

Aus dem Bereich *Kernspintomographie*

der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Medizinischen  
Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Der altersabhängige Kurvenverlauf der  
Gehirnentwicklung  
mit besonderer Widmung der Zahlenverarbeitung.

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.)*  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2021

*Vorgelegt von:*  
*Mina Raahimi,*  
*geb. am 28.12.1989 in Homburg*

“When you talk, you are only repeating what you already know.  
But if you listen, you may learn something new.”

Dalai Lama

Tag der Promotion: 16. Mai 2022  
Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. D. Menger  
Berichterstatter:  
Prof. Dr. Wolfgang Reith  
Prof. Dr. Klaus Faßbender

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>6</b>
1.1	Deutsche Zusammenfassung .....	6
1.2	Abstract .....	7
<b>2</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>8</b>
2.1	Gehirnentwicklung.....	8
2.2	Die Adoleszenz .....	11
2.3	Neuroplastizität .....	13
2.4	Intelligenz .....	14
2.5	Mentale Rotation und Räumliches Denken.....	14
2.6	Die Zahlenverarbeitung.....	17
2.6.1	Das erweiterte Triple Code Modell.....	17
2.6.2	Der fronto-parietale "Shift" (Wechsel).....	20
2.6.3	Schnittpunkt Mentale Rotation und Mathematik .....	21
2.7	Wie kommt modernes Kulturgut in unser Steinzeit-Gehirn? .....	21
2.8	Hypothesen.....	22
2.8.1	Hypothese 1: Die altersabhängige Veränderungsdynamik des Gehirns.....	22
2.8.2	Hypothese 2: Die Ausreifung bestimmter Gehirnareale und die daraus folgende Performanzsteigerung .....	22
2.8.3	Hypothese 3: Das parietale Netzwerk und seine Rolle in räumlichen und numerischen Verarbeitungsprozessen. ....	22
2.8.4	Hypothese 4:Die Relation zwischen der allgemeinen Gehirnreifung und mathematischer Fähigkeiten .....	22
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>23</b>
3.1	Studiendesign .....	23
3.2	Probanden .....	23
3.3	Materialien .....	25
3.3.1	Der Fragebogen .....	25
3.3.2	Zahlen-Raum-Test.....	27
3.4	Die Magnetresonanztomographie (MRT).....	29
3.4.1	Einleitung.....	29
3.4.2	Physikalischer Hintergrund der MRT .....	29
3.4.3	Der Bildkontrast.....	31
3.4.4	Die Echozeit (TE) .....	32
3.4.5	Berechnung räumlicher Informationen .....	32
3.4.6	Bildgebung.....	34
3.5	Die statistische Analyse der Bilddaten .....	34
3.5.1	SPM- Statistical Parametrical Mapping .....	34
3.6	Einführung in die klassische In-vivo-Morphometrie .....	35
3.6.1	Die Normalisierung.....	36
3.6.2	Das MNI-Gehirn .....	37
3.7	Die Computer-gestützte Analyse der Bilddaten .....	38

3.7.1	Die Deformations-basierte Morphometrie (deformation based morphometry –DBM) ....	38
3.7.2	Voxel-basierte Morphometrie (Voxel-based morphometry –VBM).....	38
<b>3.8</b>	<b>Anatomische Zuordnung .....</b>	<b>44</b>
<b>3.9</b>	<b>Weitere Statistik .....</b>	<b>44</b>
3.9.1	Korrekturen bei der statistischen Analyse von MRT-Daten.....	44
3.9.2	SPSS .....	44
3.9.3	Auswertung des Fragebogens .....	44
<b>4</b>	<b><i>Ergebnisse</i>.....</b>	<b>46</b>
<b>4.1</b>	<b>Ergebnisse der Verhaltensdaten.....</b>	<b>46</b>
4.1.1	Zahlenstrahlen.....	46
4.1.2	Zahlen-Raum-Test.....	47
4.1.3	Korrelationsanalysen .....	48
4.1.4	Geschlechterdifferenzen .....	51
<b>4.2</b>	<b>Ergebnisse der MRT-Daten .....</b>	<b>53</b>
4.2.1	Analyse der globalen Daten.....	53
4.2.2	Ergebnisse unterschiedlicher Gehirnareale.....	61
4.2.3	Korrelationsanalysen von Verhaltensdaten .....	64
4.2.4	Korrelationsanalysen einzelner Gehirnzentren und Verhaltensdaten .....	65
<b>5</b>	<b><i>Diskussion</i>.....</b>	<b>70</b>
<b>5.1</b>	<b>Ambitionen und nähere Betrachtung der Studie .....</b>	<b>70</b>
<b>5.2</b>	<b>Probandenkollektiv und Studiendesign .....</b>	<b>70</b>
<b>5.3</b>	<b>Diskussion der Methodik.....</b>	<b>71</b>
5.3.1	Verhaltensdaten .....	71
5.3.2	MRT .....	72
5.3.3	VBM .....	73
5.3.4	Strukturell versus funktionell, Trainings- versus Entwicklungsstudie.....	73
<b>5.4</b>	<b>Altersabhängige Veränderungen der grauen und weißen Substanz .....</b>	<b>74</b>
5.4.1	Globale Veränderungen .....	74
5.4.2	Regionsspezifische Veränderungen der grauen und weißen Substanz .....	76
<b>5.5</b>	<b>Diskussion im Hinblick auf die mathematische Performanz .....</b>	<b>79</b>
5.5.1	Korrelationsanalysen von Verhaltensdaten .....	79
5.5.2	Korrelationsanalysen von Verhaltens- und Bilddaten .....	80
5.5.3	Bedeutung der Ergebnisse für die Mathematische Performanz .....	81
<b>5.6</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>84</b>
<b>6</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i>.....</b>	<b>85</b>
<b>7</b>	<b><i>Publikationen/Dank</i>.....</b>	<b>91</b>
<b>8</b>	<b><i>Lebenslauf</i>.....</b>	<b>92</b>

Liste der verwendeten Abkürzungen:

Rho – Korrelationskoeffizient nach Spearman

ACC – anteriore cinguläre Kortex (aus dem Englischen: anterior cingulate cortex)

BA – Brodmann-Areal

CI – aktivierte Cluster

GA – Gyrus angularis

GM – Grey matter, graue Substanz

IPL– Lobulus parietalis inferior

IPS – Intraparietal Sulcus

KE– Anzahl der Voxel pro Cluster

L – Links

M – Medial

MR – Mentale Rotation

MRT – Magnetresonanztomographie

pcorr – korrigierter p-Wert

puncorr – unkorrigierter p-Wert

R – Rechts

ROI – Region of interest

SFS – superiore Frontalsulcus

SNR – Signal to Noise Ratio

SPL – Lobulus parietalis superior (aus dem Englischen „Superior Parietal Lobule“)

STS – Superior Temporal Sulcus (Sulcus temporalis superior)

VL – Anzahl der aktivierten Voxel

VOI – Volume of interest

WM – White matter, weiße Substanz

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

Ziel der Dissertation war es, in einer größeren Population sowohl global als auch regionsspezifisch, altersabhängige Verhältnisse von grauer und weißer Substanz zu vergleichen, um so ein vollständigeres Bild der Gehirnreifung zu erhalten.

Die Vorgängerstudie von Axel Neuhaus (2017) konzentrierte sich auf strukturelle Veränderungen in Kinder- und Jugend-Gehirnen; nun wollten wir den altersabhängigen Kurvenverlauf der Gehirnentwicklung bis in die Adoleszenz und ins junge Erwachsenenalter weiterverfolgen. Bezüglich der regionsspezifischen Gehirnentwicklung fokussierten wir uns neben anderen Arealen besonders auf Zentren des räumlich-numerischen Denkens.

In dieser Querschnitts-Entwicklungsstudie wurden die Magnetresonanztomographie- und Verhaltensdaten von 316 Probanden gesammelt und später mittels Anwendung von Voxel-basierter Morphometrie analysiert.

Global erwarteten wir eine stetig fortlaufende Veränderungsdynamik des Gehirns, doch wenn auf spezifische Regionen fokussiert, unterschiedliche Entwicklungsdynamiken. Weiterhin gingen wir davon aus, dass strukturelle Veränderungen, die die Ausreifung bestimmter Gehirnareale markieren, zu einer Verbesserung der dazugehörigen Fähigkeiten führen.

In den untersuchten Gehirnen fanden wir altersabhängig global eine Zunahme an weißer, und gleichzeitig eine Abnahme an grauer Substanz. Zusammengefasst weisen unsere Verteilungskurven darauf hin, dass strukturelle Reifungsprozesse mindestens bis ins junge Erwachsenenalter fortbestehen. Gegenüber den global-strukturellen Veränderungen zeigt sich bei Beobachtung von einzelnen Gehirnregionen teilweise eine asynchrone Dynamik. Zudem konnte im Verlauf der Ausreifung von Zentren des numerischen Denkens eine Steigerung der mathematischen Performanz gemessen werden.

## 1.2 Abstract

One of the main aims of this dissertation was to compare globally and regionally age-related grey and white matter changes within a bigger population, in order to get a better understanding of the maturational processes of the brain.

The previous study of Axel Neuhaus (2017) concentrated on structural changes of children and teenager brains; with our study we wanted to continue exploring these age-dependant changes into adolescence and early adulthood.

With regards to regional changes, we focussed particularly on hubs of spatial and numerical processing.

In this cross-sectional developmental study, Magnetic Resonance Imaging and behavioural data of 316 subjects was collected and later analysed using Voxel-based morphometry.

I anticipated globally a steady and continuous change of brain matter, but when looking at regional changes specifically, somewhat different dynamics. In addition, I expected that structural changes which indicate the maturation of these cerebral areas lead to improvement of the associated abilities.

Globally, we found age-related a white matter increase and concomitant grey matter decrease. In conclusion, our results indicate that structural maturation processes continue at least until adolescence and early adulthood. Regional structural changes show to some extent asynchronous dynamics and stand in contrast to steady global changes. Throughout the maturation of spatial and numerical centres we further observed an increase in the mathematical performance of our subjects.

## 2 Einleitung

“The ultimate goal of research in this area is to understand how the human brain implements behaviour throughout the life span “(Paus, 2005).

*„Das oberste Ziel der Forschung (im Bereich der Neurowissenschaften) ist das Erlangen der Kenntnis, wie das menschliche Gehirn im Verlaufe des Lebens Verhalten implementiert.“*

### 2.1 Gehirnentwicklung

Das Menschengehirn hat gegenüber anderen Spezies den Vorteil, recht lange für seine Entwicklung Zeit zu haben (Paus, 2001). Es erfährt im Verlaufe der Kindheit, Adoleszenz und sogar während des Erwachsenenenseins strukturell immense Veränderungen, um sich an die immer neuen Anforderungen des Lebens anpassen zu können.

Das Gehirn kann nach Gewebearten in graue und weiße Substanz unterteilt werden. Die Graue Substanz (Grey Matter, GM) beinhaltet vorwiegend die Zellkörper der Neuronen. Die Weiße Substanz (White Matter, WM) besteht vor allem aus den mit Myelin-umhüllten Nervenbahnen. Diese axonalen Projektionsbahnen verbinden zerebrale Regionen und kreieren komplexe Nervennetzwerke (Tamnes *et al.*, 2010). Der weißen Substanz wird als Hauptfunktion die Interkonnektivität zugeschrieben, und somit das Vermitteln von Informationen zwischen kortikalen und ebenfalls subkortikalen Zentren (Moreno *et al.*, 2014; Bartzokis *et al.*, 2001). Man geht davon aus, dass es im Verlaufe der Hirnreifung zu einer vermehrten Myelinisierung der Neuronenbahnen und dadurch zu einer WM-Zunahme kommt. Dies führt wohl zu einer erhöhten Interkonnektivität und somit zu schnellerer und effizienterer Informationsverarbeitung und schlussendlich zu besserer Gehirnleistung (Simmonds *et al.*, 2014; Paus, 2005; Sowell *et al.*, 2002).

Die Hirnreifung ist geprägt von der Balance zwischen verstärkter Konnektivität häufig frequentierter kortikaler Rindfelder und selektiver Reduktion der kortikalen Schichtdicke. In den ersten Jahren nach der Geburt vergrößert sich die Dichte an

Synapsen, axonalen Verzweigungen und Dicke der Myelinscheiden exponentiell. Später, im Kindesalter stabilisiert sich die Gehirngröße und Synapsenanzahl, doch die Myelinisierung und somit der WM-Gehalt nimmt auch in der Kindheit in einigen Hirnarealen weiter unverändert zu (Miguel-Hidalgo, 2013; Giedd, 2004).

Die meisten Entwicklungsstudien des Gehirns haben sich bislang auf diese Phase der extremen Veränderungen konzentriert, welche kurz nach der Geburt und ins frühe Kindheitsalter fällt (Sowell *et al.*, 2002). Erst in den letzten 20 Jahren fokussierten sich einige wenige Forschungsgruppen auf Veränderungen, welche später in der Jugend und im jungen Erwachsenenalter geschehen (Sowell *et al.*, 1999). Die Zusammenschau jener Ergebnisse zu einem Gesamtbild der Umbauprozesse im Verlauf des Erwachsenwerdens war ein Grund für die Motivation unserer Studie.

Insbesondere die kortikalen Umbauprozesse nehmen in der Jugend global wieder an Fahrt zu, jedoch sind sie im Vergleich zu den perinatalen Entwicklungsprozessen weniger dramatisch (Sowell *et al.*, 2002). Die ursprüngliche Überproduktion an Synapsen wird von einer späteren Elimination sozusagen unnötiger Synapsen abgelöst, wohingegen aber die Myelinisierung im Präfrontalcortex und in anderen zerebralen Regionen weiter fortschreitet (Miguel-Hidalgo, 2013). Diese Eliminierung an Synapsen trägt wohlmöglich zu verringerten GM-Verhältnissen bei; jedoch gibt es Uneinigkeit darüber, ob die beschriebene Minderung der kortikalen Dicke im engeren Sinn als GM-Verlust zu sehen ist (Huttenlocher und Dabholkar, 1997), oder durch eine intrakortikale Ausdehnung myelinhaltiger Fasern an Grenzzonen zwischen WM und GM zustande kommt (Miguel-Hidalgo, 2013; Paus, 2005; Sowell *et al.*, 2002; Yakovlev und Lecours, 1967). Trotz dieses Dissens ist man sich aber einig, dass es in der Jugend und auch im jungen Erwachsenenalter zu einer kontinuierlichen WM-Zunahme, sowohl lokal als auch global, kommt (Lenroot und Giedd, 2006; Paus, 2005; Sowell *et al.*, 2002; Benes, 1989; Yakovlev und Lecours, 1967). Die deutliche globale WM-Zunahme spricht wohl dafür, dass die Myelinisierung bei der Hirnreifung eine dominantere Rolle als andere, auf Zellebene abspielende, Prozesse hat (Sowell *et al.*, 2002).

Auch nach der Jugend fanden Wissenschaftler eine fortlaufende Zunahme an WM (beschrieben als „late myelination“; späte Myelinisierung). So wurden WM-Höchstwerte in der vierten (Sowell *et al.*, 2002), beziehungsweise fünften Lebensdekade (Bartzokis *et al.*, 2001) beschrieben.

Je nach Gehirnregion kommt es zu unterschiedlichen Entwicklungsdynamiken (Tanaka *et al.*, 2012; Sowell *et al.*, 2002). Trotz der generellen Abnahme an GM, kommt es somit in manchen Regionen, vor allem in den dorsalen Anteilen des frontalen Kortex und dem linken orbito-frontalen Kortex auch in der Jugend und im Erwachsenenalter zur Expansion der kortikalen Oberfläche (Miguel-Hidalgo, 2013). Außerdem nimmt die GM im primären Sprachkortex und in manchen Regionen wie der Amygdala, dem Hippocampus und dem posterioren Temporalcortex auch in der Jugendzeit zu (Miguel-Hidalgo, 2013).

Sowell *et al.* (2002) fanden, dass sich Temporalregionen am wenigsten und Frontal- und Parietalregionen am weitläufigsten verändern. Jedoch betrachteten sie bloß Kinder im Alter zwischen 7 und 16 Jahren. Dies wurde auch durch andere Forscher belegt (Kucian *et al.*, 2007; Lenroot und Giedd, 2006). Zahlreiche Studien führten indes zu anderen Ergebnissen, diese fanden alle vor allem in Frontal- und Temporalregionen fortlaufende Veränderungen (Tamnes *et al.*, 2010; Lebel *et al.*, 2008; Schneiderman *et al.*, 2007; Bartzokis *et al.*, 2001). Letzteres macht aus neuropsychologischer Perspektive Sinn, wenn man sich verdeutlicht, dass der Temporallappen, und hier insbesondere der superiore Temporalsulkus (STS), Teil eines komplexen Netzwerks ist, welches multimodale Informationen verarbeitet und unter anderem als Zentrum der sozialen Kognition beschrieben wird (Tanaka *et al.*, 2012; Allison *et al.*, 2000).

Areale des Parietallappen sind im Vergleich zu Frontal- und Temporallappen weniger gut erforscht. Deren Entwicklungsdynamik scheint jedoch eine vergleichsweise andere zu sein (Sowell *et al.*, 2004).

Trotz der oben erläuterten Differenzen in den Befunden waren sich viele Forscher jedoch einig, dass die Hirnreifung einem posterior zu anteriorem Muster folgt und Hirnregionen mit primären Funktionen, wie zum Beispiel der Motorik oder Sensorik,

vor Arealen höherer zerebraler Fähigkeiten ausreifen (Shaw *et al.*, 2008; Lenroot und Giedd, 2006; Gogtay *et al.*, 2004). Generell unterstützen auch Postmortem-Studien diese Hypothese, dass die Hirnreifung in einem posterior zu anterior, inferior zu superior und peripher zu zentralem Muster erfolgt (Benes *et al.*, 1994; Huttenlocher, 1979). Hierbei scheinen wohl auch hormonelle Veränderungen einen Einfluss auf die Mikrostruktur des Gehirns zu nehmen (Miguel-Hidalgo, 2013). Durch diese auf Zellebene beschriebenen Prozesse kommt es auf makroskopischer Ebene zu den in vivo mittels MRT messbaren Veränderungen von Grauer und Weißer Substanz (Sowell *et al.*, 2002).

Die strukturelle Untersuchung des Gehirns mittels MRT basiert auf dem unterschiedlichen Verhalten von Protonen der Wassermoleküle in GM und WM, wenn diese einem Magnetfeld ausgesetzt werden. Volumetrische MRT-Analysen zeigen mittels Wahrscheinlichkeitskarten von der Zuordnung jedes Voxels zu Gehirnkompartmenten, welche Gewebeart vor allem von Entwicklungsprozessen beeinflusst wird (Miguel-Hidalgo, 2013; Sowell *et al.*, 2002). Die Entwicklung der MRT hat so neue Möglichkeiten der Erforschung des Gehirns aufgestellt. Als Vorteile gelten, im Gegensatz zu Postmortal-Studien, größere Stichproben, das Korrelieren von Verhaltensdaten (Paus, 2005) und eine hohe Sensitivität für Gewebeveränderungen im Gehirn aufgrund unterschiedlicher physikalischer Parameter (Relaxationszeit) zwischen dem lipidhaltigem Myelin und dem vergleichsweise wässrigen Milieu der Zellkörper (Sowell *et al.*, 2002).

## 2.2 Die Adoleszenz

Die Adoleszenz (aus dem Lateinischen, *adolescere* = heranwachsen) knüpft sich, mit dem Beginn der Pubertät, an die Kindheit an und gilt als Phase des Übergangs ins Erwachsensein und damit in die Autonomie; sie findet über die zweite Lebensdekade statt (Paus, 2005) und scheint eine wichtige Zeit für die Maturation des Gehirns zu sein. Die Adoleszenz scheint uns wohl einen evolutionären Vorteil zu geben, indem wir mehr Zeit für die fortlaufende Gehirnentwicklung haben (Paus, 2005). Sie ist vor allem

geprägt von Veränderung, und Klein et al. (2014) bezeichnete sie sogar als „kritische Periode für die Entwicklung des menschlichen Gehirns“.

In der Zeit des Erwachsenwerdens wird der Mensch unter anderem durch hormonelle und neuronale Veränderungen so ausgerüstet, dass er für ein unabhängiges Leben und für die Reproduktion bereit ist; Dieser Lebensabschnitt birgt durch die neuen sozialen Anforderungen und der Entwicklung der eigenen Identität und des Selbstbewusstseins, viel Veränderungsbedarf (Blakemore, 2012). Auf Zellebene geschieht dies durch Reifung neuraler Vorgänge, wie zum Beispiel durch Umbau synaptischer Verbindungen und gesteigerte Myelinisierung (Miguel-Hidalgo, 2013). Diese Vorgänge werden in der Jugend stark beschleunigt, verlaufen jedoch regionspezifisch in einem asynchronen Muster (Miguel-Hidalgo, 2013).

Gehirnregionen wie die Frontalpole, der orbitofrontale Kortex und inferiore Frontalgyrus scheinen eine Rolle dabei zu spielen, wenn sich kindliches Verhalten in ein typisches „Teenager-Verhalten“ umschlägt (Klein *et al.*, 2014). Darunter ändert sich das Verhalten zu Gunsten von geringerer kognitiver Inhibition, größerer Risikobereitschaft und vermehrter Mentalisierung der eigenen Rolle im sozialen Kontext (Klein *et al.*, 2014; Miguel-Hidalgo, 2013). Bei Aufgaben der Mentalisierung werden Areale des posterioren STS, des Temporallappens und des dorso-medialen Prefrontalkortex aktiviert und scheinen daher wesentlich für diese Prozesse zu sein (Blakemore, 2012). Während der Adoleszenz und des Erwachsenenalters nimmt die Aktivität im medialen Präfrontalkortex während solcher Aufgaben ab. Dies alles spricht dafür, dass das Gehirn in der Jugend stark verändert. So betont Blakemore (2012), dass nicht nur die frühe Kindheit, sondern auch die Teenager-Jahre eine Chance zum Erlernen neuer Fähigkeiten darstellen.

Doch ist das reifende Gehirn vulnerabel und das sensible Gleichgewicht von GM und WM kann leicht durcheinandergebracht werden (Blakemore, 2012). Dies wird verdeutlicht, wenn man MRT-Daten von psychisch kranken und von gesunden Erwachsenen und Jugendlichen miteinander vergleicht. So kann man zum Beispiel bei Kindern und Jugendlichen mit schizophrenen Symptomen abnorme und verlangsamte strukturelle Veränderungen des GM-und-WM-Gefüges finden und hierbei des Öfteren

kortikal ein signifikant geringeres Volumen an GM (Miguel-Hidalgo, 2013; Paus *et al.*, 2008). Toxine wie Alkohol können in dieser vulnerablen Phase zu viel Schäden führen. So wurde bei Alkoholmissbrauch in der Jugend eine gestörte WM Integrität und reduzierte GM-Dichten gefunden (Miguel-Hidalgo, 2013). Da normalerweise auf neuronaler Ebene Synapsen-Umbau und fortlaufende Myelinisierungsprozesse in der Jugendzeit im Vordergrund stehen, kann Drogenmissbrauch zu dieser Zeit zu anhaltenden und schweren Defiziten in neuronalen Kreisläufen führen, und so zu vermindertem Erinnerungsvermögen und reduzierter emotionaler Kontrolle (Miguel-Hidalgo, 2013).

Nicht zuletzt ist zu bemerken, dass die Pubertät geschlechtsspezifisch durchschnittlich einen anderen Zeitraum hat. So kommen Mädchen im Durchschnitt mindestens ein Jahr (11 Jahre) vor Jungen (12 Jahre) in die Pubertät, die individuelle Streubreite ist aber sehr hoch (Blakemore *et al.*, 2010).

### 2.3 Neuroplastizität

Plastizität kommt aus dem Altgriechischen („plastikòs“) und bedeutet die Fähigkeit sich zu verformen, beziehungsweise sich zu verändern. Basierend auf der Hebb'schen Theorie ist man sich seit mehr als einem halben Jahrhundert bewusst, dass sich Synapsen je nach Aktivierungsrate verändern können (Hebb, 1949).

So verändert sich das Gehirn nicht nur in den ersten Lebensjahren, sondern scheint auch während und nach der Adoleszenz makroskopisch veränderbar (Draganski und May, 2008). Die Erkenntnis, dass es zu einer Stimulus-abhängigen Modifikation der Gehirnstruktur kommen kann, sprach gegen die bis dahin geltende allgemeine Auffassung, dass Neuroplastizität nur zu funktionellen, nicht aber zu anatomischen Veränderungen führe (Draganski *et al.*, 2004).

Solche morphologisch messbaren Veränderungen im Erwachsenenalter können diversen Prozessen zugeschrieben werden; so können sie durch Hypertrophie oder Hyperplasie von Glia- und Nervenzellen, oder durch axonales Remodeling (z.B.: Synaptogenese) erklärt werden (Trachtenberg *et al.*, 2002). Bei Synapsen-spezifischen Modifikationen ist auch die Freisetzung von Neurotransmittern bedeutsam, welche

durch Langzeitpotenzierung oder -depression Einfluss haben können (Draganski und May, 2008). Durch die vielfältigen genetischen und umweltbedingten Einflüsse auf das Gehirn, ist es schwierig morphologische Veränderungen sicher auf das Erlernen einer spezifischen Fähigkeit rückzuschließen. Zudem kann aus MRT-Aufnahmen nicht sicher belegt werden, dass die strukturellen Veränderungen wirklich auf die oben benannten Zellprozesse abzuleiten sind (Valkanova *et al.*, 2014).

## 2.4 Intelligenz

Intelligenz bezieht sich normalerweise auf eine Kombination verschiedener Fähigkeiten. Dazu gehören logisches Denken, Problembewältigung, abstraktes Denken, schnelles Lernen und die Fähigkeit, von Erfahrung zu lernen (Shaw, 2007). Intelligenz scheint mit GM-Anteilen in Bereichen des medialen Präfrontalkortex zu korrelieren (Gong *et al.*, 2005). Jedoch scheint dies nur ein Teil eines komplexeren fronto-parietalen Netzwerks zu sein, welches vor allem bei mental anspruchsvollen Aufgaben aktiv ist. Zu diesem Netzwerk gehören auch temporale, parietale und okzipitale Gehirnareale. So zeigen durchschnittlich intelligentere Erwachsene wohl eine stärkere und breitere Aktivierung von Gehirnarealen, wie zum Beispiel dem lateralen Präfrontalkortex und posterioren Parietallappen (Lee *et al.*, 2006). Shaw (2007) schlussfolgerte, dass Intelligenz eine Eigenschaft ist, die ein komplexes Netzwerk vieler kortikaler Areale beherbergt und ein präfrontales Zentrum besitzt.

## 2.5 Mentale Rotation und Räumliches Denken

Die Mentale Rotation (MR) beschreibt eine komplexe, kognitive Fähigkeit, bei der Bilder miteinander durch visuelles Erfassen und räumlich-kognitive Manipulationsprozesse verglichen werden (Lamm *et al.*, 2007). Der Begriff der Mentalen Rotation wurde erstmals von Shepard und Metzler 1971 beschrieben. Die Aufgabenstellungen zum Testen der Mentalen Rotation haben sich seitdem kaum verändert; es werden üblicherweise zwei Objekte angeboten, welche sich oft in ihrer räumlichen Orientierung voneinander unterscheiden. Es muss dann entschieden werden, ob diese zueinander drehkongruent oder inkongruent (Spiegelbilder) sind.

Die nahezu lineare Abhängigkeit der Reaktionszeiten von den zugrundeliegenden Winkeldisparitäten beider Stimuli wird als Mentaler Rotationseffekt bezeichnet und gilt als Beweis dafür, dass mentale Abbildungen tatsächlich imaginär rotiert werden (Shepard und Metzler, 1971). Zahlreiche Studien haben die Beteiligung räumlich-manipulativer Bewegungsprozesse bestätigt, indem gezeigt wurde, dass die Winkeldisparität bei der mentalen Rotation die Stärke und die Dauer der parietalen Aktivierung im MRT-Versuch bestimmte (Zacks, 2008).

Die einzelnen, aufeinanderfolgenden Schritte der Mentalen Rotation beinhalten nach Lamm et al. (2007):

- Kodierung des Stimulus,
- Erzeugung eines mentalen Bildes,
- Planung und Ausführung der mentalen Rotation,
- Sequentieller Vergleich des rotierten Stimulus mit einem zweiten Stimulus,
- Antwortgabe.

Bestandteile des komplexen Netzwerkes, das zuständig für Prozesse der Mentalen Rotation ist, sind Teile des visuellen Kortex, hier vor allem Brodmann-areal V5, welches auf die Erkennung von Bewegungsabläufen spezialisiert ist, außerdem Areale der räumlichen Orientierung (Intraparietalsulkus, IPS) und Lagebeziehung (Lobulus parietalis superior, SPL), sowie des räumlichen Arbeitsgedächtnisses (superiorer Frontalsulkus, SFS) (Krick *et al.*, 2015). Der dorsale Prämotorkortex dient der Planung von Bewegungen und ist somit auch in die mentale Rotation involviert (Liesefeld, 2011). Goodale et al. (1992) erforschten die Hypothese, dass visuelle Informationen, je nach Stimulus-Art, auf zwei verschiedenen Wegen („Two-streams-hypothesis“) verarbeitet werden können. Der ventrale Strom, welcher vom Okzipital- in den Temporallappen führt, verarbeitet bildliche Information von Objekteigenschaften, ergo „was“ man sieht („what-pathway“). Der dorsale Strom sendet visuelle Informationen weiter in den Parietalkortex, um Bewegungs- und Ortsinformationen zu verarbeiten und um so visuell-gesteuerte Handlungen ausführen zu können („how-“ beziehungsweise „where-pathway“). Demnach ist der dorsale Verarbeitungsweg für die räumliche Wahrnehmung und Aktionssteuerung zuständig; dieser scheint im

Gegensatz zum ventralen Strom unterbewusst stattzufinden. Der dorsale Pfad projiziert visuelle Informationen in den IPS. Der IPS gilt nicht nur als Ort der räumlichen Orientierung, sondern auch als Areal der räumlich-visuellen Objektmanipulation und somit als zentrales Element der mentalen Rotation (Zacks, 2008). Ventraler und dorsaler Strom sind jedoch eng miteinander verlinkt (Goodale und Milner, 1992). In den vergangenen Jahren hat sich herausgestellt, dass motorische Abläufe, und hier vor allem in Anteilen des dorsalen Prämotorkortex, eine bedeutendere Rolle bei der Mentalen Rotation spielen als vorerst gedacht. So scheint, dass die Mentale Rotation vielmehr einer vorgestellten Handlung als einer rein visuell-räumlichen Tätigkeit gleicht (Lamm *et al.*, 2007).

Bei Kindern findet man während Aufgaben der mentalen Rotation prädominierend eine rechts-parietale Aktivierung im Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen es auch zu einer vermehrten Aktivität im linken IPS, und daher zu einer bilateralen Aktivierung kommt (Kucian *et al.*, 2007). Diese bilaterale Aktivierung scheint zu schnellerer Leistung zu führen. Die Reifung des linken IPS korrelierte auch nach Krick *et al.* (2015) mit der Performanz der mentalen Rotationsaufgabe. Dies unterstreicht wiederum die Wichtigkeit des linken IPS bei visuell-räumlichen Manipulationen. Da sowohl Kinder als auch Erwachsene die mentale Rotation zum Lösen von visuell-räumlichen Problemen benutzen, steht die beobachtete Lateralität nicht für eine andere Strategie. Die gesteigerte bilateral-parietale Aktivierung im Verlauf der Adoleszenz kann als Ausdruck der Akquisition dieser Fähigkeit zu verstehen sein. So scheint die linke Gehirnhemisphäre für Tätigkeiten, die völlig beherrscht werden zuständig zu sein; und die rechte Hemisphäre für den Erwerb neuer Fähigkeiten (Voyer, 1995). Die linke Hemisphäre wird somit mittels „Gehirn-jogging“ vermehrt aktiviert (Kucian *et al.*, 2007). Auch Kinder aktivierten mit steigendem Alter zunehmend den linken IPS (Kucian *et al.*, 2007). Bei unterdurchschnittlich langsamen Kindern sah man eine größere Aktivierung der rechten Hemisphäre (Kucian *et al.*, 2007). Zusammenfassend unterstreicht dies, dass bei Aufgaben der mentalen Rotation eine vermehrte Aktivierung der linken Gehirnhemisphäre als Zeichen der Ausreifung der dazugehörigen Areale anzusehen ist.

Ergebnisse zu Geschlechterdifferenzen bei Aufgaben der mentalen Rotation sind widersprüchlich. Es scheint jedoch bei beiden Geschlechtern zu einem teilweise anderen Muster der Gehirnaktivierung zu kommen, auch wenn keine klaren Unterschiede bei der Performanz nachgewiesen wurden (Kucian *et al.*, 2007).

## 2.6 Die Zahlenverarbeitung

Die numerische Verarbeitung beinhaltet die Wahrnehmung, Repräsentation und Manipulation von Zahlen, diese können in verschiedenen Dimensionen dargestellt werden, zum Beispiel als arabische Ziffer, Menge oder Zahlwort (Nuerk und Willmes, 2007). Zurückliegende Studien legen nahe, dass der Parietallappen als Ort der Größen- und Mengenrepräsentation anzusehen ist. Er verarbeitet zusätzlich multimodale Informationen; parietale Areale sind so auch in räumliche, sprachliche und Aufmerksamkeits-Prozesse involviert. Diese kommen ebenfalls bei der numerischen Verarbeitung zum Einsatz (Dehaene *et al.*, 2003).

Wichtige Wegweiser des Modells der Zahlenverarbeitung waren Stanislas Dehaene und Laurent Cohen; sie schlugen 1992 ein Triple Code Modell als Theorie der numerischen Verarbeitung vor, welches viel Anerkennung bekam. Dieses Modell geht davon aus, dass verschiedene Funktionen numerischer Prozesse durch unterschiedliche Gehirnregionen gesteuert werden, und diese teilweise auch komplett unabhängig voneinander arbeiten.

### 2.6.1 Das erweiterte Triple Code Modell

Das von Dehaene und Cohen entwickelte Triple Code Modell (1992) geht davon aus, dass drei verschiedene Regionen für die Hauptfunktionen der Zahlenverarbeitung zuständig sind, dass diese unabhängig voneinander sind, und jeweils verschiedene anatomische Landmarken besitzen, welche weit voneinander entfernt liegen können. Dieses Modell wurde in den letzten Jahren weiter verfeinert, doch enthält klassischerweise diese drei Grund-„Codes“:

1. Ein Mengensystem.

Zum Ersten Teil des Triple-Code-Modells gehören parietale Anteile, diese dienen der numerischen Größenrepräsentation, ihre Aufgabe sind das Abschätzen von Mengen und Größenvergleiche.

### 2. Ein verbales System.

Linksseitige perisylvische Anteile in Verbindung mit dem linken Gyrus angularis (GA) sind Zentren der verbalen Zahlenrepräsentation. Dieses System dient der Zuordnung eines Zahlwortes („drei“) zu einer arabischen Ziffer („3“), (Willmes *et al.*, 2013).

### 3. Ein visuelles System.

Der okzipito-temporale Übergangsbereich ist für die visuelle Erkennung der Zahlenform beidseitig bei arabischen Zahlensymbolen, und linksseitig bei Zahlwörtern lokalisiert.

In den darauffolgenden Jahren entwarfen Dehaene und Kollegen (2003) ein genaueres Modell der Zahlenverarbeitung mit besonderem Augenmerk auf die dazugehörigen parietalen Bereiche. Sie suggerierten dabei drei nebeneinander bestehende parietale Netzwerke:

### 1. Ein bilaterales intraparietales Netzwerk (im horizontalen Anteil des IPS; hIPS).

Dieses gilt als Zentrum der numerischen Größenrepräsentation, mit Hilfe dessen Größenvergleiche und Abschätzungen gemacht werden. Dieser Teil ist nach Dehaene *et al.* (2003) so am spezifischsten für die semantische Zahlenrepräsentation und wird immer, wenn Zahlen manipuliert werden, aktiviert. Die Aktivierung im hIPS korreliert auch direkt mit der numerischen Distanz (Pinel *et al.*, 2001). Der numerische Distanz Effekt (NDE) besagt, dass zwei numerische Größen umso schneller miteinander verglichen werden können, je größer deren Differenz ist (Willmes *et al.*, 2013).

Hinzuzufügen ist, dass es bei der IPS-Aktivierung zu einer gewissen Lateralität kommt. Der linke IPS ist vermehrt bei der Größenrepräsentation von Zahlensymbolen (arabische Ziffern) aktiviert, und der rechte IPS eher bei der nicht-symbolischen und nicht-numerischen Größenrepräsentation (Bugden *et al.*, 2012).

Der linke IPS spielt außerdem eine besondere Rolle bei der Mathematischen Performanz. So fanden Bugden *et al.* (2012), dass eine präzisere Aktivierung im linken

IPS positiv mit der arithmetischen Kompetenz im Kindesalter korrelierte. Außerdem fanden Krick et al. (2015), dass die Reifung des linken IPS mit der Performanz der mentalen Rotationsaufgabe von Schulkindern zusammenhing.

## 2. Anteile des linken Gyrus angularis (GA).

Diese Areale sind für die verbale Verarbeitung und Manipulation von Zahlen zuständig; Auch das arithmetische Faktenwissen (zum Beispiel das kleine Einmaleins) hat hier seinen Sitz. Bei stark trainierten Rechenaufgaben kommt es zudem vermehrt zur Aktivierung dieses Systems. Außerdem sind bei Multiplikationsaufgaben der linke GA und perisylvische Anteile mehr als bei Subtraktionsaufgaben aktiviert. Der GA ist nicht spezifisch für die verbale Zahlenverarbeitung, sondern ist auch bei nicht-numerischen Prozessen, wie beim Lesen oder bei verbalen Arbeitsgedächtnisfunktionen aktiv (Willmes *et al.*, 2013).

## 3. Ein bilaterales System im posterior-superioren Parietallappen (PSPL).

Dieses System gilt als Ort der räumlichen Zahlenrepräsentation und dient der allgemeinen räumlichen und nicht-räumlichen Aufmerksamkeit. Es ist somit für die räumliche Kodierung zuständig, dies gilt auch mittels eines mentalen Zahlenstrahls für Zahlen. Dieser mentale Zahlenstrahl verläuft in der westlichen Kultur von links nach rechts (Willmes *et al.*, 2013). Dass ein mentaler Zahlenstrahl existiert, und dieser (in der westlichen Kultur) von links nach rechts verläuft, kann durch den sogenannten SNARC-Effekt (Spatial-Numerical-Association-of-Response-Codes), welcher von Dehaene et al. im Jahre 1993 beschrieben wurde, veranschaulicht werden. Dieser zeigt, dass Probanden, die entscheiden sollten, ob eine einstellige Zahl gerade oder ungerade ist, schneller mit der linken Hand für relativ kleinere Zahlen (Zahlen 4-5 im Intervall 4-9), und vergleichsweise schneller mit der rechten Hand für relativ größere Zahlen (Zahlen 4-5 im Intervall 0-5) reagieren. Dieser Effekt zeigt, dass es eine Überlappung zwischen der mentalen Repräsentation von Zahlengrößen und rein räumlichen Reaktionen gibt (Dehaene *et al.*, 1993). Der SNARC-Effekt wurde hierbei unabhängig von der Händigkeit der Probanden beschrieben. Probanden, deren Sprache von rechts nach links geschrieben bzw. gelesen wird, zeigen eine gegenteilige Assoziation.

Der posterior-superiore Parietalbereich ist nicht spezifisch für numerische Vorgänge, sondern generell bei Aufmerksamkeitsprozessen aktiviert.

Zudem gehört beidseits der dorsolaterale Präfrontalkortex als nichtspezifische Komponente zu der Zahlenverarbeitung. Ihm werden Arbeitsgedächtnisfunktionen zugeschrieben; es wird spekuliert, dass dieses Areal bei komplexen Berechnungen als Planungs- und Strategiezentrum für die numerische Verarbeitung, aber auch bei anderen, nicht-numerischen Prozessen mitbeiträgt (Willmes *et al.*, 2013).

2011 erfolgte eine weitere Ergänzung zum numerischen Verarbeitungsmodell durch die Arbeitsgruppe Nuerk *et al.*. Sie erweiterten das Modell durch die Repräsentation der Größen von arabischen Zahlen mittels des „Platz-X-Wert-System“. Dieses Platz-X-Wert-System besagt, dass sich der Wert einer Ziffer je nach Position in einer mehrstelligen Zahl ändert. Wohlmöglich sind posterior-superiore Parietalbereiche und Teile des IPS dafür zuständig (Willmes *et al.*, 2013).

Zu bemerken ist, dass gerade bei komplexen Kalkulationen das ganze Triple-Code-Netzwerk aktiviert wird und dass bei nicht-trainierten Rechenaufgaben die Größenrepräsentation im IPS und auch dorso-frontale Anteile zur strategischen Bewältigung eine größere Rolle zu spielen (Willmes *et al.*, 2013). Zusammenfassend, kann man sagen, dass die numerische Verarbeitung auf verschiedene, fragmentierte Prozesse basiert und diese nicht alle spezifisch für die Zahlenverarbeitung sind.

Dies kann durch einige Beispiele unterlegt werden, Exakte Berechnungen aktivieren Areale im GA; Durch verbale Störeinflüsse werden die Fähigkeiten bei exakten Berechnungen, nicht aber bei Schätzungsaufgaben vermindert (Dehaene *et al.*, 1999). Außerdem führen räumliche Ablenkungen zur Beeinträchtigung von Subtraktions-, nicht aber von Multiplikationsaufgaben. Wohingegen verbale Störeinflüsse wieder die Leistungsfähigkeit der Multiplikation, nicht aber der Subtraktion beeinflussen (Lee *et al.*, 2002).

## 2.6.2 Der fronto-parietale “Shift” (Wechsel)

Es überrascht sicherlich nicht, dass sich im Verlaufe der Entwicklung die numerische Verarbeitung und dadurch auch das zerebrale Aktivierungsmuster verändert. So findet

man bei der Zahlenverarbeitung bei Kindern eine vorwiegend frontale Aktivierung. Diese nimmt im Verlaufe der Entwicklung ab und wird zunehmend durch parietale Netzwerke übernommen (Houde *et al.*, 2010; Ansari, 2008; Rivera *et al.*, 2005), was als fronto-parietaler „Shift“ (auf Deutsch „Verlagerung“) bezeichnet werden kann. Es wird vermutet, dass die bei Kindern beobachtete, erhöhte unspezifische frontale Aktivierung durch eine vermehrte Aufmerksamkeit zustande kommt, und somit als Kompensationsmechanismus verstanden werden kann (Willmes *et al.*, 2013). Durch intensives Rechenstraining kann es zu einem Aktivierungswechsel von frontal zu parietalen Regionen, wie dem GA kommen (Delazer *et al.*, 2003). Zudem wurde bei erwachsenen mathematisch kompetenteren Probanden im Vergleich zu weniger begabten Probanden eine stärkere Aktivierung im linken GA beschrieben (Grabner *et al.*, 2007). Die Arbeitsgruppe von Grabner (2007) schloss daraus, dass mathematisch fähigere Personen mehr auf sprachvermittelte Prozesse zurückgreifen und das im GA abgespeicherte Faktenwissen das Rechnen erleichtert (Willmes *et al.*, 2013).

### 2.6.3 Schnittpunkt Mentale Rotation und Mathematik

Der gemeinsame Nenner der MR und Arithmetik ist die mentale Manipulation von Objekten bzw. Zahlen. Wie oben dargestellt, finden die MR und die numerische Verarbeitung in sich teilweise überlappenden Gehirnarealen statt. Der IPS und seine Nachbarregionen können hier als Kernareale genannt werden.

### 2.7 Wie kommt modernes Kulturgut in unser Steinzeit-Gehirn?

Das „Approximate-Number-System“ (ANS), welches Teil des IPS ist, repräsentiert die Fähigkeit eine Anzahl oder Menge abzuschätzen (Knops und Willmes, 2014). Sogar Tiere besitzen diese Fähigkeit und können selbst Mengen mental für einfache Berechnungen manipulieren. Eine ähnliche mathematischen Kompetenz besteht auch schon im Baby- und Kleinkindalter (Knops und Willmes, 2014). Man geht daher davon aus, dass sich parietale Anteile des Gehirns von einer rein räumlichen Begabung so über viele Jahrtausende auch in eine mathematische Kompetenz weiterentwickelt haben müssen.

## 2.8 Hypothesen

Basierend auf den in der Einleitung eingegangenen Ergebnissen der Vorgängerstudien, gehe ich von davon aus, dass die strukturellen Veränderungen, die im Zusammenhang mit der Gehirnentwicklung stehen, auch in der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter fortlaufen.

Wie auch schon durch andere Studien beschrieben, gehe auch ich davon aus, dass die entwicklungsgeschichtlich älteren Areale des räumlichen Denkens während der Evolution für numerische Prozesse ausgeliehen wurden.

Zusätzlich nehme ich an, dass die regionsspezifische Entwicklung des IPS und der damit in Verbindung stehenden numerischen Leistung einen globalen Einfluss auf die Gehirnentwicklung haben.

- 2.8.1 Hypothese 1: Es kann von einer altersabhängigen, stetigen Veränderungsdynamik des Gehirns, und der damit verbundenen fortlaufenden Zunahme der weißen und Abnahme der grauen Substanz angenommen werden.
- 2.8.2 Hypothese 2: Die altersabhängige Ausreifung bestimmter Gehirnareale kann mittels Steigerung der zugehörigen Performanz gemessen werden.
- 2.8.3 Hypothese 3: Das parietale Netzwerk spielt bei räumlichen und numerischen Verarbeitungsprozessen eine wichtige Rolle, diese beiden Fähigkeiten sind eng miteinander verknüpft.
- 2.8.4 Hypothese 4: Es gibt eine Relation zwischen der allgemeinen Gehirnreifung und mathematischer Fähigkeiten.

### 3 Material und Methoden

In den folgenden Abschnitten werde ich die in der Dissertation verwendeten Materialien und Methoden erläutern.

#### 3.1 Studiendesign

Die Messungen wurden in Form einer Querschnittsstudie über die Altersspanne von Kindheit bis ins Erwachsenenalter konzipiert. Der zentrale Aspekt der Studie bestand aus dem Erforschen des Zusammenhangs zwischen numerisch-räumlicher Kognition und altersabhängigen morphologischen Veränderungen des Gehirns. Die kognitiven Parameter wurden über Tests und Fragebögen erfasst, die altersabhängige Gehirnmorphologie wurde mittels Magnetresonanztomographie (MRT) gemessen und mittels voxelbasierter Morphometrie (VBM) durch die VBM-Toolbox ausgewertet (Christian Gaser, Neurologie, Uni Jena).

#### 3.2 Probanden

Probanden waren zum einen Medizinstudenten, die bei einer Yoga-Studie mitmachten und sich auch für die Mathestudie zur Verfügung stellten. Des Weiteren nahmen Altenpflegeschüler teil, die unter anderem mit der Hilfe von Stefan Gurrer rekrutiert worden waren. Untersuchungsergebnisse von Kindern einer Vorgängerstudie wurden auch eingeschlossen. Sie waren Schüler und Schülerinnen der Sonnenfeld- (Grundschule) und der Robert-Bosch-Schule (Realschule) in Homburg (an der Saar), und des Hofenfels-Gymnasiums in Zweibrücken (Krick *et al.*, 2015). Zusätzlich nahmen auch einige Angehörigen der Studienteilnehmer, welche Probanden bei den Messungen begleiteten, mit. Nur Messungen von gesundheitlich unauffälligen Probanden wurden zur Analyse des Datensatzes verwendet.

Insgesamt teilten sich die Gruppen wie unten beschrieben auf:

- 107 Medizinstudenten;
- 139 Kinder;
- 70 Berufsschüler und Studenten anderer Fachbereiche (Eltern oder Angehörige von Probanden eingeschlossen);

Darunter befanden sich 129 männliche und 187 weibliche Probanden. In den folgenden zwei Abbildungen sind die Probanden der gegenwärtigen und vorherigen Messungen durch Aufteilung in Altersgruppen dargestellt.

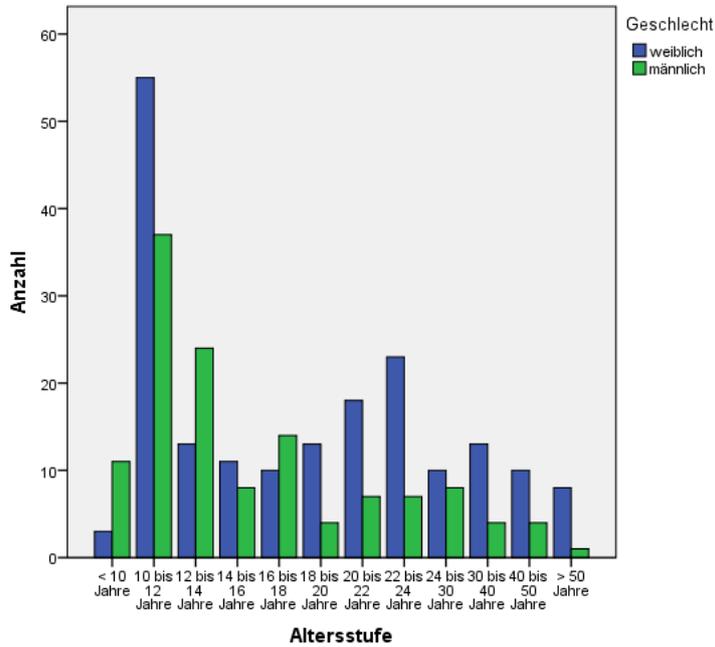


Abbildung 1: Hier werden die verschiedenen Altersgruppen und die jeweilige Anzahl der Probanden dargestellt; in Farbe Blau sind die weiblichen und in Grün die männlichen Probanden.

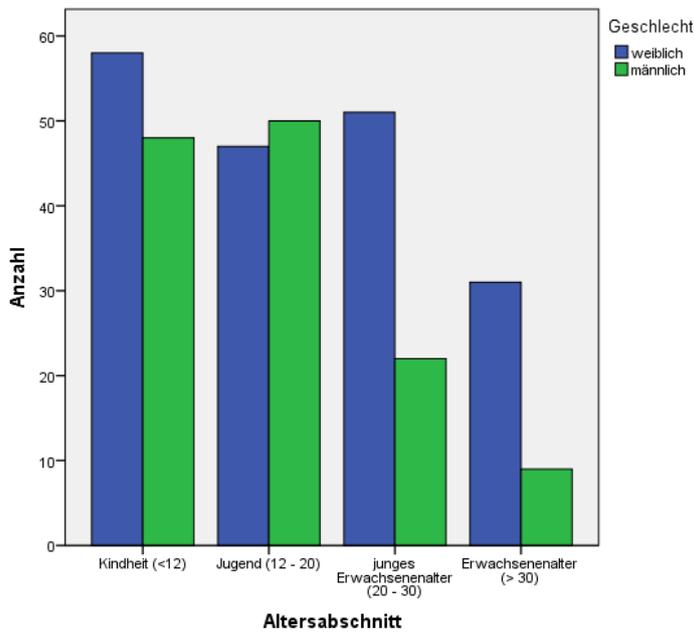


Abbildung 2: Die Abbildung zeigt die verschiedenen Altersgruppen (Kindheit, Jugend, junges Erwachsenenalter, Erwachsenenalter) und deren jeweilige Studienteilnehmeranzahl, mit Unterteilung in männliche (grün) und weibliche (blau) Probanden.

### 3.3 Materialien

#### 3.3.1 Der Fragebogen

Der bei dieser Dissertation verwendete Fragebogen wurde erstmals für die Vorgängerstudie entworfen, die durch den wissenschaftlichen Artikel „fMRT und DTI bei Entwicklungsverzögerung der Zahlenverarbeitung“, aus dem Jahre 2015, veröffentlicht wurde, und wird hier ebenfalls von Dr. rer. med. C. M. Krick erläutert. Ich verweise darauf. Der Fragebogen eruierte Probanden-Charakteristika und bestand außerdem aus Aufgaben, welche Fähigkeiten des numerischen Denkens und der mentalen Rotation prüfen.

##### Erster Abschnitt: Verhaltensdaten

Der erste Abschnitt diente zur Erhebung von Probandeninformationen, sowie möglichen Ausschlusskriterien in Bezug auf Verhaltensproblemen und der psychischen Gesundheit. Zusätzlich wurde nach schulischen Schwierigkeiten, der Deutsch- und Mathematiknote, und der subjektiven Beziehung zur Mathematik in der Schule gefragt. Der Fragebogen versuchte hier die Affinität zum Fach Mathematik zu messen.

##### Aufgaben des Fragebogens:

##### Aufgabe 1: Die Kopfrechenaufgabe

Hier wurden fünf verschiedene Rechenaufgaben dargestellt, bei denen entschieden werden musste, ob man sie lieber im Kopf oder schriftlich ausrechnen würde. Für jede präferenziell schriftlich berechnete Aufgabe gab es einen Punkt. Die Richtigkeit der Ergebnisse spielte keine Rolle.

##### Aufgabe 2: Zahnräder

Bei diesem Aufgabentyp musste die Bewegungsrichtung eines verzahnten Rades bestimmt werden (siehe Abbildung 3). Das Zahnrad in Frage war grau, die übrigen Zahnräder schwarz gefärbt. Die Zahnräder bestanden generell aus drei bis vier verschiedenen Rädern, die unterschiedlich miteinander verbunden waren. Nur bei einem der dargestellten Zahnräder war die Bewegungsrichtung angegeben. Nun sollten die Probanden entscheiden, ob sich das als grau markierte Zahnrad nach links oder rechts dreht.

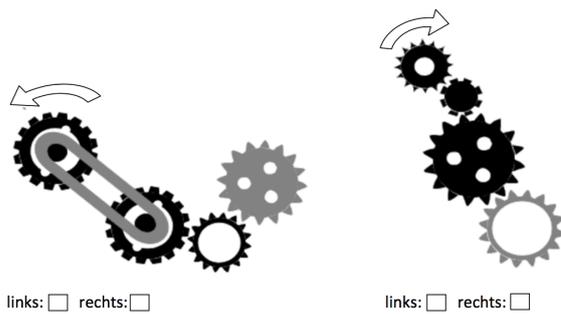


Abbildung 3: Beispielhafte Darstellung des Aufgabentyps „Zahnräder“.

### Aufgabe 3: Zahlenstrahlen

Bei der Zahlenstrahl-Aufgabe (siehe Abbildung 4) ging es darum, mental Zahlenabstände richtig abzuschätzen. Es wurden zehn Zahlenstrahlen illustriert. Jeder dieser Zahlenstrahlen hatte ein unteres Ende, welches mit der Zahl Null markiert war, und ein oberes, welches mit jeweils verschiedenen Endzahlen gekennzeichnet war. Die Aufgabenstellung lautete, bei jedem Zahlenstrahl die genaue Lokalisation einer erfragten Zahl abzuschätzen. Zur Auswertung wurden später die Abweichungen von der richtigen Position der erfragten Zahlen auf dem Zahlenstrahl gemessen.

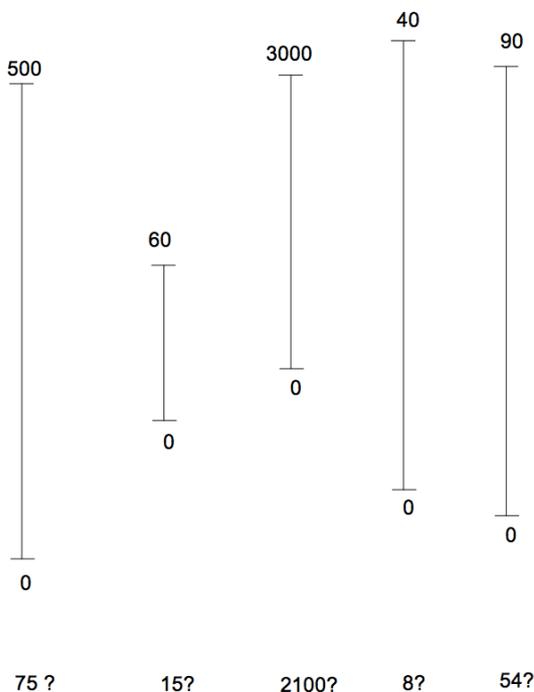


Abbildung 4: Beispielhafte Darstellung der Zahlenstrahlaufgabe.

#### Aufgabe 4: Perspektiven-Aufgabe

Hier wurden ebenfalls Fähigkeiten des räumlichen Denkens anhand einer Perspektiven-Aufgabe geprüft (siehe Abbildung 5). Es wurde ein quadratisches Gitternetz aus der Vogelperspektive gezeigt. Auf diesem waren zwei verschiedenfarbige Rechtecke abgebildet. Jede Seite des Gitternetz-Quadrates war mit einem Buchstaben (A-D) versehen. Daneben wurden verschiedene Perspektiven illustriert. Nun sollte der Proband sich vorstellen, als Betrachter von einer Seite des Quadrats auf die Rechtecke bzw. „Schachteln“ zu schauen. Entsprechend sollte nun zu jeder Seite des Gitterlinien-Quadrates eine korrekte Perspektive ausgewählt werden. Es wurde auch nach einer ungefähren Zeitangabe gefragt, damit man die entsprechende Leistung nachvollziehen konnte.

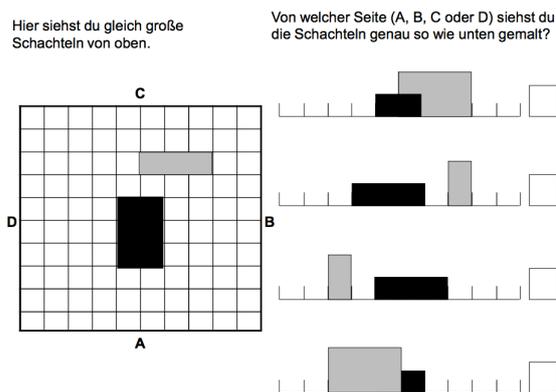


Abbildung 5: Beispiel der Perspektiven-Aufgabe.

#### 3.3.2 Zahlen-Raum-Test

Dieser Test wurde auch in der Arbeit „fMRT und DTI bei Entwicklungsverzögerung der Zahlenverarbeitung“ beschrieben (Krick *et al.*, 2015). Auch bei meiner Dissertation wurde dieser Test verwendet. Anders als bei den Kindern der Vorgängerstudie, wurde der Test nicht im MRT, sondern unmittelbar vor oder nach den MRT-Aufnahmen durchgeführt. Davor versuchten wir den Testablauf sorgfältig zu erklären, bis das Computerspiel offensichtlich verstanden wurde. Dies geschah mündlich durch eine Aufsichtsperson und zusätzlich durch das Bereitstehen einer schriftlichen Anleitung. Einen Übungsversuch gab es nicht, nur die beispielhaft dargestellte Aufgabe in der

schriftlichen Anleitung. Außerdem wurden die Probanden aufgefordert so sorgfältig und zeitig wie möglich zu arbeiten. Bei dem Zahlen-Raum-Test kamen zwei verschiedene Aufgabentypen vor, welche in zufälliger Reihenfolge auftraten:

1. Bei der ersten Aufgabenart musste der Proband entscheiden, ob die zwei dargestellten Figuren Spiegelbilder oder drehkongruent zueinander sind.
  - Die Figuren konnten unterschiedlich zueinander rotiert sein (0°/ 60°/ 120°).
  - Die Probanden mussten zur Lösung der Aufgabe die mentale Rotation anwenden.
  - Für die Beantwortung mit „Ja“ bzw. „Ja, die zwei Bilder sind zueinander drehkongruent“ musste die Taste „F1“ und für „Nein, die Bilder sind nicht drehkongruent“ bzw. „nein, es sind Spiegelbilder“ die Taste „F12“ gedrückt werden.
2. Bei der zweiten Aufgabenart wurden auf der linken Bildschirmseite zwei Zahlen angezeigt, und auf der rechten eine weitere Zahl. Der Proband sollte dann entscheiden, ob die rechts angegebene Zahl in das Intervall der zwei linksstehenden Zahlen passt.

Die Reaktionszeiten wurden über MRT-taugliche Antwortgeräte gemessen, und zusätzlich bekamen die Probanden nach Beantworten der Frage positives oder negatives Feedback (siehe Abbildung 6: richtig beantwortet= grünes Signal, falsch beantwortet= rotes Signal).



*Abbildung 6: Auszug des Zahlen-Raum-Spiels, Feedback nach Drücken der Taste.*

Auszug der Anleitung des Zahlen-Raum-Tests:

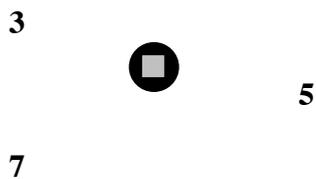
**AUFGABE 1:**

*Es erscheinen zwei Figuren links und rechts von der runden Anzeige. Bitte entscheiden Sie dann rasch, ob die beiden gleich oder Spiegelbilder sind!*



#### AUFGABE 2:

*In diesem Fall erscheinen links und rechts von der mittleren runden Anzeige Zahlen:*



*In dieser Aufgabe sollten Sie entscheiden, ob die Zahl rechts (also hier die 5) zwischen den beiden linksstehenden Zahlen (also zwischen 3 und 7) liegt – oder nicht. Da die 5 tatsächlich zwischen 3 und 7 liegt, sollten Sie sich in diesem Fall „Ja!“ denken.*

### 3.4 Die Magnetresonanztomographie (MRT)

#### 3.4.1 Einleitung

Die meisten Ergebnisse stehen im direkten oder indirekten Zusammenhang mit den MRT-Messungen. Da die Magnetresonanztomographie (MRT) daher wesentlicher Bestandteil meiner Promotionsarbeit ist, werde ich im Folgenden detailliert darauf eingehen. Die Funktionsweise des MRTs habe ich im Folgenden mit Hilfe des Buches „Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften“ von Lutz Jäncke zusammengefasst (2005).

#### 3.4.2 Physikalischer Hintergrund der MRT

Das physikalische Grundprinzip der MRT beruht auf dem „Kernspin“. Genauer gesagt, spricht man beim Kernspin von der Eigendrehung des Atomkerns. Dieser Spin ist, bezogen auf das dazugehörige chemische Element, immer gleich stark und kann nicht abgebremst werden. Es ist eine natürliche Eigenschaft der Elementarteilchen sich zu drehen. Wegen der Häufigkeit und auch aufgrund der Magnetisierbarkeit der

Wasserstoffatomkerne sind sie mit ihrem Kernspin von großer Bedeutung für die MRT. MRT-Scanner für die übliche klinische Diagnostik sind daher auf den Spin des Wasserstoffatomkerns (Proton) adjustiert.

Der Protonenspin ist als rotierende Masse mit Drehimpuls anzusehen. Da es positiv geladen ist, ist es eine rotierende Ladung und besitzt dementsprechend ein magnetisches Moment, weswegen es von Magnetfeldern beeinflussbar ist. Es verhält sich somit wie ein kleiner Stabmagnet, dessen gyromagnetische Konstante ( $\gamma$ ) einen charakteristischen Wert hat.

Wenn ein solches Proton nun in ein starkes Magnetfeld kommt, weicht es aufgrund der von außen wirkender Kraft aus und verändert die Ausrichtung seiner Rotationsachse. Diese Ausweichbewegung der Rotationsachse wird als Präzessionsbewegung bezeichnet. „Die Lamorfrequenz ist die charakteristische Frequenz der Präzession eines Spins, sie ist proportional zur Magnetfeldstärke,“ (Jäncke, 2005). Durch die, auf die Protonen einwirkende, andauernde äußere Kraft, kommt es zu einer Art Reibung und Kraftverlust, woraufhin sich die Drehachse der Spins in zunehmendem Maße neigt, bis sie plötzlich „umkippt“. Im Magnetfeld präzessierende Spins streben einen stabilen Zustand an, dies gelingt ihnen indem sie versuchen, sich entlang der magnetischen Achse zu orientieren. Mit anderen Worten heißt dies, dass sich die Spins mit der Zeit parallel zum äußeren Magnetfeld ausrichten und dabei Energie an ihre Umgebung abgeben. Im Folgenden baut sich eine Längsmagnetisierung ( $M_z$ ) auf. Dabei handelt es sich um einen relativ stabilen Zustand, der deswegen auch stabiles Spin-System genannt wird. Um jedoch mit Hilfe der Längsmagnetisierung Bilder zu erzeugen, braucht man ein sehr starkes magnetisches Feld. Nun wird diesem stabilen System mittels Hochfrequenzimpuls Energie zugeführt. Falls der Impuls die gleiche Frequenz wie die Lamorfrequenz hat, wird somit die Resonanzbedingung erfüllt; dadurch werden die Spins aus der Z-Richtung gedrängt und das Spin-System wird angeregt. Man kann einen Impuls so setzen, dass dadurch eine Auslenkung der Längsmagnetisierung um  $90^\circ$  erreicht wird und die Spins von der  $M_z$ - in die  $xy$ -Ebene rotiert werden, sodass eine  $M_{xy}$ -Magnetisierung, also eine Quermagnetisierung entsteht. Die  $M_{xy}$ -Rotation induziert in der Empfangsspule eine

Wechselspannung, deren Frequenz gleich der Larmofrequenz ist, und als MR-Signal aufgenommen und weiter prozessiert wird. Durch die von außen wirkender Kraft des Magnetfeldes besitzen die Spins jedoch die Neigung, sich wieder in die z-Richtung zurückzudrehen und dadurch baut sich zunehmend wieder eine Längsmagnetisierung ( $M_z$ ) auf. Die Tendenz wieder in den Ausgangszustand zu rotieren kommt durch zwei Vorgänge zustande: zum einen durch die Spin-Gitter-Wechselwirkung (entspricht der T1-Relaxation), bzw. die longitudinale Relaxation und zum anderen durch die Spin-Spin-Wechselwirkung (entspricht der T2-Relaxation), bzw. die transversale Relaxation. Bei der T1-Relaxation wird die durch die hochfrequent-elektromagnetische Welle aufgenommene Energie wieder an die Umgebung („Gitter“) abgegeben und es kommt so zunehmend zum Ruhezustand des Spin-Spin-Systems.

Die T2-Relaxation ist dadurch bestimmt, dass aufgrund von Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Spins die Phasenkohärenz gestört wird. Die Spins beeinflussen gegenseitig ihre Magnetfelder, zusätzlich geben sie Energie an ihre Nachbar-Spins ab. Dadurch kommt es zu veränderten Präzessionsfrequenzen und Dephasierungen. Die Quermagnetisierung nimmt progredient ab und somit erlischt auch das MR-Signal. Je nach biologischem Gewebe unterscheiden sich die Relaxationszeiten, die T2- ist jedoch wesentlich schneller als die T1-Relaxation. Im Fall, dass kein starkes Magnetfeld auf sie wirkt, sind die Protonen zufällig ausgerichtet.

### 3.4.3 Der Bildkontrast

Drei Parameter beeinflussen den gemessenen Kontrast von MRT-Bildern: die Protonendichte, die T1- und die T2-Zeit der jeweiligen Gewebesorten.

Die Relaxationszeiten haben Einfluss auf den Bildkontrast, da sich Gewebe mit einem kürzeren T1-Zeit schneller erholt oder Areale mit einer kürzeren T2-Zeit wieder schneller erloschen sind, als Gewebe mit einer längeren T1- oder T2-Zeit (Paus, 2001).

Diese Parameter können jeweils durch verschiedene Messsequenzen besonders hervorgehoben werden (Jäncke, 2005). So zeigen T1-gewichtete Sequenzen Gewebe mit kurzer T1-Zeit als hohe Signalstärke und sind somit hell (WM), wobei auf T2-gewichteten Sequenzen Gewebe mit langem T2 (GM) hell erscheinen (Paus, 2001).

Bei MRT-Messungen werden individuelle Schichten angeregt. Um ein MRT-Bild zu kreieren, müssen sie zudem wiederholt gemessen werden. Die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen derselben Schicht nennt sich Repetitionszeit (TR), diese beeinflusst maßgeblich die T1-Relaxation. Umso länger die TR, desto stärker ist in Folge die longitudinale Relaxation und somit kann mehr MR-Signal erfasst werden (Jäncke, 2005). Um einen möglichst großen Signalunterschied zweier Gewebetypen zu erhalten, müssen die T1-Signalkurven vorzugsweise weit auseinanderliegen. Eine kurze TR führt zu einer T1-Wichtung der Bilder, bei einer langen TR minimiert sich die T1-Wichtung, denn alle Gewebe-Arten haben Zeit sich zu erholen (Jäncke, 2005).

#### 3.4.4 Die Echozeit (TE)

Die Echozeit entspricht der Zeit zwischen der Anregung und der Magnetresonanz-Signal-Messung.

Die TE hat einen erheblichen Einfluss auf die T2-Wichtung der Bilder. Bei einer kurzen TE ist die T2-Wichtung gering, da die transversale Relaxation gerade erst begonnen hat, bei einer langen TE kommt es zu einer stärkeren Gewichtung von T2. Gewebe mit einer kurzen T2 erscheinen auf T2-gewichteten Bildern dunkel, Gewebe mit langem T2 hell. Meist besitzen T2-gewichtete Bilder eine lange TR und TE (Jäncke, 2005). Die hier verwendete strukturelle Messung wies folgende Parameter auf:

- Time to Repeat (TR): 1900 ms
- Inversion Time (TI): 900 ms
- Echo Time (TE): 2,13 ms
- Flip Angle (FA): 9°
- Field of View (FoV): 240 mm

#### 3.4.5 Berechnung räumlicher Informationen

##### *3.4.5.1 Die selektive Schichtanregung*

Das MR-Signal, welches auch „Free induction decay“ (FID) bezeichnet wird, stellt den progredient abnehmenden Quermagnetisierungsvektor dar, mittels dessen Bilddaten berechnet werden können. Zusätzlich müssen aber auch räumliche Daten erhoben

werden. Dies geschieht, indem die oben besprochene selektive Schichtenanregung mit einer Ortskodierung kombiniert wird. Da ein homogenes Magnetfeld keinerlei räumliche Informationen erbringen würde, wird es mit magnetischen Feldgradienten gekoppelt. Dies geschieht durch sogenannte Gradientenspulen (x-, y-, z-Gradientenspulen). Sie ändern linear den Betrag des Magnetfeldes und es entstehen unterschiedliche Larmorfrequenzen. So kommt es, dass jede Schicht durch ihre individuelle Larmorfrequenz angeregt werden kann (Jäncke, 2005).

#### *3.4.5.2 Die Schichtdicke*

Zur Berechnung der räumlichen Informationen mittels MR-Signal muss neben der selektiven Schichtenanregung auch die Schichtdicke gewählt werden. Dies geschieht entweder durch Wahl einer Mittenfrequenz des Hochfrequenzimpulses, der nicht nur eine Schicht, aber auch die umliegenden Schichten anregt; oder durch Setzen eines steileren Gradienten im Magnetfeld, denn je steiler der Gradient, desto dünner ist die Schichtdicke. Im Fall der verwendeten Messungen war die Schichtdicke 0,9 Millimeter.

#### *3.4.5.3 Die Bildauflösung*

Kleine Volumenelemente, die auch Voxel genannt werden, entsprechen einer Volumeneinheit aus Bilddaten. Diese Bilddaten werden auch Pixel (picture elements) genannt, in jedem dieser Pixel wird digital ein Grauwert kodiert (Jäncke, 2005). Die Bildqualität wird durch das Signal-Rauschen-Verhältnis (Signal to noise ratio - SNR) beschrieben, ein hohes SNR ist demnach wichtig, um eine gute Qualität zu gewährleisten. Das MRT-Signal wird im ROI (Region of interest – interessierender Untersuchungsbereich) und im Hintergrund gemessen, dann wird die Differenz berechnet und durch die Varianz des Hintergrundsignals dividiert. Auch die räumliche Auflösung (Voxelgröße) und die Anzahl der Bild-Akquisitionen haben Einfluss auf das SNR. Eine hohe räumliche Auflösung ist essenziell, da so mehr anatomische Landmarken identifiziert werden können.

Die räumliche Auflösung hängt von dem „Field of View“ (FOV; Sichtfeld) ab. Dieses ist das Gebiet, das durch Phasen- und Frequenzkodierung gemessen wird. Zum anderen

hängt sie von der gewählten Schichtdicke ab. Die Anzahl der Frequenzkodierungen in eine Richtung (y-Achse) und Phasenkodierungen in eine andere (x-Achse) definieren die Auflösung. Dividiert man das FOV (mm x mm) durch die Auflösung (mm x mm) ergibt sich die Voxelgröße (Einheit: mm<sup>3</sup>) (Jäncke, 2005). Im Fall der hier vorgestellten Daten bestanden die Voxel aus isometrischen Kuben mit ca. 0,9 mm Kantenlänge.

#### 3.4.6 Bildgebung

Alle MRT-Messungen wurden mit dem gleichen 3 Tesla Scanner namens „Skyra“ der Firma Siemens in der Neuroradiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt.

Zur 3D Darstellung des Gehirns wurde als Messprotokoll eine T1-gewichtete „Magnetisation-prepared Rapid Acquisition Gradient Echoes“ (MPRAGE) verwendet (Mugler und Brookeman, 1990).

### 3.5 Die statistische Analyse der Bilddaten

#### 3.5.1 SPM- Statistical Parametrical Mapping

Zur statistischen Auswertung unserer akquirierten MRT-Daten verwendeten wir SPM8, eine Software, die von Mitarbeitern des Wellcome Trust Centre für Neuroimaging der University City of London entwickelt und von einer Reihe namhafter Wissenschaftler weiterentwickelt worden ist. Das SPM ist Eigentum der EU und der UCL (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging).

Die Abkürzung SPM steht für „Statistical Parametric Mapping“. Das Konzept basiert auf einer voxel-weisen statistisch-parametrischen Kartierung.

Insgesamt gliedert sich die SPM-Software in drei Abschnitte: dem Vorbereitungsteil („preprocessing“), dem Statistik-tool und dem Ergebnisteil. Die statistisch-parametrischen Modelle werden nach dem allgemeinen linearen Modell („general linear model“- GLM) für jedes Voxel einzeln berechnet (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging). Es kann aber auch anstelle dessen die Bayesische Statistik eingesetzt werden, dies führt zu A-posteriori-Wahrscheinlichkeitskarten.

Mit Hilfe von SPM8 verwendeten wir einfache statistische Verfahren wie zum Beispiel gepaarte t-Teste für lineare Regressionsanalysen oder F-Teste und ANOVA. So konnten Gehirnregionen, die einen wesentlichen Zusammenhang zum gesuchten Effekt hatten, damit detektiert werden.

Dadurch, dass SPM voxel-weise abläuft, beinhaltet es eine hohe Anzahl an statistischen Tests (Ashburner und Friston, 2001). Die dadurch entstehende Alpha-Fehler-Kumulierung wird durch die kontinuierliche Zufallsfeld-Theorie („continuous random field theory“- RFT) bewältigt, was zu korrigierten p-Werten führt (Brett *et al.*, 2003; Nichols und Hayasaka, 2003). Wichtig ist, dass die zur statistischen Berechnung verwendeten Datensätze geglättet sind, andernfalls können sie, wie schon oben erläutert, nicht zur statistischen Analyse verwendet werden.

Die Ansammlung statistisch signifikanter Voxel kann als Cluster beschrieben werden, diese können in einem transparenten Gehirn („glass brain“) bildlich und örtlich dargestellt werden. Diese Cluster wurden mit Hilfe der in SPM implementierten Anatomy Toolbox anatomischen Gehirnregionen zugewiesen (Eickhoff *et al.*, 2007; Eickhoff *et al.*, 2006; Eickhoff *et al.*, 2005).

Statistisch wurden die Cluster post-hoc mit einem Grenzwert von 125 benachbarten Voxeln korrigiert und nach einer Family wise error (FWE) Korrektur auf Cluster-level von 5% Alpha-Fehler angezeigt.

SPM basiert auf dem Programm Matlab, welches eine Art Programmierungs-Plattform ist, das mathematische Analysen durchführen kann. Man kann mittels Matlab Daten analysieren, Algorithmen designen und verschiedene Applikationen entwickeln.

### 3.6 Einführung in die klassische In-vivo-Morphometrie

Die klassische Region of Interest Vermessungstechnik (ROI) ergab sich aus Post-mortem-Messungen und beinhaltete das manuelle, bis maximal semimanuelle Vermessen von bestimmten Gehirnregionen, die anhand von anatomischen Landmarken erkannt worden waren (Jäncke, 2005). Dafür musste zuerst das Gehirn dreidimensional rekonstruiert werden und eine Art Software zur Verfügung stehen, die sich durch einen dreidimensionalen Raum navigieren kann. Der Untersucher musste

zudem über genaue neuroanatomische Kenntnisse verfügen; trotzdem war es, wegen großer interindividueller Unterschiede der Gehirne, auch für geübte Untersucher schwierig, anatomische Strukturen zu erkennen. Deswegen musste, wenn verwendet, ein strenges Messprotokoll eingehalten und von mindestens zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt werden, außerdem musste auf eine hohe Inter-Rater-Korrelation geachtet werden; nur solche, die einen höheren Wert als 0,85 aufwiesen, wurden als zulässig angenommen.

Das wesentliche Messverfahren war auch bei unterschiedlichen Protokollen immer das Gleiche. Mit Hilfe eines Programmes umkreiste man in allen drei Ebenen eine Region. Die in diesem Volumen (Volume of interest: VOI) befindlichen Pixel wurden anschließend gezählt und so konnte durch Multiplikation relativ einfach das Volumen berechnet werden (Jäncke, 2005).

Eine grundlegende Problematik dieses klassischen Verfahrens war, dass damit nur spezifische Regionen und zusätzlich auch nur mit großem Zeitaufwand untersucht werden konnten, Veränderungen in anderen Gehirnarealen wurden damit nicht darstellbar (Good *et al.*, 2001).

### 3.6.1 Die Normalisierung

Durch den Wunsch, Gehirne interindividuell vergleichbar zu machen, entwickelte sich die stereotaktische Normalisierung, ein Verfahren, das erstmals von den Neurochirurgen Talairach und Tournoux 1988 beschrieben wurde und das Auffinden anatomischer Strukturen erleichtern sollte.

Eine stereotaktische Normalisierung erhält man, indem man zuerst primäre anatomische Landmarken bestimmt (commissura anterior-AC und posterior-PC); im nächsten Schritt, auch starre Transformation (rigid transformation) genannt, wird das Gehirn (im Sagittalschnitt) unter Belassung der Form zur horizontalen Ebene orientiert. Anschließend müssen räumliche Extrempunkte, Punkte die am weitesten anterior, posterior, inferior, superior, und beidseits lateral liegen und gerade noch zum Gehirn gehören, festgelegt werden. Dadurch werden drei Achsen, die x-, y- und z-Achse, definiert, die das Talairach-Tournoux-Koordinaten-System darstellen. Diese

Extrempunkte werden auch sekundäre anatomische Landmarken genannt, da sie von den primären abhängen.

Friston et al. hatte schon 1991 an einer automatisierten Version dieser Methode gearbeitet und diese im Laufe der Jahre immer weiter perfektioniert. Diese erkennt automatisch die primären Landmarken und passt das Gehirn mittels nichtlinearer Transformation an, welche nicht nur die Größenverhältnisse, sondern auch die Form des Ausgangsgehirns verändert. Diese Methode ist gegenwertig gebräuchlich, jedoch sollten die zum Teil große interindividuelle Variabilität von Gehirnen nicht missachtet werden.

Heutzutage wird der in Kanada definierte Standardraum des Montreal Neurological Institutes (MNI) zur Normalisierung verwendet (siehe 3.6.2). Um das Gehirn in diesem Raum zu konvertieren, wurde die non-lineare DARTEL-Transformation nach Ashburner (2007) verwendet. Hierbei werden die einzelnen Gehirne über eine mathematisch komplexe Deformationsvorschrift in dasselbe Koordinatensystem konvertiert (siehe 3.7.1), wobei aber Informationen über die lokale Gewebedichte kodiert werden.

### 3.6.2 Das MNI-Gehirn

Das ursprüngliche Referenzgehirn von Talairach und Tournoux entsprach der Gehirnhälfte einer 60-jährigen Dame. Heutzutage werden Mittelwerte aus vielen repräsentativen Gehirnen gebildet. So besteht das MNI-Gehirn (Montreal Neurological Institute), welches im darauffolgenden Jahrzehnt entstand, aus 305 Gehirnen junger und gesunder Probanden (239 männliche und 66 weibliche) (Collins *et al.*, 1994); diese repräsentativen Gehirne wurden Voxel für Voxel gemittelt. Da jedoch zu der Zeit der Entstehung des MNI-Gehirns noch keine Mustergehirne vorhanden waren, wurden zuerst weitere 241 Gehirne untersucht bei denen für jedes dieser Gehirne spezifische anatomische Regionen (siehe oben) bestimmt und anschließend Mittelwerte gebildet wurden, sodass ein gemittelttes Gehirn entstand, welches als Vorlage für die automatisierte, stereotaktische Normalisierung der 305 MNI-Gehirne anhand der 9-Parameter-Transformation galt. Dieses MNI-Gehirn wurde von seinem Nachfolgermodell, dem ICBM152-Gehirn 1999 abgelöst. In den darauffolgenden Jahren

kamen weitere Methoden hinzu, die erst durch das Schaffen der stereotaktisch normalisierten Gehirne möglich wurden. Hierzu zählen die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) und die deformations-basierte Morphometrie (DBM) (Jäncke, 2005).

### 3.7 Die Computer-gestützte Analyse der Bilddaten

Die Computer-gestützte Analyse von MRT-Bildern ist für die weitere Verarbeitung der Daten von MRT-Studien, die sich mit Themen wie der Gehirnentwicklung beschäftigen, essentiell. Durch das Erreichen immer besserer Auflösungen des menschlichen Gehirns und durch den Fortschritt im Bereich der Bildbearbeitung gibt es immer mehr Techniken, die Form und den Aufbau des Gehirns zu erfassen (Ashburner und Friston, 1999).

#### 3.7.1 Die Deformations-basierte Morphometrie

(deformation based morphometry –DBM)

Deformations- und Tensor-basierte Morphometrie nutzt durch die räumliche Normalisierung entstandene Deformationsfelder um Vergleiche zu ziehen und regionale Unterschiede aufzuspüren (Good *et al.*, 2001). Deformationsfelder bilden individuelle Bildinformationen auf einem standardisierten Referenzraum ab und stellen Abweichungen hinsichtlich der Gehirnform fest. Das DBM beschreibt mit Hilfe von Deformationsfeldern Unterschiede in relativen Positionen von Strukturen im Gehirn des Probanden. Diese Methode kann entweder global oder voxel-weise angewendet werden (Ashburner und Friston, 1999).

#### 3.7.2 Voxel-basierte Morphometrie

(Voxel-based morphometry –VBM)

VBM ist eine voll automatisierte Methode, die regionale Gehirn-Volumina und Unterschiede in der Zusammensetzung des Gehirngewebes erfasst. Diese Technik erlaubt mittels räumlich normalisierter Bilddaten voxel-weise Vergleiche lokaler Gewebekonzentrationen verschiedener Probandengruppen zu machen (Good *et al.*,

2001). Sie ist unter anderem eine nützliche Methode, um strukturelle Korrelationen bezüglich des Alterns im menschlichen Gehirn zu untersuchen und zusätzlich herauszufinden welche Gewebeklassen, die wir anhand von Segmentierungstechniken bestimmen können, durch Reifungsprozesse am stärksten betroffen sind (Sowell *et al.*, 2002).

Das VBM-Verfahren ist relativ einfach durchführbar und beinhaltet mehrere Schritte, die mit Hilfe der SPM 9 Software (siehe oben) durchgeführt werden können. Die MRT-Bilder aller Probanden werden räumlich zum standardisierten stereotaktischen Referenzraum normalisiert (linear und nichtlinear), dann werden diese in die Bestandteile GM, WM und CSF segmentiert und anschließend durch Einfügen eines räumlichen Glättungsfilters mit einem Radius von 6-12mm geglättet. Beim Glätten wird zum gegebenen Radius ein Mittelwert berechnet; die Nachbar-Voxel werden dadurch in die Berechnung einbezogen (Jäncke, 2005). Letztlich werden statistische Analysen durchgeführt, um Gruppenunterschiede aufzufinden und Rückschlüsse über diese machen zu können. Das Resultat dieser Methode ist eine statistisch-parametrische Karte, welche Regionen aufzeigt, die sich signifikant in Gewebekonzentrationen verschiedener Gruppen unterscheiden (Ashburner und Friston, 1999).

#### Vorteile des VBM

VBM bietet viele Vorteile, da es nicht nur regions-spezifisch, sondern auch global angewendet werden kann. Somit birgt es den Vorteil weniger subjektiv zu sein, es konzentriert sich nicht nur auf spezifische Strukturen, im Gegenteil zu ROI-Messverfahren, sondern ist bei der Beurteilung von anatomischen Abweichungen im Hinblick auf das gesamte Gehirn durch die Art und Weise der Messtechnik unvoreingenommen und umfassend (Ashburner und Friston, 1999). Durch die immer besser werdende Auflösung von MRT-Bildern können sogar kleine Unterschiede erkannt werden. Zusätzlich ist die VBM eine gebräuchliche, und noch wichtiger, eine reproduzierbare Methode, die durch namhafte Wissenschaftler geprüft, weiterentwickelt und standardisiert worden ist (Good *et al.*, 2001; Ashburner und Friston, 1999).

Wir benutzen zur Berechnung unserer Daten die VBM8-Toolbox von Christian Gaser (2010).

#### Einzelne Schritte des optimierten VBM-Verfahrens

Im Folgenden werde ich näher auf die VBM-Methodik eingehen. Dies ist aber nur zur Übersicht und zum besseren Verständnis meiner Dissertation gedacht, für eine ausführlichere Erklärung der Methode verweise ich auf die in diesem Abschnitt aufgelisteten Referenzen. Generell kann die Bildbearbeitung in mehrere Schritte unterteilt werden (Paus, 2005). Diese Schritte sind für das Messverfahren fundamental, da durch sie gewährleistet wird, dass die Bilddaten miteinander vergleichbar und somit statistisch auswertbar sind.

#### Lineare Registrierung und Transformation

Primär werden die Bilder auf Artefakte kontrolliert und durch die optimale 12-Parameter-affine-Registrierung (Translation, Rotation, Skalierung, Scheren) und Transformation in den MNI-Raum gebracht (Ashburner *et al.*, 1997). Das heißt, dass alle MRT-Bilder zu einem standardisierten, stereotaktischen Referenzsystem neu ausgerichtet werden und somit linear transformiert sind, justiert mittels Tailarach- und Tournoux-Koordinaten (Mazziotta *et al.*, 2001).

#### Segmentierung und Extraktion

Als nächstes wird das Gewebe, welches für die weitere Analyse nicht relevant ist (zum Beispiel Schädelknochen, venöses oder durales Gewebe) vollautomatisiert entfernt (Good *et al.*, 2001). Dieser Zwischenschritt führte bei vorherigen Studien zu besseren Segmentierungsergebnissen (Ashburner und Friston, 2000). Darüber hinaus beinhaltet die Methode auch das Segmentieren des verbleibenden Bildmaterials in drei Hauptklassen, graue Substanz (Gray matter - GM), weiße Substanz (White matter - WM) und Liquor cerebrospinalis (Cerebrospinal fluid - CSF). Durch Extrahieren der einzelnen Hauptklassen ergeben sich separate GM- und WM-Bilder, welche im Folgenden weiter prozessiert werden.

Die normalisierten Bilder werden durch probabilistische Segmentierungsmethoden mittels SPM8 in verschiedene Kompartimente zerlegt. Es wird für jedes einzelne Voxel

durch geeignete Cut-off-Kriterien die Wahrscheinlichkeit bestimmt, zu einem der Gewebe zu gehören (Jäncke, 2005).

Erst durch die Segmentierung von Gehirngewebe werden die nachfolgenden morphometrischen Analysen von Entwicklungsprozessen möglich (Hua *et al.*, 2009). Zur Segmentierung werden zwei verschiedene Informationsquellen benutzt. Zum einen werden Informationen über die Intensität des eigentlichen Bildes gesammelt, zusätzlich wird die relative Intensität eines Voxels mit der Intensität der Nachbar-Voxel im Bild verglichen. Zum anderen wird auch auf räumliche Wahrscheinlichkeitskarten als weitere Informationsquelle zugegriffen. Diese schon vorhandenen Wahrscheinlichkeitskarten („prior probability maps“) bestehen aus geglätteten GM-Mittelungen des MNI-Atlas, dessen Voxel-Helligkeit stellvertretend für die Wahrscheinlichkeit von GM bzw. WM stehen (Good *et al.*, 2001).

Durch das Vereinen von Gewebeklassifikation und der nichtlinearen Erfassung kann man rechnergestützt relativ schnell diverse Hirnstrukturen unterteilen (Paus, 2005). Auf diese Weise werden automatisierte Einschätzungen über regionale und globale Volumina getroffen.

#### Nichtlineare räumliche Normalisierung

Zusätzlich wird ein anderer, wichtiger Schritt bei der Verarbeitung der Bilder vorgenommen, dieser erlaubt es interindividuelle Unterschiede aufzuspüren. Es ist die nichtlineare Zuordnung eines generierten MRT-Bildes zu einer Matrize („Template“). Diese Templates, welche Informationen über anatomische Landmarken enthalten, werden auf die Aufnahmen der Probanden projiziert. Das Deformationsfeld („deformation field“) stellt Abweichungen von dem Template dar, mit dessen Hilfe die Segmentierung noch genauer adjustiert werden kann (Paus, 2005; Ashburner und Friston, 2000). Dieses hier erläuterte nichtlineare Verfahren wird auf die im vorherigen Schritt entstandenen, extrahierten Daten mittels DARTEL-Normalisierung angewendet (Ashburner, 2007). Dadurch werden die Bilddaten auf die in die VBM8-Toolbox implementierten Templates angepasst (Gaser, 2010; Imperial College London). DARTEL steht für „Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra“. Bei dieser Art der Normalisierung, werden die Bilder in mehreren Schritten

auf einen Gruppendurchschnitt adjustiert. Für genauere Einblicke in die Mathematik dieser Technik, verweise ich auf John Ashburners Paper über DARTEL (2007).

Bei unserer Studie wurden alle akquirierten MRT-Bilder über das gleiche Template verrechnet. Auch die Daten der Kinder verrechneten wir später über dieses, mit der Absicht die Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen besser miteinander vergleichen zu können. Die Templates stammen von der IXI-Datenbasis (Imperial College London).

Die räumliche Auflösung der Bilder beim Messen war  $0.9 \times 0.9 \times 0.9 \text{ mm}^3$ , dementsprechend betrug die Auflösung nach Normalisierung der Bilder  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ .

#### Modulation

Im nächsten Schritt werden die durch die nichtlinearen Normalisierungen fälschlicherweise entstandenen Volumenveränderungen korrigiert (Good *et al.*, 2001). Dazu gehört, dass mittels der Jacobi-Determinanten Voxel-Werte, oder besser gesagt Intensitäten einzelner Voxel der GM- bzw. WM-Bilder mit den lokalen Werten des Deformationsfeldes des vorherigen Normalisierungsschrittes multipliziert werden. Diese Modulation wird nur für Volumenanalysen durchgeführt, sprich Analysen zur Bestimmung des absoluten Anteils von GM bzw. WM, nicht aber für die statistische Berechnung von regionalen Konzentrationsunterschieden, da dort unmodulierte Bilder verwendet werden. Durch diesen Anpassungsschritt nach der nichtlinearen Normalisierung bleiben die Absolut-Werte von GM bzw. WM gleich. Dies erlaubt es, Analysen über Gesamtvolumina und nicht nur über regionale Konzentrationsunterschiede zu machen (Good *et al.*, 2001).

#### Glättung

In diesem Schritt der Bildbearbeitung werden die aus den vorherigen Schritten entstandenen Bilder mittels SPM8 mit einem 10mm isotropen Gauß'schen Kernel geglättet. Das heißt, dass jedes Voxel bei gegebenem Radius zum Mittelwert von sich selbst und seinen benachbarten Voxeln wird. Genauer erläutert sind die in die Glättung eingehenden Bilder das Resultat der Segmentierung und Extrahierung binärer Abbildungen, bestehend aus Voxeln, die entweder sehr nah bei null (sprich das gesuchte Gewebe ist abwesend), oder sehr nah bei eins (das gesuchte Gewebe ist

anwesend) als Wert liegen (Ashburner und Friston, 2000). Nun werden die aus binären Voxeln bestehenden Bilder geglättet ("smoothened"); dabei wird die Dichte der segmentierten Gewebearten von einer dyadischen in eine kontinuierliche Dimension transformiert. Nach der Glättung bestehen die Bilder aus Voxeln, die sich nach einer stufenlosen Skalierung von null (Abwesenheit des gesuchten Gewebes) bis eins (Anwesenheit des gesuchten Gewebes) orientieren. Auf diese Weise erstellt man Wahrscheinlichkeits-Landkarten zur Dichte des Gehirngewebes.

Auf diesen Wahrscheinlichkeits-Landkarten besitzt jedes Voxel einen Wert zwischen null und eins, stellvertretend für die Wahrscheinlichkeit zur gefragten Gewebeklasse zu gehören.

Diese Karten werden zu Voxel-bezogenen Analysen und zum Auffinden von Unterschieden zwischen verschiedenen Alters- oder anderen Subgruppen verwendet (Paus, 2005; Ashburner und Friston, 2000). So können Gehirngröße, kortikale Dicke oder unter anderem auch GM- und WM-Volumina des ganzen oder Teilen des Gehirnes gemessen werden. Voxel um Voxel können verschiedene Altersgruppen miteinander verglichen, und deren GM- und WM-Dichte bestimmt werden (Paus, 2005).

Durch das Glätten wird bei gegebenem Radius die Dichte jedes Voxels zum gewichteten Mittel seiner benachbarten Voxel und sich selbst. So entsteht durch das Glätten aus einer binären Dimension eine Gauß'sche Verteilung, was zu einer Normalverteilung des Datenmaterials führt und bei der Normalisierung entstandene Ungenauigkeiten ausgleichen kann. Durch die verminderte Auflösung kommt es zu einer höheren Signifikanz der Ergebnisse, da zum Beispiel kleinere Unterschiede vernachlässigt werden (Jäncke, 2005; Ashburner und Friston, 2000). Glätten ist eine Voraussetzung um die Random-Field-Theorie zu benutzen, es bewirkt ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis (SNR- Signal-Noise-Ratio) (Jäncke, 2005).

Der gegebene Radius sollte der erwarteten Effektgröße entsprechen, weswegen wir uns bei unseren Messungen auf einen 10mm-Filter festgelegt hatten.

### 3.8 Anatomische Zuordnung

Mittels der ins SPM implementierten Anatomy Toolbox wurden Cluster hoher Signifikanz anatomischen Gehirnregionen zugewiesen (Eickhoff *et al.*, 2007; Eickhoff *et al.*, 2006; Eickhoff *et al.*, 2005).

### 3.9 Weitere Statistik

#### 3.9.1 Korrekturen bei der statistischen Analyse von MRT-Daten

Für jedes Voxel wird ein t-Test berechnet. Ein Problem, das daraus entsteht, ist, dass dies zu einer sehr großen Anzahl von t-Testen führt. Deswegen wurde eine Family Wise Error (FWE) Korrektur post-hoc durchgeführt. Die Aktivierungsdaten jedes überschwellig signifikanten Clusters konnte anschließend über alle Testpersonen hinweg ausgelesen, exportiert und über weitere Statistik-Tools wie SPSS (IBM) weiterverwendet werden.

#### 3.9.2 SPSS

Mit Hilfe des Programmes SPSS 20 („Statistical Package for the Social Sciences“) wurden mittels Regressionsanalysen die gesammelten Daten der Dissertation statistisch ausgewertet. Dieses Programm ist Eigentum des Unternehmens IBM. Insgesamt wurde bei den durchgeführten t-Testen ein Signifikanzbereich von  $p < 0.05$  festgelegt. Dabei gingen in die statistische Auswertung die Daten von 316 Probanden ein, wovon 187 weiblich und 129 männlich waren. Eine Aufteilung der Geschlechter- und Altersgruppen ist in der Einleitung dargestellt (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2, Seite 24 ff.). Leider mussten einige Studentendaten aus der Auswertung herausgenommen werden, da die Ergebnisse ihres Computerspiels verloren gegangen waren.

#### 3.9.3 Auswertung des Fragebogens

Für die Angaben zur Persönlichkeit, zu Verhaltensproblemen, Depression und zur Mathe-Affinität wurden für alle Fragen Punkte vergeben, die dann zu den gehörigen Unterkategorien addiert wurden.

In SPSS wurden Fragen mit Ja oder nein als „0“ (Nein) und „1“ (Ja) kodiert. Bei den Zahnrädern wurde links mit „-1“ und rechts mit „1“ kodiert. Die Zahlenstrahlen wurden mit Hilfe eines Transparents, das über Millimeter-Gitterlinien und einer Markierung auf der korrekten Höhe der gefragten Zahl verfügte, ausgewertet. Demnach wurden die Abweichungen mittels der Millimeterhilfe des Transparents durch den Auswerter abgelesen und in SPSS eingegeben. Bei der späteren Beurteilung über die Mühe, die man sich beim Ausfüllen gemacht hatte, wurde die Antwort ja mit „1“ und nein mit „-1“ verschlüsselt. Bei den Mathe-Zeugnisnoten wurden die zwei 5er Noten weggelassen, da das Ergebnis durch die geringe Anzahl nicht repräsentativ gewesen wäre.

## 4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Verhaltens-, MRT-Daten sowie der Korrelationsanalysen dargestellt. Bei der Bildanalyse konzentrierten wir uns vor allem auf die Veränderungen des relativen Gehalts an weißer und grauer Substanz. Insgesamt ließen wir zur besseren Übersicht bei den dargestellten Boxplot-Diagrammen die Ausreißer weg.

### 4.1 Ergebnisse der Verhaltensdaten

#### 4.1.1 Zahlenstrahlen

Bei dieser Aufgabe zeigt sich deutlich, dass die Abweichungen bis circa zum vierzehnten Lebensjahr mit etwa 70-90mm wesentlich größer sind als im höheren Alter. Danach ergibt sich eine Art Plateau für die restlichen Altersklassen (siehe unten Abbildung 7). Die Gruppe der 22-24-Jährigen haben durchschnittlich die wenigsten Abweichungen vom korrekten Wert.

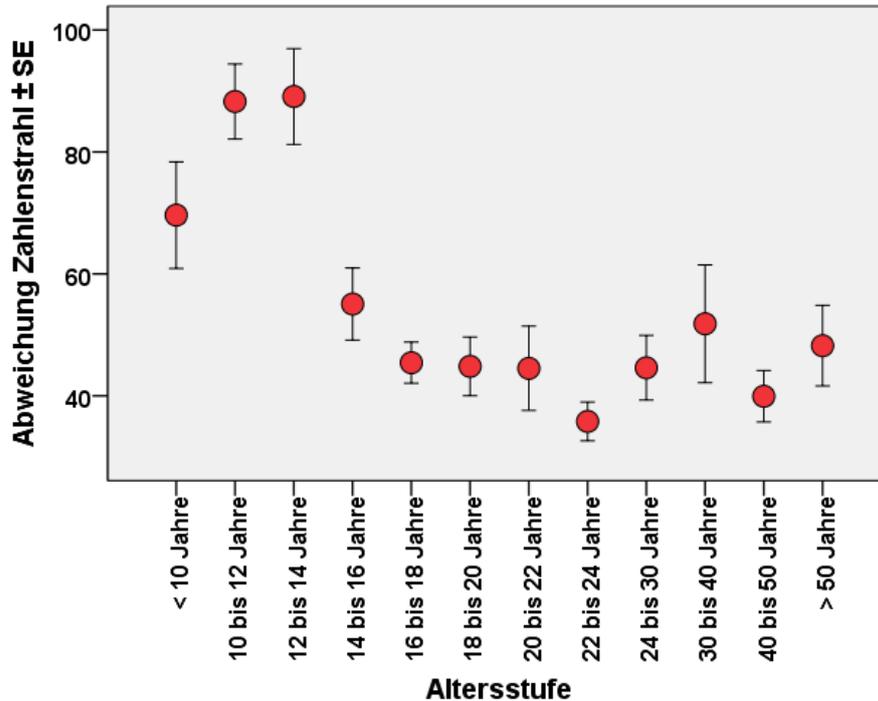


Abbildung 7: Zahlenstrahlen-aufgabe, Abweichungen vom korrekten Ergebnis in [mm].

#### 4.1.2 Zahlen-Raum-Test

Die Reaktionszeiten der 18-20-Jährigen sind sowohl bei den Polygonen- als auch bei der Zahleneinordnung am kürzesten (siehe unten Abbildung 8 und Abbildung 9).

Bis zum circa 20. Lebensjahr zeigt sich ein steiler Trend nach unten, folglich eine deutliche Reduktion der Reaktionszeiten. Danach nehmen jedoch die Reaktionszeiten bei beiden Aufgaben wieder leicht zu, bei den Polygonen ist der Verlauf weniger deutlich und die Streubreite in den verschiedenen Altersklassen größer.

Bei der Zahlenaufgabe ist bemerkenswert, dass Kinder bis etwa zum zwölften Lebensjahr deutlich mehr Zeit als Erwachsene brauchen, um die Aufgaben zu lösen.

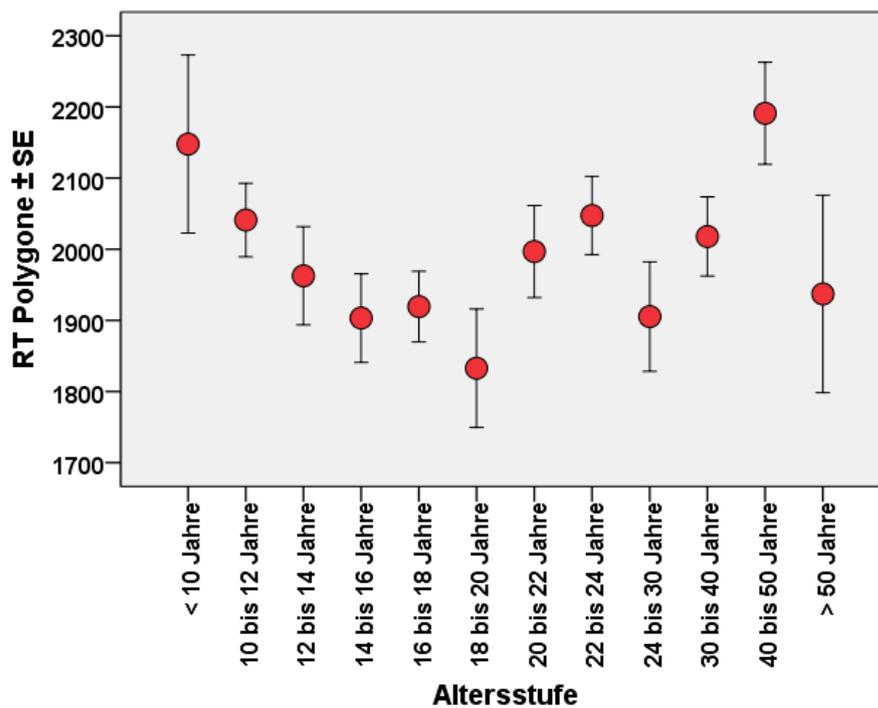


Abbildung 8: Darstellung der Reaktionszeiten beim Lösen der Polygone.

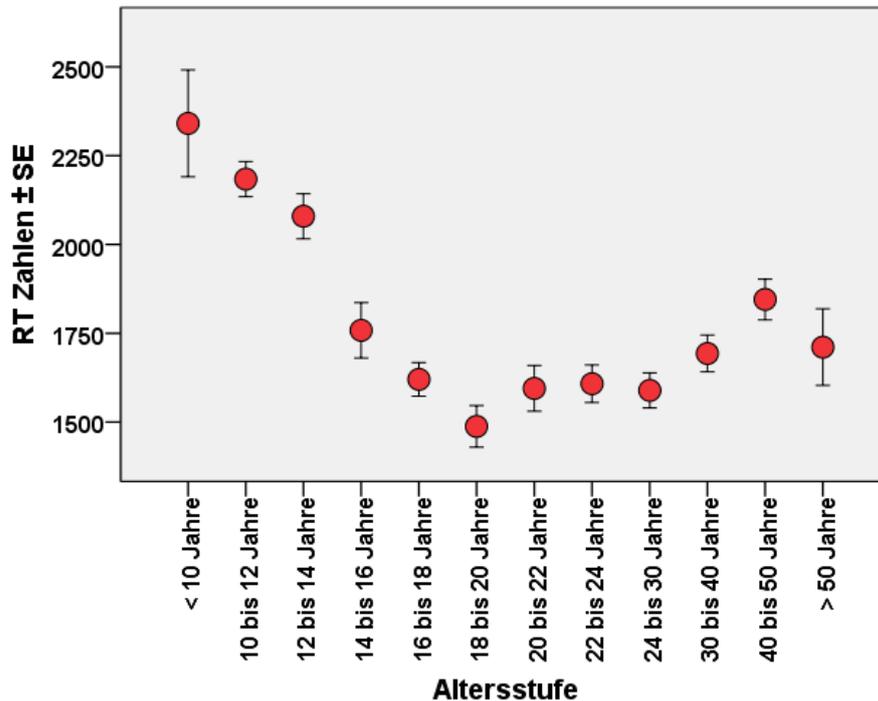


Abbildung 9: Darstellung der Reaktionszeiten beim Lösen der Zahlenaufgabe.

#### 4.1.3 Korrelationsanalysen

Bei dieser Dissertation postulieren wir, dass räumliche und mathematische Fähigkeiten eng miteinander verbunden sind (siehe Hypothesen auf Seite 22) und, dass sich dies eventuell auch in der Affinität zur Mathematik und zur Schule im Allgemeinen widerspiegelt. Mit Hilfe von SPSS berechneten wir Korrelationsanalysen nach Spearman mit zweiseitigen Fragestellungen.

##### 4.1.3.1 Korrelationsanalysen in Bezug auf schulische Fähigkeiten

Wie angenommen korrelieren die angegebenen Aufgabentypen mit der Mathematiknote. So kommt es bei einer schlechteren Mathenote zu einer Steigerung der Fehlerrate. Beide dieser Korrelationen sind auf dem 0.01-Niveau zweiseitig signifikant (siehe unten Abbildung 10 und Abbildung 11).

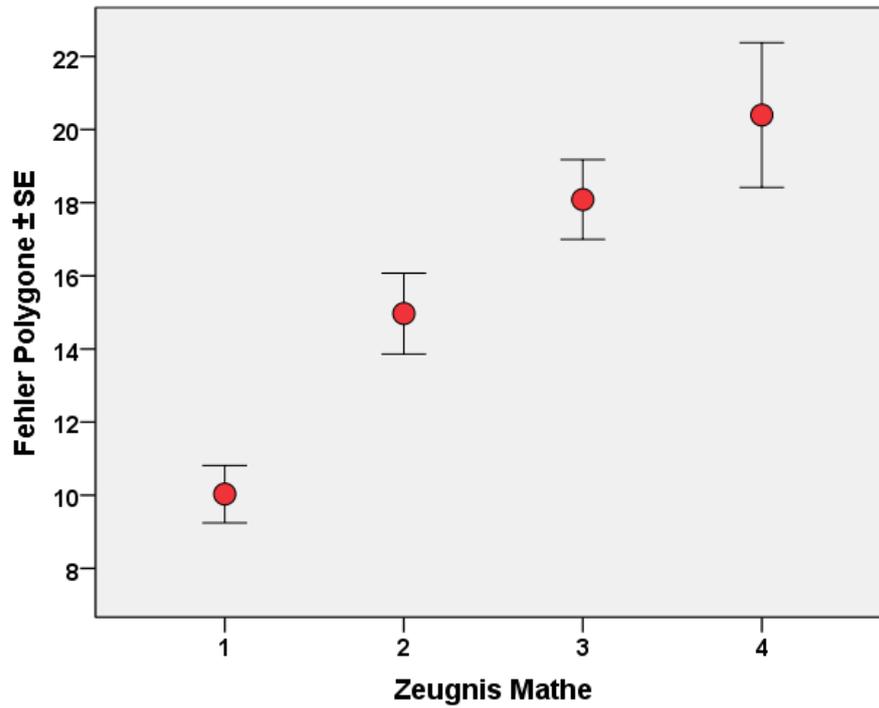


Abbildung 10: Korrelation (nach Spearman Rho) zwischen der Fehlerrate bei den Polygonen und der Mathenote; ( $p=0,000$ ;  $\rho=0,305$ ;  $N=290$ ).

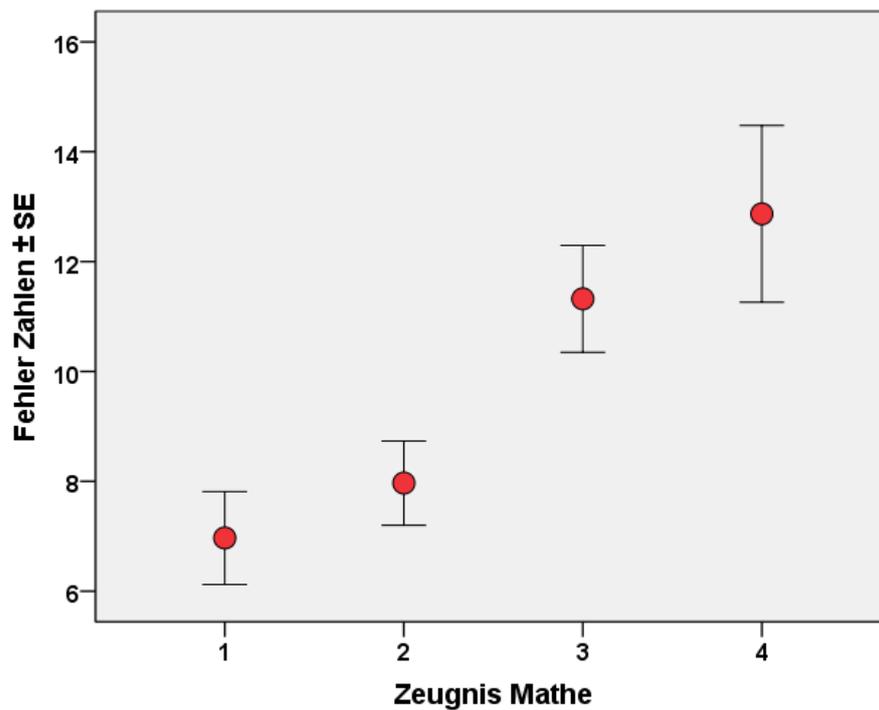


Abbildung 11: Korrelation (nach Spearman Rho) zwischen der Fehlerrate bei der Zahleneinordnung und der Mathenote; ( $p=0,000$ ;  $\rho=0,237$ ;  $N=290$ ).

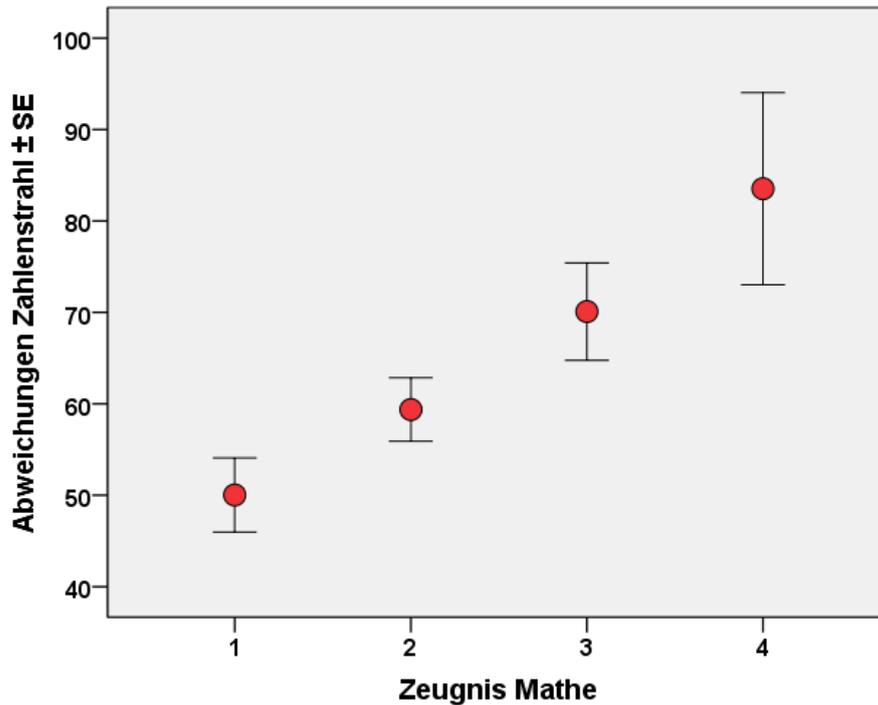


Abbildung 12: Korrelation (nach Spearman Rho) zwischen Zahlenstrahl-Abweichungen und der Mathenote; ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,188$ ;  $N = 301$ ).

#### 4.1.3.2 Korrelationsanalysen zwischen verschiedenen Aufgabentypen

Auch die verschiedenen Aufgaben des räumlichen Denkens und der Mathematik korrelieren miteinander. So zeigt die folgende Abbildung (siehe Abbildung 13), dass die Zahlenstrahlabweichungen und die Fehler des Computer-Zahlen-Spiels miteinander zusammenhängen ( $p \leq 0,01$  – zweiseitig).

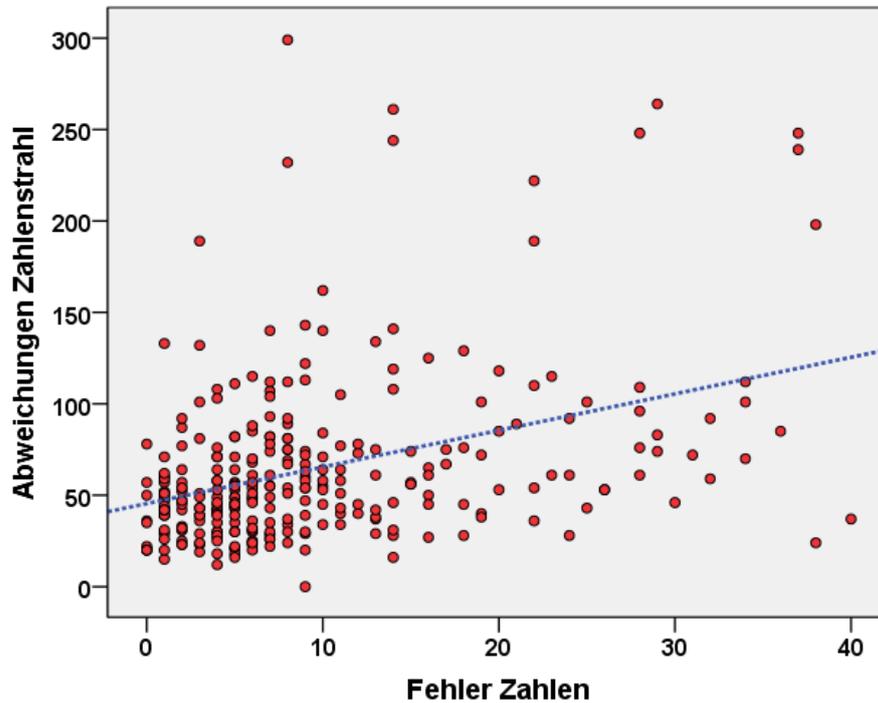


Abbildung 13: Korrelation zwischen den Abweichungen bei der Zahlenstrahl-Aufgabe und der Fehlerrate bei der Zahlenaufgabe; ( $p= 0,000$ ;  $\rho= 0,371$ ;  $N=290$ ).

#### 4.1.4 Geschlechterdifferenzen

Wie auch schon in der Einleitung erläutert, gibt es Unstimmigkeit, inwiefern Geschlechterdifferenzen bei der räumlichen Verarbeitung signifikant sind (siehe 2.5, Seite 14 ff.). Bei der Zahlenstrahl-Aufgabe fanden wir, dass männliche Probanden niedrigere Abweichungen vom korrekten Ergebnis erzielen. Jedoch war dieser Geschlechterunterschied auch hier nicht signifikant.

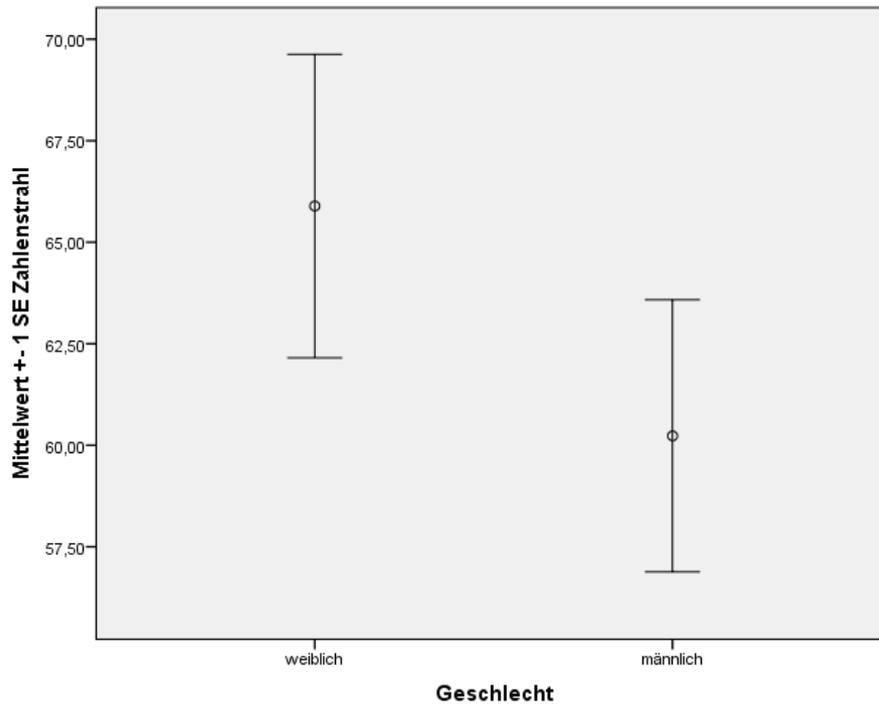


Abbildung 14: Vergleich der Ergebnisse männlicher und weiblicher Probanden bei der Zahlenstrahl-Aufgabe.

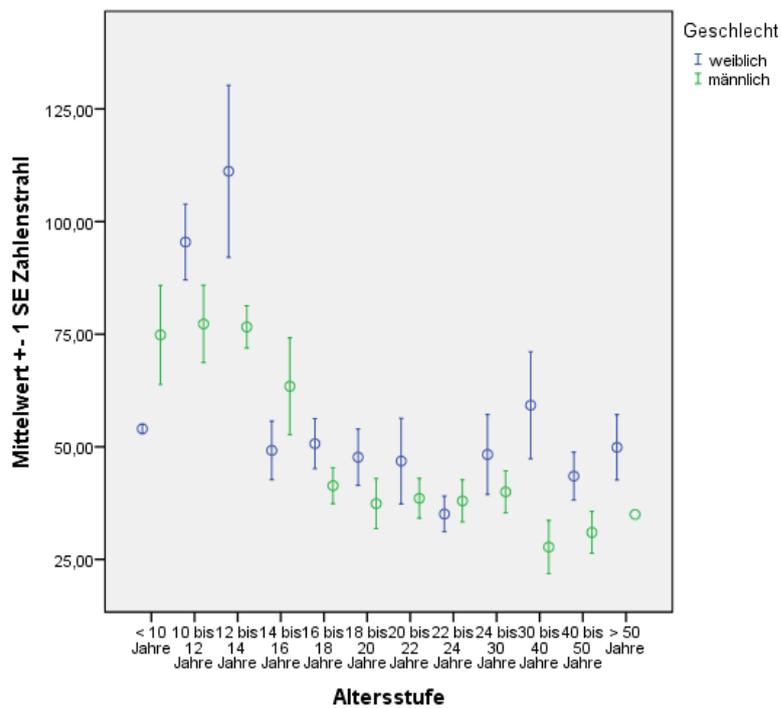


Abbildung 15: nähere Auflistung der Abweichungen bei der Zahlenstrahl-Aufgabe in Hinsicht auf verschiedene Altersgruppen.

## 4.2 Ergebnisse der MRT-Daten

### 4.2.1 Analyse der globalen Daten

In diesem Kapitel betrachten wir die Ergebnisse der globalen Verteilungskurven von weißer und grauer Substanz der untersuchten Gehirne.

Insgesamt zeichnet sich hier ab, dass sich die Variablen der Gehirnentwicklung immens global aber auch regionsspezifisch unterschiedlich verändern. Die Ergebnisse spezifischer Areale des Gehirns sind im nächsten Kapitel weiter erläutert. Im Folgenden wird auf die globalen Veränderungen eingegangen.

#### *4.2.1.1 Relative GM-Anteile*

Unsere Messungen ergaben, dass die GM-Proportionen sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Probanden mit Zunahme des Alters stetig abnehmen. Dies ist auf den unten aufgeführten Graphen illustriert (siehe Abbildung 16, Abbildung 17 und Abbildung 18).

Der Unterschied des relativen GM-Anteils ist in der Gruppe der Erwachsenen am größten. Ab dem jungen Erwachsenenalter zeigt sich eine Diskrepanz zwischen den relativen GM-Anteilen von Frauen und Männern, ab diesem Zeitpunkt hat das männliche Geschlecht einen niedrigeren Anteil an relativem GM als das weibliche.

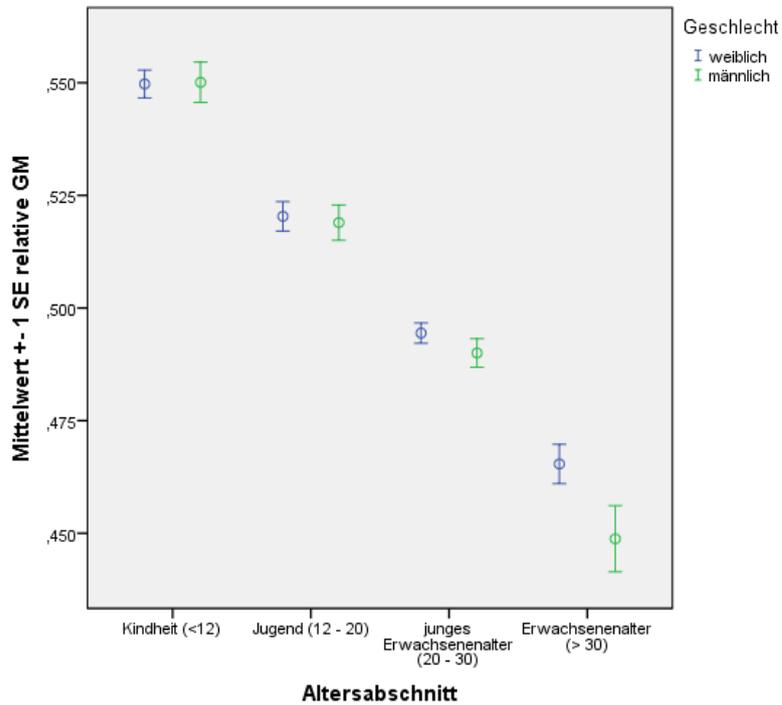


Abbildung 16: Darstellung der relativen GM-Menge in Bezug zum Alter; GM, Grey matter.

In der unten abgebildeten Abbildung 17 kann man erkennen, dass die gemittelte Linie der Ergebnisse zwischen dem zehnten und zwanzigsten Lebensjahr am steilsten verläuft und sich somit der relative GM-Anteil in dieser Zeit am stärksten verändert. Außerdem fällt auf, dass wir deutlich mehr Probanden im Alter von unter 30 Jahren hatten.

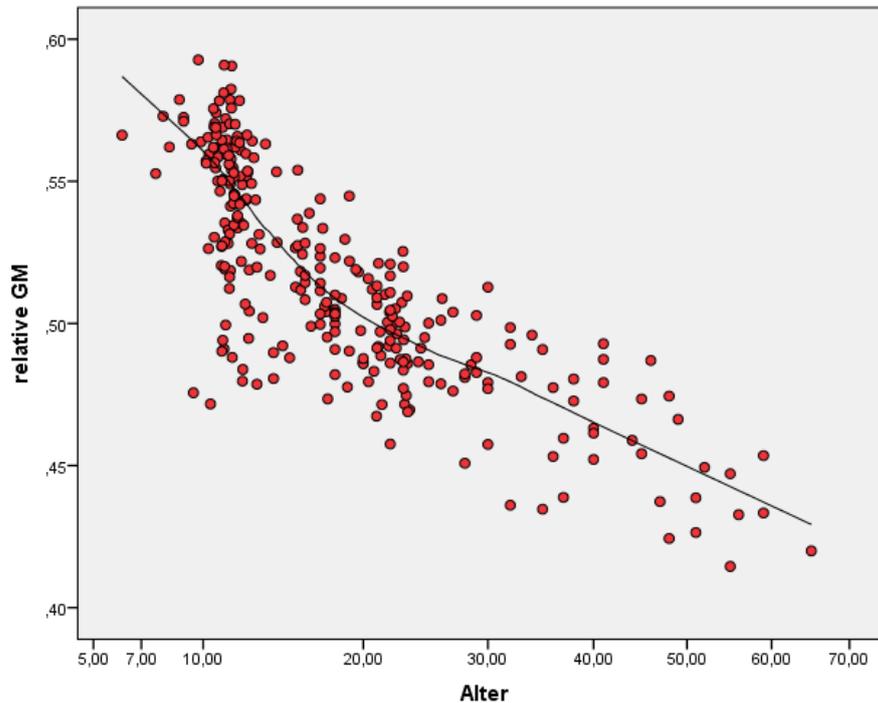


Abbildung 17: Streuungsdiagramm von relativen GM-Anteilen aufgetragen gegen das Alter, ( $p= 0,000$ ; Spearman-Rho=  $- 0,802$ ;  $N=291$ ); GM, Grey matter.

Auch wenn man den Anteil von GM am Gesamt-Gehirnvolumen zwischen verschiedenen Altersgruppen vergleicht, sieht man, dass sich dieses im Verlaufe des Lebens reduziert (siehe unten Abbildung 18). Folglich findet man eine stetige Abnahme des GM-Anteils am Gehirnvolumen.

Die Mittelwerte in Abbildung 18 sind über die Alterskategorien aufgetragen, wobei aber hier zu beachten gilt, dass die Altersabstände oberhalb 24 Jahren länger werden, was eventuell auf dem Graphen zu einer abweichenden Darstellung am Ende der Kurve führt.

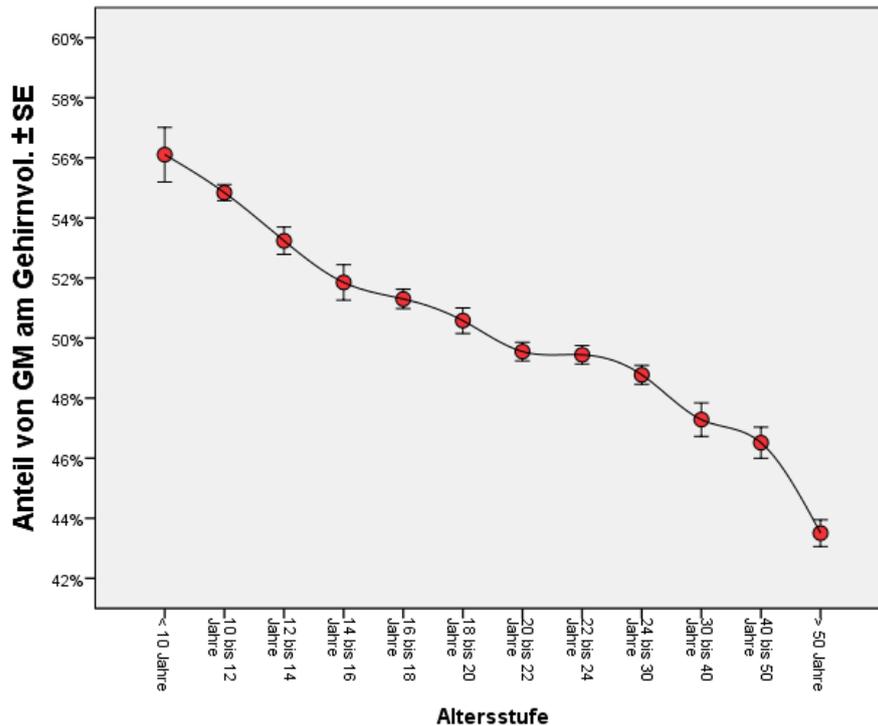


Abbildung 18: Vergleich der GM-Anteile am Gehirnvolumen für verschiedene Altersgruppen; GM, Grey matter.

#### 4.2.1.2 Relative WM-Anteile

Unsere Untersuchungen ergeben, dass der relative WM-Anteil im Verlauf der Zeit stetig ansteigt (siehe unten, Abbildung 19 und Abbildung 20).

Außerdem zeigt sich eine steilere Zunahme im jungen Alter bis zum circa 30.

Lebensjahr (siehe Abbildung 19), auch wenn man beide Geschlechter einzeln voneinander betrachtet, findet man einen generellen Anstieg des relativen WM. Noch dazu sieht man, dass der WM-Anteil am Gehirnvolumen bis zum 50. Lebensjahr, also bis ins fortgeschrittene Erwachsenenalter weiter zunimmt.

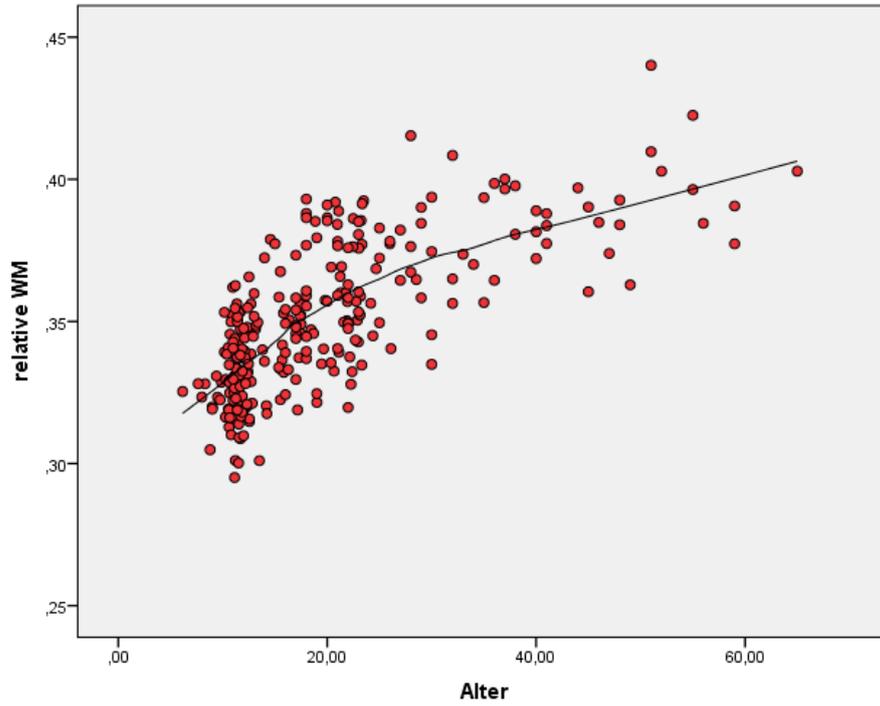


Abbildung 19: Streudiagramm des relativen WM bezüglich des Alters ( $p=0,000$ ;  $\rho=0,725$ ;  $N=291$ ); WM, White matter.

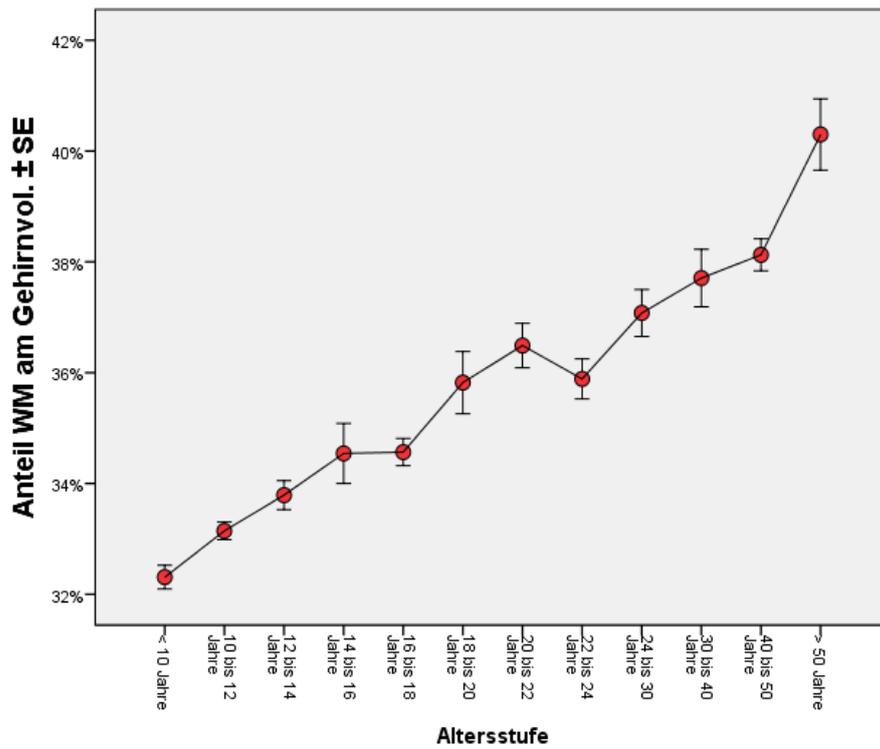


Abbildung 20: WM-Anteil am Gehirnvolumen verschiedener Altersgruppen; WM, White matter.

#### 4.2.1.3 Korrelationsanalysen zwischen relativem GM und Alter

Wir führten Korrelationsanalysen zwischen relativen GM-Veränderungen und dem Alter durch, um Cluster von Entwicklungsmaxima in verschiedenen Lebensabschnitten aufzufinden. Dafür teilten wir die Probanden in zwei Gruppen auf, das eine Teilkollektiv wurde als unter 20-Jährige definiert (20-Jährige eingeschlossen), und das andere als über 20-Jährige.

Durch die verschiedenen Farben sieht man in der Korrelationsanalyse welche Cluster bevorzugt in welchem Lebensabschnitt von Umbauprozessen beeinflusst werden (siehe Abbildung 21).

Die Mehrheit des Parietal- und Okzipital-Lappens ist vorrangig rot gefärbt und verändert sich demnach vor allem in der Kindheit und in der Jugend, bis zum zwanzigsten Lebensjahr. Das Frontalhirn jedoch ist vor allem im Erwachsenenalter Umbauprozessen unterworfen. Ganz anders ist es im Bereich des Temporallappens, dort nimmt das Gehirn eine Art Mischfarbe an, was bedeutet, dass es sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter Entwicklungsprozessen ausgesetzt ist. Diese Ergebnisse sind statistisch hochsignifikant ( $p_{\text{corr}} < 0,001$ ).

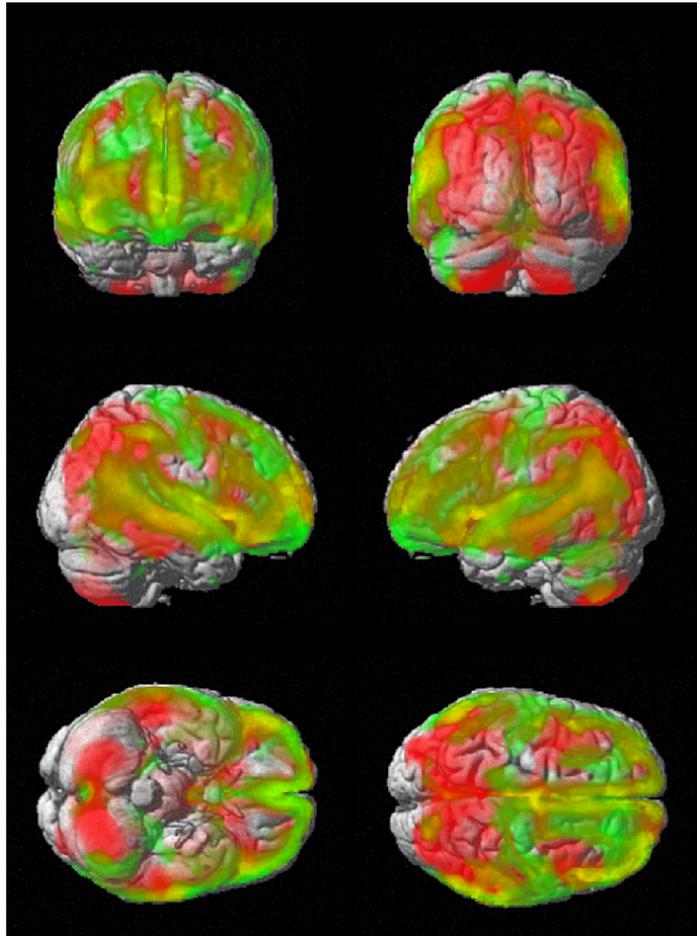


Abbildung 21: GM-Veränderungen, Entwicklungsmaxima sind bei Erwachsenen grün und bei Kindern rot dargestellt (post-hoc-Korrektur nach multiplen Vergleichen;  $p < 0,001$  korrigiert; Extent threshold  $k = 20$  voxels); GM, Grey matter.

#### 4.2.1.4 Korrelationsanalysen zwischen GM-Veränderungen und dem Geschlecht

Zusätzlich führten wir Korrelationsanalysen der Entwicklungsmaxima durch, die bevorzugt bei dem männlichen oder weiblichen Geschlecht vorkommen. Bei Frauen fand sich vor allem der anteriore cinguläre Cortex als Entwicklungsmaximum. Bei Männern aktivierte dies vor allem beidseitig Areale des Putamen, welches zu den Basalganglien gehörig ist.

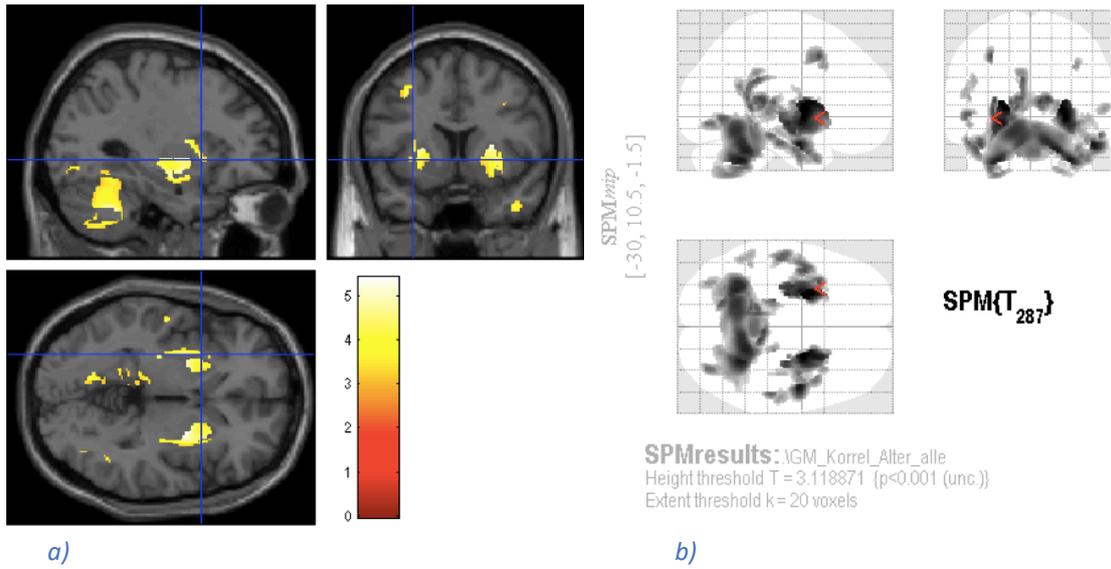


Abbildung 22 a) und b), männlich>weiblich: bevorzugt männliche Entwicklungsfoci. Farblich leuchten hier die Areale, indem sich das Putamen befindet, auf (hier beispielhaft linkes Putamen gekennzeichnet MNI (-30,10.5,-1.5), N=291, Extent threshold k= 20 voxels.

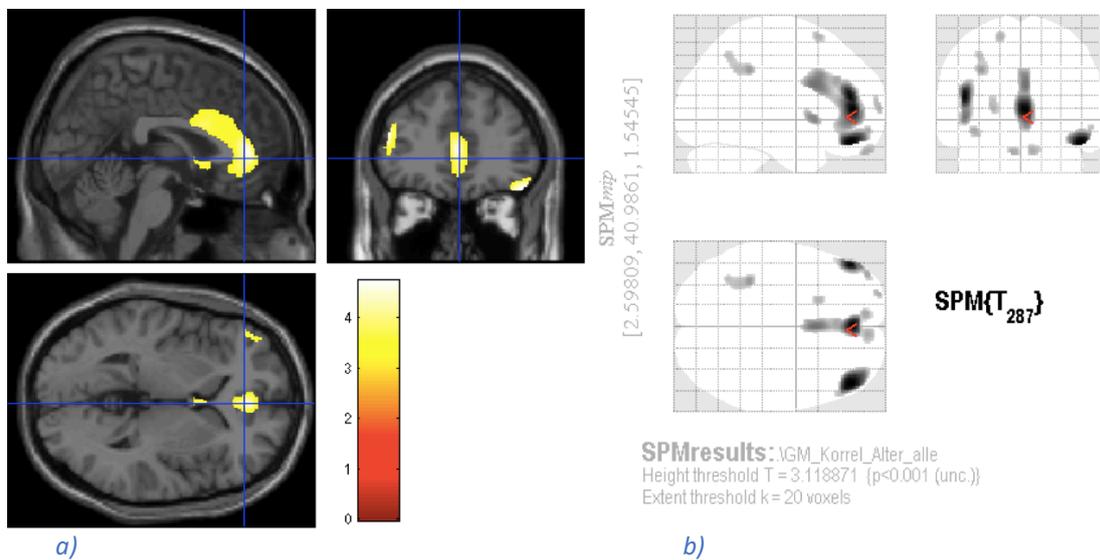


Abbildung 23: a) und b), weiblich>männlich: bevorzugt weibliche Entwicklungsfoci, das globale Maximum stellt vor allem Areale im anterioren Cingulate dar, MNI (2.59809, 40.9861, 1.54545), N=291, Extent threshold k= 20 voxels.

#### 4.2.2 Ergebnisse unterschiedlicher Gehirnareale

Schon in Abbildung 21 sieht man, dass manche Hirnareale ihre Entwicklungsmaxima vor und andere nach dem 20. Lebensjahr haben. Im Folgenden werden drei verschiedene Zentren und deren Entwicklungsdynamik beispielhaft vorgestellt. Dazu gehören der Intraparietalsulkus (IPS), der anteriore cinguläre Kortex (ACC) und der superiore Temporalsulkus (STS).

##### 4.2.2.1 Intraparietalsulkus (IPS)

Bei unseren Messungen ergab sich, dass der GM-Anteil im Bereich des IPS im Verlauf des Alters abnimmt, jedoch ab circa dem 20. Lebensjahr ein Plateau erreicht.

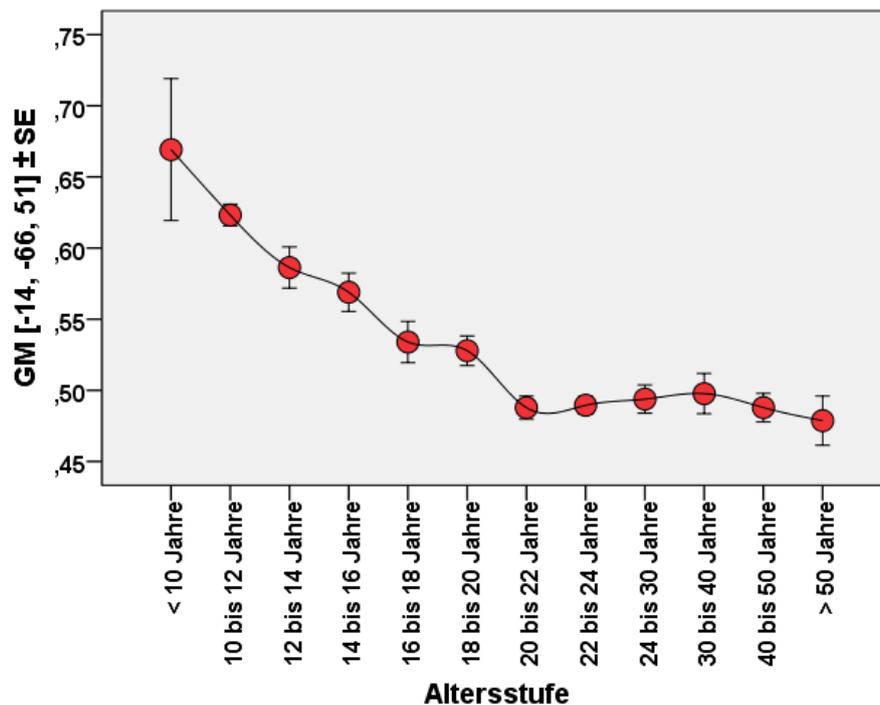


Abbildung 24: Darstellung der relativen GM-Menge im linken IPS entgegen des Alters; GM, Grey matter.

##### 4.2.2.2 Entwicklungsdynamiken unterschiedlicher Zentren im Vergleich

Die untenstehende Grafik (Abbildung 25) verdeutlicht die Entwicklungsdynamiken unterschiedlicher Zentren im Gehirn. Hier dargestellt sind IPS, STS und ACC. Man sieht, dass der IPS sich in seinem Verlauf sehr von STS und ACC unterscheidet. Der GM-Wert fällt im IPS in den ersten 20 Jahren stetig ab und erreicht dann eine Art

Plateau. Die anderen zwei Zentren sind sich in ihrem Verlauf eher ähnlich. Ihre GM-Verhältnisse steigen erst an und fallen dann wieder ab, dies wiederholt sich, folglich findet man bei diesen beiden kein Plateau, sondern eine bis ins fortgeschrittene Erwachsenenalter anhaltende Dynamik der GM-Verhältnisse. Insgesamt korrelierten die GM-Werte, mittels Anwendung der Temporal- oder ACC-Maske, entgegen des Alters (siehe unten).

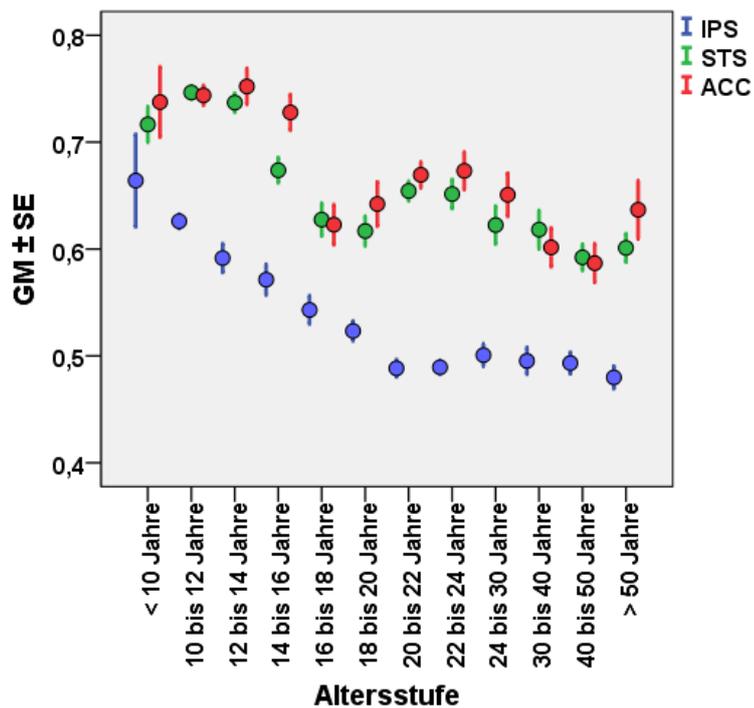


Abbildung 25: Entwicklungsdynamiken unterschiedlicher Zentren im Vergleich; relative GM-Verhältnisse des IPS, STS und ACC; IPS, Intraparietalsulkus, ACC, anteriore cinguläre Kortex, STS, superiore Temporalsulkus, GM, Grey matter.

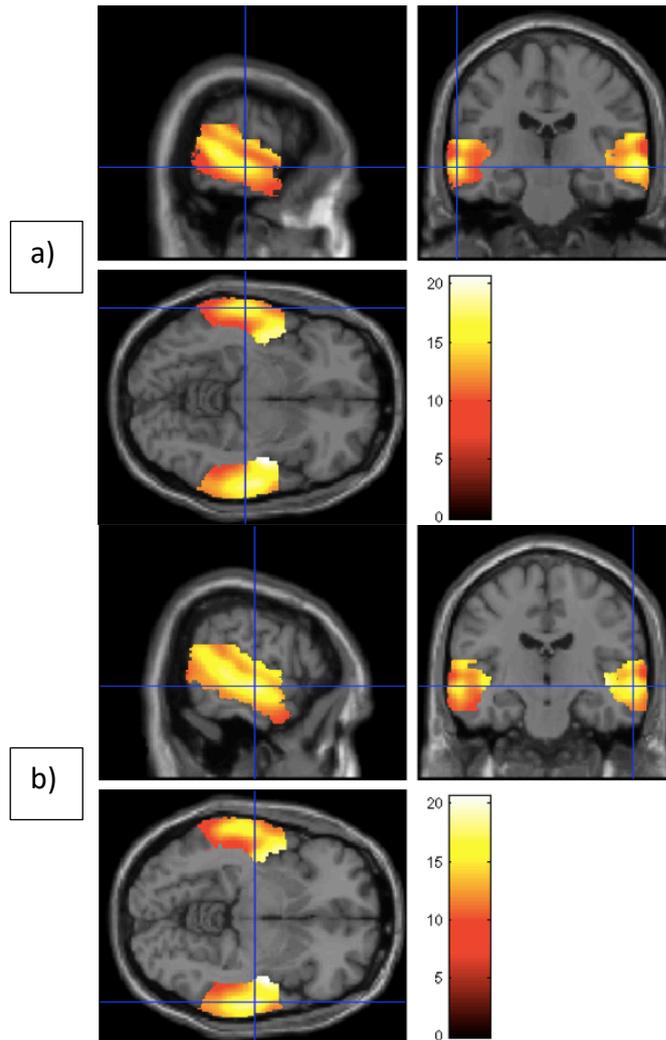


Abbildung 26 a) und b): Korrelation von GM entgegen des Alters unter Anwendung der Temporalmaske ( $p < 0.001$  (FWE), Extent threshold  $k = 20$  voxels,  $N = 291$ ). Farblich weiß-gelb dargestellte Areale zeigen Lokalisationen der stärksten Korrelation an. a) linksfokussiert, MNI (-63, -22.5, -7.5), b) rechtsfokussiert, MNI (61.5, -16.5, -6); GM, Grey matter.

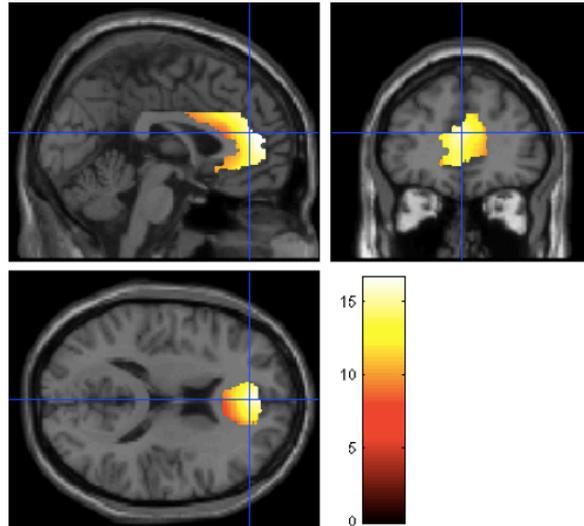


Abbildung 27: GM-Korrelation entgegen des Alters unter Anwendung der Anterioren Cingulum-Maske, MNI (0, 42, 16.5), farblich weiß-gelbe Areale zeigen Lokalisationen der stärksten Korrelation, ( $p < 0.001$  (FWE), Extent threshold  $k = 20$  voxels,  $N = 291$ ); GM, Grey matter.

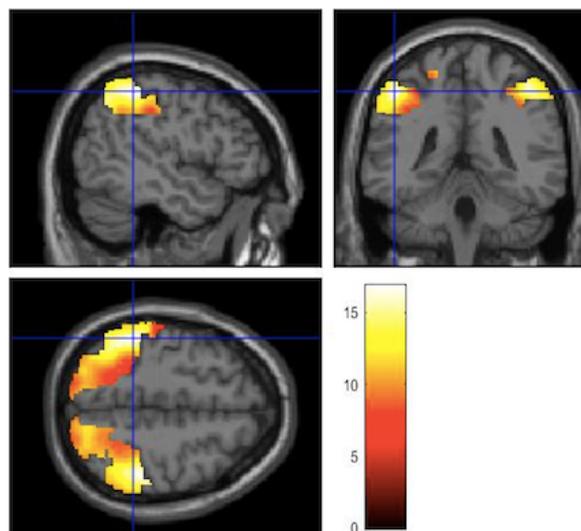


Abbildung 28: GM-Korrelation entgegen des Alters, unter Anwendung der Parietal-Maske, MNI (-49, -40.5, 51), farblich weiß-gelbe Areale zeigen Lokalisationen der stärksten Korrelation, ( $p < 0.001$  (FWE), Extent threshold  $k = 20$  voxels,  $N = 291$ ); GM, Grey matter.

#### 4.2.3 Korrelationsanalysen von Verhaltensdaten

Bei der univariaten Varianzanalyse (UNIANOVA) von den Verhaltensdaten ergab sich unter anderem, dass die Mathenote mit der Deutschnote korreliert. Des Weiteren korreliert auch mit den Aufgaben des Räumlichen Denkens und der Polygonenaufgabe (siehe unten Tabelle 1).

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	Freiheitsgrade	Mittel der Quadrate	F- Wert	Signifikanz
<b>Räumliches Denken</b>	4,796	1	,178	4,796	<b>,014</b>
<b>Fehler Polygone</b>	4,420	1	,006	4,420	<b>,018</b>
Fehler Zahlen	2,386E-6	1	,101	2,386E-6	,999
Zahlenstrahl	,315	1	,092	,315	,526
<b>Note Deutsch</b>	17,059	1	,141	17,059	<b>,000</b>
Geschlecht	,597	1	,211	,597	,382

*Tabelle 1: UNIANOVA der Mathenote zu anderen Verhaltensdaten (N= 258).*

#### 4.2.4 Korrelationsanalysen einzelner Gehirnzentren und Verhaltensdaten

Wir berechneten mittels Anwendung von Masken zusätzlich Korrelationsanalysen von Verhaltens- und Bilddaten.

Bei Anwendung der Parietalmaske korrelierten GM-Verhältnisse mit den Zahlenstrahlabweichungen und Fehlerergebnissen der Zahlen- und Polygonen-aufgabe für ein Cluster im rechten SPL.

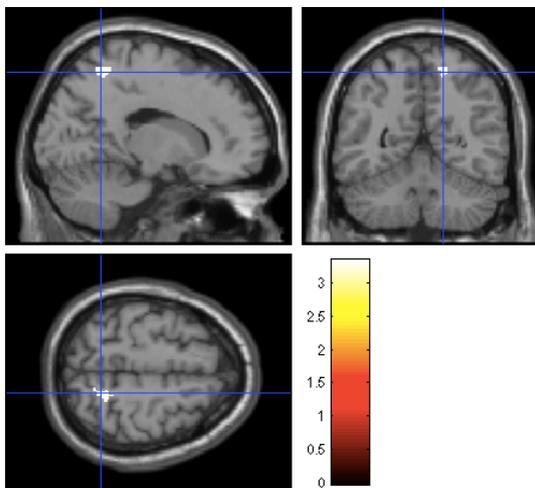
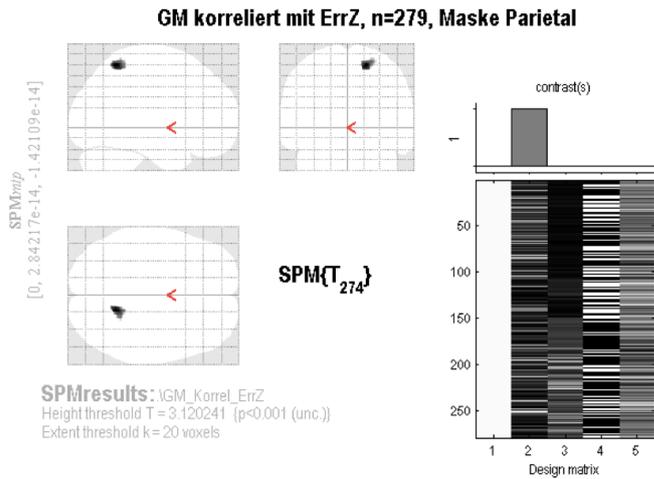


Abbildung 29: Korrelationsanalyse von GM und der Fehlerrate der Zahlenaufgabe unter Anwendung einer Parietalmaske, farblich weiß-gelb dargestellte Areale zeigen Lokalisationen der stärksten Korrelation ( $N = 279$ , unkorrigierter  $p$ -Wert  $< 0,001$ , extent threshold  $k = 20$  voxels); GM, Grey matter.

Set-level	Cluster-level				Peak-level					MNI			B A	Hemi- sphäre	Anatom. Region
	$p$	$p$ (FWE-corr)	$\alpha$ (FDR-corr)	$K_E$	$p$ (uncorr)	$p$ (FWE- corr)	$\alpha$ (FDR-corr)	T	Z	$p$ (uncorr)	x	y			
<b>0.000</b>	<b>0.093</b>	<b>0.559</b>	<b>144</b>	<b>0.559</b>	<b>0.090</b>	<b>0.826</b>	<b>3.34</b>	<b>3.30</b>	<b>0.000</b>	<b>17</b>	<b>-54</b>	<b>59</b>	<b>7</b>	<b>R</b>	<b>SPL/IPS</b>

Tabelle 2: Korrelationsanalyse von GM und der Fehlerrate der Zahlenaufgabe unter Anwendung einer Parietalmaske (unkorrigierter  $p$ -Wert  $< 0,001$ , extent threshold  $k = 20$  voxels); GM, Grey matter.

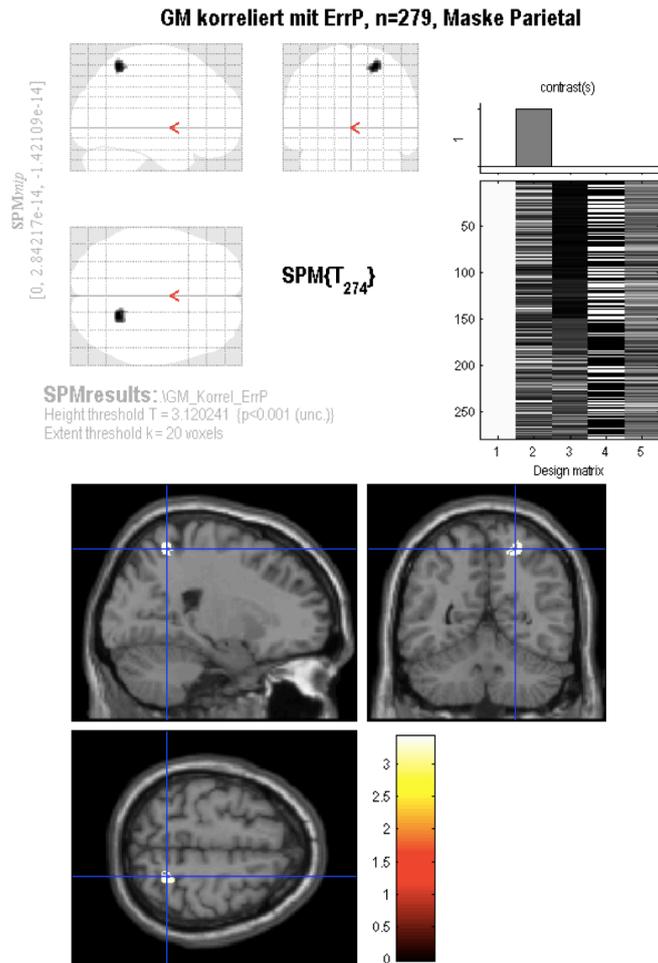


Abbildung 30: Korrelationsanalyse von GM und der Fehlerrate der Polygonen-Aufgabe unter Anwendung einer Parietalmaske (N= 279, unkorrigierter p-Wert < 0,001, extent threshold k= 20 voxels); GM, Grey matter.

Set-level	Cluster-level				Peak-level					MNI			B A	Hemi-sphäre	Anatom. Region
	p	$\alpha$	$K_E$	p (uncorr)	p (FWE-corr)	$\alpha$ (FDR-corr)	T	Z	p (uncorr)	x	y	z			
-	0.089	0.979	162	0.533	0.070	0.659	3.43	3.39	0.000	23	-54	59	7	R	IPS
					0.137	1.000	3.19	3.15	0.001	18	-46	57	5	R	IPS

Tabelle 3: Korrelationsanalyse von GM und der Fehlerrate der Polygonen-Aufgabe unter Anwendung einer Parietalmaske (unkorrigierter p-Wert < 0,001, extent threshold k = 20 voxels); GM, Grey matter.

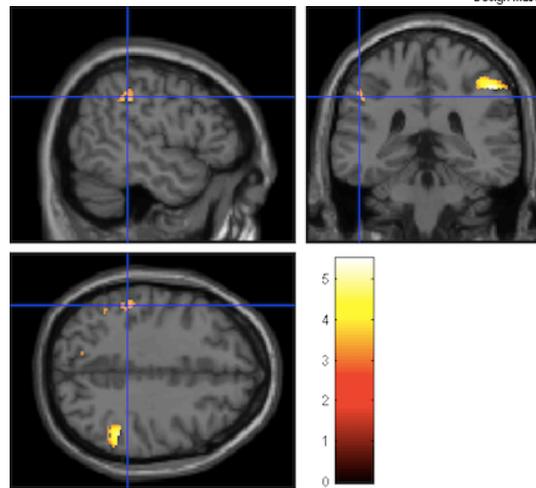
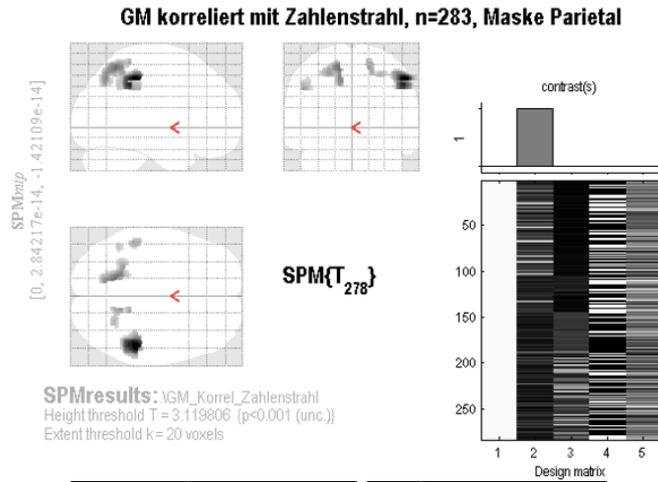


Abbildung 31: Korrelationsanalyse von GM und den Zahlenstrahlabweichungen unter Anwendung einer Parietalmaske (N= 279, unkorrigierter p-Wert < 0,001, extent threshold k = 20 voxels); GM, Grey matter.

Set-level	Cluster-level				Peak-level					MNI			BA	Hemi-sphäre	Anatom. Region
	p	p (FWE-corr)	$\alpha$ (FDR-corr)	K <sub>E</sub>	p (uncorr)	p (FWE-corr)	$\alpha$ (FDR-corr)	T	Z	p (uncorr)	x	y			
0.000	0.024	0.653	781	0.121	0.000	0.004	5.51	5.36	0.000	51	-37	45	40	R	IPS
					0.064	0.350	3.51	3.47	0.000	59	-43	45	40	R	IPS
	0.038	0.653	553	0.187	0.005	0.053	4.27	4.20	0.000	-15	-57	55	7	L	Precuneus
					0.012	0.093	4.03	3.97	0.000	-14	-66	45	7	L	Precuneus
					0.028	0.173	3.78	3.73	0.000	-23	-51	51	7	L	Precuneus
	0.097	0.975	150	0.495	0.026	0.161	3.80	3.75	0.000	15	-52	56	7	R	Precuneus
					0.041	0.228	3.66	3.62	0.000	18	-43	60	5	R	Para-central
					0.057	0.321	3.55	3.51	0.000	27	-58	49	7	R	IPS
	0.115	0.975	96	0.593	0.032	0.204	3.74	3.69	0.000	-50	-39	36	40	L	IPS
	0.138	0.975	46	0.726	0.096	0.546	3.37	3.33	0.000	-45	-54	40	40	L	IPS

Tabelle 4: Korrelationsanalyse von GM und den Zahlenstrahlabweichungen (N= 279, unkorrigierter p-Wert < 0,001, extent threshold k = 20 voxels); GM, Grey matter.

Eine Multivariate Varianzanalyse zeigte, dass der GM-Anteil im IPS teilweise mit Schulnoten beziehungsweise Zahlenstrahlresultaten korrelierte.

Quelle	Abhängige Variable	Quadratsumme vom Typ III	Freiheitsgrade	Mittel der Quadrate	F- Wert	Signifikanz
<b>Note Mathe</b>	Linker IPS	,178	1	,178	7,030	<b>,009</b>
	Rechter IPS	,006	1	,006	,287	<b>,592</b>
<b>Note Deutsch</b>	Linker IPS	,101	1	,101	3,971	<b>,048</b>
	Rechter IPS	,092	1	,092	4,260	<b>,040</b>
<b>Zahlenstrahl</b>	Linker IPS	,141	1	,141	5,583	<b>,019</b>
	Rechter IPS	,211	1	,211	9,759	<b>,002</b>

*Tabelle 5: Multivarianzanalyse zwischen IPS-GM-Anteil und Schulischer Leistung beziehungsweise Zahlenstrahlergebnissen.*

## 5 Diskussion

Im folgenden Kapitel möchte ich unsere Ergebnisse diskutieren. Ziel der Dissertation war es, in einer größeren Population globale, aber auch regionsspezifische GM- und WM-Relationen zu vergleichen und diese dann in Verbindung mit den gesammelten Verhaltensdaten zu stellen, um so wohlmöglich eine Aussage zur allgemeinen aber auch zur regionsspezifischen Gehirnentwicklung machen zu können.

### 5.1 Ambitionen und nähere Betrachtung der Studie

Die Studie baute auf mehreren Vorgängerstudien auf (Neuhaus, 2017; Woerner, 2016; Klewin, 2015; Kreis, 2015; Krick *et al.*, 2015). Unsere Ambition war es, ein vollständigeres Bild der Reifung des Gehirns und dadurch ein besseres Verständnis für die allgemeine aber auch für die orts-spezifische Gehirnentwicklung zu erhalten. Neben der globalen Gehirnreifung interessierten wir uns, wie auch schon oben erläutert, für orts-spezifische Entwicklungsdynamiken und hier vor allem für Zentren des mathematischen und räumlichen Denkens, denn hingegen anderer Forschungsgebiete, wie zum Beispiel dem STS, scheinen diese Areale weniger gut erforscht zu sein (Sowell *et al.*, 2004). Der IPS und seine Nachbarareale sind hier als Zentren des numerischen und räumlichen Denkens zu nennen (siehe Kapitel 2.5, Seite 14 ff.) Außerdem scheint die Ausreifung des IPS einen wichtigen Wendepunkt in der Gehirnreifung darzustellen, näheres dazu folgt in den nächsten Kapiteln (siehe Kapitel 5.4.2.3, Seite 79).

Die Bemühungen, ein besseres Verständnis der oben genannten Entwicklungen zu gewinnen, wurden durch eine höhere Probandenanzahl und eine breitere Altersspanne der gemessenen Teilnehmer ermöglicht.

### 5.2 Probandenkollektiv und Studiendesign

Wir entschieden uns für eine Querschnittsstudie, eine Longitudinalstudie wäre sehr aufwendig geworden und hätte nicht zu einer so hohen Teilnehmeranzahl geführt, da nachfolgende Messungen schwierig einzuhalten gewesen wären. Es hätte zudem lange gedauert Ergebnisse zu gewinnen. Zusätzlich wäre es schwierig gewesen, die nahezu

identischen Messparameter für zukünftige Messungen beizubehalten, da sich in 10 Jahren die Technik und damit auch das Messgerät verändert haben könnte. Dann hätte man nicht mehr die Alters- bzw. Reifungsprozesse im Gehirn von eventuellen Messungsdifferenzen aufgrund der neueren Technik unterscheiden können. Insgesamt wurden die Verhaltens- und Bilddaten von 291 Probanden für diese Studie verwendet. Darunter waren 129 männliche und 187 weibliche Probanden. Zur näheren Aufschlüsselung des Probandenkollektivs verweise ich hier auf Abbildung 1 auf Seite 24. So kamen wir insgesamt auf eine Probandenanzahl von 316. Leider gingen, wohlmöglich wegen eines Speicherfehlers am PC, für 25 Probanden die Computerspielergebnisse (Zahlen-Raum-Test) verloren, was demzufolge zu einer verringerten Probandenzahl von 291 führte. Trotzdem führte die relativ große Probandenanzahl zu statistisch aussagkräftigen Ergebnissen. Unter den Probanden waren eine Vielzahl Medizinstudenten. Man kann postulieren, dass Medizinstudenten einer besondere Probandengruppe entsprechen und wohlmöglich einen anderen Kurvenverlauf als die Normalbevölkerung haben. Nach Begutachtung der Ergebnisse der Fragebögen kamen wir jedoch zu der Ansicht, dass sie, wie auch für die Normalbevölkerung angenommen, eine gemischte Affinität zur Mathematik haben und so hinsichtlich dessen gut geeignet sind, um diese zu repräsentieren. Es nahmen neben Medizinstudenten auch andere Berufsgruppen, wie zum Beispiel Pflegehilfeschüler, teil.

### 5.3 Diskussion der Methodik

#### 5.3.1 Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten wurden auf die gleiche Weise wie bei den Vorgängerstudien gesammelt, der einzige Unterschied war, dass, wie schon im Methodenteil erläutert, der Zahlen-Raum-Test unmittelbar vor oder nach der MRT Untersuchung durchgeführt wurde.

Insgesamt wurden die Materialien und Aufgaben zur Erfassung der räumlichen und numerischen Fähigkeiten schon detailliert bei den Vorgängerstudien diskutiert (Neuhaus, 2017; Woerner, 2016; Klewin, 2015; Kreis, 2015). Daher werde ich hier nicht

noch einmal darauf eingehen. Zu erwähnen ist jedoch, dass manche der erwachsenen Probanden bei dem Zahlen-Raum-Test die Zahlen-Aufgabe als zu einfach und redundant bewerteten. Deswegen verkürzten wir den Test zeitlich, um die tatsächliche Leistung und nicht etwa den Aufmerksamkeitsverlust messen zu können.

### 5.3.2 MRT

Wie bereits oben erläutert (siehe 3.4.2), wird der Kontrast zwischen Gehirnarealen durch die unterschiedliche Resonanz zu Veränderungen im magnetischen Kraftfeld aufgezeichnet. Bei dem strukturellen MRT werden verschiedene Anordnungen im Gehirn sichtbar gemacht. Dadurch werden anatomische Analysen durchführbar. Durch den technologischen Fortschritt in den letzten Jahren können MR-Tomographen immer höher auflösende Bilder generieren; dies macht die MRT bei der Erforschung des Gehirns zu einer populären Methode, da somit Form und Aufbau des Gehirns zunehmend besser gemessen werden können. Die MRT-Bilder erfassen einen hohen Kontrast der Gehirnsubstanz, dies wiederum führt zu einer recht guten Segmentierbarkeit der unterschiedlichen Gewebearten (Jäncke, 2005).

Das MRT ist eine nicht-invasive Methode, welche weder als gesundheitsschädlich noch als schmerzhaft beschrieben wird (Miguel-Hidalgo, 2013). Gerade bei jungen Menschen ist es wichtig Untersuchungen ohne Strahlenbelastung zu verwenden. Da die MRT mittels Magnetfeldveränderungen Bilder berechnen kann und Magnetfelder dieser Art scheinbar keine negative Auswirkung auf unseren Körper haben, scheint es ethisch zulässig, auch Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene damit zu untersuchen, sogar mehrmalige Messungen haben scheinbar keinen negativen Einfluss auf die Gesundheit (Miguel-Hidalgo, 2013).

Die MRT ist gut geeignet, um Veränderungen verschiedener Gewebearten des Gehirns anschaulich zu machen; gerade Myelinisierungs-Prozesse sind damit gut darstellbar (Sowell *et al.*, 2002). Die MRT zeigt sich daher als eine geeignete Methode um die Gehirnentwicklung junger Menschen zu betrachten. Demzufolge ist ein wichtiger Vorteil von MRT-Studien gegenüber beispielsweise postmortalen Studien, dass man größere Stichproben generieren und so die statistische Aussagekraft der Studien

erhöhen kann (Miguel-Hidalgo, 2013; Paus, 2005). Ein anderer wichtiger Aspekt ist, dass diese Messmethode non-invasiv ist (Tanaka *et al.*, 2012) und man bei MRT-Studien während der in vivo Beurteilung von WM- und GM-Veränderungen zeitgleich Verhaltensdaten gewinnen kann (Paus, 2005).

Die MRT-Technik eignet sich demnach gut auch bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen die strukturelle Gehirnentwicklung im Laufe des Alters global, aber auch regionsspezifisch zu betrachten. Die MRT-Messungen dauern jedoch, verglichen mit anderen Messungstechniken, relativ lange, was gerade bei Kindern ein Nachteil sein kann. Trotzdem ist sie als Methode zur strukturellen Untersuchung des Gehirns gut geeignet.

### 5.3.3 VBM

Mittels VBM können strukturelle Unterschiede durch das ortsspezifische Differenzieren von Gewebeklassen im menschlichen Gehirn betrachtet werden, und so Lokalisationen, welche am stärksten durch Reifungsprozesse betroffen sind, aufgezeigt werden (Sowell *et al.*, 2002). VBM fabriziert aufgrund seiner Messtechnik nicht nur regions-spezifische, sondern auch global-strukturelle Vergleiche. Dies macht sie zu einer reproduzierbaren, unvoreingenommenen und umfassenden Methodik, die durch namhafte Wissenschaftler geprüft, weiterentwickelt und standardisiert worden ist (Ashburner und Friston, 1999; Good *et al.*, 2001). Durch die immer besser werdende Auflösung von MRT-Bildern können sogar geringe Unterschiede mittels VBM erkannt werden. Außerdem können mittels MRT und VBM in vivo morphometrische Daten gesammelt werden, was dies gerade bei der Erforschung von jungen Gehirnen zu einer beliebten Methode macht. Daher ist sie bei vorliegender Studie als geeignete Methode anzusehen.

### 5.3.4 Strukturell versus funktionell, Trainings- versus Entwicklungsstudie

Zu betonen ist, dass wir im Vergleich zu Vorgängerstudien nicht funktionelle, sondern strukturelle Veränderungen betrachtet haben. Darüber hinaus muss hier auf den Unterschied zwischen einer Trainings- und einer Entwicklungsstudie hingewiesen

werden. Bei unserer Studie handelte es sich um das Zweite. Das Verständnis darüber ist wiederum wichtig, um die Messungsergebnisse richtig interpretieren zu können. Bei Trainingsstudien geht man davon aus, dass GM-Konzentrationen durch Training derjenigen Gehirnregion kurzfristig zunehmen, wobei im Gegensatz dazu, bei Entwicklungsstudien Veränderungen aufgezeigt werden, die zum Teil durch langwierigere Prozesse erklärt werden können (Tymofiyeva und Gaschler, 2021). Zusammengefasst betrachten Trainingsstudien vergleichsweise kurze Zeitintervalle. Außerdem kommt es hier zur vorwiegenden Verwendung von funktionellen MRT-Messungen, wobei Entwicklungsstudien eher langfristige Gehirnveränderungen aufzeichnen und der Einsatz von strukturellen MRT-Messungen vorherrscht.

#### 5.4 Altersabhängige Veränderungen der grauen und weißen Substanz

In dieser Studie wurden strukturelle Unterschiede der untersuchten Gehirne miteinander verglichen und Analysen hinsichtlich der globalen und ortsspezifischen Veränderungen im Gehirn gemacht. Wir betrachteten relative GM- und WM-Anteile, damit wir interindividuelle Unterschiede unabhängig von der individuellen Variabilität der Ganzgehirnvolumina messen konnten.

##### 5.4.1 Globale Veränderungen

In den untersuchten Gehirnen fanden wir bei den Verteilungskurven von weißer und grauer Substanz, dass sich die jungen Gehirne insgesamt immens global aber auch je nach Lokalisation unterschiedlich verändern. Die Ergebnisse der Vorgängerstudie wurden auch hier reproduziert, so zeigte sich global eine relative GM-Reduktion und eine WM-Zunahme (Neuhaus, 2017).

Histologische Studien zeigten, dass Myelinisierungsprozesse, und die damit hervorgehende WM-Zunahme, weit in die zweite, beziehungsweise dritte Lebensdekade fortbestehen (Benes *et al.*, 1994; Benes, 1989; Yakovlev und Lecours, 1967). Jedoch detektierten wir im Vergleich zu anderen MRT-Studien, die vor allem die späte Adoleszenz als Endpunkt von WM oder GM Veränderungen nennen (Paus, 2005), nach der Jugend und sogar noch bis ins höhere Lebensalter fortdauernde,

strukturell-anatomische Veränderungen. Einig waren sich aber viele Vorgängerstudien, dass die globale WM-Entwicklung in der späten Kindheit, Jugend und im jungen Erwachsenenalter generell linear verläuft (Sowell *et al.*, 2002; Paus, 2001). Tamnes *et al.* (2010) nahm sogar an, dass diese lineare Zunahme an WM dafürspricht, dass sich das globale WM durch die Eigenschaft, anhaltende Veränderungen durchzumachen, von der regionsspezifischen Entwicklung kortikaler Regionen unterscheidet, welche im Gegensatz meist non-linear verläuft

Andere Studien fanden, wie wir, eine relative WM-Zunahme bis in die vierte und fünfte Lebensdekade (Walhovd *et al.*, 2005; Sowell *et al.*, 2003; Bartzokis *et al.*, 2001). Sie nahmen an, dass es danach zu einer stetigen Abnahme von WM kommt. Auch postmortale Studien unterstützen die Hypothese, dass Myelinisierungsprozesse bis ins 50. Lebensjahr fort dauern, jedoch zwischen der Geburt und dem 20. Lebensjahr viel prominenter als zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr sind (Benes *et al.*, 1994).

Zusammengefasst weisen unsere Verteilungskurven darauf hin, dass strukturelle Reifungsprozesse bis ins hohe Erwachsenenalter fortbestehen. So ergaben sich für unsere globalen Messergebnisse, wie schon von Tamnes *et al.* (2010) angenommen, bei den strukturellen Veränderungen der Gehirne im Verlauf kein Plateau, sondern anhaltende WM-Veränderungen.

Bei unseren Messungen fanden wir bei Kindern eine steilere Kurve der GM- und WM-Veränderungen als bei älteren Probanden. Am steilsten war sie zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr. Die Ergebnisse könnten also für stärkere bzw. extremere Veränderungen in diesem Lebensabschnitt stehen. Dies macht Sinn, wenn man sich die Meilensteine der Entwicklung von Kindern und Jugendlichen vor Augen hält.

Ähnliche Ergebnisse fanden auch andere Forscher; schon bei Vorgängerstudien wurde nach der Jugendzeit eine Verlangsamung der Geschwindigkeit an relativer WM-Zunahme, sowie GM-Abnahme festgestellt, und damit ein weniger steiler Verlauf beschrieben (Shaw *et al.*, 2008; Sowell *et al.*, 2003).

Wie schon in der Einleitung erläutert (siehe 2.1), gehen auch wir davon aus, dass die beobachteten GM- und WM-Veränderungen einer Reifung des Gehirns entsprechen. So sind diese WM- und GM-Veränderungen Prozessen auf anatomischer Ebene zu

zuschreiben. Vermehrte Myelinisierung, aber auch eine Reduktion der Synapsenanzahl kann vor allem in kortikalen Regionen noch bis in die Adoleszenz eine Rolle spielen (Shaw *et al.*, 2008; Huttenlocher und Dabholkar, 1997). Obwohl die totale Synapsen-Reduktion alleine nicht genügt, um für alle Veränderungen auf struktureller Ebene zu attribuieren, geht man davon aus, dass die damit einhergehenden Veränderungen, wie zum Beispiel der Abnahme an Gliazellen, zusätzlich eine Rolle spielen (Paus *et al.*, 2008) (für näheres siehe Kapitel 2.1 auf Seite 8 ff.).

Wenn man Abbildung 16 betrachtet, fällt einem auf, dass Männer in der Erwachsenen-Gruppe einen scheinbar geringeren GM-Anteil als Frauen derselben Gruppe besitzen. Dies kann dadurch erklärt werden, dass diese Gruppe sehr heterogen war und im Vergleich zu den anderen Gruppen eine größere Altersspanne und geringe Probandenanzahl enthielt. Im Gegensatz dazu gab es viel mehr Probanden in der Gruppe der unter 30-Jährigen, daher kann man davon ausgehen, dass deren Ergebnisse vergleichsweise akkurater sind. Der GM-Anteil weiblicher und männlicher Probanden zeigte in den anderen Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

Wenn man den Entwicklungsverlauf des relativen WM auf Abbildung 20 betrachtet, fällt einem ein Kurvenknick bei den 22-24-jährigen auf. Zu bemerken ist, dass in dieser Gruppe mehr als doppelt so viele Probanden weiblich waren, welches wiederum den Kurvenknick erklären könnte.

Im Ganzen sind unsere Ergebnisse mit früheren Studien konform und zeigen in größerem Detail global-strukturelle Veränderungen des Gehirns abhängig vom Alter.

#### 5.4.2 Regionsspezifische Veränderungen der grauen und weißen Substanz

Gegenüber den globalen strukturellen Veränderungen zeigt sich bei Beobachtung von ortsspezifischen Regionen teilweise eine andere Dynamik. Regionsspezifisch entwickelt sich das Gehirn nicht synchron. Betrachtet man diverse Zentren sieht man, dass sich manche ähnlich der allgemeinen Entwicklungsdynamik verändern, andere nicht. Dies wurde schon in früheren Studien beschrieben (Miguel-Hidalgo, 2013; Lenroot und Giedd, 2006; Sowell *et al.*, 2004).

Generell wurden Entwicklungsmuster entdeckt, bei denen posteriore und inferiore vor anterioren und superioren Gebieten, beziehungsweise Sinnes- vor Assoziationsarealen heranreifen (Shaw *et al.*, 2008; Sowell *et al.*, 1999; Yakovlev und Lecours, 1967). Es scheint, dass entwicklungsgeschichtlich ältere Gebiete früher als später entwickelte Zentren, die komplexere Funktionen bewerkstelligen, ausreifen (Gogtay *et al.*, 2004). So zeigen unsere Berechnungen, dass Parietal- und Okzipital-Lappen vor allem in der Kindheit heranreifen. Dies ist mit früheren Studien konform, und macht Sinn, wenn man sich vorstellt, dass Fähigkeiten, wie das Sehen oder räumliche Denken mit einem gewissen Alter ausgereift sind (Sowell *et al.*, 1999).

Wenn man die Korrelationsanalysen von GM gegen des Alters betrachtet (Abbildung 21), fällt einem auf, dass der Temporallappen eine Art Mischfarbe annimmt. Dies zeigt, dass sich der Temporallappen im Kindes- und Erwachsenenalter entwickelt. Der Frontallappen hingegen ist vor allem im Erwachsenenalter Entwicklungsprozessen unterworfen, viele komplex-kognitiven Prozesse finden hier statt, außerdem gilt das Frontalhirn ebenfalls als Sitz der Persönlichkeit (Bommas-Ebert, 2006). Auch andere Studien fanden, dass frontale und temporale Gehirnregionen langsamer ausreifen (Tamnes *et al.*, 2010; Sowell *et al.*, 1999).

Dies unterstreicht, dass verschiedene kortikale Regionen unterschiedliche Reifungsdynamiken besitzen und diese, je nachdem welche Region betrachtet wird, auch von der globalen Gehirnentwicklung abweichen können. Um diese unterschiedlichen Entwicklungsdynamiken zu veranschaulichen, betrachteten wir nun stellvertretend IPS, STS und ACC (siehe Abbildung 25).

#### 5.4.2.1 Die Entwicklungsdynamik des IPS

Anders als die globale Gehirnentwicklung, reift der IPS vorwiegend im Kindesalter aus; im Anschluss darauf erreicht er Anfang der zweiten Lebensdekade eine Art Plateau. Wie schon in der Einleitung erwähnt, gilt der IPS als Knotenpunkt eines Netzwerkes der mathematischen und räumlichen Fähigkeiten (Seite 14 ff.).

Betrachtet man nun die Fehlerergebnisse von den Rotations- und Zahlenaufgaben, sowie die Zahlenstrahlabweichungen (siehe Abbildung 7 und folgende), fällt einem auf,

dass Probanden um das 20. Lebensjahr die besten Resultate erzielten. Dies fällt also auf genau den Zeitpunkt, der wohlmöglich den Abschluss der Reifung von parietalen Arealen wie dem IPS markiert, die für die Verarbeitung von Zahlen- und Rauminformationen grundlegend sind. Dieser Zeitabschnitt bildet wohlmöglich auch das Ende eines Entwicklungsstadiums und den Beginn einer neuen Reifungsphase ab. Dies unterstreicht, dass eventuell globale Einflüsse von der Entwicklung der Zentren des numerischen Denkens abgeleitet werden können (siehe Kapitel 2.8.4).

#### 5.4.2.2 *Entwicklungsdynamiken anderer Zentren im Vergleich*

Anders als der IPS, zeigen STS und ACC hingegen einen biphasischen Entwicklungsverlauf auf. So findet man hier sowohl in der Jugend als auch im fortgeschrittenen Erwachsenenalter relative GM- und WM-Veränderungen.–Dies macht Sinn, wenn man sich verdeutlicht, dass der STS eng mit der sozialen Präsenz und räumlich-visuellen Kommunikation in Verbindung steht (Allison *et al.*, 2000). So kann man sich gut vorstellen, dass je nach Altersabschnitt neue soziale Rollen eingenommen werden müssen. Dies führt zu sich stetig verändernden Anforderungen an den STS und somit auch auf struktureller Ebene zu fortführenden GM- und WM-Veränderungen. Der ACC wird hier, stellvertretend als eine der Gehirnregionen dargestellt, die sich in der Kindheit, aber vor allem auch in der Adoleszenz und im Erwachsenenalter weiterverändern. Er ist Bestandteil des limbischen Systems und spielt unter anderem bei höher-kognitiven Funktionen als auch bei der Motorsteuerung, und bei der Verarbeitung von Emotionen eine Rolle (Schneider *et al.*, 2010). Er wird ebenfalls mit Aufmerksamkeitsanforderungen assoziiert (Nuerk und Willmes, 2007). Durch die relativ späte Heranreifung dieser Areale, die für Bewertungsprozesse zuständig sind, macht es Sinn, dass das Nutzwertdenken eher ein Gedankengut der Erwachsenen ist, und Kinder somit oft dieses vorausplanende Denken nicht verstehen können. Dies zeigt auch, dass sich im Laufe der Entwicklung die vermeintlichen Motivatoren von Aktionen verändern. Darüber hinaus ergab sich bei Korrelationsanalysen, die bevorzugte Entwicklungsmaxima beider Geschlechter aufzeichneten, dass der ACC ein bevorzugt weibliches Entwicklungsmaximum darstellt (siehe Abbildung 23). Bei

Männern lag das bevorzugte Entwicklungsmaximum in Arealen der Basalganglien, genauer gesagt des Putamens. Was dies für die eventuellen geschlechterspezifischen Unterschiede beim Verarbeiten von Emotionen oder auch der Bewegungskoordination bedeutet, wird hier nicht weiter diskutiert, da ich mich generell für die Gehirnentwicklung beider Geschlechter interessiert habe, und die meisten Ergebnisse keine signifikanten Geschlechterdifferenzen aufzeigten. Außerdem würde das Untersuchen von Geschlechterdifferenzen bezüglich der Gehirnentwicklung genügend Stoff für zahlreiche weitere Dissertationen liefern und sprengt hier somit den Rahmen. Für die Zukunft ist es sicherlich interessant, diesen Aspekt weiter zu erforschen.

#### 5.4.2.3 Bedeutung der unterschiedlichen Entwicklungsdynamiken

Im Ganzen betrachtet wird deutlich, dass das 20. Lebensjahr einen Wendepunkt der Gehirnentwicklung darstellt (siehe Abbildung 25). So sind einige Reifungsprozesse um das 20. Lebensjahr abgeschlossen und manche Gehirnareale nun fast vollständig entwickelt, während andere nur ein temporäres Plateau erreicht haben und sich im höheren Lebensalter weiterverändern. Diese Regionen entwickeln sich weiter, um sich an die immer neuen Anforderungen anzupassen.

Zusammengefasst, kennzeichnet das 20. Lebensjahr folglich einen Wendepunkt, bei dem sich die Lokalisationen der „Reifungs-Hotspots“ beziehungsweise Entwicklungs-Hochburgen des Gehirns verändern. Wie auch schon in anderen Studien wird hier die Wichtigkeit der Adoleszenz für die Gehirnentwicklung deutlich (Klein *et al.*, 2014).

### 5.5 Diskussion im Hinblick auf die mathematische Performanz

#### 5.5.1 Korrelationsanalysen von Verhaltensdaten

Bei Betrachtung von Kapitel 4.1.3.1 und 4.2.3, kann man erkennen, dass die Mathenote sowohl mittels Spearman Rho also auch UNIANOVA hochsignifikant mit der Deutschnote korreliert ( $p < 0.000$ ). Außerdem korrelierten mittels UNIANOVA Probleme des räumlichen Denkens und die Fehler der Polygonen-Aufgabe 2-seitig mit der Mathenote. Mittels Spearman Rho korrelierten zusätzlich die Zahlenstrahlabweichungen und Fehler bei der Zahlen-Aufgabe des Zahlen-Raum-Test

2-seitig mit der Mathenote. Ferner sieht man in Abbildung 13, dass die Abweichungen bei der Zahlenstrahl-Aufgabe mit der Fehlerrate der Zahlenaufgabe korrelieren ( $p=0,000$ ). Dies unterstreicht, dass die mathematische Performanz eng mit Fähigkeiten des Räumlichen Denkens zusammenhängt. Man kann eventuell davon ausgehen, dass nicht nur die mathematische, sondern auch die schulische Performanz im Allgemeinen damit in Verbindung steht, denn Mathematik- und Deutschnote korrelieren bei unseren Berechnungen 2-seitig auf einem  $p<0.000$  Signifikanzniveau miteinander. Das Geschlecht zeigte im Gegenteil dazu keine Korrelation bei der Affinität zur Mathematik.

Wenn man die Zahlenstrahlergebnisse betrachtet (siehe Abbildung 7), findet man, dass die Resultate der Probanden im Alter zwischen 10 und 14 Jahren schlechter ausfallen als die der Nachbarsgruppen. Dies ist interessant, da die schlechteren Resultate gerade in die Zeitspanne der Pubertät fallen. Bei den anderen von uns erfragten Aufgaben war diese Verschlechterung weniger anschaulich. Jedoch macht diese kurzzeitige Verschlechterung Sinn, man könnte sie zum Beispiel gut durch eine Aufmerksamkeitsverminderung im Teenageralter erklären. In dieser Zeit macht der menschliche Körper immense Veränderungen durch. Schwankende Hormonspiegel und das Finden einer neuen Identität lenken den jungen Geist wohlmöglich von solchen Matheaufgaben ab; das eventuelle Ziel Gleichaltrige zu beeindrucken und ein neues Interesse am anderen (oder auch am gleichen) Geschlecht sind so zum Beispiel als Störfaktoren unserer Ergebnisse zu nennen.

Im Gegensatz dazu, sieht man bei den Ergebnissen, dass Probanden je nach Aufgabentyp im Alter zwischen 18 und 24 Jahren am leistungsstärksten waren. Wie oben erläutert, trifft dies also genau auf einen der Wendepunkte der Gehirnentwicklung (siehe Kapitel 5.4.2.3).

#### 5.5.2 Korrelationsanalysen von Verhaltens- und Bilddaten

Wie in der Einleitung erwähnt, gehen wir, wie andere Forschungsgruppen, davon aus, dass der IPS und seine umliegenden Grenzgebiete als Teil von Netzwerken des räumlichen und numerischen Denkens anzusehen ist (siehe Seite 14 ff.).

Korrelationsanalysen der von uns gesammelten Verhaltens- und Bilddaten unterstreichen die Wichtigkeit dieser Areale für beide Fähigkeiten.

Die relative GM-Menge korrelierte mit dem Fehlerergebnis der Zahlen- und Polygonen-aufgabe im rechten SPL (siehe Abbildung 29). Der SPL ist für die räumliche Kodierung zuständig, er gilt als Ort der räumlichen Zahlenrepräsentation und hat somit die Funktion des mentalen Zahlenstrahls inne. Unter anderem dient er räumlichen und nicht-räumlichen Aufmerksamkeitsprozessen (siehe Einleitung, Seite 17 ff.). Unsere Ergebnisse machen daher Sinn, wenn man sich die von anderen Forschern beschriebene Lateralität des SPL vor Augen hält. So scheint der rechte SPL der metrischen Koordination zu dienen und Zahlenvergleiche vor allem diese Areale zu aktivieren (Dehaene *et al.*, 2003; Trojano *et al.*, 2002). Des Weiteren korrelierte die relative GM-Menge von parietalen Regionen, die für das räumliche und numerische Denken zuständig sind, mit den Zahlenstrahlabweichungen (Abbildung 31).

Eine Multivariate Varianzanalyse stellte zusätzlich dar, dass sowohl Schulnoten in Deutsch und Mathematik als auch Zahlenstrahl-resultate mit dem relativen GM-Anteil im IPS korrelierten (siehe Tabelle 5). So zeigte sich, dass die Mathematik- und Deutschnote, aber auch die Zahlenstrahlaufgabe, mit Anteilen des linken IPS korrelieren. Die Deutschnote und der Zahlenstrahl korrelierten zudem mit Bereichen des rechten IPS. Vorherige Publikationen zeigten, dass es bei der IPS-Aktivierung zu einer gewissen Lateralität kommt und der linke IPS eine besondere Rolle bei der mathematischen Performanz spielt (siehe Kapitel 2.6).

### 5.5.3 Bedeutung der Ergebnisse für die Mathematische Performanz

Dies alles unterstreicht, dass der IPS als Bestandteil des parietalen Netzwerkes ein wesentlicher Knotenpunkt für das räumliche Wahrnehmungsvermögen und numerische Denken darstellt. Außerdem betonen unsere Ergebnisse, dass diese beiden Fähigkeiten eng miteinander verbunden sind. So leuchteten beispielsweise Cluster in diesen Gehirnarealen bei Korrelationsanalysen von Fehlerraten verschiedener Aufgaben, die das räumliche und numerische Denken prüfen, auf. Wir fanden, dass Probanden mit höheren Fehlerraten einen größeren Anteil an GM im IPS besaßen. Wir

gehen davon aus, dass dies wiederum eines langsameren entwickelten parietalen Netzwerkes entspricht. Schon in Vorläuferstudien wurde die Hypothese aufgestellt, dass Areale des räumlichen Denkens im Schulalter für das Lösen mathematischer Aufgaben verwendet werden (Krick *et al.*, 2013).

So kann allgemein angenommen werden, dass die entwicklungsgeschichtlich älteren Gehirnareale, für evolutionär „jüngere“ beziehungsweise „neuere“ Fähigkeiten, wie zum Beispiel der Mathematik, ausgeliehen werden. Zusammenfassend ist hier festzustellen, dass räumliche und mathematische Fähigkeiten eng miteinander verbunden sind. Es scheint, dass im Laufe der Entwicklung, Areale des räumlichen Denkens für mathematische Fähigkeiten ausgeliehen wurden.

Außerdem veranschaulichen unsere Ergebnisse, dass sich diese Areale entsprechend der mathematischen Performanz verhalten, das bedeutet, dass Personen mit weniger Gespür für Mathematik dort einen relativ höheren GM-Anteil als numerisch leistungsfähigere Individuen besitzen. Mir ist es hier nochmal wichtig zu betonen, dass der relative GM Anteil bei Entwicklungsstudien eine andere Bedeutung als bei Trainingsstudien aufweist.

Interessanterweise zeigten unsere Ergebnisse, wie auch schon in Kapitel 5.5 erläutert, nicht nur, dass Probanden mit besseren Mathematikleistungen einen weiterentwickelten IPS aufweisen, sondern dass dies auch für Leistungen im Fach Deutsch gilt. Zudem kann hervorgehoben werden, dass verbale Kompetenz auch bei Mathematikaufgaben gefragt ist.

Dass die mathematische Performanz einen wichtigen Prädiktor sowohl für die Schulleistung als auch für den allgemeinen Erfolg im Leben darstellt, wurde schon in vorherigen Studien beschrieben (Romano *et al.*, 2010; Duncan *et al.*, 2007).

Man kann aus unseren Ergebnissen und vor allem von den fMRT-Ergebnissen der Vorgängerstudie (Krick *et al.*, 2015) schließen, dass die mathematische Performanz von der schulischen Intervention abhängt. Dies bedeutet wiederum, dass man mittels Schulintervention das numerisch-räumliche Denken antrainieren und so wohlmöglich gezielt Gehirnveränderungen herbeiführen kann.

Auch zeigte sich, dass es dafür anscheinend ein optimales Zeitfenster gibt. Dies könnte wiederum bedeuten, dass es nach dieser Zeitspanne schwieriger ist, mathematische Fähigkeiten anzutrainieren und unterstreicht die Wichtigkeit des frühen, spielerischen Erlernens der Mathematik in Kindheit und Jugendalter.

#### *5.5.3.1 Die Frage nach der Henne und dem Ei*

Was bildet sich nun während der Bildung? Inwiefern die dargestellten Veränderungen im Gehirn entwicklungsbedingt oder trainingsbedingt sind, lässt sich mittels unserer Ergebnisse schlecht voneinander trennen. Jedoch kann man davon ausgehen, dass die emotionale Affinität zur Mathematik eine große Rolle dabei spielt, wie erfolgreich man beim Lösen von mathematischen Problemen ist, und so schlussendlich auch wie die Mathematiknote ausfällt. Hieraus kann man postulieren, dass Kinder, die der Mathematik eher positiv entgegenstehen, sich so auch mehr damit auseinandersetzen und deswegen durch vermehrtes Üben lernbedingt numerisch leistungsfähiger werden, was wiederum zu positivem Feedback führt. Außerdem kommt es wohlmöglich durch die positive Bewertung unterbewusst vermehrt zu einer Einstellung „Ich kann das lernen,“ beziehungsweise „Ich schaffe das.“ als bei Kindern, die der Mathematik eher mit negativen Gefühlen verbunden sind („Ich werde das nie lernen,“ oder „Ich kann einfach kein Mathematik.“). Unsicherheit und Ängstlichkeit könnten bei ihnen zu einem Vermeidungshalten führen und somit zu mangelnder mathematischer Kompetenz.

#### *5.5.3.2 Was können wir daraus lernen?*

Wenn wir davon ausgehen, dass es im Kindesalter und in der Jugend einfacher ist eine numerische und räumliche Kompetenz anzutrainieren, dann muss genau in dieser Zeitspanne eine möglichst positive Beziehung zur Mathematik aufgebaut werden. So scheint es, dass je positiver die Einstellung zu der Mathematik ist, desto eher setzt man sich damit auseinander. Außerdem kann sich aus unseren Ergebnissen erschließen, dass räumliches Orientierungsvermögen der mathematischen Performanz helfen. Positives Feedback durch spielerische Mathematikaufgaben und Training, das auch das

räumliche Denkvermögen schult, könnten so zu mehr Zufriedenheit und besseren Leistungen im Fach Mathematik führen.

## 5.6 Schlussfolgerung

Globale strukturell-anatomische Veränderungen des Gehirns, welche als linear beschrieben worden sind, scheinen bis ins hohe Lebensalter fortzubestehen und mit dessen Reifung in Verbindung zustehen. Diese Reifung hört folglich nicht etwa im Jugendalter auf, sondern scheint auch im jungen und höheren Erwachsenenalter fortzuführen.

Betrachtet man allerdings einzelne Gehirnareale gesondert, findet man immense Unterschiede in Bezug auf deren Entwicklungsdynamik. So gibt es in verschiedenen Regionen unterschiedliche Verläufe beziehungsweise zeitliche Maxima. In Kindheit und Jugendalter haben Areale wie zum Beispiel Zentren des räumlichen und numerischen Denkens (IPS) eine hohe Entwicklungsdynamik. Später überwiegen Veränderungen im Frontal- und Temporallappen.

Das 20. Lebensjahr wird hier als ein wesentlicher Wendepunkt der Gehirnentwicklung markiert und der Ausblick wo das nächste Plateau liegen könnte, gibt Anlass auf Neugier für weitere Studien in der Zukunft. Das bessere Verstehen der Gehirnreifung kann genutzt werden, um ein Umdenken und einen Wandel von wohlmöglich veralteten pädagogischen Strategien anzuregen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Allison, T., Puce, A., McCarthy, G. and Allison, T. (2000) 'Social perception from visual cues: role of the STS region', *Trends Cogn Sci*, 4(7), pp. 267-278.
- Ansari, D. (2008) 'Effects of development and enculturation on number representation in the brain', *Nat Rev Neurosci*, 9(4), pp. 278-91.
- Ashburner, J. (2007) 'A fast diffeomorphic image registration algorithm', *Neuroimage*, 38(1), pp. 95-113.
- Ashburner, J. and Friston, K. J. (1999) 'Nonlinear spatial normalization using basis functions', *Hum Brain Mapp*, 7(4), pp. 254-66.
- Ashburner, J. and Friston, K. J. (2000) 'Voxel-based morphometry--the methods', *Neuroimage*, 11(6 Pt 1), pp. 805-21.
- Ashburner, J. and Friston, K. J. (2001) 'Why voxel-based morphometry should be used', *Neuroimage*, 14(6), pp. 1238-43.
- Ashburner, J., Neelin, P., Collins, D. L., Evans, A. and Friston, K. (1997) 'Incorporating prior knowledge into image registration', *Neuroimage*, 6(4), pp. 344-52.
- Bartzokis, G., Beckson, M., Lu, P. H., Nuechterlein, K. H., Edwards, N. and Mintz, J. (2001) 'Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study', *Arch Gen Psychiatry*, 58(5), pp. 461-5.
- Benes, F. M. (1989) 'Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence', *Schizophr Bull*, 15(4), pp. 585-93.
- Benes, F. M., Turtle, M., Khan, Y. and Farol, P. (1994) 'Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood', *Arch Gen Psychiatry*, 51(6), pp. 477-84.
- Blakemore, S. J. (2012) 'Development of the social brain in adolescence', *J R Soc Med*, 105(3), pp. 111-6.
- Blakemore, S. J., Burnett, S., Dahl, R. E. and Blakemore, S. J. (2010) 'The role of puberty in the developing adolescent brain', *Hum Brain Mapp*, 31(6), pp. 926-33.
- Bommas-Ebert, U. (2006) 'Zentrales Nervensystem', *Kurzlehrbuch Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Brett, M., Penny, W. D., Kiebel, S. J. and Penny, W. D. (2003) 'Introduction to Random field theory', *SPM*. Available at: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/books/hbf2/pdfs/Ch14.pdf>.
- Bugden, S., Price, G. R., McLean, D. A. and Ansari, D. (2012) 'The role of the left intraparietal sulcus in the relationship between symbolic number processing and children's arithmetic competence', *Dev Cogn Neurosci*, 2(4), pp. 448-57.
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M. and Evans, A. C. (1994) 'Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space', *J Comput Assist Tomogr*, 18(2), pp. 192-205.
- Dehaene, S. (1992) 'Varieties of numerical abilities', *Cognition*, 44(1-2), pp. 1-42.
- Dehaene, S., Bossini, S., Giraux, P. and Dehaene, S. (1993) 'The Mental Representation of Parity and Number Magnitude. ', *Journal of Experimental Psychology*, pp. 371-396.
- Dehaene, S., Piazza, M., Pinel, P. and Cohen, L. (2003) 'Three parietal circuits for number processing', *Cogn Neuropsychol*, 20(3), pp. 487-506.

- Dehaene, S., Spelke, E., Pinel, P., Stanescu, R. and Tsivkin, S. (1999) 'Sources of mathematical thinking: behavioral and brain-imaging evidence', *Science*, 284(5416), pp. 970-4.
- Delazer, M., Domahs, F., Bartha, L., Brenneis, C., Lochy, A., Trieb, T. and Benke, T. (2003) 'Learning complex arithmetic--an fMRI study', *Brain Res Cogn Brain Res*, 18(1), pp. 76-88.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U. and May, A. (2004) 'Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training', *Nature*, 427(6972), pp. 311-2.
- Draganski, B. and May, A. (2008) 'Training-induced structural changes in the adult human brain', *Behav Brain Res*, 192(1), pp. 137-42.
- Duncan, G. J., Dowsett, C. J., Claessens, A., Magnuson, K., Huston, A. C., Klebanov, P., Pagani, L. S., Feinstein, L., Engel, M., Brooks-Gunn, J., Sexton, H., Duckworth, K. and Japel, C. (2007) 'School readiness and later achievement', *Dev Psychol*, 43(6), pp. 1428-1446.
- Eickhoff, S. B., Heim, S., Zilles, K. and Amunts, K. (2006) 'Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps', *Neuroimage*, 32(2), pp. 570-82.
- Eickhoff, S. B., Paus, T., Caspers, S., Grosbras, M. H., Evans, A. C., Zilles, K. and Amunts, K. (2007) 'Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited', *Neuroimage*, 36(3), pp. 511-21.
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K. and Zilles, K. (2005) 'A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data', *Neuroimage*, 25(4), pp. 1325-35.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F. and Frackowiak, R. S. (1991) 'Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change', *J Cereb Blood Flow Metab*, 11(4), pp. 690-9.
- Gaser, C. (2010) *VBM8-Toolbox*: University of Jena. Available at: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm> 2020).
- Giedd, J. N. (2004) 'Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain', pp. 77-85.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L. and Thompson, P. M. (2004) 'Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(21), pp. 8174-9.
- Gong, Q. Y., Sluming, V., Mayes, A., Keller, S., Barrick, T., Cezayirli, E. and Roberts, N. (2005) 'Voxel-based morphometry and stereology provide convergent evidence of the importance of medial prefrontal cortex for fluid intelligence in healthy adults', *Neuroimage*, 25(4), pp. 1175-86.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J. and Frackowiak, R. S. (2001) 'A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains', *Neuroimage*, 14(1 Pt 1), pp. 21-36.
- Goodale, M. A. and Milner, A. D. (1992) 'Separate visual pathways for perception and action', *Trends Neurosci*, 15(1), pp. 20-5.

Grabner, R. H., Ansari, D., Reishofer, G., Stern, E., Ebner, F. and Neuper, C. (2007) 'Individual differences in mathematical competence predict parietal brain activation during mental calculation', *Neuroimage*, 38(2), pp. 346-56.

Hebb, D. O. (1949) *The Organization of Behavior. A Neuropsychological Theory.*: John Wiley and Sons, Inc., New York.

Houde, O., Rossi, S., Lubin, A. and Joliot, M. (2010) 'Mapping numerical processing, reading, and executive functions in the developing brain: an fMRI meta-analysis of 52 studies including 842 children', *Dev Sci*, 13(6), pp. 876-85.

Hua, X., Leow, A. D., Levitt, J. G., Caplan, R., Thompson, P. M. and Toga, A. W. (2009) 'Detecting brain growth patterns in normal children using tensor-based morphometry', *Hum Brain Mapp*, 30(1), pp. 209-19.

Huttenlocher, P. R. (1979) 'Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging', *Brain Res*, 163(2), pp. 195-205.

Huttenlocher, P. R. and Dabholkar, A. S. (1997) 'Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex', *J Comp Neurol*, 387(2), pp. 167-78.

Imperial College London, B. I. A. G. *IXI Dataset*: Imperial College, London. Available at: <http://brain-development.org/ixi-dataset> (Accessed: 07.05.20 2020).

Jäncke, L. (2005) *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften. überarbeitete Ausgabe*: Kohlhammer Verlag, p. Kapitel 3 and 4, von Seite 23 beginnend.

Klein, D., Rotarska-Jagiela, A., Genc, E., Sritharan, S., Mohr, H., Roux, F., Han, C. E., Kaiser, M., Singer, W. and Uhlhaas, P. J. (2014) 'Adolescent brain maturation and cortical folding: evidence for reductions in gyrification', *PLoS One*, 9(1), pp. e84914.

Klewin, C. (2015) *Das Mathemonster: fMRI-Trainingsstudie zur räumlichen Zahlenverarbeitung bei Kindern*. Universität des Saarlandes.

Knops, A. and Willmes, K. (2014) 'Numerical ordering and symbolic arithmetic share frontal and parietal circuits in the right hemisphere', *Neuroimage*, 84, pp. 786-95.

Kreis, S. (2015) *Räumliche Repräsentationen der Zahlenverarbeitung im Kindesalter*. . Universität des Saarlandes

Krick, C. M., Kreis, S., Paulus, F. and Reith, W. (2013) 'Zur Biologie der Mathematik', *Journal Mathematisch-naturwissenschaftlicher Unterricht*, 66.

Krick, C. M., Neuhaus, A., Klewin, C., Kreis, S., Wörner, T. and Reith, W. (2015) 'fMRT und DTI bei Entwicklungsverzögerung der Zahlenverarbeitung [fMRI and DTI in delayed development of number processing]', *Radiologe*, 55(9), pp. 788-94.

Kucian, K., von Aster, M., Loenneker, T., Dietrich, T., Mast, F. W. and Martin, E. (2007) 'Brain activation during mental rotation in school children and adults', *J Neural Transm (Vienna)*, 114(5), pp. 675-86.

Lamm, C., Windischberger, C., Moser, E. and Bauer, H. (2007) 'The functional role of dorso-lateral premotor cortex during mental rotation: an event-related fMRI study separating cognitive processing steps using a novel task paradigm', *Neuroimage*, 36(4), pp. 1374-86.

Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L. and Beaulieu, C. (2008) 'Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood', *Neuroimage*, 40(3), pp. 1044-55.

- Lee, K. H., Choi, Y. Y., Gray, J. R., Cho, S. H., Chae, J. H., Lee, S. and Kim, K. (2006) 'Neural correlates of superior intelligence: stronger recruitment of posterior parietal cortex', *Neuroimage*, 29(2), pp. 578-86.
- Lee, K. M., Kang, S. Y., Lee, K. M. and Kang, S. Y. (2002) 'Arithmetic operation and working memory: differential suppression in dual tasks', *Cognition*, 83(3), pp. B63-8.
- Lenroot, R. K. and Giedd, J. N. (2006) 'Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging', *Neurosci Biobehav Rev*, 30(6), pp. 718-29.
- Liesefeld, H. R. (2011) *The Mental Representation in Mental Rotation Its Content, Timing and Neuronal Source*. Dissertation., Universität des Saarlandes.
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Woods, R., Paus, T., Simpson, G., Pike, B., Holmes, C., Collins, L., Thompson, P., MacDonald, D., Iacoboni, M., Schormann, T., Amunts, K., Palomero-Gallagher, N., Geyer, S., Parsons, L., Narr, K., Kabani, N., Le Goualher, G., Boomsma, D., Cannon, T., Kawashima, R. and Mazoyer, B. (2001) 'A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM)', *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356(1412), pp. 1293-322.
- Miguel-Hidalgo, J. J. (2013) 'Brain structural and functional changes in adolescents with psychiatric disorders', *Int J Adolesc Med Health*, 25(3), pp. 245-56.
- Moreno, M. B., Concha, L., Gonzalez-Santos, L., Ortiz, J. J. and Barrios, F. A. (2014) 'Correlation between corpus callosum sub-segmental area and cognitive processes in school-age children', *PLoS One*, 9(8), pp. e104549.
- Mugler, J. P., 3rd and Brookeman, J. R. (1990) 'Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE)', *Magn Reson Med*, 15(1), pp. 152-7.
- Neuhaus, A. (2017) *Entwicklungsbedingte morphologische Gehirnveränderungen und ihre funktionellen Auswirkungen auf die räumliche Zahlenverarbeitung*. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.), UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
- Nichols, T. and Hayasaka, S. (2003) 'Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review', *Stat Methods Med Res*, 12(5), pp. 419-46.
- Nuerk, H.-C., Moeller, K., Klein, E., Willmes, K. and Fischer, M. H. (2011) 'Extending the mental number line: A review of multi-digit number processing.', *Zeitschrift für Psychologie/Journal of Psychology*, 219 (1), pp. 3–22
- Nuerk, H.-C. and Willmes, K. (2007) 'Zahlenverarbeitung und Rechnen', in Schneider F., F.G.R. (ed.) *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*: Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 321-332.
- Paus, T. (2001) 'Maturation of white matter in the human brain: a review of MR studies'.
- Paus, T. (2005) 'Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence', *Trends Cogn Sci*, 9(2), pp. 60-8.
- Paus, T., Keshavan, M., Giedd, J. N. and Paus, T. (2008) 'Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence?', *Nat Rev Neurosci*, 9(12), pp. 947-57.

Pinel, P., Dehaene, S., Riviere, D. and LeBihan, D. (2001) 'Modulation of parietal activation by semantic distance in a number comparison task', *Neuroimage*, 14(5), pp. 1013-26.

Rivera, S. M., Reiss, A. L., Eckert, M. A. and Menon, V. (2005) 'Developmental changes in mental arithmetic: evidence for increased functional specialization in the left inferior parietal cortex', *Cereb Cortex*, 15(11), pp. 1779-90.

Romano, E., Babchishin, L., Pagani, L. S. and Kohen, D. (2010) 'School readiness and later achievement: replication and extension using a nationwide Canadian survey', *Dev Psychol*, 46(5), pp. 995-1007.

Schneider, M. F., Krick, C. M., Retz, W., Hengesch, G., Retz-Junginger, P., Reith, W. and Rosler, M. (2010) 'Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults - a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study', *Psychiatry Res*, 183(1), pp. 75-84.

Schneiderman, J. S., Buchsbaum, M. S., Haznedar, M. M., Hazlett, E. A., Brickman, A. M., Shihabuddin, L., Brand, J. G., Torosjan, Y., Newmark, R. E., Tang, C., Aronowitz, J., Paul-Oudouard, R., Byne, W. and Hof, P. R. (2007) 'Diffusion tensor anisotropy in adolescents and adults', *Neuropsychobiology*, 55(2), pp. 96-111.

Shaw, P. (2007) 'Intelligence and the developing human brain', *Bioessays*, 29(10), pp. 962-73.

Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Rapoport, J. L., Giedd, J. N. and Wise, S. P. (2008) 'Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex', *J Neurosci*, 28(14), pp. 3586-94.

Shepard, R. N. and Metzler, J. (1971) 'Mental rotation of three-dimensional objects', *Science*, 171(3972), pp. 701-3.

Simmonds, D. J., Hallquist, M. N., Asato, M. and Luna, B. (2014) 'Developmental stages and sex differences of white matter and behavioral development through adolescence: a longitudinal diffusion tensor imaging (DTI) study', *Neuroimage*, 92, pp. 356-68.

Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L. and Toga, A. W. (2003) 'Mapping cortical change across the human life span', *Nat Neurosci*, 6(3), pp. 309-15.

Sowell, E. R., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Jernigan, T. L. and Toga, A. W. (1999) 'In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions', *Nat Neurosci*, 2(10), pp. 859-61.

Sowell, E. R., Thompson, P. M., Toga, A. W. and Toga, A. W. (2004) 'Mapping changes in the human cortex throughout the span of life', *Neuroscientist*, 10(4), pp. 372-92.

Sowell, E. R., Trauner, D. A., Gamst, A. and Jernigan, T. L. (2002) 'Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study', *Dev Med Child Neurol*, 44(1), pp. 4-16.

Talairach, J. and Tournoux, P. (1988) *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-Dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging*. . Thieme Medical Publishers, Inc., New York.

Tamnes, C. K., Ostby, Y., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Due-Tonnessen, P. and Walhovd, K. B. (2010) 'Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related

changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure', *Cereb Cortex*, 20(3), pp. 534-48.

Tanaka, C., Matsui, M., Uematsu, A., Noguchi, K. and Miyawaki, T. (2012) 'Developmental trajectories of the fronto-temporal lobes from infancy to early adulthood in healthy individuals', *Dev Neurosci*, 34(6), pp. 477-87.

Trachtenberg, J. T., Chen, B. E., Knott, G. W., Feng, G., Sanes, J. R., Welker, E. and Svoboda, K. (2002) 'Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex', *Nature*, 420(6917), pp. 788-94.

Trojano, L., Grossi, D., Linden, D. E., Formisano, E., Goebel, R., Cirillo, S., Elefante, R. and Di Salle, F. (2002) 'Coordinate and categorical judgements in spatial imagery. An fMRI study', *Neuropsychologia*, 40(10), pp. 1666-74.

Tymofiyeva, O. and Gaschler, R. (2021) 'Training-Induced Neural Plasticity in Youth: A Systematic Review of Structural and Functional MRI Studies', *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, pp. 579.

Valkanova, V., Eguia Rodriguez, R., Ebmeier, K. P., Valkanova, V., Eguia Rodriguez, R. and Ebmeier, K. P. (2014) 'Mind over matter--what do we know about neuroplasticity in adults?', *Int Psychogeriatr*, 26(6), pp. 891-909.

Voyer, D. (1995) 'Effect of practice on laterality in a mental rotation task', *Brain Cogn*, 29(3), pp. 326-35.

Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Eilertsen, D. E., Quinn, B. T., Salat, D., Makris, N. and Fischl, B. (2005) 'Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures', *Neurobiol Aging*, 26(9), pp. 1261-70; discussion 1275-8.

Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, U. *SPM*. Available at: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/#intro> (Accessed: 12 Jul 2020 2020).

Willmes, K., Klein, E., Nuerk, H.-C. and Willmes, K. (2013) 'Akalkulie', in Schneider, F. and Fink, G.R. (eds.) *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*.: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp. 577-586.

Woerner, T. H. (2016) *Mentale Rotation: Beziehung zur Gehirnreifung und zu mathematischen Fertigkeiten*. MD, Universitätsklinikum des Saarlandes.

Yakovlev, P. and Lecours, A. (1967) 'The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain.', pp. p. 3-70.

Zacks, J. M. (2008) 'Neuroimaging studies of mental rotation: a meta-analysis and review', *J Cogn Neurosci*, 20(1), pp. 1-19.

## 7 Publikationen/Dank

Danke an alle, die mich in den letzten Jahren so wunderbar unterstützt haben. Ich bin sehr gerührt so viel Unterstützung von meiner Familie und meinen Freunden bekommen zu haben. Außerdem möchte ich mich bei der gesamten Neuroradiologie in Homburg und vor allem bei Dr. Krick und Prof. Reith bedanken. Natürlich bedanke ich mich auch an all die kleinen und großen Leute die bei den Messungen mitgemacht und geholfen haben, ohne Euch wäre Forschung nicht möglich.