle der Datensätze auf Artefakte oder sonstige Fehler erfolgte visuell und mittels der in CAT12 implementierten Funktion *check sample homogeneity*. Zunächst erfolgt eine Segmentierung der Datensätze in verschiedene Gewebeklassen. Dabei ist die Signalintensität im betrachteten Voxel das Hauptkriterium der Einordnung. Allerdings ist die Segmentierung insbesondere an den Grenzflächen zwischen Liquor / grauer Substanz und grauer Substanz / weißer Substanz auf Grund der räumlichen Auflösung ( $1\text{mm}^3$  pro Voxel) eine Herausforderung. CAT12 verwendet Wahrscheinlichkeitskarten, die die Lokalisation jedes Voxels berücksichtigen und dadurch eine genauere Zuordnung ermöglichen.

Die kortikale Dicke kann als Abstand der inneren Grenzfläche (zwischen weißer und grauer Substanz) und der äußeren Grenzfläche (zwischen grauer Substanz und Liquor) definiert werden. Exakt mittig dieser beiden Grenzflächen verläuft die zentrale Grenzfläche (Abbildung 10). In CAT12 erfolgt die Schätzung der kortikalen Dicke und der zentralen Grenzfläche als *Projection-based Thickness* (PBT) (Dahnke et al., 2013).

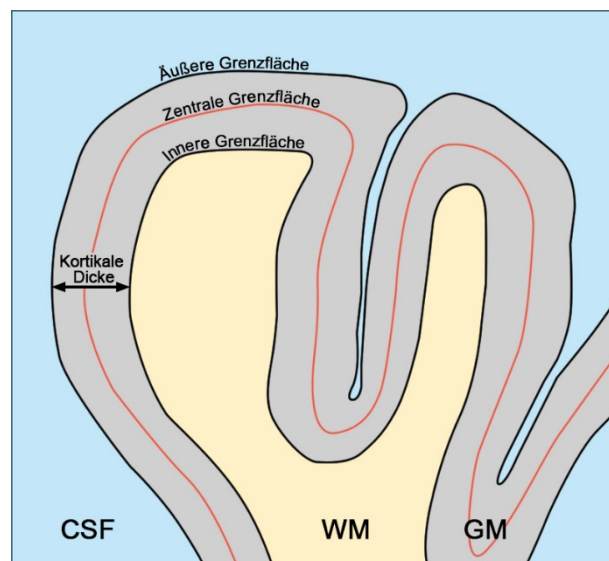


Abbildung 10: Schematische Darstellung der kortikalen Grenzflächen (eigene Abbildung). Äußere Grenzfläche zwischen Liquor cerebrospinalis (CSF) und grauer Substanz (GM). Innere Grenzfläche zwischen grauer Substanz und weißer Substanz (WM). Dazwischen liegt die zentrale Grenzfläche (rote Linie). Der Pfeil markiert die kortikale Dicke.

Für jedes Voxel innerhalb der grauen Substanz wird der Abstand zur inneren Grenzfläche bestimmt (*white matter distance map*, WMD). Die lokalen Maximalwerte unmittelbar an der äußeren Grenzfläche entsprechen der kortikalen Dicke. Durch mathematische Modellierung der Beziehung angrenzender Voxel zueinander werden die Maximalwerte auf die gesamte graue Substanz projiziert. Durch Rückprojektion der Maximalwerte auf die innere Grenzfläche wird eine Karte der kortikalen Dicke (*grey matter thickness map*, GMT) erstellt. Aus WMD und GMT wird die zentrale Grenzfläche

ermittelt (*central surface*, CS) und als Netz aus Dreiecken (*mesh*) abgebildet (Dahnke et al., 2013).

PBT korrigiert automatisch für Partialvolumendefekte. Diese treten auf, wenn innerhalb eines Voxels verschiedene Gewebeklassen lokalisiert sind. Die Signalintensität im Voxel liegt dann irgendwo zwischen diesen. Insbesondere im Übergangsbereich zwischen grauer Substanz und Liquor in den Sulci, kann dies zur Überschätzung der kortikalen Dicke führen. Darüber hinaus korrigiert die Methode auch Unschärfen und Asymmetrien der Sulci.

Auf die Berechnung des *mesh* folgt ein topologisches Korrekturverfahren mit Hilfe von *spherical harmonics* (Kugelflächenfunktionen), um Artefakte und anderweitige Fehler (beispielsweise Löcher) zu entfernen (Yotter et al., 2011a).

Um die Oberflächendaten zwischen den Probanden vergleichbar zu machen, werden diese auf eine Kugel (*spherical mapping*) modelliert (Yotter et al., 2011b).

Schließlich erfolgt die räumliche Registrierung mit Hilfe eines für Oberflächen angepassten diffeomorphen DARTEL Algorithmus (Yotter et al., 2011d).

Zur Beurteilung der Gyrfizierung wurde der Gyrfizierungsindex aus dem Verhältnis von innerer und äußerer Kurve der Cortexoberfläche bestimmt. Dabei kam der *absolute mean curvature approach* zum Einsatz (Luders et al., 2006).

Die Oberflächenkarten wurden für linke und rechte Hemisphären getrennt erstellt. Im letzten Schritt der Vorverarbeitung erfolgte eine Glättung mit einem Gaußfilter von 20mm FWHM.

Statistische Auswertungen mit CAT12 folgten für Gyrfizierung und kortikale Dicke beider Hemisphären. Dabei kam je ein GLM zum Einsatz. Die Testleistung in der Blockspanne rückwärts wurde als abhängige Variable definiert.

Kovariaten waren: Alter, Geschlecht, Zentrum der Datenerhebung (Marburg oder Münster) und eine *body-coil* Kontrollvariable (zur Korrektur eines potentiellen Effektes durch Austausch der Körperspule am Standort Marburg). Zwei Kontraste wurden definiert, um sowohl positive als auch negative Korrelationen zwischen Oberflächenparametern und Testleistung zu berücksichtigen. Die Analysen erfolgten auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  mit FWE-Korrektur (*Family-Wise Error Rate*) für multiple Vergleiche.

### **3.5.3. Diffusions-Tensor-Bildgebung**

Die Auswertung der DTI-Daten erfolgte unter Verwendung der *FMRIB Software Library* (FSL 5.0.7) der Analysis Group (Oxford, UK - <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk>).

Da für jeden Probanden zwei Bildersets aufgenommen wurden, erfolgte initial eine Fusion dieser zu einem 4D Datensatz mit 60 Bildern.

Die folgenden Vorverarbeitungsschritte wurden im Anschluss durchgeführt:

1. *Eddy Current Correction*: Korrektur von Bewegung des Probanden im Scanner und Artefakten durch *eddy current* (Wirbelströme).
2. Freistellen der Gehirne durch Entfernen des umliegenden Gewebes
3. Anpassen der Diffusionstensoren an *eddy*-korrigierte Datensätze (DTIFIT in FSL).
4. Visuelle Kontrolle der vorverarbeiteten Datensätze. Dabei fand eine manuelle Begutachtung jedes Schnittbildes statt, um Artefakte, fehlende Bilder oder ungewöhnliche Intensitätsunterschiede auszuschließen. Die visuelle Kontrolle führte zum Ausschluss von 48 Datensätzen.

Die Analyse der verbleibenden 633 Datensätze wurde unter Verwendung von TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) in FSL durchgeführt (Smith et al., 2006). Im ersten Schritt erfolgte eine nichtlineare Registrierung der FA-Bilder im  $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$  MNI-Standardraum (*Montreal Neurological Institute*). Anschließend wurde ein gemitteltes FA-Bild aus allen Datensätzen berechnet. Durch Ausdünnung von diesem wurde ein gemitteltes FA-Skelett erstellt. Die Ausprägung der weißen Substanz in den Randregionen der Trakte ist sehr variabel. Durch einen Ausschluss dieser im Skelett kann gewährleistet werden, dass nur große und allen Probanden gemeinsame Trakte einbezogen werden. Schließlich erfolgte die Projektion der individuellen FA-Daten der Probanden auf das gemittelte FA-Skelett mit einem Schwellenwert von  $\geq 0,3$ .

Nach Abschluss der Vorbereitung der Bilddaten, erfolgte die Erstellung des GLM. Im Modell wurde die Testleistung in der Blockspanne rückwärts als abhängige Variable definiert. Als Kovariaten wurden Alter, Geschlecht, Zentrum der Datenerhebung (Marburg oder Münster) und eine *body-coil* Kontrollvariable (zur Korrektur eines potentiellen Effektes durch Austausch der Körperspule am Standort Marburg) definiert. Die multiple Regressionsanalyse wurde mit *Randomise* in FSL durchgeführt (Winkler et al., 2014). Die Auswertung erfolgte traktbasiert, wobei für jeden Trakt eine ROI auf Basis des *JHU White-Matter Tractography Atlas* der Johns Hopkins University definiert wurde (Mori et al., 2005). Zwei Kontraste wurden festgelegt, die es ermöglichten positive und negative Effekte aufzuspüren. Jeder Trakt wurde für beide Kontraste mit 5000 Permutationen auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  getestet. Dabei kamen FWE-Korrektur und TFCE (*Threshold-free Cluster Enhancement*) zum Einsatz (Smith et al., 2009).

### 3.5.4. Neuropsychologische Testung

Die Testergebnisse der Probanden in der Blockspanne rückwärts wurden mit Hilfe der Software SPSS (*IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.*) auf Normalverteilung getestet. Im Anschluss folgten partielle Korrelationsanalysen der Testleistung mit extrahierten Parametern der MR-Morphometrie.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Neuropsychologische Testung

Die visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisleistung der Studienkohorte wurde unter Verwendung der Blockspanne rückwärts erfasst. Im Mittel erreichten die Probanden 8,87 Punkte (SD: 1,75) bei einem Durchschnittsalter von 32,43 Jahren (SD: 12,23). Die erhobenen Daten sind mit einer Schiefe von -0,351 und einer Kurtosis von -0,383 weitestgehend normalverteilt (Abbildung 11 und 12).

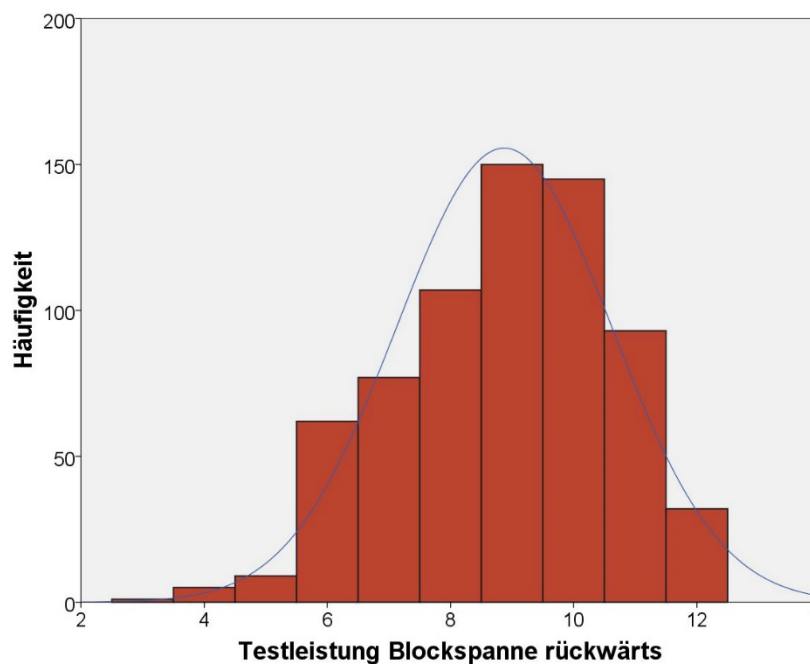


Abbildung 11: Histogramm zur Visualisierung der Testleistung nach Häufigkeit. Normalverteilungskurve in blau abgebildet.

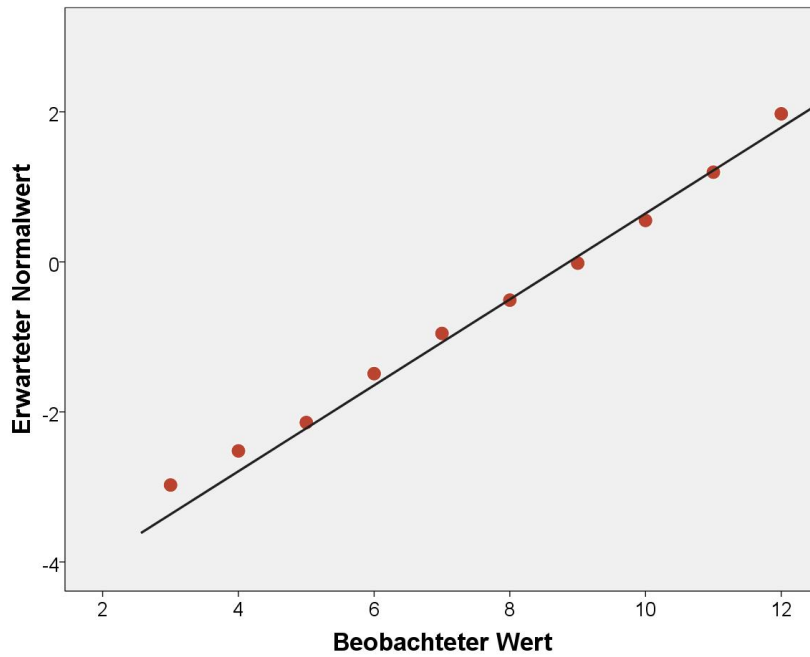


Abbildung 12: Q-Q-Diagramm zur Visualisierung der Normalverteilung der Testergebnisse.

Die erreichte Testleistung korreliert negativ mit dem Alter der Probanden ( $r = -0.327$ ,  $p < 0,01$ ; Abbildung 13). Sowohl der negative Alterszusammenhang, als auch das im Mittel erreichte Testergebnis, sind sehr gut mit den publizierten Normwerten des WMS-R Manuales vereinbar (Härting, 2000).

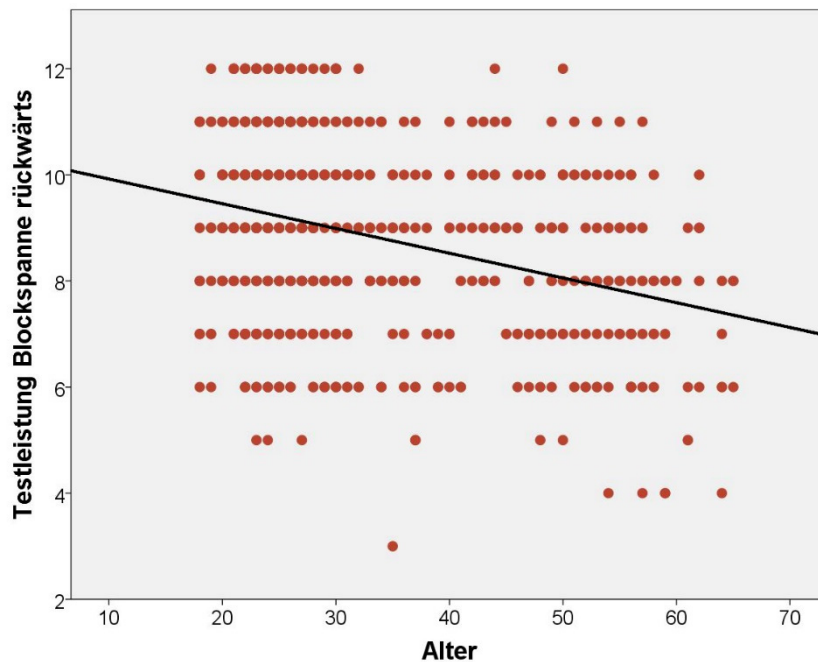


Abbildung 13: Negative Korrelation zwischen Probandenalter und erreichter Punktzahl in der Blockspanne rückwärts.



## 4.2. MR-Morphometrie

Im Folgenden werden die Ergebnisse der morphometrischen Analysen berichtet.

Die statistischen Modelle beinhalten eine Korrektur für Alter, Geschlecht und Standort der Datenerhebung. Darüber hinaus eine *body-coil* Variable, die für den Austausch der Körperspule am Standort Marburg korrigiert. Die voxel-basierten Analysen der grauen Substanz wurden außerdem für das totale intrakranielle Volumen korrigiert.

### 4.2.1. Voxel-basierte Morphometrie

Die multiple Regressionsanalyse mit CAT12 in SPM12 zeigte keine für multiple Vergleiche korrigierten signifikanten Effekte. Im Anschluss erfolgte eine explorative Auswertung der Daten ohne Korrekturverfahren auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ . Eine lokalisierte Zunahme des Volumens grauer Substanz (*grey matter volume*, *GMV*) in Abhängigkeit von der Testleistung in der Blockspanne rückwärts wurde in drei Regionen gefunden werden. Linkshemisphärisch fand sich ein Cluster im Gyrus frontalis superior (Abbildung 14). Ein weiterer Cluster fand sich im Gyrus parahippocampalis links. Rechtshemisphärisch fand sich ein Cluster im Cerebellum.

Eine partielle Korrelationsanalyse zur weiterführende Untersuchung des Zusammenhanges zwischen grauer Substanz und Testleistung erfolgte. Dabei dienten die extrahierten *eigenvariates* jedes Probanden zur Beurteilung der grauen Substanz (*grey matter estimate*). Die extrahierten Werte im Cluster des Gyrus frontalis superior korrelierten positiv mit der Testleistung ( $r = 0,17$ ,  $p < 0,01$ ) unter Korrektur für Alter, Geschlecht und Zentrum der Datenerhebung (Abbildung 15).

Die Visualisierung der Daten erfolgte orientiert an den formulierten Hypothesen. Eine detaillierte Auflistung der Effekte kann Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: VBM-Befunde

Lokalisation	R/L	Koordinaten (x y z)	k	t-Statistik	peak level $p_{uncorr.}$	Cohen's <i>d</i>
Cerebellum	R	27 -81 -21	54	3,55	< 0,001	0,27
Gyrus frontalis superior	L	-15 54 -9	26	3,40	< 0,001	0,26
Gyrus parahippocampalis	L	-22 -9 -34	29	3,31	< 0,001	0,25

Hirnregionen mit positiver Korrelation zwischen GMV und Testleistung in der Blockspanne rückwärts ( $p < 0,001$ , unkorrigiert).

Berücksichtigt wurden Cluster mit  $k \geq 20$ .

Koordinaten im MNI-Raum,  $k$  = Anzahl der Voxel pro Cluster

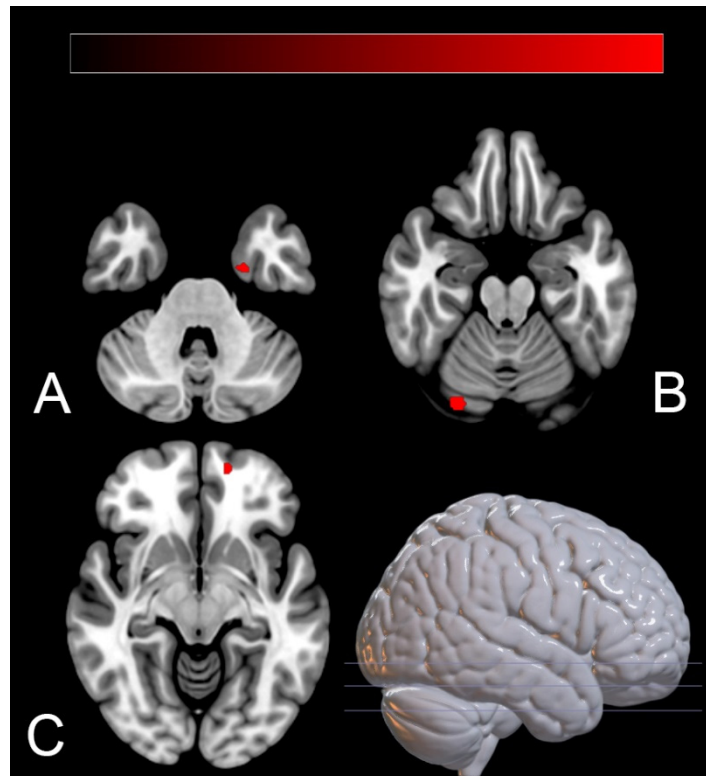


Abbildung 14: Ergebnisse der explorativen VBM-Analyse. Positive Korrelation zwischen GMV und Testleistung in der Blockspanne rückwärts in drei Clustern ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert). A: Gyrus parahippocampalis links, B: Cerebellum rechts, C: Gyrus frontalis superior links.

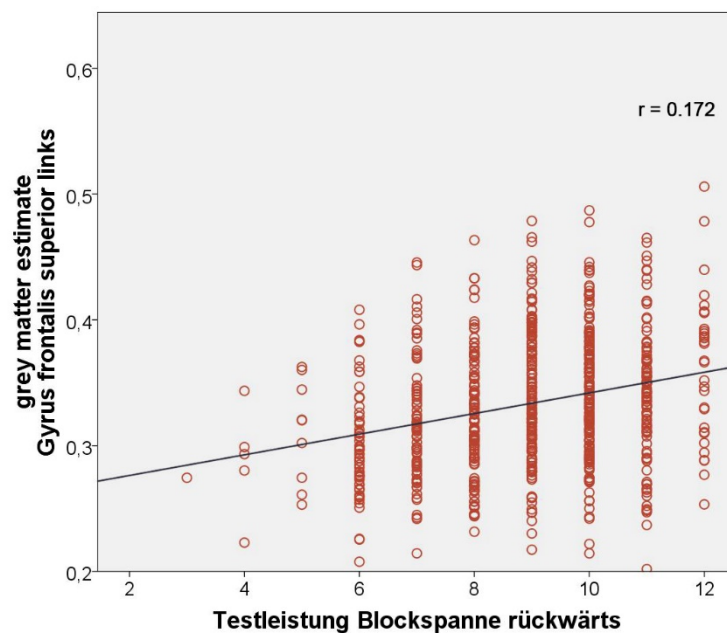


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen grauer Substanz und Testleistung. Positive Korrelation ( $r = 0,172$ ,  $p < 0,001$ ) zwischen extrahierter Eigenvariante der Probanden im Cluster des Gyrus frontalis superior links und Testleistung im Rahmen der explorativen Analyse.

#### 4.2.2. Oberflächen-basierte Morphometrie

Die oberflächen-basierte Auswertung erfolgte mittels CAT12 Version r1278 in SPM12. Dabei wurden kortikale Dicke und Gyrifizierung untersucht. Die anatomische Zuordnung der Befunde erfolgte mittels Desikan-Killiany Atlas (Desikan et al., 2006). Zunächst werden die Befunde der kortikalen Dicke berichtet.

##### Kortikale Dicke

Die multiple Regressionsanalyse zeigte rechtshemisphärisch drei Areale mit lokal reduzierter kortikaler Dicke bei Korrelation mit dem Testergebnis der Blockspanne rückwärts (Tabelle 2; Abbildung 16). Dabei fand sich ein Cluster in der Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior. Weiterhin zeigte sich ein primär im Precuneus lokalisierter Cluster, der sich bis in den Isthmus des Gyrus cinguli erstreckt. In räumlicher Nähe dazu fand sich ein Cluster im posterioren Gyrus cinguli. Eine Korrektur für multiple Vergleiche wurde mittels FWE-Korrektur auf einem Signifikanzniveau von *peak-level*  $p_{FWE} < 0,05$  in SPM12 vorgenommen.

Linkshemisphärisch zeigten sich bei ebenso strenger Korrektur keine Effekte. Eine explorative Analyse erfolgte auf einem unkorrigierten Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  (Abbildung 18). Diese zeigte multiple Effekte, die im Detail Tabelle 3 entnommen werden können. Herauszustellen sind zwei Befunde, die bei Anwendung einer Korrektur auf cluster-level ( $p_{FWE} < 0,05$ ) signifikant bleiben. Lokalisiert sind diese zum einen in der Übergangszone zwischen Cuneus und Precuneus, zum anderen im lateralen occipitalen Cortex. Die explorative Analyse zeigte darüber hinaus einen Befund im lateralen orbitofrontalen Cortex.

Tabelle 2: Kortikale Dicke - rechtshemisphärische Befunde

Lokalisation	R/L	Koordinaten (x y z)	k	t-Statistik	peak-level $p_{FWE}$	Cohen's d
Precuneus Gyrus cinguli, Isthmus	R R	10 -54 28	214	4,63	0,005	0,4
Gyrus cinguli, posterior	R	4 -35 41	119	4,31	0,018	0,3
Gyrus frontalis inferior, Pars orbitalis	R	41 37 -13	53	4,21	0,027	0,3

Hirnregionen mit signifikant ( $p_{FWE} < 0,05$ ) verminderter kortikaler Dicke bei Korrelation mit der Testleistung in der Blockspanne rückwärts.

Berücksichtigt wurden Cluster mit  $k \geq 20$ .

Koordinaten im MNI-Raum,  $k$  = Anzahl der Voxel pro Cluster

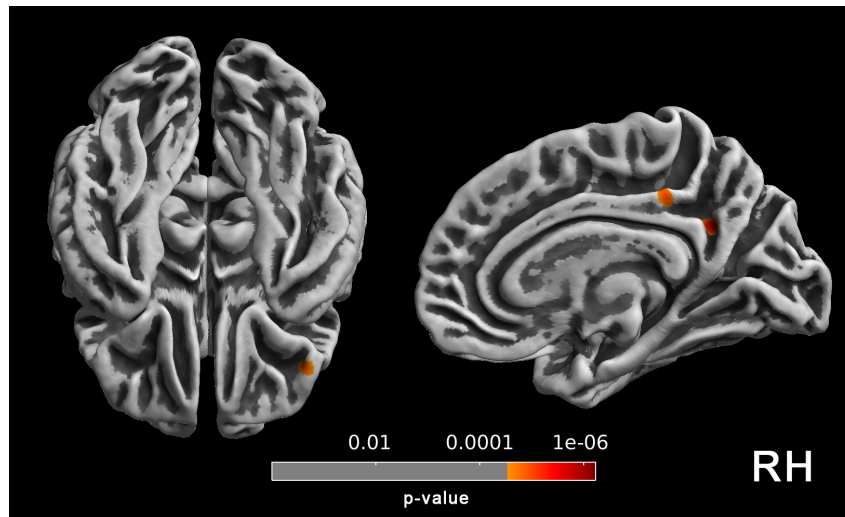


Abbildung 16: Rechtshemisphärische Ergebnisse der Analyse der kortikalen Dicke. Signifikant verminderte kortikale Dicke in drei rechtshemisphärischen Clustern bei Korrelation mit der Testleistung in der Blockspanne rückwärts ( $p_{FWE} < 0,05$ ; peak-level) Links: Blick auf Unterseite. Rechts: Sicht auf Innenseite der rechten Hemisphäre. Logarithmische Skala der p-Werte am unteren Bildrand.

Eine partielle Korrelation zwischen der aus diesem Cluster extrahierten kortikalen Dicke und der Testleistung pro Proband wurde durchgeführt. Dabei zeigt sich eine signifikante negative Korrelation ( $r = -0,161$   $p < 0,001$ ; Abbildung 17).

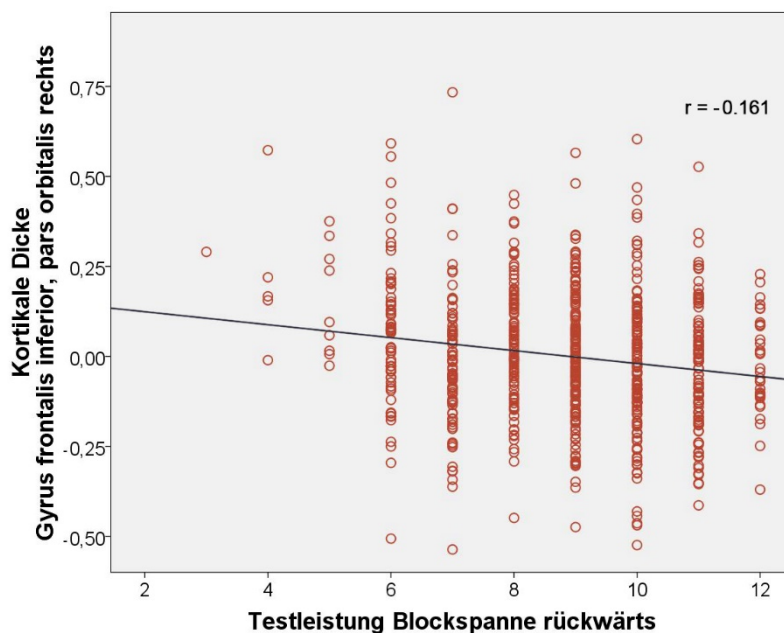


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen kortikaler Dicke und Testleistung. Signifikant negative Korrelation ( $r = -0,161$ ,  $p < 0,001$ ) zwischen extrahierter kortikaler Dicke der Probanden im Cluster des Gyrus frontalis inferior, pars orbitalis rechts und Testleistung in der Blockspanne rückwärts.

Tabelle 3: Kortikale Dicke - linkshemisphärische Befunde

Lokalisation	R/L	Koordinaten (x y z)	k	t-Statistik	peak-level $p_{\text{uncorr.}}$	cluster-level $p_{\text{FWE}}$	Cohen's $d$
Cuneus Precuneus	L L	-16 -67 15	531	3,61	< 0,001	<b>0,022</b>	0,3
Lateraler occipitaler Cortex	L	-13 -103 5	462	3,78	< 0,001	<b>0,037</b>	0,3
Lateraler orbitofrontaler Cortex	L	-22 44 -15	243	3,48	< 0,001	0,171	0,3
Gyrus cinguli, posterior Gyrus cinguli, Isthmus	L L	-5 -36 38	83	3,33	< 0,001	0,455	0,3
Precuneus	L	-6 -65 20	73	3,34	< 0,001	0,480	0,3
Gyrus temporalis inferior Lateraler occipitaler Cortex	L	-47 -66 -3	72	3,35	< 0,001	0,482	0,3
Gyrus postcentralis	L	-65 -13 19	36	3,20	0,001	0,576	0,2

Hirnregionen mit verminderter kortikaler Dicke bei Korrelation mit der Testleistung in der Blockspanne rückwärts ( $p < 0,001$ , unkorrigiert).

Berücksichtigt wurden Cluster mit  $k \geq 20$ . Fettgedruckte Befunde signifikant bei Korrektur für multiple Vergleiche auf cluster-level ( $p_{\text{FWE}} < 0,05$ ).

Koordinaten im MNI-Raum,  $k$  = Anzahl der Voxel pro Cluster

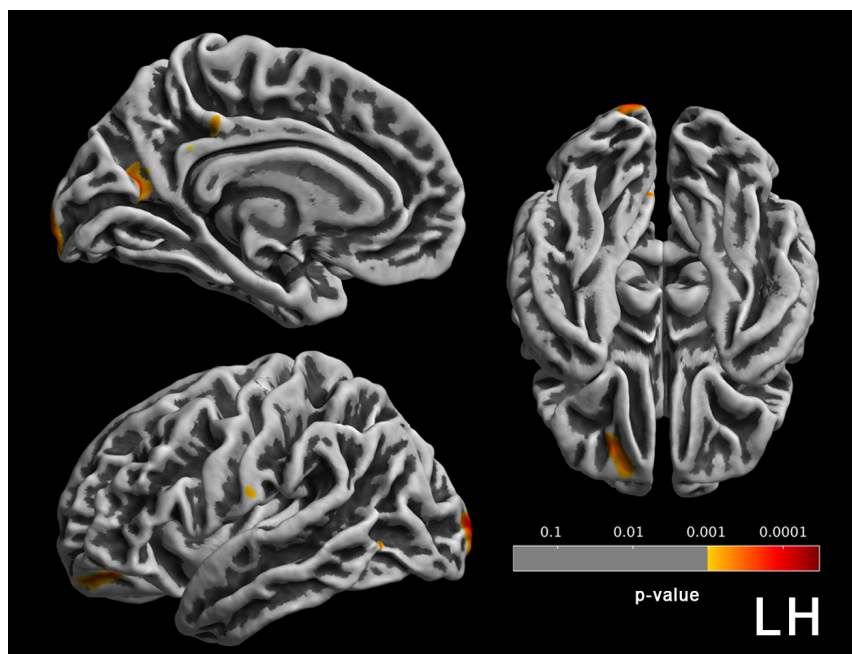


Abbildung 18: Linkshemisphärische Ergebnisse der explorativen Analyse der kortikalen Dicke. Verminderte kortikale Dicke in linkshemisphärischen Arealen bei Korrelation mit der Testleistung in der Blockspanne rückwärts ( $p < 0,001$ , unkorrigiert).

Links oben: Innenansicht linke Hemisphäre. Links unten: Außenansicht linke Hemisphäre.

Rechts: Ansicht von unten. Logarithmische Skala der p-Werte am unteren Bildrand.

## Gyrifizierung

Die multiple Regressionsanalyse der Gyrifizierung mit CAT12 zeigte keine für multiple Vergleiche korrigierten signifikanten Effekte. Es folgte eine explorative Auswertung der Daten ohne Korrekturverfahren auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ . Hierbei fand sich eine reduzierte Gyrifizierung im Gyrus frontalis inferior rechtshemisphärisch bei Korrelation mit dem Testergebnis der Blockspanne rückwärts (Tabelle 4; Abbildung 19). Eine partielle Korrelation der aus diesem Cluster extrahierten Gyrifizierung und der Testleistung pro Proband wurde durchgeführt. Dabei zeigte sich eine negative Korrelation ( $r = -0,130$ ,  $p = 0,001$ ; Abbildung 20).

Tabelle 4: Befunde der Gyrifizierungsanalyse

Lokalisation	R/L	Koordinaten (x y z)	k	t-Statistik	peak-level $p_{\text{uncorr.}}$	Cohen's <i>d</i>
Gyrus frontalis inferior, Pars orbitalis Pars triangularis	R R	51 32 -8	40	3,18	<0,001	0,2

Verminderte Gyrifizierung bei negativer Korrelation mit der Testleistung in der Blockspanne rückwärts ( $p < 0,001$ , unkorrigiert). Berücksichtigt wurden Cluster mit  $k \geq 20$ .  
Koordinaten im MNI-Raum,  $k = \text{Anzahl der Voxel pro Cluster}$

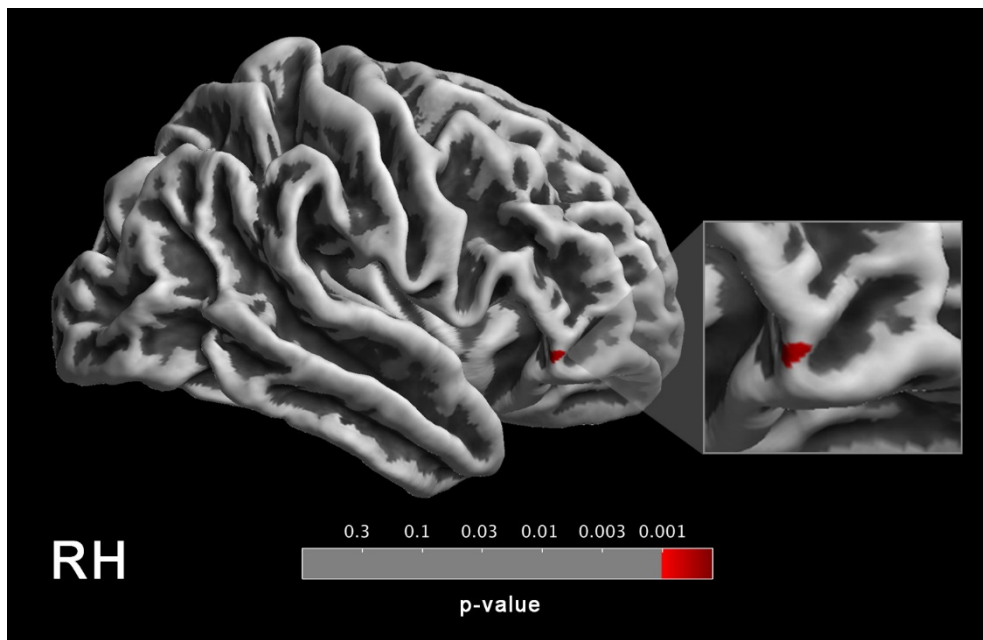


Abbildung 19: Rechtshemisphärisches Ergebnis der explorativen Analyse der Gyrifizierung. Verminderte Gyrifizierung im Gyrus frontalis inferior rechts bei Korrelation mit der Testleistung in der Blockspanne rückwärts ( $p < 0,001$ , unkorrigiert).  
Logarithmische Skala der p-Werte am unteren Bildrand.

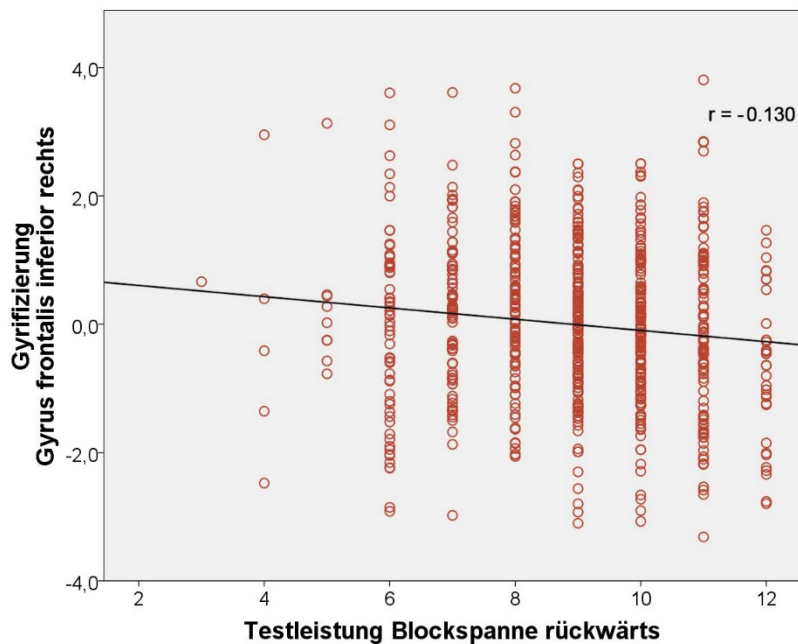


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Gyrifizierung und Testleistung. Negative Korrelation ( $r = -0,130$ ,  $p < 0,001$ ) zwischen extrahierter Gyrifizierung der Probanden im Cluster des Gyrus frontalis inferior rechts und Testleistung im Rahmen der explorativen Analyse.

#### 4.2.3. Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die traktbasierte Auswertung der FA-Daten mit Hilfe von TBSS in FSL zeigte in drei Areale einen positiven Zusammenhang zwischen gesteigerter FA und hoher Testleistung in der Blockspanne rückwärts (Tabelle 5; Abbildung 21). Rechtshemisphärische Effekte fanden sich in der anterioren Thalamusstrahlung (ATR), sowie im inferioren fronto-occipitalen Fasciculus (IFOF). Linkshemisphärisch konnte der Zusammenhang für ein Areal im superioren longitudinalen Fasciculus (SLF) gezeigt werden. Im Zuge der TBSS-Analyse wurde mittels FWE-Korrektur auf einem Signifikanzniveau von  $p_{FWE} < 0,05$  für multiple Vergleiche korrigiert.

Der positive Zusammenhang konnte auch bei partieller Korrelation der aus den signifikanten Clustern extrahierten FA-Werten gegen die Testleistung aufgezeigt werden (Abbildung 22). Dabei korreliert die FA der ATR rechts positiv ( $r = 0,172$ ,  $p < 0,001$ ) mit der Testleistung in der Blockspanne rückwärts. Ebenso korrelieren FA des IFOF rechts ( $r = 0,183$ ,  $p < 0,001$ ) und SLF links ( $r = 0,153$ ,  $p < 0,001$ ) positiv mit der Testleistung. Dabei wurde jeweils für Alter, Geschlecht und Zentrum der Datenerhebung korrigiert.

Tabelle 5: DTI-Befunde

Lokalisation	R/L	Koordinaten (x y z)	k	t-Statistik	peak level $p_{FWE}$
Anteriore Thalamustrahlung	R	13 -16 13	182	3,84	0,02
Inferiorer fronto-occipitaler Fasciculus	R	37 -15 -11	94	4,53	0,025
Superiorer longitudinaler Fasciculus	L	-34 -14 36	734	3,19	0,026

Hirnregionen mit signifikant ( $p_{FWE} < 0,05$ ) erhöhten FA-Werten bei positiver Korrelation mit der Testleistung in der Blockspanne rückwärts. Berücksichtigt wurden Cluster mit  $k \geq 20$ .  
 Koordinaten im MNI-Raum,  $k$  = Anzahl der Voxel pro Cluster

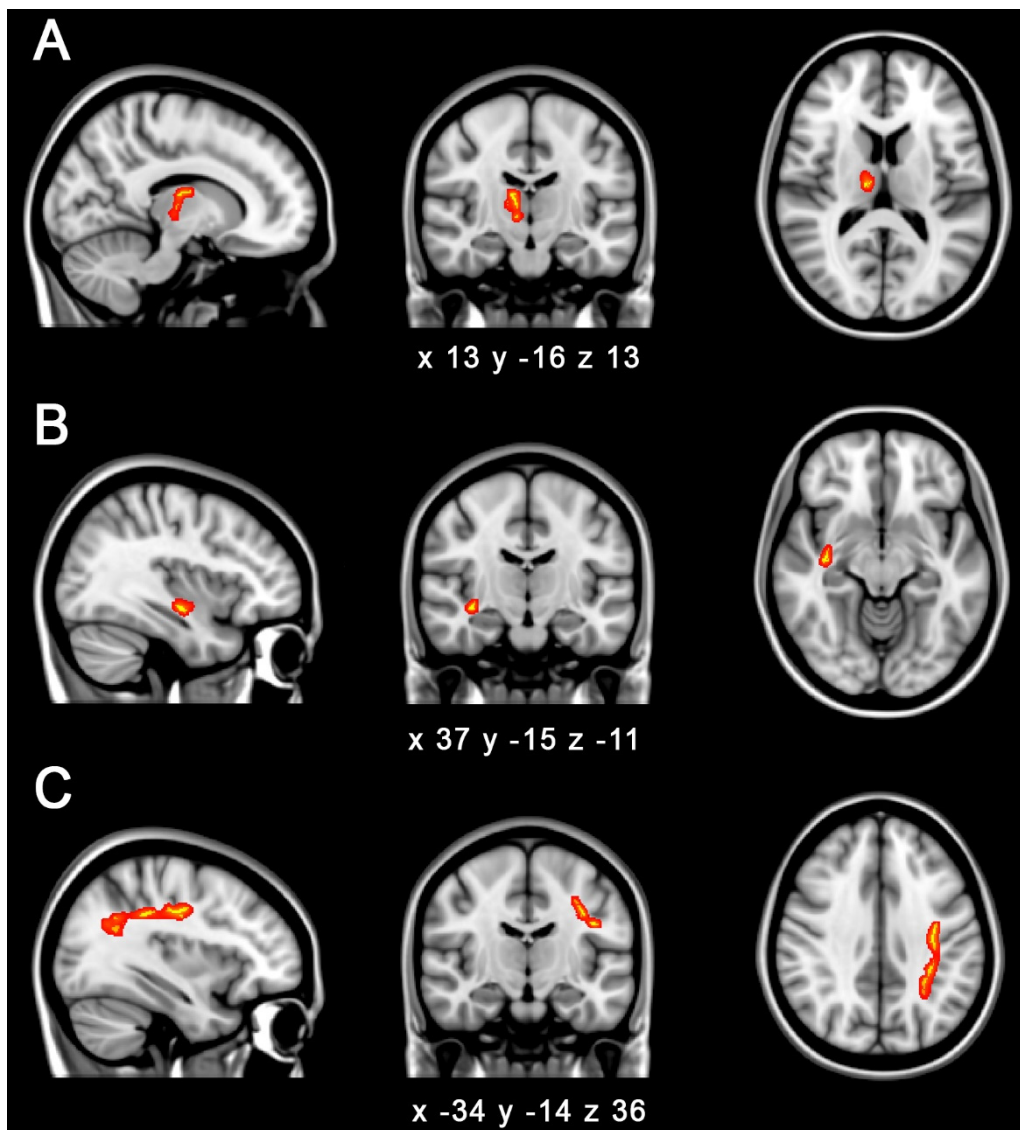
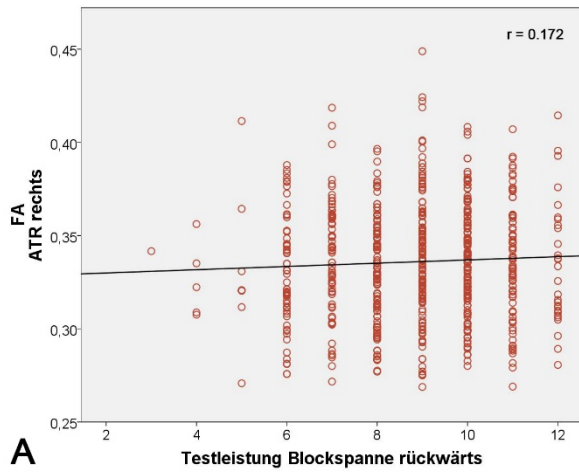


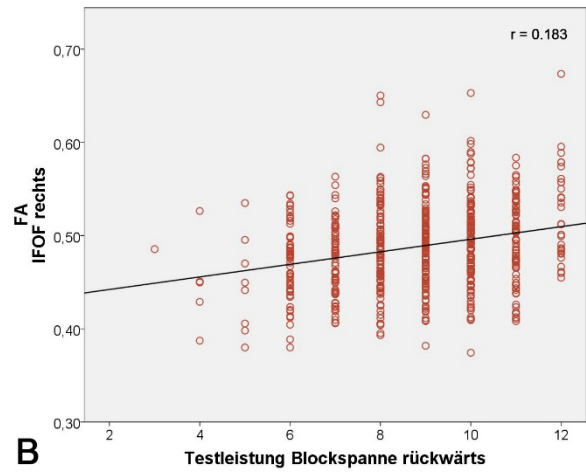
Abbildung 21: Ergebnisse der DTI-Analyse. Signifikant erhöhte FA in drei Clustern bei Korrelation mit der Testleistung in der Blockspanne rückwärts ( $p_{FWE} < 0,05$ ).

A: ATR rechts B: IFOF rechts C: SLF links; Koordinaten im MNI-Raum.

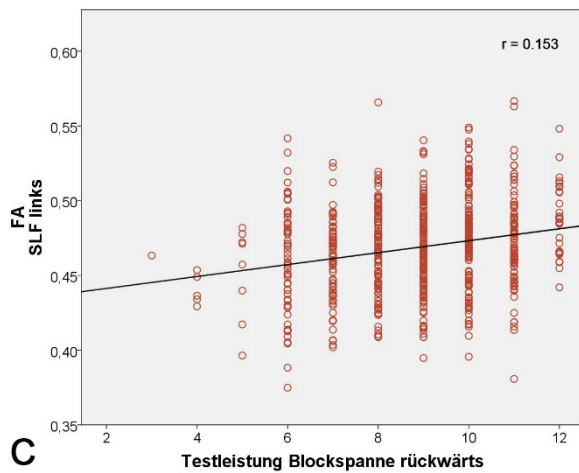




**A**



**B**



**C**

Abbildung 22: Signifikant positive Korrelationen zwischen extrahierter FA der Probanden und Testleistung.

- A: FA aus Cluster der ATR rechts ( $r = 0,172, p < 0,001$ )
- B: FA aus Cluster des IFOF rechts ( $r = 0,183, p < 0,001$ )
- C: FA aus Cluster des SLF links ( $r = 0,153, p < 0,001$ )

## 5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte Ursachen für interindividuelle Unterschiede der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung beim Gesunden. Dabei ging es im Speziellen darum, ob den Leistungsunterschieden strukturelle Unterschiede in definierten Hirnarealen zu Grunde liegen. Den Hypothesen lag ein Modell zu Grunde, das das Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley und bisherige Erkenntnisse aus neurowissenschaftlichen Studien zusammenführt. Neuropsychologische Testdaten und MRT-Bilder von 681 gesunden Probanden wurden analysiert. Die Auswertung der Bildgebung umfasste Analysen von GMV, kortikaler Dicke, Gyrfizierung und FA.

Es folgt eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse. Anschließend werden Befunde der individuellen Methoden diskutiert. Danach werden Einflussfaktoren auf die Hirnstruktur und Gründe für interindividuelle Leistungsunterschiede des Arbeitsgedächtnisses intensiver bearbeitet. Abschließend werden Limitationen besprochen und es wird ein Ausblick auf zukünftige Forschungsarbeiten gegeben.

### 5.1. Übersicht der Ergebnisse

1. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen GMV und Arbeitsgedächtnisleistung gefunden werden. Eine explorative Analyse zeigte eine positive Korrelation zwischen GMV und Arbeitsgedächtnisleistung in kortikalen Arealen des Frontallappens, Temporallappens und des Cerebellums.
2. Geringere kortikale Dicke korrelierte in beiden Hemisphären mit einer besseren Arbeitsgedächtnisleistung. Signifikante Effekte zeigten sich rechtshemisphärisch im präfrontalen und parietalen Cortex sowie im Gyrus cinguli. Linkshemisphärisch sind Effekte im parietalen und occipitalen Cortex hervorzuheben, die nach Korrektur auf cluster-level noch signifikant waren.
3. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Gyrfizierung und Arbeitsgedächtnisleistung gefunden werden. Eine explorative Analyse deutet darauf hin, dass eine geringere Gyrfizierung im Gyrus frontalis inferior rechts mit besserer Arbeitsgedächtnisleistung korreliert.
4. Eine höhere FA korrelierte in beiden Hemisphären mit einer besseren Arbeitsgedächtnisleistung. Rechtshemisphärisch zeigten sich signifikante Effekte in der anterioren Thalamustrahlung und im inferioren fronto-occipitalen Fasciculus. Linkshemisphärisch fand sich ein signifikanter Effekt im superioren longitudinalen Fasciculus.

## 5.2. Analysen der grauen Substanz

### 5.2.1. VBM – Einordnung der Ergebnisse

Die Hypothesen zur voxel-basierten Morphometrie konzentrierten sich auf präfrontale, parietale und occipitale Hirnareale. Innerhalb dieser Areale wurde eine positive Korrelation zwischen GMV und visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung vermutet. Entgegen der Erwartung zeigte die *whole-brain* Analyse keine signifikanten Effekte nach Korrektur für multiple Vergleiche. Im Anschluss erfolgte eine explorative Analyse ohne Korrektur, die positive Effekte in drei Hirnarealen fand. Diese waren im Gyrus frontalis superior links, Gyrus parahippocampalis links und im Cerebellum rechts lokalisiert.

Der Gyrus frontalis superior (GFS) ist ein Teil des PFC. Er umfasst mehrere Subregionen, die sich in ihrer Cytoarchitektur unterscheiden (Brodmann Areale 6, 8, 9 und 10) (Brodmann, 1909). Die Areale 8, 9 und 10<sup>5</sup> können dem dlPFC zugeordnet werden (Richter et al., 2013).

Eine Beteiligung des GFS an räumlichen Arbeitsgedächtnisprozessen konnte mittels fMRT (Courtney et al., 1998) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Owen et al., 1996) nachgewiesen werden.

Du Boisgueheneuc et al. untersuchte die Arbeitsgedächtnisfunktion von Patienten mit Läsionen des linken GFS im Vergleich zu zwei Kontrollgruppen. Die Patienten zeigten eine Beeinträchtigung ihrer Arbeitsgedächtnisleistung, die mit zunehmender Komplexität der Testung stärker ausgeprägt war (du Boisgueheneuc et al., 2006). Aufgaben mit zunehmender Komplexität und Informationslast, erfordern ein größeres Maß exekutiver Kontrolle – die Domäne des PFC. Aus fMRT-Studien ist bekannt, dass die präfrontale Aktivierung mit zunehmender Komplexität der Aufgaben steigt (Jaeggi et al., 2003). Während leichte Aufgaben wenig präfrontale Ressourcen benötigen, erfordern komplexe Aufgaben zunehmende Steuerung der Aufmerksamkeit und Inhibition irrelevanter Informationen durch die zentrale Exekutive. So kann die Beeinträchtigung der Patienten mit Läsionen des GFS erklärt werden, die erst dann sichtbar wurde, als die Anforderungen an die zentrale Exekutive einen Schwellenwert überschritten haben. Während Läsionen des GFS zu einer Verschlechterung der Arbeitsgedächtnisleistung führen, konnte durch Stimulation eine Steigerung der Arbeitsgedächtnisleistung erzielt werden. Diese trat sowohl bei invasiver Stimulation des linken GFS (Alagapan et al., 2019), als auch bei nicht-invasiver Stimulation des dlPFC auf (Brunoni et al., 2014).

---

<sup>5</sup> Areal 10 ist der am weitesten rostral gelegene Anteil des PFC. Diese Region wird von einigen Autoren auch als *frontopolarer Cortex*, *rostraler PFC* oder *anteriorer PFC* bezeichnet (Burgess et al., 2013).

Der Cluster innerhalb des linken GFS, der in der explorativen Analyse dieser Arbeit gefunden wurde, ist in Brodmann Areal 10 (am frontalen Pol des PFC) lokalisiert. Diese Region ist von besonderer Bedeutung für die exekutive Kontrollfunktion des PFC, da hier alternative Ziele und Lösungsstrategien für die aktuellen Anforderungen der Umwelt aufrechterhalten werden und falls nötig ein Wechsel initiiert werden kann (Mansouri et al., 2017). Die hier zur Testung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses verwendete Blockspanne rückwärts erfordert mit steigender Sequenzlänge zunehmend mehr exekutive Kontrolle. Mögliche Lösungsstrategien müssen gegeneinander abgewogen werden und bei Bedarf aktualisiert werden. Die Lokalisation des Effektes im anterioren PFC passt daher gut in das in dieser Arbeit zu Grunde gelegte Arbeitsgedächtnismodell und fügt sich schlüssig in die zuletzt genannten Studienergebnisse zum GFS ein. Allerdings ist die Effektstärke in diesem Cluster nicht groß genug gewesen, um nach Korrektur für multiple Vergleiche noch signifikant zu bleiben. Die Hypothese eines signifikanten Zusammenhangs zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und GMV innerhalb des PFC kann daher nicht angenommen werden.

Die explorative Analyse fand einen zweiten Cluster innerhalb des Gyrus parahippocampalis im medialen Temporallappen.

Der posteriore Anteil des Gyrus parahippocampalis bildet zusammen mit dem medialen Gyrus fusiformis den parahippocampalen Cortex (PHC). Der mediale Temporallappen enthält zahlreiche Subregionen, die wesentlich an der Funktion des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses beteiligt sind (Graham et al., 2010; Newmark et al., 2013; Ranganath et al., 2001).

Libby et al. analysierten fMRT-Signale des medialen Temporallappens mittels MVPA, während Probanden eine Arbeitsgedächtnisaufgabe bearbeiteten. Es gelang Ortsinformationen eines Objektes aus Signalen des PHC und die Identität eines Objektes aus Signalen des perirhinalen Cortex zu dekodieren (Libby et al., 2014). Diese Informationen werden initial parallel verarbeitet und anschließend verknüpft (*binding*). Die für das *binding* örtlicher Informationen verantwortliche Hirnregion ist noch nicht sicher identifiziert. Diskutiert werden sowohl der PHC (Dundon et al., 2017), als auch anteriore Hippocampusanteile (Libby et al., 2014). Die Funktion des PHC als Kurzzeitspeicher für visuell-räumliche Informationen wird durch zahlreiche Studien unterstützt (beispielsweise Mullally et al., 2011; Ploner et al., 2000). Dabei unterscheiden sich die Informationen, die aus PHC und primär visuellen Arealen dekodiert werden können. Zugrunde liegt die Art der Repräsentation der aktuellen Umwelt mit Fokus auf jeweils unterschiedliche Aspekte (Kravitz et al., 2011). Daraus lässt sich ableiten, dass im PHC bereits eine Selektion und Verarbeitung der sensorischen Informationen stattfindet. Möglicherweise erfolgt sogar ein *binding* verschiedener

Informationsqualitäten.

In dieser Arbeit wurde initial kein Zusammenhang zwischen grauer Substanz in temporalen Hirnarealen und Arbeitsgedächtnisleistung erwartet. Dennoch lässt sich der gemessene Effekt unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage sinnvoll in das bestehende Arbeitsgedächtnismodell integrieren. Die Daten sprechen für eine Kurzzeitspeicherfunktion des PHC, insbesondere für räumliche Informationen.

Zunächst würde man an eine Zuordnung zum visuell-räumlichen Notizblock erwägen. Die unterschiedliche Repräsentation visuell-räumlicher Eindrücke der aktuellen Umwelt innerhalb des PHC im Vergleich zum primär visuellem Cortex spricht allerdings für eine Spezialisierung dieser Region. Es findet eine Verarbeitung, Filterung und potentiell bereits ein *binding* von Stimuluseigenschaften (beispielsweise Objekt + Ort) statt (Postma et al., 2008). Aus diesem Grund scheint es sinnvoll, die bisherige Annahme eines episodischen Puffers innerhalb des parietalen Cortex um den PHC zu erweitern (Luck et al., 2010). Unterstützt wird diese Annahme durch Arbeiten, die eine Abhängigkeit der Arbeitsgedächtnisleistung von der Integrität temporo-parietaler Trakte postulieren (Charlton et al., 2010; Steiger et al., 2019).

Die explorative VBM-Analyse zeigte eine positive Korrelation zwischen GMV und Arbeitsgedächtnisleistung innerhalb des PHC. Ein solcher Effekt wurde in der Literatur bereits beschrieben (Steiger et al., 2019). Der PHC scheint wesentlich zur Arbeitsgedächtnisfunktion beizutragen, was den explorativen Befund in dieser Arbeit erklären könnte. Allerdings ist die Effektstärke in diesem Areal gering, sodass ein Zusammenhang zwischen GMV und Arbeitsgedächtnisleistung kritisch hinterfragt werden muss.

Eine dritte positive Korrelation zwischen GMV und Arbeitsgedächtnisleistung fand sich im Cerebellum rechts. Noch bis vor wenigen Jahrzehnten wurde die Funktion des Cerebellums auf Planung und Ausführung motorischer Handlungen reduziert. Die erste Beschreibung einer motorischen Funktion des Cerebellums erfolgte im frühen 19. Jahrhundert. Seit den 1980er Jahren findet ein Umdenken statt, da eine wesentliche Beteiligung des Cerebellums an einer Vielzahl kognitiver Prozesse nachgewiesen werden konnte (Buckner, 2013). Heute ist bekannt, dass ein Großteil des Cerebellums keine Faserverbindungen mit primär sensorischen oder motorischen Regionen besitzt. Stattdessen bestehen ausgeprägte Faserverbindungen mit Assoziationszentren des Cortex (beispielsweise PFC, PHC, parietaler Cortex und Gyrus cinguli). Nach der *Dysmetria of Thought* Theorie führt das Cerebellum - analog zur Feinabstimmung von Motorik - auch eine Feinabstimmung von kognitiven Prozessen durch. Fällt diese durch Läsionen oder Entwicklungsstörungen aus, kann das ausgeprägte kognitive und affektive Störungen (*Cerebellar Cognitive Affective Syndrome; CCAS*) verursachen.

Mittels fMRT konnte eine funktionelle Zweiteilung des Cerebellums nachgewiesen werden: Sensomotorische Aufgaben aktivieren anteriore Anteile. Eine Testung höherer kognitiver Funktionen und Emotionen aktiviert posteriore Anteile. Dabei aktivieren exekutive Funktionen insbesondere Lobuli VI, Crus I und VIIB (Schmahmann, 2019). Regelmäßig wird für Arbeitsgedächtnistests eine Aktivierung von Lobuli VI und Crus I berichtet (Ashida et al., 2019; Luis et al., 2015; Thürling et al., 2012).

Der Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und morphometrischen Parametern des Cerebellums wurde bislang selten untersucht. Zwei Arbeiten fanden eine positive Korrelation zwischen GMV und Arbeitsgedächtnisleistung in den posterioren Anteilen (Lobuli VI und Crus I) (Bernard et al., 2013; Ding et al., 2012).

Die explorative VBM-Analyse dieser Arbeit zeigte einen vergleichbaren Effekt. GMV korrelierte positiv mit der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung im Crus I rechts. Es handelt sich allerdings um einen schwachen Effekt, der nur bei Verzicht auf eine Korrektur für multiple Vergleiche auftrat. Das Cerebellum trägt entscheidend zur korrekten Funktion höherer kognitiver Fähigkeiten bei. Dabei liegt die Hauptaufgabe in der Feinabstimmung gleichzeitig ablaufender kognitiver Prozesse. Im Kontext des Arbeitsgedächtnisses kommt das Cerebellum als wichtiger Bestandteil der zentralen Exekutive in Frage. Ob sich durch den hier erhobenen explorativen Befund interindividuelle Leistungsunterschiede erklären lassen, muss kritisch hinterfragt werden.

Die VBM-Analyse fand drei Areale deren GMV positiv mit der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung korrelierten. Dabei lag der Cluster innerhalb des GFS in einem Areal, das initial in den Hypothesen berücksichtigt wurde. Effekte in parietalen und occipitalen Hirnregionen fanden sich wider Erwarten nicht.

Die Lokalisationen der drei Cluster lassen sich unter Berücksichtigung aktueller Studienergebnisse sinnvoll in ein Arbeitsgedächtnismodell integrieren. Da die Lokalisation der Cluster passend erscheint, stellt sich die Frage, ob auch die jeweils beobachteten Effekte sinnvoll und relevant sind, obwohl diese nach Korrektur die Signifikanzschwelle unterschritten haben. Eine Einordnung der Effekte erfordert zunächst eine Diskussion weiterer Einflussfaktoren und Mechanismen auf die interindividuellen Unterschiede des GMV, um dann die Relevanz dieser Effekte kritisch zu hinterfragen (Kapitel 5.2.4.).

## **5.2.2. Kortikale Dicke - Einordnung der Ergebnisse**

Im Rahmen der oberflächen-basierten Analysen der kortikalen Dicke wurden Effekte in präfrontalen, parietalen und occipitalen Hirnarealen erwartet. Dabei wurde eine positive

Korrelation zwischen kortikaler Dicke und visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung innerhalb dieser Areale vermutet. Entgegen der Erwartung korrelierte die kortikale Dicke in mehreren Hirnarealen negativ mit der Arbeitsgedächtnisleistung. Rechtshemisphärisch fanden sich signifikante Effekte im Gyrus frontalis inferior, Precuneus und Gyrus cinguli. Linkshemisphärisch fanden sich bei Korrektur auf cluster-level ( $p_{FWE} < 0,05$ ) signifikante Effekte im Übergangsbereich Cuneus/Precuneus und im lateralen occipitalen Cortex.

Der Gyrus frontalis inferior (GFI) besteht aus drei anatomischen Subregionen: Pars opercularis, Pars triangularis und Pars orbitalis. Zusammen bilden sie den ventrolateralen präfrontalen Cortex (vIPFC). Zahlreiche Studien beschreiben einen Beitrag dieser Hirnregion zur Inhibitionsfähigkeit und damit verwandten exekutiven Funktionen. So berichten funktionelle Bildgebungsstudien über gesteigerte Aktivität im GFI bei erfolgreicher *response inhibition*<sup>6</sup> (Aron et al., 2004; Garavan et al., 2006; Rubia et al., 2003). Eine reduzierte Inhibitionsfähigkeit konnte bei Patienten mit Läsionen im GFI im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gezeigt werden (Swick et al., 2008). Samrani et al. fanden eine positive Korrelation zwischen *interference control*<sup>7</sup> und GMV im vIPFC (Samrani et al., 2019). Weintraub-Brevda et al. untersuchten den Effekt von transkranieller Magnetstimulation über linkem und rechtem vIPFC auf die Arbeitsgedächtnisleistung. Die Stimulation führte zu gesteigerter Leistung, die die Autoren insbesondere durch geringere Anfälligkeit für Störreize während des *delays* der Aufgabe begründen (Weintraub-Brevda et al., 2019).

Der PFC gilt als Zentrum der exekutiven Kontrolle, die durch *top-down* Signale an nachgeschaltete Hirnareale umgesetzt wird (Kapitel 2.2.3.). Die Subregionen des PFC erfüllen dabei separate Funktionen und interagieren durch ausgeprägte Faserverbindungen miteinander (Blumenfeld et al., 2012). Inhibitionsfähigkeit und verwandte Funktionen sind eine wesentliche Domäne des vIPFC.

Die oberflächen-basierte Analyse zeigte eine signifikante negative Korrelation zwischen kortikaler Dicke und Arbeitsgedächtnisleistung im GFI rechts. Die Lokalisation des Effektes fügt sich schlüssig in das bestehende Modell ein, da exekutive Kontrolle im Allgemeinen und Inhibitionsfähigkeit im Speziellen essentiell für eine gute Arbeitsgedächtnisleistung sind. Die Richtung der Korrelation widerspricht der initial formulierten Hypothese, die einen positiven Zusammenhang zwischen Dicke und

---

<sup>6</sup> *Response inhibition* bezeichnet die Fähigkeit unangemessene, irrelevante oder nicht optimale Handlungen zu unterdrücken (Verbruggen, 2017).

<sup>7</sup> *Interference control* bezeichnet die Fähigkeit störenden Stimuli zu widerstehen und sich durch diese im aktuellen zielgerichteten Handeln nicht ablenken zu lassen (Samrani et al., 2019).

Leistung vermutet hat. Die ursprüngliche Hypothese muss abgelehnt und die beobachtete Richtung des Effektes hinterfragt werden.

Eine zweite signifikante negative Korrelation fand sich im rechtshemisphärischen Precuneus. Der Precuneus ist auf der medialen Seite beider Hemisphären innerhalb des Lobulus parietalis superior lokalisiert. Lobulus parietalis superior und inferior sind Bestandteile des posterioren parietalen Cortex (PPC). Die Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben führt regelhaft zu gesteigerter Aktivität eines fronto-parietalen Netzwerks im fMRT (Owen et al., 2005; Wager et al., 2003). Der PPC wird auch als parietaler Assoziationscortex bezeichnet, da hier Informationen zahlreicher Hirnareale und Qualitäten (somatosensorisch, auditorisch, visuell, motorisch und präfrontal) aufeinandertreffen und gemeinsam verarbeitet werden (Whitlock, 2017). Dabei scheint der PPC die Rolle eines episodischen Pufferspeichers zu erfüllen. Sensorischen Informationen verschiedener Reizqualitäten werden kombiniert und in einem gemeinsamen Abbild zwischengespeichert, das aktualisierbar und durch präfrontale Signale modulierbar ist (Gelastopoulos et al., 2019; Vilberg et al., 2008). Läsionen innerhalb des parietalen Cortex führen zu einer Beeinträchtigung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses (Mackey et al., 2016). Läsionen speziell im superioren parietalen Cortex führen zu gestörter Manipulation und Neuordnung von Arbeitsgedächtnisinhalten (Koenigs et al., 2009). Transkranielle Magnetstimulation des PPC führt zu gesteigerter Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses (Wang et al., 2019) und unterstützt das räumliche Arbeitsgedächtnis (Yamanaka et al., 2010).

Morphometrische Analysen parietaler Hirnareale fanden bislang widersprüchliche Korrelationen zwischen kortikaler Dicke und Arbeitsgedächtnisleistung. Sowohl höhere kortikale Dicke (Van't Westeinde et al., 2020) als auch geringe kortikale Dicke korrelierte mit einer besseren Arbeitsgedächtnisleistung (Weise et al., 2019; Zacharopoulos et al., 2020). Bruner et al. untersuchten kortikale Dicke und kortikale Oberfläche des Precuneus. Dabei fanden sie keinen Zusammenhang zwischen diesen Parametern und neuropsychologischen Faktoren, wie Arbeitsgedächtnis, Intelligenz oder Aufmerksamkeitskontrolle (Bruner et al., 2015).

Der Precuneus trägt als Teil des PPC wesentlich zur Arbeitsgedächtnisfunktion bei. Untermauert wird das sowohl durch funktionelle Bildgebungsdaten, als auch Läsions- und Stimulationsstudien. Am ehesten erfüllt die Region die Funktion eines episodischen Pufferspeichers innerhalb des fronto-parietalen Netzwerks. In dieser Arbeit wurde eine signifikante negative Korrelation zwischen kortikaler Dicke und Arbeitsgedächtnisleistung innerhalb des Precuneus gemessen. Während die Lokalisation des Effektes gut mit dem zu Grunde liegenden Arbeitsgedächtnismodell vereinbar ist, widerspricht die Richtung der Korrelation der initial formulierten Hypothese.



Ein positiver Zusammenhang zwischen kortikaler Dicke und Arbeitsgedächtnisleistung im parietalen Cortex konnte nicht nachgewiesen werden, sodass die Hypothese abgelehnt werden muss.

Rechtshemisphärisch fand sich ein dritter Cluster mit signifikanter negativer Korrelation zwischen kortikaler Dicke und Arbeitsgedächtnisleistung im posterioren Anteil des Gyrus cinguli (posteriorer cingulärer Cortex, PCC). Der PCC ist auf der medialen Seite des Lobulus parietalis inferior lokalisiert. Die Region besitzt ausgeprägte Faserverbindungen mit dem medialen Temporallappen, parietalen Cortex, OFC und ACC (Pearson et al., 2011). Die basale Stoffwechselaktivität und Durchblutung ist etwa 40% größer die des cerebralen Durchschnitts (Leech et al., 2014). Nach einem Konzept von Rolls ist der cinguläre Cortex wesentlich in drei höhere kognitive Funktionen involviert: Emotionen, Lernen aus der Konsequenz einer Handlung und Gedächtnis (Rolls, 2019).

Der ACC ist zusammen mit OFC und Amygdala Teil eines Belohnungs- und Bewertungssystems. Im OFC wird der Wert eines Stimulus repräsentiert (belohnend oder bestrafend). Diese Information gelangt in den ACC und wird dort mit Informationen aus dem PCC verknüpft. Der PCC erhält visuell-räumliche und handlungsbezogene Informationen aus dem parietalen Cortex.

Das Verknüpfen dieser Informationen ermöglicht dem cingulären Cortex das Lernen aus der Konsequenz einer Handlung, um möglichst belohnendes Verhalten zu fördern.

Darüber hinaus ist PCC ist an der Bildung episodischer Gedächtnisinhalte beteiligt. Er erhält visuell-räumliche Informationen aus dem parietalen Cortex, die von dort in den parahippocampalen Cortex gelangen, um episodische Erinnerungen zu formen (Rolls, 2019).

Bei gesunden älteren Probanden korreliert reduzierte funktionelle Konnektivität innerhalb des PCC mit reduzierter Arbeitsgedächtnisleistung (Leech et al., 2014). Über den Einfluss morphometrischer Parameter auf die Funktion des PCC ist wenig bekannt. Lehmann et al. fanden bei Patientin mit Alzheimer-Krankheit eine reduzierte kortikale Dicke im bilateralen PCC (Lehmann et al., 2010).

Der PCC ist eine hochgradig vernetzte Hirnregion. Sie ist in komplexe kognitiven Prozesse involviert, die unter anderem Lernprozesse und Gedächtnisbildung umfassen. Deshalb ist auch von einem Beitrag zur Arbeitsgedächtnisleistung auszugehen, insbesondere bei der Suche nach möglichst effektiven (belohnenden) Lösungsstrategien. Versucht man die Region einem Baustein aus Baddeleys Arbeitsgedächtnismodell zuzuordnen, erscheint der episodische Puffer am sinnvollsten. Dieser umfasst ein Netzwerk aus Strukturen des medialen Temporallappens, parietalem Cortex und cingulärem Cortex.

In dieser Arbeit wurde eine negative Korrelation zwischen kortikaler Dicke und Arbeitsgedächtnisleistung innerhalb des PCC gemessen. Die Lokalisation des Befundes lässt sich durch den Beitrag des PCC zum episodischen Puffer erklären. Die Richtung der Korrelation widerspricht der formulierten Hypothese. Die Hypothese muss abgelehnt werden. Gründe für den negativen Zusammenhang werden in Kapitel 5.2.4. diskutiert.

Linkshemisphärisch war ein Cluster etwa zu gleichen Teilen im Precuneus und Cuneus lokalisiert. Hier zeigte sich ebenfalls eine negative Korrelation zwischen kortikaler Dicke und Arbeitsgedächtnisleistung. Der Precuneus dient als episodischer Puffer innerhalb eines fronto-parietalen Netzwerks<sup>8</sup>. Der Cuneus ist auf der Medialseite des Occipitallappens lokalisiert und grenzt unmittelbar an den Precuneus an. Innerhalb des Cuneus ist der primär visuelle Cortex (Brodmann-Areal 17; V1) und nachgeschaltete visuelle Zentren (Teile von Areal 18 und 19; V2-V5) lokalisiert. Neurone des primär visuellen Cortex verarbeiten einfache visuelle Informationen, wie Position, Richtung, Geschwindigkeit oder Farbe eines Objektes. Die übergeordneten visuellen Zentren verarbeiten komplexere Informationen (Cohen, 2011). Ausgehend von den übergeordneten Zentren werden die visuellen Informationen über einen dorsalen und einen ventralen Pfad weiterverarbeitet. Der dorsale Pfad verbindet Cuneus und Precuneus im PPC. Er wird auch als *where-pathway* bezeichnet, da man ihm die Verarbeitung von räumlicher Orientierung, Position von Objekten und Informationen über Bewegung zuordnet. Der ventrale Pfad (*what-pathway*) verbindet Cuneus und inferioren Temporallappen. Er dient insbesondere der Objekterkennung (Parker et al., 2014).

Der Cuneus kann im Sinne des *sensory-recruitment* Modells (Kapitel 2.2.4.) als Kurzzeitspeicher im visuellen System betrachtet werden. Dabei bildet der primär visuelle Cortex (V1) einfache visuelle Informationen ab, während der dorsale Pfad eine Schnittstelle zum episodischen Puffer des parietalen Cortex bildet. Passend dazu führte die Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben in zwei fMRT-Studien zu bilateraler Aktivierung im Cuneus (Lagopoulos et al., 2007; Tomasi et al., 2006). Die Lokalisation des signifikanten Clusters im Precuneus/Cuneus ist sinnvoll in das bestehende Arbeitsgedächtnismodell zu integrieren. Die Richtung des Effektes widerspricht den Hypothesen, die eine höherer kortikale Dicke bei besserer Arbeitsgedächtnisleistung in parietalen und occipitalen Hirnarealen vermutet haben. Sie müssen daher abgelehnt und der gemessene Effekt kritisch diskutiert werden.

Ein weiterer Cluster fand sich im lateralen occipitalen Cortex der linken Hemisphäre. Hier korrelierte die kortikale Dicke negativ mit der Arbeitsgedächtnisleistung. Der Effekt ist

---

<sup>8</sup> Der Precuneus und seine Rolle für die Arbeitsgedächtnisfunktion wurde bei Darstellung des rechtshemisphärischen Befundes im Precuneus detailliert beschrieben (Seite 58).

innerhalb des sekundären visuellen Cortex lokalisiert (V2, Brodmann-Areal 18). Diese Region ist dem primären visuellen Cortex nachgeschaltet. Sie verarbeitet komplexere visuelle Informationen, wie Form und Orientierung von Objekten (Chouinard et al., 2017; Eger et al., 2008; Grill-Spector et al., 2001). Ausgehend von V2 werden visuelle Informationen über den dorsalen und ventralen Pfad weiterverarbeitet. Der dorsale Pfad bildet eine Schnittstelle zum episodischen Puffer des parietalen Cortex. Analog zum Cuneus, dient der laterale occipitale Cortex als Kurzzeitspeicher im visuellen System des Arbeitsgedächtnisses (visuell-räumlicher Notizblock) durch *sensory-recruitment*. Entgegen der Erwartung korrelierte die kortikale Dicke innerhalb des Clusters negativ mit der Arbeitsgedächtnisleistung. Die Hypothese einer positiven Korrelation in occipitalen Hirnarealen muss daher abgelehnt werden.

### 5.2.3. Gyrifizierung - Einordnung der Ergebnisse

Den Analysen der Gyrifizierung lag die Hypothese zu Grunde, dass eine größere Gyrifizierung in präfrontalen Arealen mit höherer Arbeitsgedächtnisleistung korreliert. Widererwarten zeigte die *whole-brain* Analyse keine signifikanten Effekte nach Korrektur für multiple Vergleich. Eine explorative Analyse ohne Korrekturverfahren fand eine negative Korrelation zwischen Gyrifizierung und Arbeitsgedächtnisleistung innerhalb des Gyrus frontalis inferior rechts.

Der GFI ist Teil des vIPFC und trägt wesentlich zur Inhibitionsfähigkeit und damit verwandten exekutiven Funktionen bei.<sup>9</sup> Zwei Arbeiten berichten einen positiven Zusammenhang zwischen Gyrifizierung frontaler Hirnareale und Arbeitsgedächtnisleistung (Gautam et al., 2015; Green et al., 2018). Betrachtet man statt der Arbeitsgedächtnisleistung im Speziellen, intellektuelle und kognitive Fähigkeiten im Allgemeinen, konnte kein Zusammenhang zwischen diesen und Gyrifizierung gefunden werden (Bajaj et al., 2018; Mathias et al., 2020).

Ein Einfluss der Gyrifizierung auf kognitive Fähigkeiten scheint zu bestehen, allerdings ist dieser noch Gegenstand aktueller Forschung. Diese Arbeit konnte innerhalb einer gesunden Stichprobe keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Gyrifizierung und Arbeitsgedächtnisleistung messen. Weitere Faktoren müssen bei dem Versuch berücksichtigt werden, einen Zusammenhang zwischen Gyrifizierung und kognitiven Fähigkeiten herzustellen. Im folgenden Kapitel werden diese Aspekte ausführlicher

---

<sup>9</sup> Eine ausführlichere Darstellung der Funktion des GFI / vIPFC erfolgt auf Seite 57. Dabei wurden Studien mit fMRT, TMS und Läsionspatienten berücksichtigt.

besprochen.

#### **5.2.4. Cortexstruktur und interindividuelle Unterschiede**

Das menschliche Gehirn passt sich lebenslang an, um auf veränderte Bedingungen (Umweltfaktoren, Erfahrungen und physiologische Faktoren) mit einer Optimierung der Funktion zu reagieren. Diese Fähigkeit zur Veränderung wird als Plastizität bezeichnet und umfasst funktionelle und strukturelle Anpassungen (Pascual-Leone et al., 2005).

Eine Übersichtsarbeit von Kanai et al. schildert einen ausgeprägten Zusammenhang zwischen interindividuellen Leistungsunterschieden in verschiedenen kognitiven Domänen und Struktur der grauen und weißen Substanz (Kanai et al., 2011). Aus der Beobachtung lässt sich allerdings nicht ableiten, ob die strukturellen Veränderungen zur besseren Leistungsfähigkeit oder die bessere Leistungsfähigkeit zu strukturellen Veränderungen geführt haben. Um die Richtung des Zusammenhangs aufzuklären, eignen sich longitudinale Studien mit mindestens zwei Messzeitpunkten, die den Effekt von Training auf die Hirnstruktur untersuchen (May, 2011). Solche Studien wurden durchgeführt und konnten sowohl für das klassische Lernen von theoretischem Wissen, als auch für Training motorischer Fähigkeiten eine Zunahme grauer Substanz nachweisen (Boyke et al., 2008; Draganski et al., 2004; Draganski et al., 2006). Ein Extrembeispiel ist das Gedächtnistraining von indischen Sanskrit Pandits, dessen Auswirkung mittels MR-Morphometrie untersucht wurde. Über einen Zeitraum von etwa 10 Jahren trainieren sie das exakte Rezitieren mehrerer bis zu 100.000 Wörter umfassender Texte, was zu einem deutlich höheren GMV in Hirnarealen der Sprachverarbeitung und des Kurz- und Langzeitgedächtnisses führte (Hartzell et al., 2016).

Strukturelle Unterschiede innerhalb der grauen Substanz konnten auch nach mehrwöchigem Arbeitsgedächtnistraining nachgewiesen werden. Colom et al. fanden nach 12-wöchigem Training eine Zunahme des GMV im posterioren Gyrus cinguli links, Cerebellum rechts und rechten Temporallappen der Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Colom et al., 2016). Ein positiver Trainingseffekt auf kortikale Dicke und Oberfläche in frontalen und temporalen Arealen ist ebenfalls beschrieben (Román et al., 2016).

Welche zellulären und molekularen Mechanismen dieser plastischen Veränderung der grauen Substanz zu Grunde liegen, ist Gegenstand aktueller Forschung. Beschrieben wurden auf zellulärer Ebene: Vermehrung und strukturelle Anpassung von Gliazellen, Synaptogenese, Vermehrung dendritischer Fortsätze, vaskuläre Veränderungen. Auf molekularer Ebene wurden beschrieben: Regulation des *Brain-derived Neurotrophic*

*Factor* (BDNF), verschiedene Signalwege mit Einfluss auf Mikroglia, Angiogenese durch *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Zatorre et al., 2012).

Die Ergebnisse aus Trainingsstudien suggerieren, dass bessere Leistungsfähigkeit mit einer Zunahme grauer Substanz einhergehen muss. Wieso fanden Bildgebungsstudien, die interindividuelle Unterschiede der Arbeitsgedächtnisleistung und Exekutivfunktionen untersucht haben, eine so große Zahl schwacher oder sogar widersprüchlicher Effekte (vergleiche Kapitel 2.2.6.)?

Der Zusammenhang zwischen Zunahme grauer Substanz und Leistungssteigerung ist möglicherweise nicht so robust, wie es auf den ersten Blick scheint. Es ist bislang unklar, ob die strukturelle Änderung durch Training zu einer allgemeinen Verbesserung kognitiver Fähigkeiten führen kann, oder ob sich diese nur auf die trainierten Tests beschränkt. Um das zu testen, müsste eine Trainingskohorte, die durch Training nachweislich mehr graue Substanz entwickelt hat, eine ihr bis dato unbekannte Aufgabe bearbeiten. Der Vergleich mit einer Kontrollgruppe würde eine Aussage darüber erlauben, ob die strukturellen Veränderungen allgemeine kognitive Fähigkeiten begünstigen.

Falls sich die Ergebnisse aus Trainingsstudien nicht verallgemeinern lassen – also eine Substanzzunahme nur zu isolierter Leistungssteigerung in einer konkreten Fähigkeit führt – würde das die Interpretierbarkeit bisheriger einzeitiger morphometrischer Untersuchungen deutlich einschränken. Denn interindividuelle Strukturunterschiede wären dann möglicherweise Ausdruck jeweils individueller Fähigkeiten, die durch einen standardisierten Test innerhalb einer Studie nicht abgebildet werden können und keinen Rückschluss auf allgemeine kognitive Fähigkeiten erlauben.

Darüber hinaus ist bislang wenig über die Dynamik struktureller Anpassungen durch Training bekannt. In einer Arbeit von Draganski et al. erlernten Probanden das Jonglieren, was nach drei Monaten zu einer Zunahme grauer Substanz in temporalen und parietalen Hirnregionen führte. Diese Effekte waren allerdings nach einer dreimonatigen Phase ohne Training rückläufig (Draganski et al., 2004).

Das mehr graue Substanz nicht grundsätzlich mit besserer Leistungsfähigkeit gleichgesetzt werden kann, zeigen Bildgebungsstudien mit Kindern und Heranwachsenden. Eine altersabhängige Reduktion des GMV, der kortikalen Dicke und Gyrifizierung wurde festgestellt, während kognitive Fähigkeit in der berücksichtigten Altersspanne zunehmen (Chung et al., 2017; Gennatas et al., 2017; Group, 2012; Klein et al., 2014). Ein dünnerer Cortex korreliert bei Kindern zwischen 4 und 10 Jahren mit einer besseren Arbeitsgedächtnisleistung (Botdorf et al., 2018; Kharitonova et al., 2013). Bei Kindern im Alter von 10 Jahren ist ein höherer IQ mit dünnerem Cortex und rascherer

Reduktion der kortikalen Dicke assoziiert (Schnack et al., 2015). Gennatas et al. berichten, dass die Reduktion des GMV bei Kindern mit einem Anstieg der GMD (*grey matter density*) einhergeht. Das Produkt der beiden Faktoren ist die GMM (*grey matter mass*;  $GMV * GMD$ ), die zwar auch altersabhängig abnimmt, allerdings deutlich langsamer als das GMV (Gennatas et al., 2017).

Welche Mechanismen zu dieser Verdünnung und Verdichtung führen, ist bislang nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden eine Reduktion der Synapsen (*synaptic pruning*) und Zunahme der Myelinisierung. Dabei könnte die Myelinisierung und Expansion der weißen Substanz zu einer Verlagerung der Grenze zwischen grauer und weißer Substanz nach außen führen, was die Reduktion von GMV und kortikaler Dicke sowie die Zunahme der GMD erklären würde (Gennatas et al., 2017).

Die Faltung des Cortex beginnt etwa in der 16. Schwangerschaftswoche (Zilles et al., 2013). Der ursächliche Mechanismus ist noch nicht sicher identifiziert. Laut einer Theorie von Richman et al. führt schnelleres Wachstum der oberflächlichen Cortexschichten zur Vorwölbung (*buckling*) (Richman et al., 1975). Innerhalb des 1. Lebensjahres erreicht die Gyrfizierung ein Maximum und nimmt analog zu GMV und kortikaler Dicke etwa ab dem 5. Lebensjahr langsam ab (Cao et al., 2017). Die Ursache für die rückläufige Gyrfizierung ist bislang unklar. Möglicherweise führt die zunehmende Myelinisierung zu einer Verbreiterung der Gyri und geringeren Tiefe der Sulci (Zilles et al., 2013).

Neben dem Einfluss von Entwicklung und Training existieren zahlreiche weitere Faktoren, die sich auf die Cortexstruktur auswirken. Der physiologische Alterungsprozess geht mit einem Verlust grauer Substanz einher, was zur Reduktion von GMV, kortikaler Dicke und Gyrfizierung führt (Hogstrom et al., 2013; Kalpouzos et al., 2009; Lamballais et al., 2020; Resnick et al., 2003). Die individuelle Genetik hat Einfluss auf die Hirnstruktur. Zwillingsstudien zeigen, dass strukturelle Eigenschaften, wie totales Hirnvolumen, GMV und kortikale Dicke vererblich sind (Panizzon et al., 2009; Peper et al., 2007; Thompson et al., 2001). Umwelteinflüsse haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Hirnstruktur. Eine stimulierende Umgebung wirkt sich bei Versuchstieren positiv auf Verhalten und Neurogenese aus (Kempermann et al., 2002; Trachtenberg et al., 2002). Umwelteinflüsse auf das menschliche Gehirn sind schwieriger quantifizierbar. Nachweislich einen Einfluss auf die Hirnstruktur haben Bildung (Boller et al., 2017), Ernährung (Kokubun et al., 2019), Fertigkeiten (Gaser et al., 2003; Mechelli et al., 2004) und Freizeitgestaltung (Colcombe et al., 2006; Särkämö et al., 2014). Zahlreiche neurologische (Johnson et al., 2019; Sarasso et al., 2020) und psychiatrische Erkrankungen (Nenadić, 2020; Zhang et al., 2018) führen zu messbaren hirnstrukturellen Veränderungen.

Neuronale Plastizität basiert auf komplexen Vorgängen, die wir gerade erst beginnen zu verstehen. MR-morphometrische Untersuchungen sollen dazu beitragen, den Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion aufzuklären. Dabei handelt es sich um ein ambitioniertes Ziel, berücksichtigt man all die genannten Einflussfaktoren.

Die individuelle Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses basiert auf Entwicklungsfaktoren, Alter, Genetik und Umweltfaktoren, die alle Einfluss auf die Ausbildung eines mehr oder weniger leistungsstarken Cortex haben. Welche Eigenschaften einen möglichst leistungsstarken Cortex auszeichnen, ist bislang nicht bekannt.

Zahlreiche Bildgebungsstudien haben versucht diese Frage zumindest auf makroskopischer Ebene zu beantworten. Bisherige Befunde sind nicht richtungsweisend. Positive und negative Korrelationen zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und Hirnstruktur sowie einige Null-Ergebnisse wurden veröffentlicht (Kapitel 2.2.6.). Einen schwach positiven Zusammenhang zwischen größerem PFC (GMV und kortikale Dicke) fanden Yuan und Raz in ihrer Metaanalyse (Yuan et al., 2014). Die eingeschlossenen Studien unterscheiden sich deutlich in Methodik und Studienpopulation. Dabei fällt auf, dass das mittlere Alter und die Altersspanne der eingeschlossenen Studienpopulationen einen deutlichen Einfluss auf die berichtete Effektstärke haben. Bis zu einem mittleren Alter der Studienpopulation von etwa 30 Jahren wurden eher negative Korrelationen und Null-Ergebnisse berichtet. Ältere Studienpopulationen zeigten häufiger eine positive Korrelation zwischen PFC-Volumen und Exekutivfunktionen. Je größer die Altersspanne der Studienpopulation war, desto eher wurden positive Korrelationen mit größerer Effektstärke berichtet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit setzen diesen Trend fort. Bei einem mittleren Alter der Studienpopulation von 32,43 Jahren korrelierte die kortikale Dicke in multiplen Hirnarealen signifikant negativ mit der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung, während kein signifikanter Zusammenhang zwischen GMV und Arbeitsgedächtnisleistung bestand. Eine Studienpopulation mit vergleichbarem Durchschnittsalter untersuchten Weise et al. (28,8 Jahre; n=1110). Kortikale Dicke und GMV korrelierten in mehreren Arealen signifikant negativ mit Exekutivfunktionen (Inhibitionsfähigkeit und kognitive Flexibilität) (Weise et al., 2019). Ähnliche negative Korrelationen innerhalb junger Studienpopulationen wurden in weiteren Arbeiten beschrieben (Smolker et al., 2015; Takeuchi et al., 2013).

Der Zusammenhang zwischen dünnerem, kleinerem Cortex und besseren kognitiven Fähigkeiten in jungen Studienpopulationen erinnern stark an Beobachtung aus Studien mit Kindern und Heranwachsenden (Botdorf et al., 2018; Kharitonova et al., 2013).

Ein möglichst leistungsstarker Cortex scheint bei jüngeren Menschen anders beschaffen zu sein, als bei älteren. Schnack et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Cortexstruktur und Intelligenz bei Probanden im Alter von 9 bis 60 Jahren. Dabei zeigten sich dynamische Veränderungen der kortikalen Dicke und Oberfläche, deren Ausmaß abhängig vom IQ waren. Im Alter von 10 Jahren ist ein höherer IQ mit dünnerem Cortex und rascherer Reduktion der kortikalen Dicke assoziiert. Bei einem IQ von  $>110$  verlangsamt sich die Reduktion kortikaler Dicke ab einem Alter von 21 Jahren. Ab einem Alter von 42 Jahren kehrt sich die Korrelation um, sodass ein höherer IQ mit dickerem Cortex assoziiert ist (Schnack et al., 2015).

Intelligenz und Arbeitsgedächtnisleistung sind verwandte Konstrukte (Colom et al., 2008), was einen Vergleich der hier erhobenen Daten mit der Beobachtung von Schnack et al. ermöglicht. Das mittlere Alter der hier analysierten Studienpopulation lag bei 32,43 Jahren. Es fand sich eine signifikant negative Korrelation zwischen kortikaler Dicke und Arbeitsgedächtnisleistung. Die Richtung dieser Korrelationen lässt sich unter Berücksichtigung der dynamischen, altersabhängigen Änderung der kortikalen Struktur sinnvoll einordnen. Die zunächst nicht intuitive negative Korrelation der kortikalen Dicke mit der Arbeitsgedächtnisleistung lässt sich so plausibel erklären.

Es folgt die Betrachtung des GMV. Die bisher durchgeführten Studien berichten widersprüchliche Zusammenhänge zwischen GMV und Arbeitsgedächtnisleistung (Kapitel 2.2.6.). Untersuchungen von jungen Studienpopulationen zeigten häufiger negative Korrelationen. In der vorliegenden Arbeit fand sich kein signifikanter Effekt bei Korrelation von GMV mit der Arbeitsgedächtnisleistung und lediglich eine schwach positive Korrelation bei Verzicht auf Korrekturverfahren. Wie lässt sich dieser Befund erklären? GMV hängt wesentlich von der Dicke des Cortex ab. Müsste GMV nicht analog zur kortikalen Dicke negativ mit der Arbeitsgedächtnisleistung korrelieren?

Das Cortexvolumen ist das Produkt aus kortikaler Dicke und kortikaler Oberfläche. Eine geringere kortikale Dicke kann durch eine größere Oberfläche kompensiert werden, sodass sich das effektive Cortexvolumen nicht verändert. So ließe sich erklären, weshalb zwar die kortikale Dicke, nicht aber das GMV negativ mit der Arbeitsgedächtnisleistung korreliert.

Zahlreiche Studien untersuchten bereits den Zusammenhang zwischen kortikaler Oberfläche und kognitiven Funktionen. Die kortikale Oberfläche korreliert positiv mit der Arbeitsgedächtnisleistung (Nissim et al., 2016), allgemeinen kognitiven Fähigkeiten (Docherty et al., 2015; Vuoksimaa et al., 2015) und Intelligenz (Schnack et al., 2015; Tadayon et al., 2020). Schnack et al. konnten in einer Studienpopulation mit Probanden zwischen 9 und 60 Jahren einen lebenslangen positiven Zusammenhang zwischen IQ



und kortikaler Oberfläche nachweisen (Schnack et al., 2015). Dieser Zusammenhang ist möglicherweise durch eine größere Anzahl kortikaler Säulen (funktionelle Einheiten des Cortex) bei größerer Cortexfläche zu erklären. Mehr kortikale Säulen führen zu optimierter Informationsverarbeitung und gesteigerter Kapazität, was sich positiv auf kognitive Fähigkeiten auswirkt (Tadayon et al., 2020). Winkler et al. untersuchten den Einfluss von genetischen Faktoren auf GMV, kortikale Dicke und kortikale Oberfläche. Kortikale Oberfläche und Dicke werden von unabhängigen genetischen Faktoren beeinflusst. Beide Parameter beeinflussen das GMV, allerdings ist der Einfluss der kortikalen Oberfläche ausgeprägter (Winkler et al., 2010).

In der vorliegenden Arbeit wurde die kortikale Oberfläche nicht berücksichtigt, was die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum GMV limitiert. Die Ergebnisse der explorativen Analyse wären möglicherweise aussagekräftiger, wenn eine Auswertung der kortikalen Oberfläche in diesen Arealen erfolgt wäre, insbesondere da die Lokalisationen der Effekte zu bisherigen Befunden und in das Arbeitsgedächtnismodell passt. Letztlich fand die Analysen keinen signifikanten Effekt, sodass ein Zusammenhang zwischen GMV und Arbeitsgedächtnisleistung unwahrscheinlich ist. Zur differenzierteren Betrachtung der Cortexstruktur, sollten kortikale Dicke und Oberfläche in zukünftigen Arbeiten getrennt analysiert und interpretiert werden.

Abschließend folgt die Betrachtung der Gyrfizierung. Die Gyrfizierung gilt als stabiler Parameter, der nach Abschluss der frühen Entwicklungsphase des Menschen vergleichsweise geringen Schwankungen unterliegt (Besteher et al., 2017; Zilles et al., 2013). Die Gyrfizierung ermöglicht die Ausbildung einer größeren kortikalen Oberfläche. Bisherige Studien zum Zusammenhang zwischen kognitiven Fähigkeiten und Gyrfizierung berichten widersprüchliche Ergebnisse. Ein positiver Zusammenhang zwischen Gyrfizierung frontaler Hirnareale und Arbeitsgedächtnisleistung wurde berichtet (Gautam et al., 2015; Green et al., 2018). Betrachtet man statt der Arbeitsgedächtnisleistung im Speziellen, intellektuelle und kognitive Fähigkeiten im Allgemeinen, konnte kein Zusammenhang zwischen diesen und Gyrfizierung gefunden werden (Bajaj et al., 2018; Mathias et al., 2020).

Mathias et al. geben zu bedenken, dass Korrelationen zwischen Kognition und Gyrfizierung zum größten Teil den etablierten Zusammenhang zwischen kortikaler Oberfläche und Kognition widerspiegeln (Mathias et al., 2020). Passend dazu konnten Docherty et al. den genetischen Zusammenhang zwischen Gyrfizierung und Kognition zum größten Teil durch den genetischen Zusammenhang von kortikaler Oberfläche und Kognition erklären (Docherty et al., 2015).

Die Gyrfizierung wird durch weitere Faktoren beeinflusst. Während des physiologischen Alterungsprozesses kommt es zu einer Atrophie der Hirnsubstanz mit Abnahme der

Gyrifizierung (Hogstrom et al., 2013; Lamballais et al., 2020). Alter korreliert wiederum negativ mit der kognitiven Leistungsfähigkeit, allerdings lässt sich daraus kein Kausalzusammenhang zwischen reduzierter Gyrifizierung und geringerer kognitiver Leistungsfähigkeit ableiten. Auch während der Adoleszenz wurde eine Abnahme der Gyrifizierung beobachtet, während in dieser Phase die kognitiven Fähigkeiten zunehmen (Chung et al., 2017; Klein et al., 2014). Im Gegensatz dazu kann eine zu stark ausgeprägte Gyrifizierung (Hypergyrifizierung) die Hirnfunktion negativ beeinflussen. Hypergyrifizierung wurde bei Schizophrenie (Nenadic et al., 2015) und bei eingeschränkten Exekutivfunktionen (Sasabayashi et al., 2016) beschrieben. Die Gyrifizierung scheint während der frühen Entwicklung des Menschen eine wichtige Rolle zur Ausbildung einer gesunden Cortexstruktur zu spielen (Hedderich et al., 2019). Veränderungen der Gyrifizierung im Laufe des Lebens sind Ausdruck einer veränderten kortikalen Oberfläche und tragen isoliert betrachtet wenig zur kognitiven Funktionsfähigkeit bei.

In dieser Arbeit zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Gyrifizierung und Arbeitsgedächtnisleistung nach Korrektur für multiple Vergleiche. Eine explorative Analyse fand eine negative Korrelation innerhalb des GFI rechts, die allerdings auf Grund der geringen Effektstärke als nicht relevant eingestuft werden muss.

### **5.2.5. Graue Substanz - Rekapitulation**

Die Cortexstruktur unterliegt lebenslangen dynamischen Veränderungen. Eine Vielzahl von Faktoren trägt zur Ausbildung eines möglichst leistungsstarken und an die Umweltbedingungen angepassten Cortex bei. Wie ein möglichst leistungsstarker Cortex beschaffen ist, ist Gegenstand aktueller Forschung. Der Zusammenhang zwischen Cortexstruktur und visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht. Dabei stellte sich die Frage, ob strukturelle Unterschiede in definierten Cortexarealen nachweisbar sind, die interindividuelle Leistungsunterschiede erklären können. GMV, kortikale Dicke und Gyrifizierung wurden ausgewertet. GMV und Gyrifizierung korrelierten lediglich in explorativen Analysen mit der Arbeitsgedächtnisleistung. Nach Korrektur für multiple Vergleiche waren die Effekte nicht mehr nachweisbar. Trotz plausibler Lokalisation der Effekte, kann auf Grund der geringen Effektstärke nicht von einem relevanten Zusammenhang zwischen den Parametern und der Arbeitsgedächtnisleistung ausgegangen werden.

Eine signifikante Korrelation zwischen dünnerem Cortex und besserer Arbeitsgedächtnisleistung fand sich in frontalen, parietalen und occipitalen Hirnarealen beider Hemisphären. Die jeweiligen Lokalisationen der Effekte ließen sich schlüssig in

das etablierte Arbeitsgedächtnismodell (Kapitel 2.2.5.) einordnen. Die Richtung der Korrelation widersprach der initial formulierten Hypothese. Berücksichtigt man die altersabhängigen dynamischen Veränderungen der Cortexstruktur, lässt sich der Zusammenhang plausibel erklären. Insgesamt sprechen die Analysen für einen wichtigen Beitrag der kortikalen Dicke zur Arbeitsgedächtnisleistung. Dieser Beitrag scheint sich altersabhängig zu verändern, sodass in zukünftigen Analysen Studienpopulationen mit geringer Altersspanne untersucht werden sollten. Der Einfluss der kortikalen Oberfläche auf das GMV in Abhängigkeit von der Arbeitsgedächtnisleistung sollte ebenfalls intensiver beforscht werden.

### **5.3. Analysen der weißen Substanz**

#### **5.3.1. DTI - Einordnung der Ergebnisse**

Im Rahmen der Diffusions-Tensor-Bildgebung wurde ein positiver Zusammenhang zwischen FA und Arbeitsgedächtnisleistung insbesondere in Trakten, die posteriore mit präfrontalen Hirnarealen verbinden, erwartet. Entsprechend der Erwartung fanden sich in der traktbasierten Auswertung drei Areale mit signifikant positiver Korrelation. Diese waren in der anterioren Thalamustrahlung rechts, im inferioren fronto-occipitalen Fasciculus rechts und im superioren longitudinalen Fasciculus links lokalisiert.

Die ATR verbindet anteriore Thalamuskern und PFC durch den vorderen Schenkel der Capsula interna. Die anterioren Thalamuskern erhalten Afferenzen des medialen Temporallappen, insbesondere des Hippocampus, und projizieren diese in den ACC (Mamah et al., 2010). Bezogen auf das Arbeitsgedächtnismodell ist die ATR Teil einer Schnittstelle zwischen zentraler Exekutive (PFC) und episodischem Puffer (Netzwerk aus medialem Temporallappen, parietalem Cortex und cingulärem Cortex). Die anterioren Thalamuskern dienen dabei nicht nur als passive Umschaltstation, sondern sie scheinen die neuronale Aktivität der vernetzten Hirnareale zu koordinieren und zu synchronisieren (Sweeney-Reed et al., 2014). Läsionen innerhalb dieser Kerne führen beim Menschen zu gestörten Exekutivfunktionen (Ghika-Schmid et al., 2000; Lanna et al., 2012) und können beim Korsakoff-Syndrom beobachtet werden (Harding et al., 2000). Bei Ratten führen Läsionen der anterioren Thalamuskern zu einer Beeinträchtigung der räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung und der Aufmerksamkeitssteuerung (Loukavenko et al., 2016; Wright et al., 2015). Eine höhere FA in anterioren Teilen der Capsula interna korreliert bei gesunden Erwachsenen mit einer besseren Arbeitsgedächtnisleistung (Kennedy et al., 2009; Mayo et al., 2019). Bereits im Alter von 12 Monaten konnte eine positive Korrelation zwischen FA in der

ATR und Arbeitsgedächtnisleistung festgestellt werden (Short et al., 2013).

In dieser Arbeit fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen FA innerhalb der rechtshemisphärischen ATR und Arbeitsgedächtnisleistung. Die Lokalisation dieses Effektes ist plausibel, da die ATR eine wichtige Schnittstelle zwischen zentraler Exekutive und episodischem Puffer darstellt. Die Richtung der Korrelation entspricht der Erwartung, sodass die initial formulierte Hypothese bestätigt werden konnte.

Eine weitere signifikante positive Korrelation zwischen FA und Arbeitsgedächtnisleistung fand sich im IFOF rechts. Der IFOF ist ein langer Assoziationstrakt, der Frontal- und Occipitallappen miteinander verbindet. Darüber hinaus enthält der Trakt Fasern, die temporale und posteriore parietale Areale mit dem Frontallappen verbinden. Die Funktion des IFOF wird kontrovers diskutiert. Er lässt sich in mehrere anatomische Subregionen unterteilen, die in eine Vielzahl kognitiver Funktionen (beispielsweise Exekutivfunktionen, Sprachverarbeitung, Aufmerksamkeit und episodisches Gedächtnis) involviert zu sein scheinen (Sarubbo et al., 2013; Wu et al., 2016). Läsionen des IFOF führten zu räumlichem Neglect (Karnath et al., 2009; Urbanski et al., 2008; Urbanski et al., 2011), gestörter semantischer Sprachverarbeitung (Almairac et al., 2015) und gestörter fazialer Emotionserkennung (Philippi et al., 2009). Intraoperative Stimulation des rechten IFOF führte zu linksseitigem räumlichen Neglect, was die Relevanz des Traktes für die räumliche Aufmerksamkeitssteuerung untermauert (Herbet et al., 2017). Ein Zusammenhang zwischen Mikrostruktur des IFOF und visuell-räumlicher (Krogsrud et al., 2018) und objektbezogener Arbeitsgedächtnisleistung (Walsh et al., 2011) wurde berichtet. Außerdem korreliert eine höhere FA des IFOF mit besseren Exekutivfunktionen durch höhere Verarbeitungsgeschwindigkeit (Peters et al., 2014).

In der vorliegenden Arbeit korrelierte die FA des IFOF rechts signifikant positiv mit der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung. Als Verbindungselement zwischen occipitalen Arealen der sensorischen Informationsverarbeitung und frontalen Arealen der exekutiven Kontrolle trägt der Trakt wesentlich zur Arbeitsgedächtnisfunktion bei. Die Lokalisation des Befundes und Richtung des Zusammenhanges entspricht der Erwartung. Die Hypothese konnte bestätigt werden.

Ein dritter Cluster mit signifikant positiver Korrelation fand sich im linkshemisphärischen SLF. Der SLF ist ein Assoziationstrakt, der in erster Linie Parietal- und Frontallappen miteinander verbindet. Einige Fasern stellen außerdem eine Verbindung zu temporalen Arealen her. Zahlreiche kognitiven Funktionen, wie visuell-räumliche Kognition, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Sprachverarbeitung, sind mit dem Trakt assoziiert. Eine Einteilung des SLF in mehrere Subkomponenten erlaubt eine genauere

Zuordnung der Funktionen. SLF II<sup>10</sup> ist relevant für die visuell-räumliche Aufmerksamkeitssteuerung, Arbeitsgedächtnis und andere Exekutivfunktionen (Nakajima et al., 2019). Läsionen des Traktes können zu visuellem Neglect (Toba et al., 2018) und Sprachstörungen (Davtian et al., 2008) führen. Sowohl Läsionen als auch intraoperative elektrische Stimulation des SLF führen zu beeinträchtigter räumlicher Arbeitsgedächtnisfunktion (Kinoshita et al., 2016). In mehreren DTI-Studien korrelierte eine höhere FA im SLF positiv mit verschiedenen Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit (Arbeitsgedächtnisleistung, Exekutivfunktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Kurzzeitgedächtnis) (Rizio et al., 2016; Sasson et al., 2013; Smolker et al., 2015). Ein positiver Zusammenhang zwischen FA im SLF und Arbeitsgedächtnisleistung konnte auch bei Kindern und Heranwachsenden beobachtet werden (Peters et al., 2012; Vestergaard et al., 2011).

Analog zu diesen Befunden korrelierte auch in der vorliegenden Arbeit die FA innerhalb des dorsalen SLF (SLF II) signifikant positiv mit der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung. *Top-down* Signale des PFC gelangen über den SLF II in den inferioren Parietallappen, um dort die aufmerksamkeitsbasierte Verarbeitung von visuell-räumliche Informationen zu steuern. Fällt diese Verbindung aus, entstehen Defizite, wie visueller Neglect oder gestörtes visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis. Der Trakt dient als Verbindung zwischen episodischem Puffer und zentraler Exekutive und trägt wesentlich zur Arbeitsgedächtnisfunktion bei. Lokalisation und Richtung dieses Effektes entsprechen der Erwartung und bestätigen die Hypothese.

### **5.3.2. Weiße Substanz und interindividuelle Unterschiede**

Die Plastizität des menschlichen Gehirns beschränkt sich nicht auf eine bedarfsgerechte strukturelle Anpassung des Cortex. Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass auch in der darunterliegenden weißen Substanz dynamische Anpassungsvorgänge stattfinden (de Faria et al., 2018; Wang et al., 2014). Es konnten zahlreiche Einflussfaktoren identifiziert werden, die zu strukturellen und funktionellen Anpassungen innerhalb der weißen Substanz führen.

Ein wichtiger Faktor ist die dynamische Anpassung durch das Erlernen und Trainieren neuer Fähigkeiten. Querschnittsstudien mit Musikern und Golfern zeigen eine höhere FA in verschiedenen Hirnarealen im Vergleich zu Kontrollgruppen (Han et al., 2009; Jäncke et al., 2009). Bei der Interpretation solcher Arbeiten muss die Möglichkeit berücksichtigt werden, dass interindividuelle Strukturunterschiede durch prädisponierende Faktoren

---

<sup>10</sup> SLF II, auch *dorsaler SLF*, verbindet Lobulus parietalis inferior mit Gyrus frontalis superior et medius (Nakajima et al., 2019).

verursacht wurden. Longitudinale Studien wurden durchgeführt, um den Einfluss von Training möglichst isoliert zu betrachten. Das Erlernen neuer Fähigkeiten führte bei Erwachsenen (Schlegel et al., 2012; Scholz et al., 2009) und bei Kindern (Huber et al., 2018) zu einer plastischen Anpassung der weißen Substanz mit Zunahme der FA. Der Einfluss von Arbeitsgedächtnistraining auf die Mikrostruktur der weißen Substanz wurde ebenfalls untersucht. Eine Zunahme der FA im ACC, Corpus callosum und Temporallappen wurde berichtet (Hiroyasu et al., 2015; Salminen et al., 2016; Takeuchi et al., 2010).

Ein weiterer Einflussfaktor sind altersabhängige Strukturänderungen. Bis zum Beginn des 3. Lebensjahrzehntes findet eine Reifung der weißen Substanz mit Zunahme der FA statt. Nach Erreichen des Maximums nimmt die FA zunächst langsam und mit höherem Lebensalter schneller ab (Kochunov et al., 2012). Es besteht ein lebenslanger Zusammenhang zwischen FA und kognitiven Fähigkeiten. Longitudinale Studien mit Kindern im Alter von 6-25 Jahren zeigen, dass die Zunahme der FA in frontalen und fronto-parietalen Trakten mit einer Zunahme der Arbeitsgedächtnisleistung assoziiert ist (Bathelt et al., 2018; Darki et al., 2015; Nagy et al., 2004). Dagegen führt die Abnahme der FA bei älteren Menschen zu eingeschränkten Exekutivfunktionen (Grieve et al., 2007; Voineskos et al., 2012).

Weitere wichtige Einflussfaktoren sind: Genetik (Chiang et al., 2009; Pfefferbaum et al., 2001), Bildung (Noble et al., 2013), Ernährung (Gardener et al., 2012; Sawin et al., 2017), körperliche Aktivität (Chaddock-Heyman et al., 2018; Oberlin et al., 2016) und neurologische (Casella et al., 2020; Kutzelnigg et al., 2005) sowie psychiatrische Erkrankungen (Koshiyama et al., 2020).

Welche Mechanismen liegen den strukturellen Unterschieden und dynamischen Anpassungsvorgängen innerhalb der weißen Substanz zu Grunde? Eine entscheidende Stellschraube ist die aktivitätsabhängige Veränderung der Myelinisierung von Axonen. Die Ummantelung der Axone mit Myelin erfolgt durch Oligodendrozyten. Reife, bestehende Oligodendrozyten und solche, die neu aus Vorläuferzellen (*oligodendrocyte progenitor cells; OPCs*) entstehen, können Myelinisierungsmuster der Axone auch beim Erwachsenen dynamisch verändern. Auslöser für diese plastische Veränderung ist neuronale Aktivität entlang des Axons. Durch Anpassung der Myelinisierung kann zum einen die Leitungsgeschwindigkeit des Axons erhöht werden, zum anderen ist eine zeitliche Feinabstimmung der Signalweiterleitung möglich. Solche Anpassungen sind insbesondere zur Koordination und Synchronisation des Eintreffens von Impulsen aus verschiedenen Hirnarealen in einem übergeordneten Zentrum nötig. Weitere Mechanismen zur Anpassung der Signalweiterleitung, wie axonaler Durchmesser,

Abstand der Ranvierschen Schnürringe und Ionenkanaldichte innerhalb der Schnürringe werden diskutiert. Möglicherweise finden innerhalb der weißen Substanz auch axonale Aussprossungen statt, ein Mechanismus, der im Rückenmark bereits nachgewiesen werden konnte (Chorghay et al., 2018; Sampaio-Baptista et al., 2017).

Diffusions-Tensor-Bildgebung kann diese Anpassungsvorgänge teilweise sichtbar machen. Die FA ermöglicht eine Aussage über strukturelle Eigenschaften der weißen Substanz. Sie hat dazu beigetragen zahlreiche Einflussfaktoren auf die weiße Substanz zu identifizieren. Dabei gilt es zu beachten, dass die FA nur eine indirekte und wenig spezifische Aussage über die Struktur erlaubt. Sowohl eine größere axonale Dichte als auch eine stärkere Myelinisierung führen zu stärker gerichteter Diffusion (höhere Anisotropie, höhere FA). Hirnareale mit sich kreuzenden Faserbündeln können nicht adäquat abgebildet werden, da lediglich eine Hauptrichtung der Diffusion berücksichtigt wird (Alexander et al., 2007). Diese Einschränkungen müssen beachtet werden, um Ergebnisse aus Analysen der FA sinnvoll bewerten zu können.

Zur Beurteilung der weißen Substanz erfolgte in der vorliegenden Arbeit eine Analyse der FA. In drei Arealen korrelierte diese signifikant positiv mit der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung. Die Lokalisation der Befunde erscheint plausibel, da die jeweiligen Trakte wichtige Bausteine des Arbeitsgedächtnismodells miteinander verbinden. ATR und SLF verbinden zentrale Exekutive (PFC) und episodischen Puffer (Netzwerk aus medialem Temporallappen, parietalem Cortex und cingulärem Cortex). IFOF verbindet zentrale Exekutive mit occipitalen sensorischen Arealen.

Neben der Lokalisation der Effekte, muss auch die Richtung des Zusammenhanges berücksichtigt werden. Die positive Korrelation zwischen FA und Arbeitsgedächtnisleistung steht im Einklang mit bisher veröffentlichten Ergebnissen (Bendlin et al., 2010; Davis et al., 2009; Kennedy et al., 2009; Reginold et al., 2016; Smolker et al., 2015).

Die höhere FA leistungsfähigerer Probanden lässt sich am ehesten durch strukturelle Unterschiede innerhalb der weißen Substanz erklären, die zu stärker gerichteter Diffusion führen. In Frage kommen höhere axonale Dichte und ausgeprägtere Myelinisierung. Wie könnte eine Zunahme dieser Parameter zu einer besseren Arbeitsgedächtnisleistung führen?

Mit Hilfe der Theorie von Miller und Buschman über begrenzte Bandbreite der Kognition lässt sich die Frage möglicherweise beantworten. Sie schlagen vor, dass Kommunikation verschiedener Neurone durch die Synchronisation ihrer Oszillation (neuronalen Aktivität) ermöglicht wird. So können sich flexibel Netzwerke bilden und wieder auflösen, wenn die jeweils repräsentierte Information nicht mehr benötigt wird.

Um mehrere Informationen gleichzeitig aufrechtzuerhalten, müssen multiple Netzwerke gleichzeitig aktiv sein. Diese müssen jeweils in einer definierten, aufeinander abgestimmten Phase oszillieren, um Interferenzen zu verhindern. Diese phasen-basierte Kodierung ist in ihrer Kapazität beschränkt, da pro Schwingungszyklus nur eine begrenzte Anzahl Netzwerke aufrechterhalten werden kann (Miller et al., 2015). Diese Theorie könnte die begrenzte Kapazität des Arbeitsgedächtnisses erklären.

Axonale Dichte und Myelinisierung können die Kognition im Kontext dieser Theorie auf verschiedene Arten positiv beeinflussen. Die axonale Dichte wird durch Anzahl und Durchmesser der Axone beeinflusst. Die Frequenz der neuronalen Aktivität hängt vom Durchmesser des Axons ab. Dickere Axone arbeiten mit höheren Frequenzen. Innerhalb einer Nervenfasern führen dicht gepackte Axone mit variablem Durchmesser zu einem breiteren Spektrum möglicher Frequenzen. Dadurch wird die Bandbreite größer, die genutzt werden kann, um Informationen durch synchronisierte Oszillation aufrechtzuerhalten. Dickere Axone können durch höhere neuronale Frequenzen mehr Informationen pro Zeit abbilden. Darüber hinaus besitzen sie eine größere Zahl präsynaptischer Endigungen und dadurch mehr synaptische Verbindungen, was eine schnellere Dekodierung der transportierten Signale ermöglichen kann. Beide Mechanismen könnten sich positiv auf die Arbeitsgedächtnisleistung auswirken. Eine Zunahme der axonalen Dicke und Myelinisierung führt zu einer schnelleren Leitungsgeschwindigkeit, was die Verarbeitungsgeschwindigkeit innerhalb des Arbeitsgedächtnisses erhöhen könnte. Die Myelinisierung dient darüber hinaus der zeitlichen Feinabstimmung der Signalweiterleitung (Lazar, 2017).

Eine Abhängigkeit der Arbeitsgedächtnisleistung von axonaler Dichte und Myelinisierung lässt sich theoretisch gut begründen. Neue Bildgebungsverfahren sind notwendig, um den Zusammenhang definitiv nachzuweisen und den jeweiligen Einfluss der Mechanismen zu quantifizieren. Erste Hinweise liefert eine Arbeit von Golestani et al., die einen neuen Diffusionsparameter zur Bestimmung der axonalen Dichte ( $f_{\text{axon}}$ ) nutzten. Die axonale Dichte erklärte einen großen Teil der interindividuellen Leistungsunterschiede in einem Test des visuellen Arbeitsgedächtnisses (Golestani et al., 2014).

### **5.3.3. Weiße Substanz - Rekapitulation**

Diese Arbeit widmete sich der Suche nach strukturellen Unterschieden, die interindividueller Unterschiede der Arbeitsgedächtnisleistung beim Gesunden erklären können. Ergänzend zur ausführlichen Betrachtung des Cortex, erfolgte eine Beurteilung der weißen Substanz mittels DTI. Es fanden sich drei Areale mit signifikant positiver Korrelation zwischen FA und visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung. Die Befunde



sind in Trakten lokalisiert, die wichtige Schnittstellen zwischen Bausteinen des Arbeitsgedächtnismodells darstellen. Axonale Dichte und Myelinisierung sind wesentliche Einflussfaktoren auf die FA.

Sollten sich moderne Netzwerktheorien als zutreffende erweisen, so lässt sich sinnvoll begründen, wieso eine Zunahme der axonalen Dichte und Myelinisierung zu besserer Arbeitsgedächtnisleistung führen kann.

Insgesamt sprechen die Analysen für einen wichtigen Beitrag der Mikrostruktur der weißen Substanz zur Arbeitsgedächtnisleistung. Es bedarf weiterer Untersuchungen mit modernen Diffusionsparametern, um den Zusammenhang abzusichern und im Detail weiter aufzuklären.

#### **5.4. Limitationen**

Der Versuch interindividuelle Unterschiede der kognitiven Leistungsfähigkeit gesunder Probanden durch hirnstrukturelle Unterschiede zu erklären, lieferte bislang viele heterogene Befunde. Diese widersprechen sich teilweise und sind nur eingeschränkt reproduzierbar. Ein wesentlicher Grund dafür liegt in Limitationen, die sich aus der Auswahl der Studienpopulation und Besonderheiten der eingesetzten Methodik ergeben. Diese gilt es bei der Einordnung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Eine ausreichend große Studienpopulation ist notwendig, um auch kleine Unterschiede innerhalb der Datensätze zu erkennen. In dieser Arbeit wurden 681 Probanden untersucht, was als Stärke betrachtet werden kann. Möglicherweise ist die statistische *power* trotzdem noch zu gering, um kleinste morphometrische Unterschiede zu bemerken. Durch Zusammenarbeit und Austausch verschiedener Zentren sind in Zukunft noch deutlich größere Stichproben denkbar.

Kovariaten müssen berücksichtigt werden, die einen Einfluss auf die Hirnstruktur haben und dadurch die Nachweisbarkeit eines Zusammenhangs zwischen Hirnstruktur und Kognition beeinträchtigen. Hier erfolgte eine Kontrolle für Alter, Geschlecht und Zentrum der Datenerhebung. Die Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren, wie Genetik und Umweltfaktoren, könnte die Trennschärfe zukünftiger Analysen verbessern.

Neuropsychologische Tests einer definierten kognitiven Domäne führen teilweise zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen bei Korrelation mit morphometrischen Parametern (Yuan et al., 2014). Schwierigkeitsgrad, Abhängigkeit vom Versuchsleiter und die tatsächlich durch den Test abgebildeten Domänen müssen berücksichtigt werden. Um dem im Rahmen dieser Studie gerecht zu werden, wurde ein für das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis etablierter neuropsychologischer Test verwendet (Härtling,

2000; Weicker et al., 2017), dessen Durchführung nur durch geschulte Versuchsleiter erfolgte, um ein möglichst einheitliches Vorgehen zu gewährleisten. Nichtsdestotrotz existiert bislang kein neuropsychologischer Standardtest zur Beurteilung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Ein solcher wäre für zukünftige Arbeiten wünschenswert.

Die morphometrischen Analysen der grauen Substanz nutzten einen *whole-brain* Ansatz. Auf Grund des großen Suchvolumens muss eine konsequente Korrektur für multiple Vergleich erfolgen. Hierbei besteht die Gefahr durch zu strenge Korrekturverfahren relevante Effekte zu übersehen. Im Vergleich dazu birgt eine ROI-basierte Analyse die Gefahr signifikante Effekte außerhalb der ROIs zu übersehen. Da hier eine Verteilung der verschiedenen Komponenten des Arbeitsgedächtnisses über weite Teile des Gehirns angenommen wurde, erschien der *whole-brain* Ansatz vielversprechender.

Die Analyse der weißen Substanz erfolgte traktbasiert. Eine sinnvolle Interpretation der FA ist nur in Hirnregionen mit homogener Mikrostruktur möglich. Die komplexe Architektur von Regionen mit sich kreuzenden Faserbündeln kann nicht angemessen beurteilt werden (Jeurissen et al., 2013). Aus diesem Grund konzentrierte sich die Analyse auf große Trakte der weißen Substanz.

Es gilt zu beachten, dass für die hier durchgeführten morphometrischen Analysen Querschnittsdaten verwendet wurden. Die Methodik ermöglicht das Aufspüren von Korrelationen, allerdings muss es sich dabei nicht um Kausalzusammenhänge handeln. Ergebnisse aus Interventionsstudien (beispielsweise Läsionsstudien oder TMS) wurden in der Diskussion berücksichtigt, um Hinweise auf echte Kausalität zu finden.

Abschließend muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass interindividuelle Unterschiede der kognitiven Leistungsfähigkeit weniger durch makroskopische, als vielmehr durch zelluläre oder histologische Unterschiede zu erklären sind. Im Kontext des Erlernens neuer Fähigkeiten schlagen Wenger et al. ein Modell der Expansion und Renormalisierung vor. Dabei führt das Erlernen einer neuen Fähigkeit zunächst zu einer Zunahme grauer Substanz. Eine Selektion führt anschließend zum Erhalt nützlicher struktureller Änderungen, während die Gesamtmenge grauer Substanz in Richtung Ausgangswert reduziert wird (Wenger et al., 2017). Möglicherweise sind solche Prozesse auch an der Ausbildung interindividuell unterschiedlicher kognitiver Fähigkeiten beteiligt. Longitudinale Studien mit mehreren Messzeitpunkten sollten durchgeführt werden, um diese Frage zu beantworten.

## 5.5. Ausblick

Die Frage nach der Ursache für interindividuelle Leistungsunterschiede kognitiver Fähigkeiten wird die Wissenschaftsgemeinde auch in Zukunft weiterhin beschäftigen. Wir haben begonnen die enorme plastische Anpassungsfähigkeit unseres Gehirns zu begreifen. Doch die zu Grunde liegenden molekularen und zellulären Vorgänge, die letztlich Änderungen auf histologischer und sogar makroskopischer Ebene bewirken, sind bislang weitgehend unverstanden. Sollte es gelingen diese Prozesse zu verstehen, würden wir nicht nur Antworten auf die Frage nach der Ursache für Leistungsunterschiede, sondern auch Kenntnisse über Hirnentwicklung und Krankheitsentstehung erlangen.

Bis es soweit ist, helfen uns technische Fortschritte in der MR-Bildgebung und qualitativ hochwertige Studien mit großen Stichproben. Zukünftige Studien könnten morphometrische Analysen und fMRT-Messungen kombinieren. Die in einer bestimmten Phase eines Arbeitsgedächtnistests (*encoding, storage, retrieval*) besonders beanspruchten Regionen könnten dadurch identifiziert und anschließend morphometrisch analysiert werden.

Neue Techniken zur Aufnahme hochaufgelöster MRT-Bilder befinden sich in der Entwicklung. Diese ermöglichen es die Cortexschichten (Laminae) einzeln aufzulösen, wodurch eine Schnittstelle zwischen MRT-Untersuchungen *in-vivo* und histologischen Untersuchungen an Gewebeproben geschaffen wird. Daraus lässt sich möglicherweise eine schicht-spezifische fMRT-Technik entwickeln, die es ermöglicht Funktion und Wechselwirkung der einzelnen Cortexschichten zu verstehen (Trampel et al., 2019).

Die Untersuchungsmethoden zur Beurteilung der weißen Substanz entwickeln sich ebenfalls weiter. Durch Diffusions-Kurtosis-Bildgebung existieren neue Diffusionsparameter, die die Bestimmung der axonalen Dichte und des Kalibers erlauben (Golestani et al., 2014).

Um den zeitlichen Verlauf plastischer Strukturänderungen besser zu verstehen, sind longitudinale Studien mit multiplen Messzeitpunkten erforderlich. In Kombination mit moderner Bildgebung kann es gelingen, die Strukturänderungen genauer zu charakterisieren und Einflussfaktoren zu identifizieren.

Aus einem wachsenden Verständnis über die Arbeitsgedächtnisfunktion und Plastizität des Gehirns werden sich praktische Anwendungsmöglichkeiten ergeben. Denkbar sind verbesserte Trainingsprogramme zum Wiedererlangen kognitiver Fähigkeiten nach Hirnläsionen (beispielsweise durch Hirntumor oder Schlaganfall) oder zum Erhalt der Kognition im Alter. Analog zur tiefen Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen könnte eine invasive Stimulation zur Wiederherstellung kognitiver Fähigkeiten denkbar sein.

Erste Untersuchungen mit invasiver subduraler Stimulation über dem GSF wurden bereits durchgeführt und wirkten sich positiv auf die Arbeitsgedächtnisfunktion aus (Alagapan et al., 2019).

## **6. Zusammenfassung**

Das Arbeitsgedächtnis dient der Verarbeitung, Verknüpfung und Manipulation von Gedächtnisinhalten und ist essentiell für komplexe kognitive Fähigkeiten. Pathologische Einflüsse, wie Hirnläsionen oder verschiedene Erkrankungen, führen zu einer reduzierten Arbeitsgedächtnisleistung. Doch auch innerhalb einer gesunden Stichprobe lassen sich große Leistungsunterschiede feststellen.

Die vorliegende Arbeit untersuchte, ob strukturelle Unterschiede im Gehirn gesunder Probanden interindividuelle Unterschiede der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung erklären können. 681 gesunde Probanden wurde in die Studie eingeschlossen. Sie erhielten eine neuropsychologische Testung ihres visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses und eine MRT-Untersuchung des Gehirns. Mittels MR-Morphometrie erfolgte die Auswertung von GMV, kortikaler Dicke, Gyri-fizierung und FA. Die Beurteilung der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung erfolgte mittels Blockspanne rückwärts. Als Grundlage zur Einordnung der Befunde diente ein Arbeitsgedächtnismodell, das moderne neurowissenschaftliche Erkenntnisse mit dem erweiterten Mehrkomponentenmodell von Baddeley verknüpft.

GMV und Gyri-fizierung korrelierten lediglich in explorativen Analysen ohne Korrektur für multiple Vergleiche mit der Arbeitsgedächtnisleistung. Die Lokalisation dieser Effekte scheint plausibel, allerdings können sie auf Grund der geringen Effektstärke nicht als relevant eingestuft werden.

Ein dünnerer Cortex korrelierte in frontalen, parietalen und occipitalen Hirnarealen beider Hemisphären signifikant mit besserer Arbeitsgedächtnisleistung. Unter Berücksichtigung der altersabhängigen dynamischen Veränderung der Cortexstruktur, lässt sich der Zusammenhang sinnvoll erklären. Die Effekte sind mit bisherigen Daten vereinbar und lassen sich schlüssig mit dem Arbeitsgedächtnismodell verknüpfen.

Die FA korrelierte in drei Hirnarealen signifikant positiv mit der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung. Die Befunde sind in Trakten lokalisiert, die wichtige Schnittstellen zwischen den Komponenten des Arbeitsgedächtnismodells darstellen. Die Daten sprechen für einen wichtigen Beitrag der Mikrostruktur der weißen Substanz zur Arbeitsgedächtnisleistung. Zukünftige Analysen mit modernen Diffusionsparametern

können dazu beitragen, die mikrostrukturellen Unterschiede, die durch die FA nur indirekt abgebildet werden, genauer zu charakterisieren.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hirnstruktur (kortikale Dicke und FA) und visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung in mehreren Arealen besteht. Inwieweit sich diese Beobachtungen verallgemeinern lassen und auf andere kognitive Fähigkeiten angewendet werden können, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden. Wir wissen, dass innerhalb des Cortex und der weißen Substanz lebenslang plastische Anpassungsvorgänge stattfinden. Zelluläre und molekulare Mechanismen der Plastizität sowie eine Vielzahl von Einflussfaktoren sind bislang nur unzureichend erforscht. Sobald wir ein besseres Verständnis für diese Vorgänge entwickelt haben, könnten wir versuchen diese gezielt zu beeinflussen, um in unterschiedlichsten Lebensbereichen kognitive Fähigkeit zu optimieren oder wiederherzustellen. Denkbar wären die Entwicklung optimierter Lern- und Trainingsstrategien oder bessere Rehabilitationsstrategien nach cerebralen Verletzungen.

## **7. Summary**

Working memory is a cognitive system that allows us to temporary store, process, link and manipulate memory content. It is essential for complex cognitive abilities. Pathologic influences, for instance brain lesions or various diseases, lead to a decline in working memory capacity. However, it is possible to detect large differences in working memory capacity even within a healthy sample.

The present study investigated whether structural differences in healthy subjects brains can explain interindividual differences in visual working memory capacity. 681 healthy subjects were included in the study. Each subject received an neuropsychological assessment of their visual working memory capacity and a MRI scan of their brain.

GMV, cortical thickness, gyrification and FA were analysed using MR-morphometry. Visual working memory capacity was assessed using a well-established block-tapping test. In order to interpret the findings, a working memory model had to be defined. Therefore, the multicomponent model of working memory by Alan Baddeley was combined with modern neuroscientific findings.

Explorative analysis revealed a positive correlation of GMV and gyrification with visual working memory capacity. The localisation of the effects seem plausible. However, after correction for multiple comparison those effects were non-significant and considered not relevant due to the small effect size.

A significant relationship between thinner cortex and higher visual working memory capacity was found in frontal, parietal and occipital brain areas of both hemispheres. Taking into account the age-dependent dynamic changing of the cortical structure, those findings can be explained in a reasonable way. The effects are consistent with findings of previous studies and fit in well with the underlying working memory model.

FA was found to be positively correlated with visual working memory capacity in three different white matter areas. The underlying white matter tracts interconnect important components of the working memory model. The results suggest that white matter microstructure contributes significantly to visual working memory capacity. Since FA reflects microstructural organisation in an indirect way, future studies should apply modern diffusion parameters to directly investigate microstructural differences and back up the results.

In the present study a significant relationship between brain structure (cortical thickness and FA) and visual working memory capacity was found in multiple regions. Further studies are required to analyse whether these results can be generalized and applied to other cognitive systems. Neural plasticity shapes the human cortex and white matter throughout our lives. The underlying cellular and molecular mechanisms and most of the influencing factors are largely unknown. Once we decode those mechanisms, we could explore ways to manipulate neural plasticity in a positive way. This could lead to the development of optimized learning and training strategies or new rehabilitation concepts for patients with brain injuries.

## 8. Literaturverzeichnis

- Alagapan, S., Lustenberger, C., Hadar, E., Shin, H. W., & Fröhlich, F. (2019). Low-frequency direct cortical stimulation of left superior frontal gyrus enhances working memory performance. *NeuroImage*, *184*, 697-706. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.09.064
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, *4*(3), 316-329. doi:10.1016/j.nurt.2007.05.011
- Almairac, F., Herbet, G., Moritz-Gasser, S., de Champfleury, N. M., & Duffau, H. (2015). The left inferior fronto-occipital fasciculus subserves language semantics: a multilevel lesion study. *Brain Struct Funct*, *220*(4), 1983-1995. doi:10.1007/s00429-014-0773-1
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*, *16*(1), 17-42. doi:10.1007/s11065-006-9002-x
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci*, *8*(4), 170-177. doi:10.1016/j.tics.2004.02.010
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, *26*(3), 839-851. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Ashida, R., Cerminara, N. L., Edwards, R. J., Apps, R., & Brooks, J. C. W. (2019). Sensorimotor, language, and working memory representation within the human cerebellum. *Hum Brain Mapp*, *40*(16), 4732-4747. doi:10.1002/hbm.24733
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. In K. W. Spence & J. T. Spence (Eds.), *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 2, pp. 89-195): Academic Press.
- Awh, E., Anillo-Vento, L., & Hillyard, S. A. (2000). The role of spatial selective attention in working memory for locations: evidence from event-related potentials. *J Cogn Neurosci*, *12*(5), 840-847. doi:10.1162/089892900562444
- Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., Buxton, R. B., Frank, L. R., Love, T., . . . Gmeindl, L. (1999). Rehearsal in Spatial Working Memory: Evidence From Neuroimaging. *Psychological Science*, *10*(5), 433-437. doi:10.1111/1467-9280.00182
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, *4*(11), 417-423.
- Baddeley, A. D. (1992). Working Memory. *Science*, *255*, 556-559.
- Baddeley, A. D. (1997). *Human memory: Theory and practice*: Psychology Press.
- Baddeley, A. D. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, *63*(1), 1-29. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100422

- Baddeley, A. D., Grant, S., Wight, E., & Thomson, N. (1975a). Imagery and visual working memory. In P. M. A. Rabbitt & S. Dornic (Eds.), *Attention and Performance V*. (pp. 205-217). London: Academic Press.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working Memory. In G. H. Bower (Ed.), *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 8, pp. 47-89): Academic Press.
- Baddeley, A. D., & Lieberman, K. (1980). Spatial working memory. In R. S. Nickerson (Ed.), *Attention and Performance VIII* (pp. 521-539). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Baddeley, A. D., & Logie, R. H. (1999). Working memory: The multiple-component model *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. (pp. 28-61). New York, NY, US: Cambridge University Press.
- Bajaj, S., Raikes, A., Smith, R., Dailey, N. S., Alkozei, A., Vanuk, J. R., & Killgore, W. D. S. (2018). The Relationship Between General Intelligence and Cortical Structure in Healthy Individuals. *Neuroscience*, 388, 36-44. doi:10.1016/j.neuroscience.2018.07.008
- Baldo, J. V., Bunge, S. A., Wilson, S. M., & Dronkers, N. F. (2010). Is relational reasoning dependent on language? A voxel-based lesion symptom mapping study. *Brain Lang*, 113(2), 59-64. doi:10.1016/j.bandl.2010.01.004
- Barbey, A. K., Koenigs, M., & Grafman, J. (2010). Orbitofrontal Contributions to Human Working Memory. *Cerebral Cortex*, 21(4), 789-795. doi:10.1093/cercor/bhq153
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*, 103(3), 247-254.
- Bathelt, J., Gathercole, S. E., Johnson, A., & Astle, D. E. (2018). Differences in brain morphology and working memory capacity across childhood. *Developmental Science*, 21(3), e12579. doi:10.1111/desc.12579
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7-8), 435-455. doi:10.1002/nbm.782
- Bendlin, B. B., Fitzgerald, M. E., Ries, M. L., Xu, G., Kastman, E. K., Thiel, B. W., . . . Johnson, S. C. (2010). White matter in aging and cognition: a cross-sectional study of microstructure in adults aged eighteen to eighty-three. *Dev Neuropsychol*, 35(3), 257-277. doi:10.1080/87565641003696775
- Bernard, J. A., & Seidler, R. D. (2013). Relationships between regional cerebellar volume and sensorimotor and cognitive function in young and older adults. *Cerebellum (London, England)*, 12(5), 721-737. doi:10.1007/s12311-013-0481-z
- Beschin, N., Cocchini, G., Della Sala, S., & Logie, R. H. (1997). What the eyes perceive, the brain ignores: a case of pure unilateral representational neglect. *Cortex*, 33(1), 3-26.



- Besteher, B., Gaser, C., Spalthoff, R., & Nenadić, I. (2017). Associations between urban upbringing and cortical thickness and gyrification. *J Psychiatr Res*, *95*, 114-120. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.08.012
- Blumenfeld, R. S., Nomura, E. M., Gratton, C., & D'Esposito, M. (2012). Lateral Prefrontal Cortex is Organized into Parallel Dorsal and Ventral Streams Along the Rostro-Caudal Axis. *Cerebral Cortex*, *23*(10), 2457-2466. doi:10.1093/cercor/bhs223
- Boller, B., Mellah, S., Ducharme-Laliberté, G., & Belleville, S. (2017). Relationships between years of education, regional grey matter volumes, and working memory-related brain activity in healthy older adults. *Brain Imaging Behav*, *11*(2), 304-317. doi:10.1007/s11682-016-9621-7
- Botdorf, M., & Riggins, T. (2018). When less is more: Thinner fronto-parietal cortices are associated with better forward digit span performance during early childhood. *Neuropsychologia*, *121*, 11-18. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2018.10.020
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*, *108*(3), 624-652. doi:10.1037/0033-295x.108.3.624
- Boyke, J., Driemeyer, J., Gaser, C., Büchel, C., & May, A. (2008). Training-induced brain structure changes in the elderly. *J Neurosci*, *28*(28), 7031-7035. doi:10.1523/jneurosci.0742-08.2008
- Broadbent, D. E. (1958). Chapter 9 - Immediate memory and the shifting of attention. In D. E. Broadbent (Ed.), *Perception and Communication* (pp. 210-243): Pergamon.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth.
- Bruner, E., Román, F. J., de la Cuétara, J. M., Martin-Loeches, M., & Colom, R. (2015). Cortical surface area and cortical thickness in the precuneus of adult humans. *Neuroscience*, *286*, 345-352. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.11.063
- Brunoni, A. R., & Vanderhasselt, M.-A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Cognition*, *86*, 1-9. doi:10.1016/j.bandc.2014.01.008
- Buckner, Randy L. (2013). The Cerebellum and Cognitive Function: 25 Years of Insight from Anatomy and Neuroimaging. *Neuron*, *80*(3), 807-815. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.044
- Burgess, P., & Wu, H.-C. (2013). Rostral prefrontal cortex (Brodmann area 10): metacognition in the brain (pp. 524-534).

- 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. *Hum Brain Mapp*, *33*(7), 1607-1620. doi:10.1002/hbm.21311
- Cao, B., Mwangi, B., Passos, I. C., Wu, M. J., Keser, Z., Zunta-Soares, G. B., . . . Soares, J. C. (2017). Lifespan Gyrfication Trajectories of Human Brain in Healthy Individuals and Patients with Major Psychiatric Disorders. *Sci Rep*, *7*(1), 511. doi:10.1038/s41598-017-00582-1
- Casella, C., Lipp, I., Rosser, A., Jones, D. K., & Metzler-Baddeley, C. (2020). A Critical Review of White Matter Changes in Huntington's Disease. *Mov Disord*. doi:10.1002/mds.28109
- Chaddock-Heyman, L., Erickson, K. I., Kienzler, C., Drollette, E. S., Raine, L. B., Kao, S.-C., . . . Kramer, A. F. (2018). Physical Activity Increases White Matter Microstructure in Children. *Front Neurosci*, *12*(950). doi:10.3389/fnins.2018.00950
- 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. *J Neurophysiol*, *79*(6), 2919-2940. doi: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). doi:10.3389/fpsyg.2018.00401
- Chao, L. L., & Knight, R. T. (1998). Contribution of human prefrontal cortex to delay performance. *J Cogn Neurosci*, *10*(2), 167-177. doi:10.1162/089892998562636
- Charlton, R. A., Barrick, T. R., Lawes, I. N., Markus, H. S., & Morris, R. G. (2010). White matter pathways associated with working memory in normal aging. *Cortex*, *46*(4), 474-489. doi:10.1016/j.cortex.2009.07.005
- Chelazzi, L., Miller, E. K., Duncan, J., & Desimone, R. (1993a). A neural basis for visual search in inferior temporal cortex. *Nature*, *363*(6427), 345-347. doi:10.1038/363345a0
- Chelazzi, L., Miller, E. K., Duncan, J., & Desimone, R. (1993b). A neural basis for visual search in inferior temporal cortex. *Nature*, *363*(6427), 345-347. doi:10.1038/363345a0
- Chiang, M. C., Barysheva, M., Shattuck, D. W., Lee, A. D., Madsen, S. K., Avedissian, C., . . . Thompson, P. M. (2009). Genetics of brain fiber architecture and intellectual performance. *J Neurosci*, *29*(7), 2212-2224. doi:10.1523/jneurosci.4184-08.2009

- Chorghay, Z., Káradóttir, R. T., & Ruthazer, E. S. (2018). White Matter Plasticity Keeps the Brain in Tune: Axons Conduct While Glia Wrap. *Frontiers in cellular neuroscience*, *12*, 428-428. doi:10.3389/fncel.2018.00428
- Chouinard, P. A., Meena, D. K., Whitwell, R. L., Hilchey, M. D., & Goodale, M. A. (2017). A TMS Investigation on the Role of Lateral Occipital Complex and Caudal Intraparietal Sulcus in the Perception of Object Form and Orientation. *J Cogn Neurosci*, *29*(5), 881-895. doi:10.1162/jocn\_a\_01094
- Christophel, T. B., Cichy, R. M., Hebart, M. N., & Haynes, J. D. (2015). Parietal and early visual cortices encode working memory content across mental transformations. *NeuroImage*, *106*, 198-206. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.11.018
- Christophel, T. B., Hebart, M. N., & Haynes, J. D. (2012). Decoding the contents of visual short-term memory from human visual and parietal cortex. *J Neurosci*, *32*(38), 12983-12989. doi:10.1523/jneurosci.0184-12.2012
- Chung, Y. S., Hyatt, C. J., & Stevens, M. C. (2017). Adolescent maturation of the relationship between cortical gyrification and cognitive ability. *NeuroImage*, *158*, 319-331. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.06.082
- Cohen, R. A. (2011). Cuneus. In J. S. Kreutzer, J. DeLuca, & B. Caplan (Eds.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (pp. 756-757). New York, NY: Springer New York.
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., . . . Kramer, A. F. (2006). Aerobic Exercise Training Increases Brain Volume in Aging Humans. *The Journals of Gerontology: Series A*, *61*(11), 1166-1170. doi:10.1093/gerona/61.11.1166
- Colom, R., Abad, F., Quiroga, M. A., Shih, P.-C., & Flores-Mendoza, C. (2008). Working memory and intelligence are highly related constructs, but why? *Intelligence*, *36*, 584-606. doi:10.1016/j.intell.2008.01.002
- Colom, R., Martínez, K., Burgaleta, M., Román, F. J., García-García, D., Gunter, J. L., . . . Thompson, P. M. (2016). Gray matter volumetric changes with a challenging adaptive cognitive training program based on the dual n-back task. *Personality and Individual Differences*, *98*, 127-132. doi:10.1016/j.paid.2016.03.087
- Constantinidis, C., & Steinmetz, M. A. (1996). Neuronal activity in posterior parietal area 7a during the delay periods of a spatial memory task. *J Neurophysiol*, *76*(2), 1352-1355. doi:10.1152/jn.1996.76.2.1352
- Conway, A., Jarrold, C., Kane, M., Miyake, A., & Towse, J. (2008). *Variation in Working Memory*.

- Cooke, J. E., Lee, J. J., Bartlett, E. L., Wang, X., & Bendor, D. (2018). Persistent activity in primate auditory cortex evoked by sensory stimulation. *bioRxiv*, 387837. doi:10.1101/387837
- 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. doi:10.1126/science.279.5355.1347
- Cowan, N. (2010). The Magical Mystery Four: How is Working Memory Capacity Limited, and Why? *Current directions in psychological science*, 19(1), 51-57. doi:10.1177/0963721409359277
- Craik, F. I. M., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11(6), 671-684. doi:10.1016/S0022-5371(72)80001-X
- Craik, F. I. M., & Tulving, E. (1975). Depth of processing and the retention of words in episodic memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 104(3), 268-294. doi:10.1037/0096-3445.104.3.268
- Crammond, D. J., & Kalaska, J. F. (2000). Prior information in motor and premotor cortex: activity during the delay period and effect on pre-movement activity. *J Neurophysiol*, 84(2), 986-1005. doi:10.1152/jn.2000.84.2.986
- Cristofori, I., Cohen-Zimmerman, S., & Grafman, J. (2019). Executive functions. *Handb Clin Neurol*, 163, 197-219. doi:10.1016/b978-0-12-804281-6.00011-2
- Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci*, 7(9), 415-423. doi:10.1016/s1364-6613(03)00197-9
- D'Esposito, M., & Postle, B. R. (1999). The dependence of span and delayed-response performance on prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 37(11), 1303-1315. doi:10.1016/s0028-3932(99)00021-4
- D'Esposito, M., & Postle, B. R. (2015). The cognitive neuroscience of working memory. *Annual Review of Psychology*, 66, 115-142. doi:10.1146/annurev-psych-010814-015031
- Dahnke, R., Yotter, R. A., & Gaser, C. (2013). Cortical thickness and central surface estimation. *NeuroImage*, 65, 336-348. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.09.050
- Darki, F., & Klingberg, T. (2015). The role of fronto-parietal and fronto-striatal networks in the development of working memory: a longitudinal study. *Cereb Cortex*, 25(6), 1587-1595. doi:10.1093/cercor/bht352
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Buchler, N. G., White, L. E., Madden, D. J., & Cabeza, R. (2009). Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion

- tensor tractography. *NeuroImage*, 46(2), 530-541. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.068
- Davtian, M., Ulmer, J. L., Mueller, W. M., Gaggl, W., Mulane, M. P., & Krouwer, H. G. (2008). The superior longitudinal fasciculus and speech arrest. *J Comput Assist Tomogr*, 32(3), 410-414. doi:10.1097/RCT.0b013e318157c5ff
- de Faria, O., Jr., Pama, E. A. C., Evans, K., Luzhynskaya, A., & Káradóttir, R. T. (2018). Neuroglial interactions underpinning myelin plasticity. *Dev Neurobiol*, 78(2), 93-107. doi:10.1002/dneu.22539
- Desikan, R. S., Segonne, 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. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135-168. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750
- Dickerson, B. C., Fenstermacher, E., Salat, D. H., Wolk, D. A., Maguire, R. P., Desikan, R., . . . Fischl, B. (2008). Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: Reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths. *NeuroImage*, 39(1), 10-18. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.042
- Ding, H., Qin, W., Jiang, T., Zhang, Y., & Yu, C. (2012). Volumetric variation in subregions of the cerebellum correlates with working memory performance. *Neurosci Lett*, 508(1), 47-51. doi:10.1016/j.neulet.2011.12.016
- Docherty, A. R., Hagler, D. J., Panizzon, M. S., Neale, M. C., Eyler, L. T., Fennema-Notestine, C., . . . Kremen, W. S. (2015). Does degree of gyrification underlie the phenotypic and genetic associations between cortical surface area and cognitive ability? *NeuroImage*, 106, 154-160. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.11.040
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., & May, A. (2004). Changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427(6972), 311-312. doi:10.1038/427311a
- Draganski, B., Gaser, C., Kempermann, G., Kuhn, H. G., Winkler, J., Büchel, C., & May, A. (2006). Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci*, 26(23), 6314-6317. doi:10.1523/jneurosci.4628-05.2006
- du Boisgueheneuc, F., 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(Pt 12), 3315-3328. doi:10.1093/brain/awl244
- Dundon, N. M., Katshu, M. Z. U. H., Harry, B., Roberts, D., Leek, E. C., Downing, P., . . . d'Avossa, G. (2017). Human Parahippocampal Cortex Supports Spatial Binding

- in Visual Working Memory. *Cerebral Cortex*, 28(10), 3589-3599. doi:10.1093/cercor/bhx231
- Eger, E., Ashburner, J., Haynes, J.-D., Dolan, R. J., & Rees, G. (2008). fMRI activity patterns in human LOC carry information about object exemplars within category. *J Cogn Neurosci*, 20(2), 356-370. doi:10.1162/jocn.2008.20019
- Emrich, S. M., Riggall, A. C., LaRocque, J. J., & Postle, B. R. (2013). Distributed Patterns of Activity in Sensory Cortex Reflect the Precision of Multiple Items Maintained in Visual Short-Term Memory. *The Journal of Neuroscience*, 33(15), 6516. doi:10.1523/JNEUROSCI.5732-12.2013
- Engelkamp, J. (2017a). Mehrspeichermodelle: Unterscheidung von Kurz- und Langzeitgedächtnis. In J. Engelkamp & J. Hoffmann (Eds.), *Lern- und Gedächtnispsychologie* (Vol. 2, pp. 119-136). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Engelkamp, J. (2017b). Prozessmodelle: Das Behalten von Episoden als Funktion von Enkodier- und Abrufprozessen. In J. Engelkamp & J. Hoffmann (Eds.), *Lern- und Gedächtnispsychologie* (Vol. 2, pp. 137-148). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Ester, E. F., Anderson, D. E., Serences, J. T., & Awh, E. (2013). A Neural Measure of Precision in Visual Working Memory. *J Cogn Neurosci*, 25(5), 754-761. doi:10.1162/jocn\_a\_00357
- Farah, M. J., Hammond, K. M., Levine, D. N., & Calvanio, R. (1988). Visual and spatial mental imagery: Dissociable systems of representation. *Cognitive Psychology*, 20(4), 439-462. doi:10.1016/0010-0285(88)90012-6
- Fuster, J. (1973). Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neuronal correlates of transient memory. *J Neurophysiol*, 36, 61-78. doi:10.1152/jn.1973.36.1.61
- Fuster, J. M. (2015). Chapter 2 - Anatomy of the Prefrontal Cortex. In J. M. Fuster (Ed.), *The Prefrontal Cortex (Fifth Edition)* (pp. 9-62). San Diego: Academic Press.
- Fuster, J. M., & Alexander, G. E. (1971). Neuron activity related to short-term memory. *Science*, 173(3997), 652-654. doi:10.1126/science.173.3997.652
- Fuster, J. M., Bauer, R. H., & Jervey, J. P. (1985). Functional interactions between inferotemporal and prefrontal cortex in a cognitive task. *Brain Res*, 330(2), 299-307. doi:10.1016/0006-8993(85)90689-4
- Fuster, J. M., & Jervey, J. P. (1982). Neuronal firing in the inferotemporal cortex of the monkey in a visual memory task. *J Neurosci*, 2(3), 361-375.
- Garavan, H., Hester, R., Murphy, K., Fassbender, C., & Kelly, C. (2006). Individual differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control. *Brain Res*, 1105(1), 130-142. doi:10.1016/j.brainres.2006.03.029

- Gardener, H., Scarmeas, N., Gu, Y., Boden-Albala, B., Elkind, M. S. V., Sacco, R. L., . . . Wright, C. B. (2012). Mediterranean diet and white matter hyperintensity volume in the Northern Manhattan Study. *Archives of neurology*, *69*(2), 251-256. doi:10.1001/archneurol.2011.548
- Garlinghouse, M. A., Roth, R. M., Isquith, P. K., Flashman, L. A., & Saykin, A. J. (2010). Subjective rating of working memory is associated with frontal lobe volume in schizophrenia. *Schizophr Res*, *120*(1-3), 71-75. doi:10.1016/j.schres.2010.02.1067
- Gaser, C., & Schlaug, G. (2003). Brain Structures Differ between Musicians and Non-Musicians. *The Journal of Neuroscience*, *23*(27), 9240. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-27-09240.2003
- Gautam, P., Anstey, K., Wen, W., Sachdev, P., & Cherbuin, N. (2015). Cortical gyrification and its relationships with cortical volume, cortical thickness, and cognitive performance in healthy midlife adults. *Behav Brain Res*, *287*. doi: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*, *55*(3), 845-855. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.015
- Gelastopoulos, A., Whittington, M. A., & Kopell, N. J. (2019). Parietal low beta rhythm provides a dynamical substrate for a working memory buffer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *116*(33), 16613-16620. doi:10.1073/pnas.1902305116
- Gennatas, E. D., Avants, B. B., Wolf, D. H., Satterthwaite, T. D., Ruparel, K., Ciric, R., . . . Gur, R. C. (2017). Age-Related Effects and Sex Differences in Gray Matter Density, Volume, Mass, and Cortical Thickness from Childhood to Young Adulthood. *J Neurosci*, *37*(20), 5065-5073. doi:10.1523/jneurosci.3550-16.2017
- Ghika-Schmid, F., & Bogousslavsky, J. (2000). The acute behavioral syndrome of anterior thalamic infarction: a prospective study of 12 cases. *Ann Neurol*, *48*(2), 220-227.
- Gläscher, J., Tranel, D., Paul, L. K., Rudrauf, D., Rorden, C., Hornaday, A., . . . Adolphs, R. (2009). Lesion mapping of cognitive abilities linked to intelligence. *Neuron*, *61*(5), 681-691. doi:10.1016/j.neuron.2009.01.026
- Goldman-Rakic, P. S., Funahashi, S., & Bruce, C. J. (1989). Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, *61*(2), 331-349. doi:10.1152/jn.1989.61.2.331
- Golestani, A. M., Miles, L., Babb, J., Castellanos, F. X., Malaspina, D., & Lazar, M. (2014). Constrained by our connections: white matter's key role in interindividual

- variability in visual working memory capacity. *J Neurosci*, 34(45), 14913-14918. doi:10.1523/jneurosci.2317-14.2014
- Graham, K. S., Barense, M. D., & Lee, A. C. (2010). Going beyond LTM in the MTL: a synthesis of neuropsychological and neuroimaging findings on the role of the medial temporal lobe in memory and perception. *Neuropsychologia*, 48(4), 831-853. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.01.001
- 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 Behav*, 12(2), 303-308. doi:10.1007/s11682-017-9696-9
- Grieve, S. M., Williams, L. M., Paul, R. H., Clark, C. R., & Gordon, E. (2007). Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: a diffusion tensor MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28(2), 226-235.
- Grill-Spector, K., Kourtzi, Z., & Kanwisher, N. (2001). The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision Research*, 41(10), 1409-1422. doi:10.1016/S0042-6989(01)00073-6
- Group, B. D. C. (2012). Total and regional brain volumes in a population-based normative sample from 4 to 18 years: the NIH MRI Study of Normal Brain Development. *Cereb Cortex*, 22(1), 1-12. doi:10.1093/cercor/bhr018
- Haldane, M., Cunningham, G., Androustos, C., & Frangou, S. (2008). Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. *J Psychopharmacol*, 22(2), 138-143. doi:10.1177/0269881107082955
- Han, Y., Yang, H., Lv, Y.-T., Zhu, C.-Z., He, Y., Tang, H.-H., . . . Dong, Q. (2009). Gray matter density and white matter integrity in pianists' brain: A combined structural and diffusion tensor MRI study. *Neuroscience Letters*, 459(1), 3-6. doi:10.1016/j.neulet.2008.07.056
- Harding, A., Halliday, G., Caine, D., & Kril, J. (2000). Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain*, 123(1), 141-154. doi:10.1093/brain/123.1.141
- Harrison, S. A., & Tong, F. (2009). Decoding reveals the contents of visual working memory in early visual areas. *Nature*, 458(7238), 632-635. doi:10.1038/nature07832
- Hartberg, C. B., 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 Res*, 182(2), 123-133. doi:10.1016/j.psychres.2010.01.001



- Härtig, C., Markowitsch, H.-J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (2000). *Wechsler Memory Scale – Revised Edition, German Edition. Manual*. Bern: Huber.
- Hartzell, J. F., Davis, B., Melcher, D., Miceli, G., Jovicich, J., Nath, T., . . . Hasson, U. (2016). Brains of verbal memory specialists show anatomical differences in language, memory and visual systems. *NeuroImage*, *131*, 181-192. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.07.027
- Hedderich, D. M., Bäuml, J. G., Berndt, M. T., Menegaux, A., Scheef, L., Daamen, M., . . . Sorg, C. (2019). Aberrant gyrification contributes to the link between gestational age and adult IQ after premature birth. *Brain*, *142*(5), 1255-1269. doi:10.1093/brain/awz071
- Herbet, G., Yordanova, Y. N., & Duffau, H. (2017). Left Spatial Neglect Evoked by Electrostimulation of the Right Inferior Fronto-occipital Fasciculus. *Brain Topogr*, *30*(6), 747-756. doi:10.1007/s10548-017-0574-y
- Herculano-Houzel, S. (2009). The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Front Hum Neurosci*, *3*, 31. doi:10.3389/neuro.09.031.2009
- Hiroyasu, T., Obuchi, S., Tanaka, M., Okamura, T., & Yamamoto, U. (2015, 2015//). *Working Memory Training Strategies and Their Influence on Changes in Brain Activity and White Matter*. Paper presented at the Proceedings of the 18th Asia Pacific Symposium on Intelligent and Evolutionary Systems - Volume 2, Cham.
- Hogstrom, L. J., Westlye, L. T., Walhovd, K. B., & Fjell, A. M. (2013). The structure of the cerebral cortex across adult life: age-related patterns of surface area, thickness, and gyrification. *Cereb Cortex*, *23*(11), 2521-2530. doi:10.1093/cercor/bhs231
- Huber, E., Donnelly, P. M., Rokem, A., & Yeatman, J. D. (2018). Rapid and widespread white matter plasticity during an intensive reading intervention. *Nature Communications*, *9*(1), 2260. doi:10.1038/s41467-018-04627-5
- Jacobsen, C. F., & Nissen, H. W. (1937). Studies of cerebral function in primates. IV. The effects of frontal lobe lesions on the delayed alternation habit in monkeys. *Journal of Comparative Psychology*, *23*(1), 101-112. doi:10.1037/h0056632
- Jaeggi, S. M., Seewer, R., NirKKo, A. C., Eckstein, D., Schroth, G., Groner, R., & Gutbrod, K. (2003). Does excessive memory load attenuate activation in the prefrontal cortex? Load-dependent processing in single and dual tasks: functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, *19*(2), 210-225. doi:10.1016/S1053-8119(03)00098-3
- James, W. (1890). *The Principles of Psychology* NY, US: Henry Holt and Company.

- Jäncke, L., Koeneke, S., Hoppe, A., Rominger, C., & Hänggi, J. (2009). The Architecture of the Golfer's Brain. *PLoS One*, *4*(3), e4785. doi:10.1371/journal.pone.0004785
- 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. *Hum Brain Mapp*, *34*(11), 2747-2766. doi:10.1002/hbm.22099
- Johnson, E. B., & Gregory, S. (2019). Huntington's disease: Brain imaging in Huntington's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*, *165*, 321-369. doi:10.1016/bs.pmbts.2019.04.004
- Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Minoshima, S., & Mintun, M. A. (1993). Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*, *363*, 623. doi:10.1038/363623a0
- Kalpouzos, G., Chételat, G., Baron, J.-C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., . . . Desgranges, B. (2009). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging*, *30*(1), 112-124. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.019
- Kanai, R., & Rees, G. (2011). The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(4), 231-242. doi:10.1038/nrn3000
- Karnath, H.-O., Rorden, C., & Ticini, L. F. (2009). Damage to white matter fiber tracts in acute spatial neglect. *Cereb Cortex*, *19*(10), 2331-2337. doi:10.1093/cercor/bhn250
- Katsuki, F., & Constantinidis, C. (2012). Unique and shared roles of the posterior parietal and dorsolateral prefrontal cortex in cognitive functions. *Frontiers in integrative neuroscience*, *6*, 17-17. doi:10.3389/fnint.2012.00017
- Katus, T., Grubert, A., & Eimer, M. (2014). Electrophysiological Evidence for a Sensory Recruitment Model of Somatosensory Working Memory. *Cerebral Cortex*, *25*(12), 4697-4703. doi:10.1093/cercor/bhu153
- Kempermann, G., Gast, D., & Gage, F. H. (2002). Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Ann Neurol*, *52*(2), 135-143. doi:10.1002/ana.10262
- Kennedy, K. M., & Raz, N. (2009). Aging white matter and cognition: differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. *Neuropsychologia*, *47*(3), 916-927. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.001

- Kharitonova, M., Martin, R. E., Gabrieli, J. D., & Sheridan, M. A. (2013). Cortical gray-matter thinning is associated with age-related improvements on executive function tasks. *Dev Cogn Neurosci*, 6, 61-71. doi:10.1016/j.dcn.2013.07.002
- Kinoshita, M., Nakajima, R., Shinohara, H., Miyashita, K., Tanaka, S., Okita, H., . . . Hayashi, Y. (2016). Chronic spatial working memory deficit associated with the superior longitudinal fasciculus: a study using voxel-based lesion-symptom mapping and intraoperative direct stimulation in right prefrontal glioma surgery. *J Neurosurg*, 125(4), 1024-1032. doi:10.3171/2015.10.jns1591
- Klauer, K. C., & Zhao, Z. (2004). Double dissociations in visual and spatial short-term memory. *J Exp Psychol Gen*, 133(3), 355-381. doi:10.1037/0096-3445.133.3.355
- Klein, D., Rotarska-Jagiela, A., Genc, E., Sritharan, S., Mohr, H., Roux, F., . . . Uhlhaas, P. J. (2014). Adolescent brain maturation and cortical folding: evidence for reductions in gyrification. *PLoS One*, 9(1), e84914. doi:10.1371/journal.pone.0084914
- Koch, K., & Fuster, J. (1989). Unit activity in monkey parietal cortex related to haptic perception and temporary memory. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale*, 76, 292-306. doi:10.1007/BF00247889
- Kochunov, P., Williamson, D. E., Lancaster, J., Fox, P., Cornell, J., Blangero, J., & Glahn, D. C. (2012). Fractional anisotropy of water diffusion in cerebral white matter across the lifespan. *Neurobiol Aging*, 33(1), 9-20. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.014
- Koenigs, M., Barbey, A. K., Postle, B. R., & Grafman, J. (2009). Superior parietal cortex is critical for the manipulation of information in working memory. *J Neurosci*, 29(47), 14980-14986. doi:10.1523/jneurosci.3706-09.2009
- Kokubun, K., & Yamakawa, Y. (2019). Association Between Food Patterns and Gray Matter Volume. *Front Hum Neurosci*, 13, 384. doi:10.3389/fnhum.2019.00384
- Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., Morita, K., Nemoto, K., Usui, K., . . . Cocoro. (2020). White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry*, 25(4), 883-895. doi:10.1038/s41380-019-0553-7
- Koutsouleris, N., Patschurek-Kliche, K., Scheuerecker, J., Decker, P., Bottlender, R., Schmitt, G., . . . Meisenzahl, E. M. (2010). Neuroanatomical correlates of executive dysfunction in the at-risk mental state for psychosis. *Schizophr Res*, 123(2-3), 160-174. doi:10.1016/j.schres.2010.08.026

- Kravitz, D. J., Peng, C. S., & Baker, C. I. (2011). Real-world scene representations in high-level visual cortex: it's the spaces more than the places. *J Neurosci*, *31*(20), 7322-7333. doi:10.1523/jneurosci.4588-10.2011
- Krogsrud, S. K., Fjell, A. M., Tamnes, C. K., Grydeland, H., Due-Tønnessen, P., Bjørnerud, A., . . . Walhovd, K. B. (2018). Development of white matter microstructure in relation to verbal and visuospatial working memory-A longitudinal study. *PLoS One*, *13*(4), e0195540-e0195540. doi:10.1371/journal.pone.0195540
- Kurth, F., Luders, E., & Gaser, C. (2015). Voxel-Based Morphometry. In A. W. Toga (Ed.), *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* (pp. 345-349): Elsevier Science & Technology.
- Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C. F., Stadelmann, C., Brück, W., Rauschka, H., Bergmann, M., . . . Lassmann, H. (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*, *128*(Pt 11), 2705-2712. doi:10.1093/brain/awh641
- Lagopoulos, J., Ivanovski, B., & Malhi, G. S. (2007). An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*, *32*(3), 174-184.
- Lamballais, S., Vinke, E. J., Vernooij, M. W., Ikram, M. A., & Muetzel, R. L. (2020). Cortical gyrification in relation to age and cognition in older adults. *NeuroImage*, *212*, 116637. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.116637
- Langerock, N., Vergauwe, E., & Barrouillet, P. (2014). The maintenance of cross-domain associations in the episodic buffer. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, *40*(4), 1096-1109. doi:10.1037/a0035783
- Lanna, M. E., Alves, C. E., Sudo, F. K., Alves, G., Valente, L., Moreira, D. M., . . . Engelhardt, E. (2012). Cognitive disconnective syndrome by single strategic strokes in vascular dementia. *J Neurol Sci*, *322*(1-2), 176-183. doi:10.1016/j.jns.2012.08.004
- Lazar, M. (2017). Working memory: How important is white matter? *The Neuroscientist*, *23*(2), 197-210. doi:10.1177/1073858416634298
- Lee, S. H., Kravitz, D. J., & Baker, C. I. (2013). Goal-dependent dissociation of visual and prefrontal cortices during working memory. *Nat Neurosci*, *16*(8), 997-999. doi:10.1038/nn.3452
- Lee, T. G., & D'Esposito, M. (2012). The dynamic nature of top-down signals originating from prefrontal cortex: a combined fMRI-TMS study. *J Neurosci*, *32*(44), 15458-15466. doi:10.1523/JNEUROSCI.0627-12.2012

- Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, 137(Pt 1), 12-32. doi:10.1093/brain/awt162
- Lehmann, M., Rohrer, J. D., Clarkson, M. J., Ridgway, G. R., Scahill, R. I., Modat, M., . . . Fox, N. C. (2010). Reduced cortical thickness in the posterior cingulate gyrus is characteristic of both typical and atypical Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 20(2), 587-598. doi:10.3233/jad-2010-1401
- Lehrl, S. (2005). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B* (Vol. 5. unveränderte Auflage). Balingen: Spitta.
- Leung, H. C., Gore, J. C., & Goldman-Rakic, P. S. (2002). Sustained mnemonic response in the human middle frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda. *J Cogn Neurosci*, 14(4), 659-671. doi:10.1162/08989290260045882
- Lewis-Peacock, J. A., & Postle, B. R. (2012). Decoding the internal focus of attention. *Neuropsychologia*, 50(4), 470-478. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.11.006
- Li, Y., Feng, F., Lin, P., Huang, Z. G., Liu, T., Zhou, B., . . . Wang, J. (2018). Cognition-related white matter integrity dysfunction in Alzheimer's disease with diffusion tensor image. *Brain Res Bull*, 143, 207-216. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.09.010
- Libby, L. A., Hannula, D. E., & Ranganath, C. (2014). Medial temporal lobe coding of item and spatial information during relational binding in working memory. *J Neurosci*, 34(43), 14233-14242. doi:10.1523/jneurosci.0655-14.2014
- Logie, R. H. (1986). Visuo-spatial processing in working memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology A: Human Experimental Psychology*, 38A(2), 229-247. doi:10.1080/14640748608401596
- Logie, R. H. (1995). *Visuo-Spatial Working Memory*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates Ltd.
- Logie, R. H., & Marchetti, C. (1991). Chapter 7 Visuo-spatial working memory: Visual, spatial or central executive? In R. H. Logie & M. Denis (Eds.), *Advances in Psychology* (Vol. 80, pp. 105-115): North-Holland.
- Loukavenko, E. A., Wolff, M., Poirier, G. L., & Dalrymple-Alford, J. C. (2016). Impaired spatial working memory after anterior thalamic lesions: recovery with cerebrolysin and enrichment. *Brain Struct Funct*, 221(4), 1955-1970. doi:10.1007/s00429-015-1015-x
- Luck, D., Danion, J. M., Marrer, C., Pham, B. T., Gounot, D., & Foucher, J. (2010). The right parahippocampal gyrus contributes to the formation and maintenance of bound information in working memory. *Brain Cogn*, 72(2), 255-263. doi:10.1016/j.bandc.2009.09.009

- 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*, *29*(4), 1224-1230. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.049
- Luis, E. O., Arrondo, G., Vidorreta, M., Martínez, M., Loayza, F., Fernández-Seara, M. A., & Pastor, M. A. (2015). Successful Working Memory Processes and Cerebellum in an Elderly Sample: A Neuropsychological and fMRI Study. *PLoS One*, *10*(7), e0131536. doi:10.1371/journal.pone.0131536
- Mackey, W. E., Devinsky, O., Doyle, W. K., Golfinos, J. G., & Curtis, C. E. (2016). Human parietal cortex lesions impact the precision of spatial working memory. *J Neurophysiol*, *116*(3), 1049-1054. doi:10.1152/jn.00380.2016
- Madden, D. J., Bennett, I. J., Burzynska, A., Potter, G. G., Chen, N. K., & Song, A. W. (2012). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochim Biophys Acta*, *1822*(3), 386-400. doi:10.1016/j.bbadis.2011.08.003
- Madden, D. J., Bennett, I. J., & Song, A. W. (2009). Cerebral White Matter Integrity and Cognitive Aging: Contributions from Diffusion Tensor Imaging. *Neuropsychology Review*, *19*(4), 415. doi:10.1007/s11065-009-9113-2
- Mamah, D., Conturo, T. E., Harms, M. P., Akbudak, E., Wang, L., McMichael, A. R., . . . Csernansky, J. G. (2010). Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: a diffusion-tensor imaging study. *Psychiatry Res*, *183*(2), 144-150. doi:10.1016/j.psychres.2010.04.013
- Mansouri, F. A., Koehlin, E., Rosa, M. G. P., & Buckley, M. J. (2017). Managing competing goals - a key role for the frontopolar cortex. *Nat Rev Neurosci*, *18*(11), 645-657. doi:10.1038/nrn.2017.111
- Martinez-Trujillo, J. C., & Treue, S. (2004). Feature-Based Attention Increases the Selectivity of Population Responses in Primate Visual Cortex. *Current Biology*, *14*(9), 744-751. doi:10.1016/j.cub.2004.04.028
- Mathias, S. R., Knowles, E. E. M., Mollon, J., Rodrigue, A., Koenis, M. M. C., Alexander-Bloch, A. F., . . . Glahn, D. C. (2020). Minimal Relationship between Local Gyrification and General Cognitive Ability in Humans. *Cereb Cortex*, *30*(6), 3439-3450. doi:10.1093/cercor/bhz319
- May, A. (2011). Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends Cogn Sci*, *15*(10), 475-482. doi:10.1016/j.tics.2011.08.002
- Mayo, C. D., Garcia-Barrera, M. A., Mazerolle, E. L., Ritchie, L. J., Fisk, J. D., Gawryluk, J. R., & , A. s. D. N. I. (2019). Relationship Between DTI Metrics and Cognitive Function in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*, *10*(436). doi:10.3389/fnagi.2018.00436

- Mechelli, A., Crinion, J. T., Noppeney, U., O'Doherty, J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Price, C. J. (2004). Structural plasticity in the bilingual brain. *Nature*, *431*(7010), 757-757. doi:10.1038/431757a
- Melton, A. W. (1963). Implications of short-term memory for a general theory of memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *2*(1), 1-21. doi:10.1016/S0022-5371(63)80063-8
- Miller, E. K. (2000). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci*, *1*(1), 59-65. doi:10.1038/35036228
- Miller, E. K., & Buschman, T. J. (2015). Working memory capacity: Limits on the bandwidth of cognition. *Daedalus*, *144*(1), 112-122.
- Miller, E. K., Erickson, C. A., & Desimone, R. (1996). Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J Neurosci*, *16*(16), 5154-5167.
- Miller, E. K., Li, L., & Desimone, R. (1993). Activity of neurons in anterior inferior temporal cortex during a short-term memory task. *J Neurosci*, *13*(4), 1460-1478.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. 1956. *Psychol Rev*, *63*(2), 81-97.
- Milner, B. (1966). Amnesia following operation on medial temporal lobes. In C. W. Whitty & O. L. Zangwill (Eds.), *Amnesia*. London: Butterworth.
- Morey, C. C. (2009). Integrated cross-domain object storage in working memory: evidence from a verbal-spatial memory task. *Q J Exp Psychol (Hove)*, *62*(11), 2235-2251. doi:10.1080/17470210902763382
- Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S. M., Wolters, T., Melchior, H., Blecker, C. R., . . . Vaitl, D. (2006). Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *NeuroImage*, *30*(3), 891-898. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.10.032
- Mori, S., Wakana, S., Van Zijl, P. C., & Nagae-Poetscher, L. (2005). *MRI atlas of human white matter*. Elsevier.
- Mullally, S. L., & Maguire, E. A. (2011). A new role for the parahippocampal cortex in representing space. *J Neurosci*, *31*(20), 7441-7449. doi:10.1523/jneurosci.0267-11.2011
- Müller, N. G., & Knight, R. T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*, *139*(1), 51-58. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.09.018
- Nagel, I. E., Preuschhof, C., Li, S. C., Nyberg, L., Bäckman, L., Lindenberger, U., & Heekeren, H. R. (2009). Performance level modulates adult age differences in

- brain activation during spatial working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(52), 22552-22557. doi:10.1073/pnas.0908238106
- Nagy, Z., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2004). Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *J Cogn Neurosci*, 16(7), 1227-1233. doi:10.1162/0898929041920441
- Nakajima, R., Kinoshita, M., Shinohara, H., & Nakada, M. (2019). The superior longitudinal fascicle: reconsidering the fronto-parietal neural network based on anatomy and function. *Brain Imaging Behav.* doi:10.1007/s11682-019-00187-4
- Nenadić, I. (2020). Brain imaging in schizophrenia : A review of current trends and developments. *Nervenarzt*, 91(1), 18-25. doi:10.1007/s00115-019-00857-0
- Nenadic, I., Maitra, R., Dietzek, M., Langbein, K., Smesny, S., Sauer, H., & Gaser, C. (2015). Prefrontal gyrification in psychotic bipolar I disorder vs. schizophrenia. *J Affect Disord*, 185, 104-107. doi:10.1016/j.jad.2015.06.014
- Newmark, R. E., Schon, K., Ross, R. S., & Stern, C. E. (2013). Contributions of the hippocampal subfields and entorhinal cortex to disambiguation during working memory. *Hippocampus*, 23(6), 467-475. doi:10.1002/hipo.22106
- Nissim, N. R., O'Shea, A. M., Bryant, V., Porges, E. C., Cohen, R., & Woods, A. J. (2016). Frontal Structural Neural Correlates of Working Memory Performance in Older Adults. *Front Aging Neurosci*, 8, 328. doi:10.3389/fnagi.2016.00328
- Noble, K. G., Korgaonkar, M. S., Grieve, S. M., & Brickman, A. M. (2013). Higher education is an age-independent predictor of white matter integrity and cognitive control in late adolescence. *Dev Sci*, 16(5), 653-664. doi:10.1111/desc.12077
- Oberlin, L. E., Verstynen, T. D., Burzynska, A. Z., Voss, M. W., Prakash, R. S., Chaddock-Heyman, L., . . . Erickson, K. I. (2016). White matter microstructure mediates the relationship between cardiorespiratory fitness and spatial working memory in older adults. *NeuroImage*, 131, 91-101. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.053
- Ohbayashi, M., Ohki, K., & Miyashita, Y. (2003). Conversion of working memory to motor sequence in the monkey premotor cortex. *Science*, 301(5630), 233-236. doi:10.1126/science.1084884
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Owen, A. M., Evans, A. C., & Petrides, M. (1996). Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex*, 6(1), 31-38. doi:10.1093/cercor/6.1.31



- 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. *Hum Brain Mapp*, *25*(1), 46-59. doi:10.1002/hbm.20131
- Owens, M. M., Duda, B., Sweet, L. H., & MacKillop, J. (2018). Distinct functional and structural neural underpinnings of working memory. *NeuroImage*, *174*, 463-471. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.03.022
- Panizzon, M. S., Fennema-Notestine, C., Eyler, L. T., Jernigan, T. L., Prom-Wormley, E., Neale, M., . . . Kremen, W. S. (2009). Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb Cortex*, *19*(11), 2728-2735. doi:10.1093/cercor/bhp026
- Parker, J. G., Zalusky, E. J., & Kirbas, C. (2014). Functional MRI mapping of visual function and selective attention for performance assessment and presurgical planning using conjunctive visual search. *Brain Behav*, *4*(2), 227-237. doi:10.1002/brb3.213
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., & Merabet, L. B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*, *28*, 377-401. doi:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216
- Pasternak, T., & Greenlee, M. W. (2005). Working memory in primate sensory systems. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(2), 97-107. doi:10.1038/nrn1603
- Pearson, J. M., Heilbronner, S. R., Barack, D. L., Hayden, B. Y., & Platt, M. L. (2011). Posterior cingulate cortex: adapting behavior to a changing world. *Trends Cogn Sci*, *15*(4), 143-151. doi:10.1016/j.tics.2011.02.002
- Peper, J. S., Brouwer, R. M., Boomsma, D. I., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2007). Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins. *Hum Brain Mapp*, *28*(6), 464-473. doi:10.1002/hbm.20398
- Pesaran, B., Pezaris, J. S., Sahani, M., Mitra, P. P., & Andersen, R. A. (2002). Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque parietal cortex. *Nat Neurosci*, *5*(8), 805-811. doi:10.1038/nn890
- Peters, B. D., Ikuta, T., DeRosse, P., John, M., Burdick, K. E., Gruner, P., . . . Malhotra, A. K. (2014). Age-related differences in white matter tract microstructure are associated with cognitive performance from childhood to adulthood. *Biol Psychiatry*, *75*(3), 248-256. doi:10.1016/j.biopsych.2013.05.020
- Peters, B. D., Szeszko, P. R., Radua, J., Ikuta, T., Gruner, P., DeRosse, P., . . . Malhotra, A. K. (2012). White matter development in adolescence: diffusion tensor imaging and meta-analytic results. *Schizophr Bull*, *38*(6), 1308-1317. doi:10.1093/schbul/sbs054

- Peterson, L. R., & Peterson, M. J. (1959). Short-term retention of individual verbal items. *J Exp Psychol*, *58*, 193-198.
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., & Carmelli, D. (2001). Genetic regulation of regional microstructure of the corpus callosum in late life. *Neuroreport*, *12*(8), 1677-1681. doi:10.1097/00001756-200106130-00032
- Philippi, C. L., Mehta, S., Grabowski, T., Adolphs, R., & Rudrauf, D. (2009). Damage to association fiber tracts impairs recognition of the facial expression of emotion. *J Neurosci*, *29*(48), 15089-15099. doi:10.1523/jneurosci.0796-09.2009
- Phillips, W. A. (1974). On the distinction between sensory storage and short-term visual memory. *Perception & Psychophysics*, *16*(2), 283-290. doi:10.3758/bf03203943
- Pierpaoli, C., & Basser, P. J. (1996). Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med*, *36*(6), 893-906.
- Ploner, C. J., Gaymard, B. M., Rivaud-Péchéux, S., Baulac, M., Clémenceau, S., Samson, S., & Pierrot-Deseilligny, C. (2000). Lesions affecting the parahippocampal cortex yield spatial memory deficits in humans. *Cereb Cortex*, *10*(12), 1211-1216. doi:10.1093/cercor/10.12.1211
- Pollock, A., Hazelton, C., Henderson, C. A., Angilley, J., Dhillon, B., Langhorne, P., . . . Rowe, F. J. (2011). Interventions for visual field defects in patients with stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(10).
- Posner, M. I., & Keele, S. W. (1967). Decay of visual information from a single letter. *Science*, *158*(3797), 137-139. doi:10.1126/science.158.3797.137
- Postma, A., Kessels, R. P., & van Asselen, M. (2008). How the brain remembers and forgets where things are: the neurocognition of object-location memory. *Neurosci Biobehav Rev*, *32*(8), 1339-1345. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.05.001
- Ranganath, C., & D'Esposito, M. (2001). Medial temporal lobe activity associated with active maintenance of novel information. *Neuron*, *31*(5), 865-873. doi:10.1016/s0896-6273(01)00411-1
- Ranganath, C., & D'Esposito, M. (2005). Directing the mind's eye: prefrontal, inferior and medial temporal mechanisms for visual working memory. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(2), 175-182. doi:10.1016/j.conb.2005.03.017
- Ranganath, C., DeGutis, J., & D'Esposito, M. (2004). Category-specific modulation of inferior temporal activity during working memory encoding and maintenance. *Cognitive Brain Research*, *20*(1), 37-45. doi:10.1016/j.cogbrainres.2003.11.017
- Ray, R. D., & Zald, D. H. (2012). Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev*, *36*(1), 479-501. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.08.005

- Reginold, W., Itorralba, J., Tam, A., Luedke, A. C., Fernandez-Ruiz, J., Reginold, J., . . . Garcia, A. (2016). Correlating quantitative tractography at 3T MRI and cognitive tests in healthy older adults. *Brain Imaging Behav*, *10*(4), 1223-1230. doi:10.1007/s11682-015-9495-0
- Ren, Z., Zhang, Y., He, H., Feng, Q., Bi, T., & Qiu, J. (2019). The Different Brain Mechanisms of Object and Spatial Working Memory: Voxel-Based Morphometry and Resting-State Functional Connectivity. *Front Hum Neurosci*, *13*, 248. doi:10.3389/fnhum.2019.00248
- Resnick, S. M., Pham, D. L., Kraut, M. A., Zonderman, A. B., & Davatzikos, C. (2003). Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci*, *23*(8), 3295-3301. doi:10.1523/jneurosci.23-08-03295.2003
- Richardson, F. M., Ramsden, S., Ellis, C., Burnett, S., Megnin, O., Catmur, C., . . . Price, C. J. (2011). Auditory Short-term Memory Capacity Correlates with Gray Matter Density in the Left Posterior STS in Cognitively Normal and Dyslexic Adults. *J Cogn Neurosci*, *23*(12), 3746-3756. doi:10.1162/jocn\_a\_00060
- Richman, D. P., Stewart, R. M., Hutchinson, J. W., & Caviness, V. S., Jr. (1975). Mechanical model of brain convolitional development. *Science*, *189*(4196), 18-21. doi:10.1126/science.1135626
- Richter, A., Richter, S., Barman, A., Soch, J., Klein, M., Assmann, A., . . . Schott, B. (2013). Motivational salience and genetic variability of dopamine D2 receptor expression interact in the modulation of interference processing. *Front Hum Neurosci*, *7*(250). doi:10.3389/fnhum.2013.00250
- Riggall, A. C., & Postle, B. R. (2012). The Relationship between Working Memory Storage and Elevated Activity as Measured with Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Neuroscience*, *32*(38), 12990. doi:10.1523/JNEUROSCI.1892-12.2012
- Rizio, A. A., & Diaz, M. T. (2016). Language, aging, and cognition: frontal aslant tract and superior longitudinal fasciculus contribute toward working memory performance in older adults. *Neuroreport*, *27*(9), 689-693. doi:10.1097/WNR.0000000000000597
- Roland, J. L., Snyder, A. Z., Hacker, C. D., Mitra, A., Shimony, J. S., Limbrick, D. D., . . . Leuthardt, E. C. (2017). On the role of the corpus callosum in interhemispheric functional connectivity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *114*(50), 13278-13283. doi:10.1073/pnas.1707050114
- Rolls, E. T. (2019). The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct*, *224*(9), 3001-3018. doi:10.1007/s00429-019-01945-

- Román, F. J., Lewis, L. B., Chen, C. H., Karama, S., Burgaleta, M., Martínez, K., . . . Colom, R. (2016). Gray matter responsiveness to adaptive working memory training: a surface-based morphometry study. *Brain Struct Funct*, *221*(9), 4369-4382. doi:10.1007/s00429-015-1168-7
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., . . . Eickhoff, S. B. (2012). Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage*, *60*(1), 830-846. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.050
- Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J., & Taylor, E. (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *NeuroImage*, *20*(1), 351-358. doi:10.1016/s1053-8119(03)00275-1
- Sakai, K., Rowe, J. B., & Passingham, R. E. (2002). Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant memory. *Nat Neurosci*, *5*(5), 479-484. doi:10.1038/nn846
- Salat, D. H., Kaye, J. A., & Janowsky, J. S. (2002). Greater orbital prefrontal volume selectively predicts worse working memory performance in older adults. *Cereb Cortex*, *12*(5), 494-505.
- Salat, D. H., Tuch, D. S., Greve, D. N., van der Kouwe, A. J., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., . . . Dale, A. M. (2005). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging*, *26*(8), 1215-1227. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2004.09.017
- Salminen, T., Mårtensson, J., Schubert, T., & Kühn, S. (2016). Increased integrity of white matter pathways after dual n-back training. *NeuroImage*, *133*, 244-250. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.03.028
- Sampaio-Baptista, C., & Johansen-Berg, H. (2017). White Matter Plasticity in the Adult Brain. *Neuron*, *96*(6), 1239-1251. doi:10.1016/j.neuron.2017.11.026
- Samrani, G., Bäckman, L., & Persson, J. (2019). Interference Control in Working Memory Is Associated with Ventrolateral Prefrontal Cortex Volume. *J Cogn Neurosci*, *31*(10), 1491-1505. doi:10.1162/jocn\_a\_01430
- Sarasso, E., Agosta, F., Piramide, N., & Filippi, M. (2020). Progression of grey and white matter brain damage in Parkinson's disease: a critical review of structural MRI literature. *J Neurol*. doi:10.1007/s00415-020-09863-8
- Särkämö, T., Ripollés, P., Vepsäläinen, H., Autti, T., Silvennoinen, H. M., Salli, E., . . . Rodríguez-Fornells, A. (2014). Structural changes induced by daily music listening in the recovering brain after middle cerebral artery stroke: a voxel-based morphometry study. *Front Hum Neurosci*, *8*, 245.

- Sarubbo, S., De Benedictis, A., Maldonado, I. L., Basso, G., & Duffau, H. (2013). Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle. *Brain Struct Funct*, 218(1), 21-37. doi:10.1007/s00429-011-0372-3
- Sasabayashi, D., Takayanagi, Y., Nishiyama, S., Takahashi, T., Furuichi, A., Kido, M., . . . Suzuki, M. (2016). Increased Frontal Gyrfication Negatively Correlates with Executive Function in Patients with First-Episode Schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 27(4), 2686-2694. doi:10.1093/cercor/bhw101
- Sasson, E., Doniger, G. M., Pasternak, O., Tarrasch, R., & Assaf, Y. (2013). White matter correlates of cognitive domains in normal aging with diffusion tensor imaging. *Front Neurosci*, 7, 32-32. doi:10.3389/fnins.2013.00032
- Sawin, E. A., Gonzalez, J. G., Ong, I. M., McIlwain, S. J., Adluru, N., Alexander, A. L., & Yu, J.-P. J. (2017). Diet Macronutrient Composition Impacts White Matter Microstructure in the Brain. *The FASEB Journal*, 31(S1), 150.156-150.156. doi:10.1096/fasebj.31.1\_supplement.150.6
- Schlegel, A. A., Rudelson, J. J., & Tse, P. U. (2012). White matter structure changes as adults learn a second language. *J Cogn Neurosci*, 24(8), 1664-1670. doi:10.1162/jocn\_a\_00240
- Schmahmann, J. D. (2019). The cerebellum and cognition. *Neuroscience Letters*, 688, 62-75. doi:10.1016/j.neulet.2018.07.005
- Schnack, H. G., van Haren, N. E., Brouwer, R. M., Evans, A., Durston, S., Boomsma, D. I., . . . Hulshoff Pol, H. E. (2015). Changes in thickness and surface area of the human cortex and their relationship with intelligence. *Cereb Cortex*, 25(6), 1608-1617. doi:10.1093/cercor/bht357
- Scholz, J., Klein, M. C., Behrens, T. E. J., & Johansen-Berg, H. (2009). Training induces changes in white-matter architecture. *Nat Neurosci*, 12(11), 1370-1371. doi:10.1038/nn.2412
- Serences, J. T. (2016). Neural mechanisms of information storage in visual short-term memory. *Vision Research*, 128, 53-67. doi:10.1016/j.visres.2016.09.010
- Serences, J. T., Ester, E. F., Vogel, E. K., & Awh, E. (2009). Stimulus-specific delay activity in human primary visual cortex. *Psychological Science*, 20(2), 207-214. doi:10.1111/j.1467-9280.2009.02276.x
- Shallice, T., & Warrington, E. K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. *Q J Exp Psychol*, 22(2), 261-273. doi:10.1080/0033557043000203
- Short, S. J., Elison, J. T., Goldman, B. D., Styner, M., Gu, H., Connelly, M., . . . Gilmore, J. H. (2013). Associations between white matter microstructure and infants'

- working memory. *NeuroImage*, 64, 156-166. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.09.021
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1997). Working memory: a view from neuroimaging. *Cogn Psychol*, 33(1), 5-42. doi:10.1006/cogp.1997.0658
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., . . . Behrens, T. E. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4), 1487-1505. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
- Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*, 44(1), 83-98. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.03.061
- Smolker, H. R., Depue, B. E., Reineberg, A. E., Orr, J. M., & Banich, M. T. (2015). Individual differences in regional prefrontal gray matter morphometry and fractional anisotropy are associated with different constructs of executive function. *Brain Struct Funct*, 220(3), 1291-1306. doi:10.1007/s00429-014-0723-y
- Steiger, T. K., Herweg, N. A., Menz, M. M., & Bunzeck, N. (2019). Working memory performance in the elderly relates to theta-alpha oscillations and is predicted by parahippocampal and striatal integrity. *Sci Rep*, 9(1), 706. doi:10.1038/s41598-018-36793-3
- Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2006). Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(6), 749-761. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.06.002
- Sweeney-Reed, C. M., Zaehle, T., Voges, J., Schmitt, F. C., Buentjen, L., Kopitzki, K., . . . Richardson-Klavehn, A. (2014). Corticothalamic phase synchrony and cross-frequency coupling predict human memory formation. *eLife*, 3, e05352. doi:10.7554/eLife.05352
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, A. U. (2008). Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neurosci*, 9, 102. doi:10.1186/1471-2202-9-102
- Tadayon, E., Pascual-Leone, A., & Santarnecchi, E. (2020). Differential Contribution of Cortical Thickness, Surface Area, and Gyrfication to Fluid and Crystallized Intelligence. *Cereb Cortex*, 30(1), 215-225. doi:10.1093/cercor/bhz082
- Takeuchi, H., Sekiguchi, A., Taki, Y., Yokoyama, S., Yomogida, Y., Komuro, N., . . . Kawashima, R. (2010). Training of working memory impacts structural connectivity. *J Neurosci*, 30(9), 3297-3303. doi:10.1523/jneurosci.4611-09.2010
- Takeuchi, H., Taki, Y., Sassa, Y., Hashizume, H., Sekiguchi, A., Fukushima, A., & Kawashima, R. (2013). Brain structures associated with executive functions

- during everyday events in a non-clinical sample. *Brain Struct Funct*, 218(4), 1017-1032. doi:10.1007/s00429-012-0444-z
- Taylor, K. I., Sambataro, F., Boess, F., Bertolino, A., & Dukart, J. (2018). Progressive Decline in Gray and White Matter Integrity in de novo Parkinson's Disease: An Analysis of Longitudinal Parkinson Progression Markers Initiative Diffusion Tensor Imaging Data. *Front Aging Neurosci*, 10, 318. doi:10.3389/fnagi.2018.00318
- Thompson, P. M., Cannon, T. D., Narr, K. L., van Erp, T., Poutanen, V. P., Huttunen, M., . . . Toga, A. W. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nat Neurosci*, 4(12), 1253-1258. doi:10.1038/nn758
- Thürling, M., Hautzel, H., Küper, M., Stefanescu, M. R., Maderwald, S., Ladd, M. E., & Timmann, D. (2012). Involvement of the cerebellar cortex and nuclei in verbal and visuospatial working memory: a 7 T fMRI study. *NeuroImage*, 62(3), 1537-1550. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.05.037
- Toba, M. N., Migliaccio, R., Batrancourt, B., Bourlon, C., Duret, C., Pradat-Diehl, P., . . . Bartolomeo, P. (2018). Common brain networks for distinct deficits in visual neglect. A combined structural and tractography MRI approach. *Neuropsychologia*, 115, 167-178. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2017.10.018
- Tomasi, D., Ernst, T., Caparelli, E. C., & Chang, L. (2006). Common deactivation patterns during working memory and visual attention tasks: an intra-subject fMRI study at 4 Tesla. *Hum Brain Mapp*, 27(8), 694-705. doi:10.1002/hbm.20211
- Toro, R., Perron, M., Pike, B., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z., & Paus, T. (2008). Brain size and folding of the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 18(10), 2352-2357. doi:10.1093/cercor/bhm261
- Trachtenberg, J. T., Chen, B. E., Knott, G. W., Feng, G., Sanes, J. R., Welker, E., & Svoboda, K. (2002). Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature*, 420(6917), 788-794. doi:10.1038/nature01273
- Trampel, R., Bazin, P.-L., Pine, K., & Weiskopf, N. (2019). In-vivo magnetic resonance imaging (MRI) of laminae in the human cortex. *NeuroImage*, 197, 707-715. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.09.037
- Trobe, J. D., Lorber, M. L., & Schlezinger, N. S. (1973). Isolated homonymous hemianopia. A review of 104 cases. *Arch Ophthalmol*, 89(5), 377-381. doi:10.1001/archopht.1973.01000040379005
- Urbanski, M., Thiebaut de Schotten, M., Rodrigo, S., Catani, M., Oppenheim, C., Touzé, E., . . . Bartolomeo, P. (2008). Brain networks of spatial awareness: evidence from diffusion tensor imaging tractography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(5), 598-601. doi:10.1136/jnnp.2007.126276

- Urbanski, M., Thiebaut de Schotten, M., Rodrigo, S., Oppenheim, C., Touzé, E., Méder, J. F., . . . Bartolomeo, P. (2011). DTI-MR tractography of white matter damage in stroke patients with neglect. *Exp Brain Res*, *208*(4), 491-505. doi:10.1007/s00221-010-2496-8
- Van't Westeinde, A., Karlsson, L., Thomsen Sandberg, M., Nordenström, A., Padilla, N., & Lajic, S. (2020). Altered Gray Matter Structure and White Matter Microstructure in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: Relevance for Working Memory Performance. *Cereb Cortex*, *30*(5), 2777-2788. doi:10.1093/cercor/bhz274
- Van Petten, C., Plante, E., Davidson, P. S., Kuo, T. Y., Bajuscak, L., & Glisky, E. L. (2004). Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia*, *42*(10), 1313-1335. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.009
- Verbruggen, F. (2017). Response Inhibition. In V. Zeigler-Hill & T. K. Shackelford (Eds.), *Encyclopedia of Personality and Individual Differences* (pp. 1-3). Cham: Springer International Publishing.
- Vestergaard, M., Madsen, K. S., Baaré, W. F., Skimminge, A., Ejersbo, L. R., Ramsøy, T. Z., . . . Jernigan, T. L. (2011). White matter microstructure in superior longitudinal fasciculus associated with spatial working memory performance in children. *J Cogn Neurosci*, *23*(9), 2135-2146. doi:10.1162/jocn.2010.21592
- Vilberg, K. L., & Rugg, M. D. (2008). Memory retrieval and the parietal cortex: a review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia*, *46*(7), 1787-1799. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.004
- 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. *Neurobiol Aging*, *33*(1), 21-34. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.009
- Voytek, B., & Knight, R. T. (2010). Prefrontal cortex and basal ganglia contributions to visual working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(42), 18167. doi:10.1073/pnas.1007277107
- Vuoksimaa, E., Panizzon, M. S., Chen, C. H., Fiecas, M., Eyler, L. T., Fennema-Notestine, C., . . . Kremen, W. S. (2015). The Genetic Association Between Neocortical Volume and General Cognitive Ability Is Driven by Global Surface Area Rather Than Thickness. *Cereb Cortex*, *25*(8), 2127-2137. doi:10.1093/cercor/bhu018
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *3*(4), 255-274. doi:10.3758/cabn.3.4.255



- Walsh, M., Montojo, C. A., Sheu, Y. S., Marchette, S. A., Harrison, D. M., Newsome, S. D., . . . Courtney, S. M. (2011). Object working memory performance depends on microstructure of the frontal-occipital fasciculus. *Brain Connect*, 1(4), 317-329. doi:10.1089/brain.2011.0037
- Wang, S., Itthipuripat, S., & Ku, Y. (2019). Electrical Stimulation Over Human Posterior Parietal Cortex Selectively Enhances the Capacity of Visual Short-Term Memory. *J Neurosci*, 39(3), 528-536. doi:10.1523/jneurosci.1959-18.2018
- Wang, S., & Young, K. M. (2014). White matter plasticity in adulthood. *Neuroscience*, 276, 148-160. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.10.018
- Warrington, E. K., & Shallice, T. (1969). The selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Brain*, 92(4), 885-896.
- Weicker, J., Hudl, N., & Thöne-Otto, A. (2017). „Was misst eigentlich die Blockspanne?“ – Der Goldstandard im Fokus. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 28(1), 45-54. doi:10.1024/1016-264X/a000194
- Weidman, N. M. (1999). *Constructing Scientific Psychology: Karl Lashley's Mind-Brain Debates*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Weintraub-Brevda, R. R., & Chua, E. F. (2019). Transcranial direct current stimulation over the right and left VLPFC leads to differential effects on working and episodic memory. *Brain Cogn*, 132, 98-107. doi:10.1016/j.bandc.2019.03.005
- 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*, 189, 896-903. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.01.070
- Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marincek, B. (2014). *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung* (Vol. 7., überarb. u. erg. Aufl.). Berlin: Springer.
- Wenger, E., Brozzoli, C., Lindenberger, U., & Lövdén, M. (2017). Expansion and Renormalization of Human Brain Structure During Skill Acquisition. *Trends Cogn Sci*, 21(12), 930-939. doi:10.1016/j.tics.2017.09.008
- Whitlock, J. R. (2017). Posterior parietal cortex. *Curr Biol*, 27(14), R691-r695. doi:10.1016/j.cub.2017.06.007
- Winkler, A. M., Kochunov, P., Blangero, J., Almasy, L., Zilles, K., Fox, P. T., . . . Glahn, D. C. (2010). Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *NeuroImage*, 53(3), 1135-1146. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.028

- 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. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.01.060
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S. & Zaudig, M. (1997). *Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achse-I (SKID)*. Göttingen: Hogrefe.
- Wright, N. F., Vann, S. D., Aggleton, J. P., & Nelson, A. J. D. (2015). A critical role for the anterior thalamus in directing attention to task-relevant stimuli. *J Neurosci*, 35(14), 5480-5488. doi:10.1523/JNEUROSCI.4945-14.2015
- Wu, Y., Sun, D., Wang, Y., & Wang, Y. (2016). Subcomponents and Connectivity of the Inferior Fronto-Occipital Fasciculus Revealed by Diffusion Spectrum Imaging Fiber Tracking. *Frontiers in neuroanatomy*, 10, 88-88. doi:10.3389/fnana.2016.00088
- Yamanaka, K., Yamagata, B., Tomioka, H., Kawasaki, S., & Mimura, M. (2010). Transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex facilitates spatial working memory: near-infrared spectroscopy study. *Cereb Cortex*, 20(5), 1037-1045. doi:10.1093/cercor/bhp163
- Yotter, R. A., Dahnke, R., Thompson, P. M., & Gaser, C. (2011a). Topological correction of brain surface meshes using spherical harmonics. *Hum Brain Mapp*, 32(7), 1109-1124. doi:10.1002/hbm.21095
- Yotter, R. A., Thompson, P. M., & Gaser, C. (2011b). Algorithms to Improve the Reparameterization of Spherical Mappings of Brain Surface Meshes. *Journal of Neuroimaging*, 21(2), e134-e147. doi:doi:10.1111/j.1552-6569.2010.00484.x
- Yotter, R. A., Ziegler, G. T., P. M., & Gaser, C. (2011d). Diffeometric Anatomical Registration on the Surface.
- Yuan, P., & Raz, N. (2014). Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 42, 180-192. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.02.005
- Zacharopoulos, G., Klingberg, T., & Kadosh, R. C. (2020). Cortical surface area of the left frontal pole is associated with visuospatial working memory capacity. *Neuropsychologia*, 107486. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2020.107486
- Zatorre, R. J., Fields, R. D., & Johansen-Berg, H. (2012). Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci*, 15(4), 528-536. doi:10.1038/nn.3045
- Zhang, F. F., Peng, W., Sweeney, J. A., Jia, Z. Y., & Gong, Q. Y. (2018). Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS Neurosci Ther*, 24(11), 994-1003. doi:10.1111/cns.12835

- Zhang, X., Yan, W., Wang, W., Fan, H., Hou, R., Chen, Y., . . . Li, C. T. (2019). Active information maintenance in working memory by a sensory cortex. *eLife*, 8, e43191. doi:10.7554/eLife.43191
- Zhou, Y.-D., & Fuster, J. M. (1997). Neuronal activity of somatosensory cortex in a cross-modal (visuo-haptic) memory task. *Exp Brain Res*, 116(3), 551-555. doi:10.1007/PL00005783
- Zhou, Y. D., & Fuster, J. M. (1996). Mnemonic neuronal activity in somatosensory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(19), 10533. doi:10.1073/pnas.93.19.10533
- Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., & Amunts, K. (2013). Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends Neurosci*, 36(5), 275-284. doi:10.1016/j.tins.2013.01.006

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Drei-Speicher-Modell nach Atkinson und Shiffrin (1968).....	4
Abbildung 2: Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley (1974). .....	6
Abbildung 3: Um den episodischen Puffer erweitertes Mehrkomponentenmodell nach Baddeley (2000). Inner Scribe und Visual Cache nach Logie (1995). .....	9
Abbildung 4: Einteilung des präfrontalen Cortex in 5 Regionen (eigene Abbildung): .....	11
Abbildung 5: Versuch die Bestandteile des Mehrkomponentenmodells nach Baddeley und Hitch definierten Hirnregionen zuzuordnen (nach Chai et al., 2018). .....	19
Abbildung 6: Exemplarische MRT-Aufnahmen in axialer Schnitfführung (eigene Abbildung). .....	31
Abbildung 7: Diffusionstensor vor und nach Diagonalisierung (eigene Abbildung). ...	33
Abbildung 8: Veranschaulichung anisotroper Diffusion (eigene Abbildung):.....	34
Abbildung 9: Vorverarbeitungsschritte T1-gewichteter MRT-Bilder für voxelbasierte Morphometrie (Kurth et al., 2015). .....	37
Abbildung 10: Schematische Darstellung der kortikalen Grenzflächen (eigene Abbildung). .....	38
Abbildung 11: Histogramm zur Visualisierung der Testleistung nach Häufigkeit. ....	41
Abbildung 12: Q-Q-Diagramm zur Visualisierung der Normalverteilung der Testergebnisse. ....	42
Abbildung 13: Negative Korrelation zwischen Probandenalter und erreichter Punktzahl in der Blockspanne rückwärts. ....	42
Abbildung 14: Ergebnisse der explorativen VBM-Analyse. ....	44
Abbildung 15: Zusammenhang zwischen grauer Substanz und Testleistung. ....	44
Abbildung 16: Rechtshemisphärische Ergebnisse der Analyse der kortikalen Dicke.....	46
Abbildung 17: Zusammenhang zwischen kortikaler Dicke und Testleistung.....	46
Abbildung 18: Linkshemisphärische Ergebnisse der explorativen Analyse der kortikalen Dicke. ....	47
Abbildung 19: Rechtshemisphärisches Ergebnis der explorativen Analyse der Gyrfizierung. ....	48
Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Gyrfizierung und Testleistung. ....	49

Abbildung 21: Ergebnisse der DTI-Analyse.....	50
Abbildung 22: Signifikant positive Korrelationen zwischen extrahierter FA der Probanden und Testleistung.....	51

## **8. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: VBM-Befunde.....	45
Tabelle 2: Kortikale Dicke – rechtshemisphärische Befunde.....	47
Tabelle 3: Kortikale Dicke – linkshemisphärische Befunde.....	49
Tabelle 4: Befunde der Gyrfizierungsanalyse.....	50
Tabelle 5: DTI-Befunde.....	52

## II. Verzeichnis der akademischen Lehrenden

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Bartsch, Becker, Becker, Cetin, Czubayko, Daut, Dettmeyer, Feuser, Fritz, Reese, 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

## III. Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Igor Nenadić für die Überlassung des Themas, seine Hilfsbereitschaft und engagierte Betreuung während des Verfassens dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. Tilo Kircher danke ich für die Möglichkeit wissenschaftlich an seiner Klinik tätig sein zu dürfen.

Ich danke allen Mitarbeitenden der Forschergruppe2107. Ohne eure Arbeit wäre meine Dissertation als Teilprojekt innerhalb eines großen multidisziplinären Forschungsprojektes nicht möglich gewesen. Die Energie und Zeit, die ihr in die Erhebung und Aufarbeitung der Daten investiert habt, haben mich beeindruckt und motiviert. Hervorheben möchte ich das Engagement von Simon Schmitt und Frederike Stein, die sich mit der nötigen Geduld und fachlichen Expertise um die Einarbeitung und die Begleitung der medizinischen DoktorandInnen gekümmert haben. Weiterhin bedanke ich mich bei Dr. Bruno Dietsche für seine Hilfsbereitschaft beim Erlernen der Methodik der Diffusions-Tensor-Bildgebung.

Mein Dank gilt den Mitarbeitenden des Instituts für ihre Unterstützung, für wertvolle Gespräche und die angenehme Arbeitsatmosphäre. Dabei danke ich besonders Mechthild Wallnig, Rita Werner und Sabine Fischer.

Meinen Mitdoktorandinnen Isabelle Galla und Raya Serger danke ich für unsere Freundschaft und für die gegenseitige Unterstützung während der gemeinsamen Arbeit in der Forschergruppe.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die stets ein offenes Ohr hatten und mich ermutigt haben. Insbesondere danke ich Leonie für Ihre Unterstützung und Ihr Verständnis in den Phasen, in denen dieses Projekt besonders viel Zeit beansprucht hat.