Abteilung psychiatrie III

Universitätsklinikum Ulm

Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer

Arbeitsgedächtnis und Ruheperfusion: Eine Continuous Arterial Spin Labeling studie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen

Fakultät der Universität Ulm

Sven Richter

geb. in Kronberg im Taunus

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jan Kassubek

Tag der Promotion: 4. Juli 2013

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung 1

1.1. Resting Baseline als Prozess 1

1.2. Die Theorie der zerebralen Effizienz 4

1.3. Neurobiologische Grundlagen 5

1.4. Intelligenz - Theorien und Konzepte 6

1.5. Intelligenz und Gedächtnis 8

1.6. Intelligenz und WMC 9

1.7. Intelligenz in der Bildgebung 11

1.8. Messung der zerebralen Aktivität 13

1.9. Fragestellung 15

2. Material und Methodik 16

2.1. Probanden 16

2.2. Durchführung des OSPAN-Tests 17

2.3. MRT-Bildgebung 18

2.4. Preprocessing 19

2.5. Statistische Analyse 20

3. Ergebnisse 22

3.1. Probanden 22

3.2. OSPAN-Scores 22

3.3. Globale Perfusionsanalyse 22

3.4. Voxel-basierte Perfusionsanalyse 24

3.5. Faktoren-Analyse 31

4. Diskussion 32

4.1. Interpretation der Ergebnisse 32

4.2. Grenzen der angewandten Verfahren 34

5. Zusammenfassung 39

6. Literaturverzeichnis 40

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	anteriorer zingulärer Kortex
ASL	*arterial spin labeling* (MRT-Verfahren)
BA	Brodman-Areal
BOLD-Signal	vom Oxigenierungs-Level des Blutes abhängiges fMRI-Signal (*blood oxigen level dependent)*
CASL	*continuous arterial spin labeling* (MRT-Verfahren)
CSPAN	Counting Span Task
DPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalogram
EPI	*gradient-echo gradient-planar imaging sequence* (MRT-Sequenz)
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomografie
FWHM	*full-width-half-maximum*
G, g	generelle intellektuelle Fähigkeit *g* (generelle Intelligenz, *Spearman's g*)
Gc	kristalline Intelligenz
Gf	fluide Intelligenz
IM	unmittelbares Gedächtnis (*immediate memory*)
k	Cluster-Größe (in Voxeln von 2 mm x 2 mm x 2 mm)
Koord. (mm)	Koordinaten in mm
MPFC	medialer präfrontaler Kortex
MT	Magnetisations-Transfer

OSPAN	Operation Span Task
p (cl.)	Signifikanzwert (p-Wert) nach Korrektur nach Cluster-Level
p (korr.)	Signifikanzwert (p-Wert) nach Korrektur nach Voxel-Level
p(unkorr.):	unkorrigierter Signifikanzwert (p-Wert)
PASL	*pulsed arterial spin labeling* (MRT-Verfahren)
pCASL	*pseudo continuous arterial spin labeling* (MRT-Verfahren)
PET	Positronenemissionstomografie
PFC	präfrontaler Kortex
QHC	General Health Questionnaire
QSAT	Quantitative Scholars Aptitude Test
RAPM	Raven's Advanced Progressive Matrices
RB	*resting baseline*
RF	Radiofrequenz
RSPAN	Reading Span Task
SAT	Scholastic Assessment Test
SL	Spin-Labeling
SNR	*signal-to-noise ratio*
SSM	einfache Subtraktionsmethode *(simple subtraction method)*
STM	Kurzzeitgedächtnis (*short term memory*)
t	Student-t
TE	Echozeit
TR	Relaxationszeit
vACC	ventraler anteriorer zingulärer Kortex

VPFC	ventraler präfrontaler Kortex
VSAT	Verbal Scholars Aptitude Test
WAIS	Wechsler Adults Intelligence Scale
WM	Arbeitsgedächtnis (*working memory*)
WMC	Arbeitsgedächtniskapazität (*working memory capacity*)

1. EINLEITUNG

In der Physiologie bezeichnet der Begriff “Ruheperfusion” das Blutvolumen ΔV, welches einem ruhenden Organ pro Zeiteinheit ΔT zugeführt wird. Die Ruheperfusion dient der Versorgung eines Organes mit Sauerstoff und Energieträgern. Die Perfusion des Gehirnes bei Ruhe und Belastung ist, anders als die vieler anderer Organe, nicht nur von Blutdruck und allgemeinem Gefäßtonus abhängig, sondern unterliegt einer Autoregulation, die einerseits den kapillären Perfusionsdruck über einen weiten Blutdruck-Bereich nahezu konstant hält, andererseits die Perfusion einzelner Hirnareale an den Energiebedarf anpasst (Paulson et al. 1990). Quantitative PET-Studien von Perfusion und Metabolismus des Gehirns konnten zeigen, dass ein Anstieg der Hirnaktivität auch einen Anstieg der Perfusion mit sich bringt (Fox und Raichle 1986, Fox et al. 1988).

1.1. RESTING BASELINE ALS PROZESS

Obwohl das menschliche Gehirn nur ca. 2% der Körpermasse ausmacht, verbraucht es ca. 20% des aufgenommenen Sauerstoffes. Ausgehend von diesem sehr hohen Verbrauch in Ruhe erhöht evozierte Aktivität eines Hirnareales den Energiebedarf jedoch nur um 0,5-1,0% (Raichle et. al. 2001).

Das Gehirn benötigt jedoch 60-80% des Energiebedarfs für Kommunikation zwischen Neuronen, also für funktionale Aktivität (Raichle und Mintun 2006). Daher liegt die Vermutung nahe, dass dem Ruhezustand des Gehirnes, der sogenannten *resting baseline* (RB), ein Prozess zugrunde liegt, spezifische Hirnfunktionen noch unbekannter Funktion (Raichle et. al. 2001, Raichle und Snyder 2007).

Funktionelle Bildgebungsstudien an gesunden Probanden mittels Positronenemissions-tomografie (PET) oder funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRI) zeigen die erwarteten Anstiege regionaler Hirnfunktion während zielgerichtetem Verhalten wenn Vergleiche zwischen Aufgabe und Kontrollbedingung angestellt werden (Posner und Raichle 1998, Raichle 1998). Shulman et al. berichteten in einer Re-Analyse von Daten aus neun PET-Studien jedoch auch über regelhaft auftretende, Aufgaben-induzierte Abnahmen regionaler Hirnaktivität (Shulman et al. 1997).

Diese Daten revidieren die vorher vertretene Meinung, dass die Subtraktionstechnik der Bild-Erstellung für die beobachteten Deaktivierungen verantwortlich sei, indem während der Kontroll-Bedingung (Ruhe-Messung) bestehende Aktivierungen bei Ausführung des Tasks nicht weiter fortgeführt würden (Raichle und Snyder 2007).

Shulman et al. (1997) konnten zeigen, dass die Deaktivierungen bei nahezu allen Studien in den selben Arealen auftraten. Ebenso war auffällig, dass es Deaktivierungen auch gab, wenn als Ruhebedingung visuelle Fixierung oder Ruhe mit geschlossene Augen gewählt wurden (Raichle und Snyder 2007).

Die aus der Studie von Shulman et al. (1997) hervorgegangenen Bilddaten (Abb. 1) sind die erste formale Beschreibung von Task-induzierten Aktivitätsminderungen.

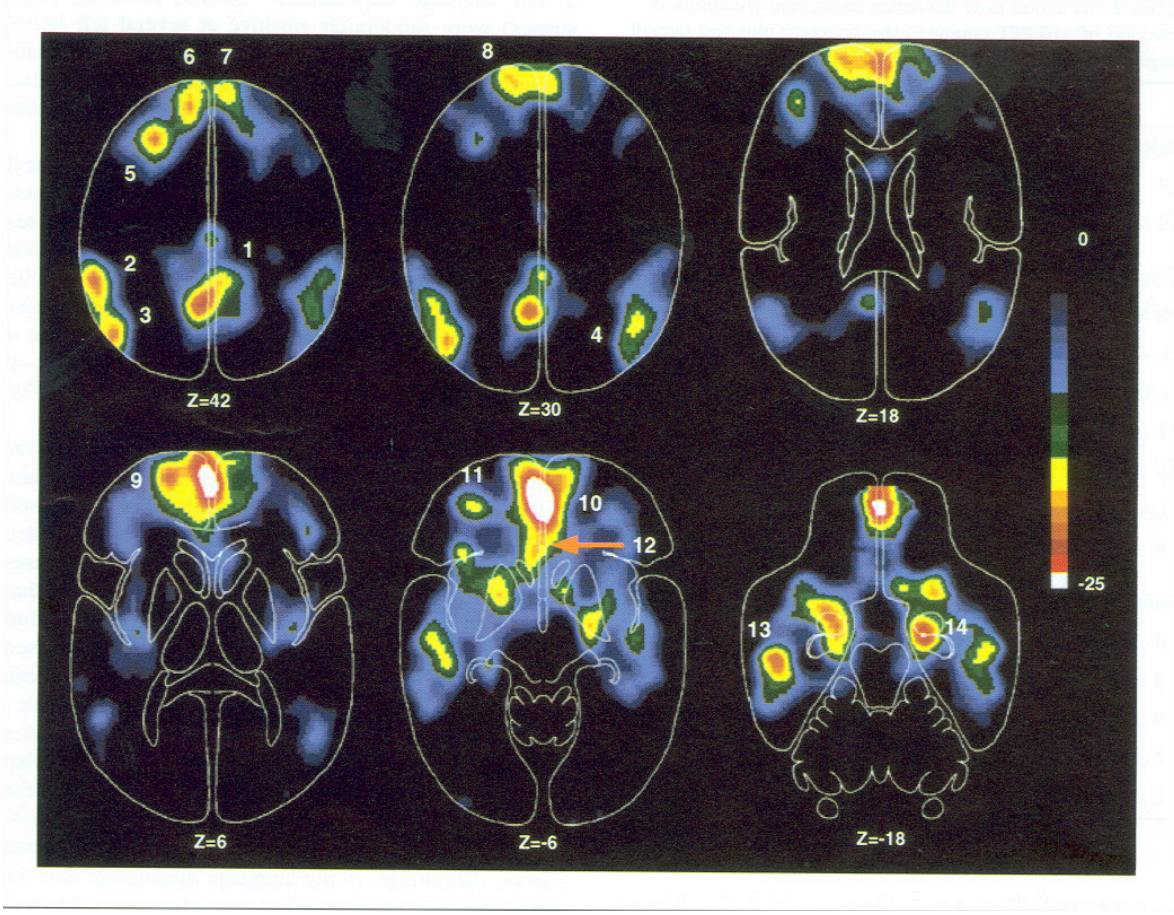

Abbildung 1. Abnahmen des Blutflusses in der Daten-Reanalyse mittels Schnittwertbildung aller Aktiv-minus-Passiv-Bilder. Die Zahlen bezeichnen die 14 Foki, die das Replikationsprozedere überstanden und einen Fokus im Megaimage bildeten (Abbildung übernommen aus: Shulman et. al. 1997, S. 651). Besonders bemerkenswert ist die konsistente Aktivitätsminderung im Bereich des posterioren Cingulums und des angrenzenden Precuneus sowie innerhalb des medialen präfrontalen Kortex (MPFC).

Die Präsenz eines konsistenten Sets von Aktivitätsminderungen, unabhängig von der Art der kognitiven Aufgabe, wurde interpretiert als ein Hinweis auf spezifische, so genannte intrinsische, Hirnfunktionen der RB, die zeitweilig vermindert werden (Raichle et. al. 2001).

Des weiteren haben Analysen des "Rauschens" in BOLD-Signalen (*blood oxigen level dependent*, vom Oxigenierungs-Level des Blutes abhängiges fMRI-Signal) bei fMRI-Messungen an Probanden in Ruhe gezeigt, dass Netzwerke von Regionen existieren, die ihre Aktivität spontan senken oder erhöhen. Diese spontan fluktuierenden Muster neuronaler Aktivität, die starke Ähnlichkeiten mit bekannten Netzwerken von Hirnregionen aufweisen, bilden sich in vielen Hirnteilen ab. Diese Ergebnisse zusammen deuten auf organisierte, spontane Muster von funktionaler Aktivität unter Ruhebedingungen hin (Buckner und Vincent 2007).

Die Theorie, dass der RB eine eigene Funktionalität zugrunde liegt, die während der Ausführung von Aufgaben zeitweise unterbrochen wird, ist also vor allem durch drei Argumente gestützt (Raichle und Snyder 2007):

Zum Ersten sind die hohen metabolischen Kosten der intrinsischen Aktivität zu nennen, die die Kosten der evozierten Aktivität um ein weites übersteigen (vgl. Raichle und Mitun, 2006), zum Zweiten die Task-induzierten Aktivitätsminderungen in PET- wie fMRT-Messungen, und schließlich die organisierten, spontan auftretenden Muster bei fMRI-Messungen in Ruhe, die vormals nur als Rauschen interpretiert worden waren.

Zur Funktion der intrinsischen Aktivität wurden verschiedene Vermutungen angestellt. Da Vincent et. al. (2007) spontane BOLD-Aktivität auch unter Narkose messen konnten, ist es unwahrscheinlich, dass es sich dabei um bloße bewusste oder unterbewusste mentale Aktivität handelt. Vielmehr könnte die beobachtete intrinsische Aktivität eine Grundfunktionalität beim wachen, ruhenden Menschen widerspiegeln, deren Netzwerk die Regionen des medialen präfrontalen Kortex (MPFC), das posteriore Zingulum und den Percuneus sowie möglicherweise weitere Areale umfasst (Raichle et al. 2001).

Weiter wird z.B. für das posteriore Cingulum und den angrenzenden Precuneus die kontinuierliche Sammlung von Informationen über die Umwelt, evtl. auch über das innere Erleben des Menschen, vermutet (Raichle et. al. 2001). Da Vorgänge wie die

Wahrnehmung von Gefahren der Umwelt zunächst nicht die intentionelle Zuweisung von zerebralen Ressourcen erfordern sollte, erscheint dies als Funktion mit offensichtlicher evolutionärer Bedeutung. Nur wenn eine Aufgabe die Fokussierung der Aufmerksamkeit erfordert, wird diese Funktion deaktiviert.

Dagegen wird vom MPFC vermutet, dass er beim Menschen in die Integration von Emotionen in den Entscheidungsprozess involviert ist (Bechara et. al. 1997).

1.2. Die Theorie der zerebralen Effizienz

Ältere PET-Aktivierungsstudien hatten zunächst nur deutliche negative globale Korrelationen von Intelligenz und zerebralem Glukose-Metabolismus gezeigt (Haier et al. 1988, Haier et al. 1992, Parks et al. 1988). Diese Ergebnisse führten zur Formulierung der "Theorie der zerebralen Effizienz", der zufolge intelligentere Individuen zum Erbringen einer vorgegebenen Leistung weniger neuronale Resourcen beanspruchen (Haier 2001). Das Gehirn, so vermutete Haier (2001) in einer Review der meisten damals verfügbaren PET-, EEG- und fMRT-Studien, lerne mit der Zeit, welche Areale, Schaltkreise und Strategien nicht zur Erfüllung der Aufgabe beitrügen. Dadurch verbessere sich die Effizienz des Glukosemetabolismus, verglichen mit der Lernzeit, in welcher mehrere Strategien und verschiedene Areale parallel aktiviert worden sein könnten.

Folgende fMRT-Studien jedoch erbrachten Hinweise auf einen deutlich komplexeren Zusammenhang als von Haier (2001) angenommen. So konnten Rypma und Kollegen in zwei Studien zum Thema (Rypma et al. 2002, Rypma et al. 2006) zwar belegen, dass bessere Performance in einem festgelegten Task (Messung von intellektueller Kapazität bzw. Reaktionszeit-Aufgabe) mit niedrigerer Aktivierung in umschriebenen Arealen korreliert war. Insbesondere war bei der Messung der intellektuellen Kapazität die Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DPFC) vermindert, ähnliche Beobachtung wurden im Reaktionszeit-Test für den ventralen präfrontalen Kortex (VPFC) gemacht.

Darüber hinaus wurden bei der Reaktionszeit-Studie jedoch auch Performace-abhängige Aktivitätssteigerungen in den DPFC-Arealen beobachtet. Eine mögliche Erklärung dieser Tatsache könnte nach Rypma und Kollegen sein, dass die neuronale Effizienz sowohl mit Aktivitätsminderungen- wie Aktivitätssteigerungen korreliert ist, und sich regional nicht

nur auf den DPFC begrenzen lasse, sondern weiterreichender und regional variablerer sei als zuvor vermutet (Rypma et al. 2006). Die Autoren implizieren weiterhin eine zentrale Rolle axonaler Strukturen bei interindividuellen Aktivierungsunterschieden, gestützt durch die Tatsache, dass die relativen Anstiege und Abfälle der BOLD-Aktivität eng verbunden sind mit der regionalen axonalen Konnektivität des präfrontalen Kortex (PFC) (Rypma et al. 2006).

Weitere Unterstützung erfährt diese These durch Beobachtungen von Buschkuehl und Kollegen, die beim Training der Arbeitsgedächtniskapazität (WMC) ebenso ein komplexes Muster von Aktivierungsanstiegen und -abfällen nachweisen konnten (Buschkuehl et al. 2012).

1.3. Neurobiologische Grundlagen

Zum besseren Verständnis empfiehlt sich ein kurzer Überblick über die wichtigsten Hirnstrukturen, die die Grundlagen der menschlichen Intelligenz bilden.

Studien von Läsionen und Verletzungen an Patienten mit Hirnschäden waren die Quelle für erste Daten zur Lokalisation der grundlegenden Strukturen, die intelligentem Verhalten zugrunde liegen. Schon vor mehr als 125 Jahren wurden den Frontalhirn eine Rolle im Prozess des logischen Denkens zugeordnet (Finger 1994). Modernere Studien haben diese Schlüsse gestärkt und verfeinert (Piercy 1964, Duncan et al. 1996).

Im Prinzip werden drei verschiedene Symptomenkomplexe bei Läsionen der drei Hauptregionen des präfrontalen Kortex (PFC) beobachtet. Diese drei Hauptregionen sind orbitaler (auch inferiorer) PFC, medialer/zingulärer PFC und lateraler PFC.

Seit Harlows (1848) Beschreibung des berühmten Falles von Phineas Gage war bekannt, dass Läsionen des orbitalen PFC oft dramatische Veränderungen der Persönlichkeit auslösen (Fuster 2001, Fuster 2008). Ausserdem bieten diese Patienten eine schwere Aufmerksamkeitsstörung, die sich äußert in der Unfähigkeit, Störungen durch innere oder äußere Ablenkungen zu kontrollieren (Fuster 2001).

Läsionen in der mediale Region des PFC, die auch den vorderen Teil das Gyrus cinguli mit einschliesst, führen zu Verlust von Spontaneität, Schwierigkeiten bei der Initiation von Bewegungen und Sprache sowie der Fähigkeit, Aufmerksamkeit zu fokussieren. Folglich

wird auch für diesen Bereich des PFC, wie auch für den orbitalen Anteil, eine Rolle in Prozessen der Aufmerksamkeitssteuerung angenommen (Verfaellie und Heilman 1987, Cummings 1993).

Läsionen der lateralen Region des PFC führen zu einem Symptomenkomplex, der als dysexekutives Syndrom bezeichnet wir. Die Patienten zeigen Probleme bei der bewussten Ausführung von Handlungs- oder Sprachabfolgen, besonders wenn diese neu sind, und der Ausführung diese Abfolgen dann in einer sinnvollen Reihenfolge (Baddeley 1988). Diese Störung wird wiederum von einer schweren Aufmerksamkeitsstörung begleitet, die als Verlust der *supervisory attentional control* charakterisiert wurde (Shallice 1988). Der laterale PFC scheint also ebenso eine wichtige Rolle bei Aufmerksamkeits-prozessen zu spielen. Zusammenfassend kann also von einer Rolle des lateralen PFC in der Organisation und Ausführung von Verhalten, Sprache und logischem Denken ausgegangen werden (Fuster 2001).

Auch andere Studien zeigen, dass das Frontalhirn äußerst wichtig ist für die Integration abstrakter Beziehungen, also einer Schlüsselfunktion zur Lösung vieler logischer Denkaufgaben (Waltz et al. 1999).

Widersprüchlich erscheint auf den ersten Blick, dass Patienten mit Frontalhirnschäden oft normale Intelligenzquotienten aufweisen, gemessen mit Tests die die sogenannte kristalline Intelligenz Gc messen (z.B. *Wechsler Adults Intelligence Scale*, WAIS), aber Patienten mit posterioren Läsionen beträchtliche Abfälle in herkömmlichen Intelligenztests aufweisen (Duncan et al. 1995, Duncan et al. 1996, Kolb und Whishaw 1996).

Diese scheinbaren Widersprüche stehen im direkten Zusammenhang mit der Vielzahl der verschiedenen Theorien zur Intelligenz, die im folgenden nun detaillierter besprochen werden sollen.

1.4. Intelligenz - Theorien und Konzepte

Da viele der hier vorgestellten Studien unterschiedliche Konzepte von Intelligenz und intellektueller Kapazität nutzen, sollen diese verschiedenen Theorien mit ihren wichtigsten Vertretern nun kurz erläutert und ihre Beziehung untereinander verdeutlicht werden.

1.4.1. Spearman's g

Die Entwicklung der ersten modernen Intelligenz-Theorie durch den englischen Psychologen und Statistiker Charles Spearman im Jahre 1904 begründete die Schule der Zwei-Faktoren-Theorie. In seinem Artikel im American Journal of Psychology mit dem Titel "General Intelligence - Objectively Determined and Measured" beschreibt er seine Theorie der Intelligenz, der zufolge die Performance in jedwedem intellektuellen Test von der generellen intellektuellen Fähigkeit *g* (generelle Intelligenz) sowie von einigen spezifischen Faktoren *s* abhängt. *g* steht dem Individuum für jede intellektuelle Aufgabe zur Verfügung, während s spezifisch für eine Aufgabe und von Aufgabe zu Aufgabe unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann (Williams et al. 2003, Lubinski 2004). Also müsse sich über ein weites Feld von Aufgaben die mit *g* bezeichnete, generelle intellektuelle, Fähigkeit des Probanden als statistisch relevanter Prädiktor der Performance verwenden lassen. Tatsächlich konnte Spearman zeigen, dass es bei Aufgaben mit einer starken Beteiligung von *g* möglich war, das Abschneiden des Probanden durch eine im Vorfeld durchgeführte Abschätzung von *g* (durch andere Aufgaben mit starker Beteiligung von *g*) vorherzusagen, während dies bei Aufgaben mit starker Gewichtung der spezifischen Komponenten *s* weit weniger gut möglich war (Williams et al. 2003).

Viele Wissenschaftler haben seither einen ähnlichen Ansatz verfolgt (z.B. Jensen 1998). Vertreter dieser Theorie sehen die Existenz von starken positiven Korrelationen verschiedener Tests geistiger Fähigkeiten untereinander als induktiven Beweis für die Existenz eines *g*-Faktors. Folglich kann der *g*-Faktor auch nicht durch einen einzelnen Test ermittelt werden, sondern muss durch die Akkumulation von Daten aus verschiedenartigen Aufgaben abgeschätzt werden (Ackerman et al. 2005).

1.4.2. Fluide und Kristalline Intelligenz

Raymond Cattell, ein britischer Psychologe und Schüler Spearmans führte 1943 die Konzepte der fluiden (*Gf)* und kristallinen (*Gc*) Intelligenz ein. Cattell war davon überzeugt, dass der Faktor der fluiden Intelligenz die Fähigkeiten eines Individuums darstellte, sich schnell und akkurat in neuen Situationen zu orientieren, zu schlussfolgern, unbekannte Probleme zu lösen und Inhalte im Kurzzeit-Gedächtnis abzulegen. Die fluide Intelligenz ist also die Art von Intelligenz, die zum Einsatz kommt, wenn zur Bewältigung

einer Situation gelerntes Wissen allein nicht ausreichend ist (Cattell 1943). Die fluide Intelligenz gründet auf der physiologischen Effizienz des Organismus, und ist daher als erblich und weitgehend unabhängig von Bildung und kultureller Prägung anzusehen (Horn und Cattell 1967).

Spätere Untersuchungen konnten zeigen, dass *Gf* sehr stark mit *Spearman's g* korreliert, so dass man von einer Identität der beiden Konzepte ausgehen kann (Gustafsson 1984).

1.5. Intelligenz und Gedächtnis

Der amerikanischen Psychologe George Kelley (1928) fand erstmals Hinweise auf ein allen Gedächtnisspannen-Tests zugrunde liegendes Konstrukt. Die Daten von vier Gedächtnis-Tests korrelierten, in Übereinstimmung mit Spearmans Theorie, mit einem allgemeinen Intelligenz-Faktor (r-Werte zwischen 0,39 und 0,66), aber auch mit einem separaten Gedächtnis-Faktor (*memory factor*, r-Werte 0,46 bis 0,56). Dies veranlasste Kelly zu der Annahme, dass „Gedächtnis" ein von *g* unterschiedlicher Faktor sei. Später fand Horn auf Grundlage eigener Studien einen durchschnittlichen r-Wert von 0,50 für *Gf* und 0,00 für *Gc* zum Gedächtnis-Faktor (Horn 1968).

Carroll (1993) identifizierte in einer Re-Analyse von 117 Datensätzen fünf oder mehr Gedächtnis-Faktoren mittlerer Ordnung (*Memory Span, Associative Memory, Free Recall Memory, Meaningful Memory* und *Visual Memory*) sowie "einen oder mehrere Gedächtnis-Faktoren höherer Ordnung". Carroll berichtet besonders von der Tendenz der Gedächtnistests für das sogenannte *immediate memory* (unmittelbares Gedächtnis, IM) zur Gruppierung, einerseits nach zugrunde liegendem Prozess (z.B. *Associative Memory* oder *Memory Span*), andererseits aber auch zu einem gewissen Grade nach Inhalt (zumindest in den Bereichen verbaler und räumlicher Inhalte).

Der Begriff des unmittelbaren Gedächtnisses (*immediate memory*, IM) wurde eingeführt als Überbegriff, der sowohl das Konzept des Kurzzeitgedächtnisses (*short term memory*, STM) als auch des Arbeitsgedächtnisses (*working memory*, WM) umfasst.

STM ist im traditionellen Verständnis die Informationsmenge, die eine Person über eine kurze Zeitdauer behalten kann. Eine Methode zur Messung des STM sind sogenannte einfache Gedächtnisspannen-Tests. Bei diesen Aufgaben wird eine Reihe von Items

präsentiert, die nach Beendigung der Reihe reproduziert werden sollen. Bei den Items kann es sich um verbale oder visuo-spatiale Objekte handeln. Die Kapazität des STM entspricht Anzahl von Items, die richtig erinnert werden konnten. STM dient also als temporärer Speicher (Daneman und Carpenter 1980, Engle und Oransky 1999).

Baddeley und Hitch (1974) benutzten bei Untersuchungen des STM erstmals Tasks, die sich von den Aufgaben der vorhergehenden Jahrzehnte grundlegend unterschieden. Anstatt den Probanden nur eine Aufgabe zu stellen und die Performance in dieser zu bewerten, mussten die Probanden zwei Aufgaben gleichzeitig bearbeiten. Das Ziel dieser Untersuchung war, zu bestimmen, in wie weit das vollständige Füllen des STM auch das logische Denkvermögen beeinträchtigen würde. Dabei handelte es sich bei der einen Aufgabe um einen einfachen Gedächtnisspannen-Test, bei dem bis zu sechs Zahlen memoriert werden mussten (*digit span task*), während die Probanden andere Aufgaben bearbeiteten, welche z.B. Entscheidungsfindung oder logisches Denken verlangte. Diese erstere Bedingung ist dabei von besonderer Relevanz, da sechs Items die durchschnittliche STM-Kapazität eines Erwachsenen darstellen (Ackerman et al. 2005).

Aus den Testergebnissen schlossen Baddeley und Hitch, dass höheres Denkvermögen nicht vom STM abhängt, sondern andersherum STM nur einen Teil eines komplexeren Arbeitsgedächtnisses darstellt. Das von Baddeley und Hitch (1974) vorgeschlagene Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses besteht demzufolge aus einer Zentralen Exekutive und mehreren untergeordneten Subsystemen (phonologische Schleife, räumlich-visueller Notizblock und episodischer Puffer). „Die Zentrale Exekutive ist in einer Reihe von kognitiven Kontrollprozessen involviert, wie Planung, Überwachung und Unterdrückung unangemessener Reize oder Antworten“ (Phillips und Hamilton 2001, S. 105). Das Arbeitsgedächtnis organisiert und priorisiert Aktivitäten der Subsysteme, und übernimmt die Strategiewahl und eine Anzahl weiterer Aufgaben, die im Zusammenhang stehen mit der Kontrolle der Aufmerksamkeit (Phillips und Hamilton 2001).

1.6. Intelligenz und WMC

Mit dem Ziel, die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses (*working memory capacity*, WMC) zu messen, wurden weitere Tests entwickelt, die sowohl Informationsspeicherung wie auch

Informationsverarbeitung beinhalteten (Case et al. 1982, Daneman und Carpenter 1980, Turner und Engle 1989).

Insbesondere sind dabei die komplexen Gedächtnisspannen-Tasks zu nennen, die ein Vorgehen vergleichbar den einfachen Gedächtnisspannen-Tasks mit einer anderen einfachen Aufgabe (z.B. einfache mathematische Operation oder Vorlesen) kombinieren. Die dadurch entstehende Ablenkung von der eigentlichen Aufgabe verstärkt die Bedeutung von Aufmerksamkeit (Kane et al. 2007) und Abfrage von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis (Healey und Miyake 2009, Unsworth und Spillers 2010) für die Bewältigung der Aufgabe. Im Gegensatz zu den einfachen Gedächtnisspannen-Tasks erweisen sich die komplexen Gedächtnisspannen-Tasks als reliable Prädiktoren für kognitive Fähigkeiten (Unsworth und Engle 2007).

Später konnten dann auch signifikante Korrelationen zwischen WM und logischem Denken (Kyllonen und Christal 1990) sowie anderen verwandten Messgrößen, wie dem US-amerikanischen *Scholastic Assessment Test* SAT (z.B. Turner und Engle 1989) gezeigt werden. Einige Autoren gingen sogar so weit, allgemeine Intelligenz (in Form von *Spearman's g* oder Cattels *Gf*) und WM als nahezu identische Konstrukte anzusehen:

Stauffer et al. (1996) fanden eine Korrelation von r = 0,995 zwischen einem WM-Faktor und einer Repräsentation von *g* (siehe auch Colom et al. 2003). Kyllonen (1996, 2002) ging sogar noch weiter und behauptete, *Spearman's g* sei nichts anderes als die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses WMC.

Engle und Kollegen untersuchten den Zusammenhang von WMC mit dem Konstukt der *general fluid intelligence Gf*. Dabei stellten sie fest, dass das durch WM-Tasks gemessene Konstrukt fundamental für die höhere Kognition und Intelligenz ist, und in engem Verhältnis zu *Gf* und exekutiver Aufmerksamkeit steht. Sogar einen Isomorphismus der Konstrukte hielten sie für möglich (Engle 2002).

In jüngerer Zeit geht der Konsens jedoch zu der Ansicht, dass es sich bei WMC und Intelligenz im Sinne von *Spearman's g* bzw. Cattells *Gf* um unterschiedliche, aber eng verwandte Konzepte handelt, die in einer komplexen Beziehung zueinander stehen (Ackerman et al. 2005, Oberauer et al. 2005, Kane et al. 2005). So präsentierten Conway, Kane und Engle (2003) eine revidierte Schlussfolgerung: „Zusammengefasst suggerieren

mehrere Analysen latenter Variablen, dass WMC für mindestens ein Drittel und vielleicht sogar für bis zur Hälfte der Varianz in *g* verantwortlich ist“ (Conway et al. 2003, S. 551), und schliessen, dass „eine Literaturübersicht der neueren Forschung zeigt, dass WMC und *g* in der Tat stark zueinander in Bezug stehen, aber nicht identisch sind“ (Conway et al. 2003, S. 547).

Für Baddeley stellt WMC das psychometrische Konstrukt dar, welches am stärksten mit dem Konzept der zentralen Exekutive korreliert ist (Baddeley 2007). Auch wurde gezeigt, das die WMC eng mit der Performance in einer Vielzahl von Tests korreliert ist, wie z.B. dem Verbal Scholars Aptitude Test (VSAT), dem Quantitative Scholars Aptitude Test (QSAT), Raven’s Advanced Progressive Matrices (RAPM) oder dem CATTELL-Test (Engle et al. 1999).

Trotz der Zweifel an einem Isomorphismus von WMC und allgemeiner Intelligenz kann die WMC also als Maß der individuellen intellektuellen Kapazität genutzt werden, die mit dem Anteil eines generischen kognitiven Prozesses am Vorgang des logischen Denkens zumindest korreliert.

1.7. Intelligenz in der Bildgebung

Obwohl Bildgebungsstudien nur in der Lage sind, Korrelationsdaten zu liefern, können sie Funktionsaspekte mit besserer räumlicher Auflösung und am gesunden Gehirn darstellen. Dies ist ihr fundamentaler Vorteil gegenüber Patientenstudien, die zwar kausale Zusammenhänge zu bestätigen vermögen, sich jedoch immer nur auf pathologisch veränderte Gehirne beziehen und in ihrer räumlichen Auflösung in der Regel stark limitiert sind.

1.7.1. Hirnstruktur und Intelligenz

In MRT-Studien konnte eine moderate Korrelation zwischen Intelligenz und Gesamtvolumen des Gehirns wie auch Gesamtvolumen der grauen Substanz ermittelt werden, mit r-Werten im Bereich von 0,40 bis 0,51 (Andreasen et al. 1993). Thompson und Kollegen (2001) fanden eine signifikante Korrelation zwischen dem Volumen der frontalen

grauen Substanz und *Spearman's g*, sogar nachdem die Daten schon um den Effekt von *g* auf den Gesamtvolumen des Hirns korrigiert worden waren (Plomin und Kosslyn 2001).

1.7.2. Hirnfunktion und Intelligenz

Seit ihrer Erfindung sind Verfahren zur Messung von Hirnaktivität genutzt worden, um Regionen zu identifizieren, die integraler Bestandteil intelligenten Verhaltens sind. Dabei erfolgt meist eine Messung der Hirnaktivität, während die Probanden Intelligenz-Tests ausführen, die dann mit Kontrollmessungen der Probanden in Ruhe verglichen wird.

Duncan et al. (2000) fanden in einer PET-Studie nur eine Region mit konsistenter Aktivierung bei der Ausführung von drei verschiedenen Intelligenz-Tests, die alle mittelstarke Prädiktoren für *g* waren. Bei dieser Region handelte es sich um den lateralen präfrontalen Kortex.

In drei fMRI-Studien mit einem ähnlichen Design (Prabhakaran et al. 1997; Prabhakaran et al. 2001; Esposito et al. 1999) jedoch zeigte sich weite Aktivierung des Kortex inklusive Aktivierung posteriorer Regionen.

Studien zur Aktivierung bei der Ausführung von WM-Tasks zeigten Aktivierung von frontalen und parietalen Regionen, die auch bei der Ausführung von Intelligenz-Tests aktiviert sind (Smith und Jonides 1999, Cabeza und Nyberg 2000, Ruff et al. 2003). Andere gruppenbasierte Bildgebungsstudien untersuchten die Hirnaktivität während logischen Denkaufgaben. Dabei wurde gezeigt, dass verschiedene logische Denkaufgaben auch Teile der Schaltkreise des Arbeitsgedächtnisses nutzen (Ruff et al. 2003, Kroger et al. 2002, Goel und Dolan 2001).

Während sich die vorgenannten Studien mit den Unterschieden von verschiedenen Aufgaben beschäftigen, ist es genauso wichtig zu verstehen, wie sich die Aktivierungsmuster interindividuell unterscheiden. Dazu verglichen Gray und Chabris (2003) in einer großen Bildgebungsstudie fMRI-Daten von 48 Probanden mit den Ergebnissen psychologischer Tests, namentlich Ravens Advanced Progressive Matrices (RAPM) und *3-back working memory test* (3-back-Test). Dabei war die Performance im 3-back-Test besser bei Probanden, bei denen eine höhere *Gf* gemessen worden war (durch Ravens Advanced Progressive Matrices). Diese Probanden zeigten ebenso eine höhere neuronale Aktivität in vielen Regionen, inklusive Frontal-, Parietal- und Temporallappen,

dorsalem anterioren Cingulum und lateralem Cerebellum. Genauere Analyse der Daten zeigte, dass die Korrelation zwischen Genauigkeit im 3-back-Test und *Gf* (RAPM) nur von den lateralen präfrontalen und parietalen Regionen vermittelt wurde .

1.8. Messung der zerebralen Aktivität

Alle bisher genannten Studien verwendeten zur Aktivitätsmessung des Gehirns entweder PET-Scans oder fMRT-Verfahren.

Während fMRT-Untersuchungen nur relative Signalunterschiede messen können, ist es mit PET-Scans möglich, absolute Aussagen über die metabolische Aktivität von Hirnarealen zu treffen (z.B. Raichle und Snyder 2007). Dabei bietet PET jedoch die Problematik der Belastung von Probanden und Mitarbeiter durch radioaktive Isotope.

Das Verfahren des *arterial spin labeling* (ASL) kann mittels spezieller MRT-Protokolle ohne den Einsatz von exogenen Tracern oder Kontrastmitteln absolute Perfusionswerte messen (Johnson et al. 2005, Chalela et al. 2000), und vereint so die Vorteile der beiden oben genannten Verfahren, nämlich die Strahlungsarmut eines MRT-Verfahrens und einer absoluten Bestimmung der zerebralen Perfusion und damit auch der absoluten zerebralen Aktivität.

Bei der Methode des *arterial spin labeling* (ASL) handelt es sich um ein Subtraktionsverfahren, es wird die Differenz aus einem Kontrollbild und einem Bild mit *spin labeling* (SL) berechnet. Als SL bezeichnet man die adiabatische Inversion des Spins von Wassermolekülen im anströmenden, arteriellen Blut in der sog. Labeling-Ebene, also einer Ebene kaudal der Bildgebungsebene. Dabei benutzt ASL die Wasssermoleküle des Blutes als endogenen Tracer, um Perfusion auf eine nicht-invasive Weise quantitativ messbar zu machen (Williams et al. 1992, Detre et al. 1992).

In vielen Routine-Untersuchungen wird die Technik des *pulsed arterial spin labeling* (PASL) verwendet. Sie benutzt ein pulsatiles, d.h. diskontinuierliches, Labeling, und verbindet einfache Implementierung und Handhabung mit einer guten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Wang et al. 2011).

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Bildgebung mit einem kontinuierlichen statt eines pulsatilen Labeling-Impules in Bildern mit besserer Bildqualität (verbesserte *signal-to-*

noise ratio, SNR) resultiert, bei gleichbleibend hoher Reproduzierbarkeit (Chen et al. 2011, Wang et al. 2005; Wong et al. 1998). Diese Technik wird entsprechend als *continuous arterial spin labeling* (CASL) bezeichnet. CASL nutzt kontinuierliche elektromagnetische Impulse in Gegenwart eines magnetischen Feldgradienten, um das zuströmende Blut adiabatisch zu markieren, bevor es die Bildgebungsebene erreicht.

Ein Problem stellt dabei aber der sogenannte Magnetisationstransfer (MT) dar. Trotz der Entfernung und dem Frequenzunterschied zwischen Labeling- und Bildgebungsebene hat der Labeling-Puls Auswirkungen auf die Bildgebungsebene. Es kommt zu einem globalen Abfall des Wasser-Signals, und verändert damit die Differenz zwischen Labeling- und Kontrollaufnahme, was die Genauigkeit der Perfusionsmessung beeinträchtigt. Um dies zu vermeiden, muss man entweder MT in der Bildgebungsregion vermeiden, oder bei der Kontrollaufnahme exakt gleich viel MT erzeugen wie bei der Labeling-Aufnahme (Pohmann und Budde 2010).

Die Technik, die sich am nächsten an das grundlegende Konzept des CASL hält, benutzt eine separate Labeling-Spule, die am Hals des Probanden platziert wird, um dort direkt in den Carotiden das zum Hirn strömende Blut zu markieren (Zhang et al. 1995, Zaharchuk et al. 1999, Mildner et al. 2003). Da die Labeling-Strahlung nicht bis in die Bildgebungsebene reicht, werden MT-Effekte komplett vermieden. Je nach der Geometrie der Spulen wird nur das Blut in den Carotiden oder auch das Blut in den Vertebralartien markiert (Talagala et al. 2004, Hetzer et al. 2009). Der hauptsächliche Nachteil dieser Technik ist der hohe technische Aufwand der Integration einer Labeling-Spule, was normalerweise an kommerziellen MRT-Scannern nicht möglich ist (Pohmann und Budde 2009).

Die Nutzung der Spulen des Scanners zum Labeling verringert den technischen Aufwand, jedoch fehlt den Scannern die Fähigkeit, ausreichend lange Pulse zu senden. Dieses Problem wird behoben durch kurzzeitige Unterbrechung des Labeling-Pulses, so dass es sich bei dem Verfahren nicht mehr um gänzlich kontinuierliches Labeling handelt. Ausserdem treten MT-Effekte auf, die sich jedoch durch Modifikationen des Kontroll-Scans beherrschen lassen (Williams et al. 1992, Wang et al. 2005, Alsop und Detre 1998, Werner et al. 2005).

1.9. Fragestellung

Diese Arbeit widmet sich der Untersuchung der Beziehung zwischen der Ruheperfusion des Gehirns und der Arbeitsgedächtniskapazität WMC. Insbesondere soll die Bedeutung der Ruheperfusion für Ruhefunktionalität des Gehirns untersucht werden.

Dabei konnte der Umfang der Stichprobe gegenüber gleichartigen Studien der Vergangenheit deutlich vergrößert werden, um so auch statistisch schwächere Korrelationen zwischen WMC und der RB erfassen zu können. Dies war früheren Studien mit ihrem relativ beschränkten Stichprobenumfang nicht oder nur eingeschränkt möglich. Untersucht wurde im einzelnen, ob Korrelationen bestehen zwischen WMC und globalem oder regionalem zerebralen Blutfluss in Ruhe.

2. Material und Methodik

2.1. Probanden

Die Untersuchungen wurden allesamt in den Räumlichkeiten des MRT-Bereiches der Psychiatrischen Klinik Safranberg der Universität Ulm durchgeführt, nachdem die Probanden mittels eines standardisierten Aufklärungsbogens über Ablauf und Ziel der Studie sowie mögliche Risiken der MRT-Untersuchung informiert worden waren, und schriftlich ihr Einverständnis erklärt hatten. Anschließend wurden die Probanden anhand eines Fragebogens nach Herzschrittmachern, Metallteilen im Körper, Tätowierungen, Schwangerschaft und Verletzungen oder Operationen im Kopfbereich befragt, um bei einer gegebenen Gefährdung des Probanden den Ausschluss aus der Studie zu garantieren. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Probanden mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte. Mittels des General Health Questionnaires (GHQ) wurde zudem die Existenz undiagnostizierter psychiatrischer Erkrankungen ausgeschlossen (Schmitz, Kruse et al. 1999).

Um zu garantieren, dass alle in die Auswertung einbezogenen Probanden Rechtshänder seien, wurde die Händigkeit der Probanden durch das Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971; Dragovic 2004) bestimmt. Dieser Fragebogen ermittelt einen Händigkeitsquotienten (HQ), der Werte von -100 bis +100 annehmen kann, entsprechend der Spannweite von extremer Links- bis extremer Rechtshändigkeit.

Vor Beginn der Studie wurde der Ethikkommission der Universität Ulm eine Darstellung des Projekts vorgelegt, und von dieser gebilligt.

Die Daten wurden gewonnen durch Pooling der Perfusions- und OSPAN-Daten von 44 speziell für dieses Experiment getesteten Probanden sowie den Daten von 102 weiteren Probanden aus zwei anderen Studien (Ehrhard et al. 2006, Lo et. al. 2008).

2.2. Durchführung des OSPAN-Tests

Die WMC wurden ausserhalb des MRT gemessen, unter Nutzung einer computerisierten Version des Oparation Span Tasks (OSPAN, Turner und Engle 1989). Diese Untersuchung wurde nach den Empfehlungen von Conway und Kollegen (2005) zur Durchführung von *span tasks* realisiert. Es wurde eine deutsche Version (Kliegel et al. 2003) des Tests benutzt, mit einer Ergebnisspanne von 0 bis 83.

Vor Beginn des Tests wurden die Versuchspersonen vom Versuchsleiter in den Testablauf eingewiesen und instruiert, die Aufgabe möglichst schnell zu bearbeiten. Die absolute Bearbeitungsgeschwindigkeit lag dabei im Ermessen des Probanden und wurde nicht kontrolliert. Die Untersuchungen wurden allesamt in den Räumlichkeiten des MRT-Bereichs der Psychiatrischen Klinik Safranberg der Universität Ulm durchgeführt, wobei die Testung des Arbeitsgedächtnisses stets in einem Zeitraum von einer Stunde vor bis einer Stunde nach der Aufnahme der MRT-Sequenzen abgeschlossen wurde. Dabei befanden sich die Probanden alleine mit dem Versuchsleiter in einem separaten Raum, der während der Versuchsdauer nicht von anderen Personen betreten wurde, um Ablenkung zu vermeiden.

Den Probanden wurden auf dem Bildschirm Rechenaufgaben präsentiert, welche in in 50% der Fälle ein korrektes, in 50% ein falsches Ergebnis zeigten. Die Korrektheit der Rechenaufgaben musste vom Probanden überprüft und mit einem laut geäusserten “Richtig” bzw. “Falsch” bewertet werden. Zur Bewertung der Richtigkeit der Gleichungen war kein konkreter Zeitrahmen vorgegeben, jedoch wurden die Probanden angewiesen, so schnell wie möglich zu arbeiten. Nachdem der Proband sich festgelegt hatte, wurde durch den Versuchsleiter hinter jeder dieser Gleichungen ein Wort eingeblendet (Gleichungs-Wort-Kombination), welches vom Probanden laut vorgelesen wurde, und memoriert werden sollte. Danach ging der Versuchsleiter sofort zur nächsten Gleichung über, ohne dem Probanden Zeit für ein Wiederholen und Auswendiglernen des Wortes zu lassen.

Ist (7 x 2) - 11 = 4 ?	Tor
Ist (16 : 2) - 4 = 5 ?	Bauch
Ist (8 x 3) - 14 = 10?	Nest

Zwischen zwei und sieben Gleichungs-Wort-Kombinationen waren zu einem Block zusammengefasst. Nach jedem dieser Blöcke wurde der Proband gebeten, die memorierten Worte wiederzugeben. Die Richtigkeit der wiedergegebenen Worte wurde ebenfalls vom Versuchsleiter im Protokollbogen festgehalten, wobei die Reihenfolge der wiedergegebenen Worte in einem Block keine Rolle spielte. Es wurden bei allen getesteten Personen die selben Gleichungs-Wort-Kombinationen verwendet, ebenso war deren Reihenfolge und die Länge der Blöcke gleich. Die Rechnungen waren von nur geringer Schwierigkeit, und es wurden nur allgemein bekannte, einsilbige Worte verwandt. Nach der Einweisung in den Test folgten zuerst drei Übungsblöcke (Länge 2, 4 und 6 Gleichungs-Wort-Kombinationen), in denen das Verständnis der Aufgabenstellung kontrolliert und Fragen der Versuchsperson beantwortet werden konnten. Der Test selbst gliederte sich dann in drei Abschnitte, bestehend aus sechs Blöcken. Insgesamt waren 81 Gleichungs-Wort-Kombinationen zu bearbeiten. Die Länge der zwischen den Abschnitten liegenden Pausen war von der Versuchsperson ebenfalls selbst zu bestimmen.

Bei diesem Verfahren, bei dem auch Items aus nicht vollständig richtig gelösten Blöcken in den Score mit eingehen, werden Items aus allen Blöcken gleich bewertet, es wird also auf eine Gewichtung der Items nach der Länge der sie enthaltenden Blöcken verzichtet. Der OSPAN-Score berechnete sich also als die Summe aller richtig bearbeiteten Gleichungs-Wort-Kombinationen.

Die Präsentation der Aufgaben und Worte wurde mittels des Programms Presentation 9.0, (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA, USA) durchgeführt.

Einer Empfehlung von Engle und Kollegen (1999) folgend, wurden Probanden mit einem Fehlerquotient bei den Rechenaufgaben von mehr als 15% (entsprechend 13 und mehr Fehlern) von der Auswertung ausgeschlossen.

2.3. MRT-Bildgebung

Alle MRI-Bilder wurden mittels eines 3-Tesla-Magnetoms Allegra (Siemens, Erlangen, Deutschland) gewonnen, ausgestattet mit einer separaten Kopfspule. Die Bilder wurden anschließend einzeln überprüft, um Pathologien auszuschliessen. Zur Bildgebung wurde die Technik des *continuous arterial spin labeling* (CASL) verwandt, die von Alsop und

Detre (Alsop und Detre 1998) für 1,5-Tesla-Magnetome entwickelt worden, und von Wang und Kollegen (Wang et al. 2005) auch für 3,0-Tesla-Magnetome evaluiert worden war.
Für die Bildgebungsphase wurden die Probanden angewiesen, entspannt mit geschlossenen Augen zu liegen und Bewegungen zu vermeiden. Über Kopfhöher wurde aktuelle Musik eingespielt, um Stress durch laute Geräusche des MRT zu vermeiden.
Die Labeling-Ebene wurde 8 cm unterhalb des Zentrums des Bildgebungsbereiches gelegt. Zur Kontrolle für *off-resonance*-Artefakte durch MT wurde ein Kontroll-Puls gesendet, der einer modulierten Version des Labeling-Pulses entsprach, unter Verwendung einer sinusoidalen Modulationsfunktion. Die Spitzenstärke des Kontroll-Pulses wurde auf die doppelte Stärke des zugehörigen Labeling-Pulses eingestellt. Die gesamte Dauer des Labeling- und Kontroll-Pulses war 2s, und bestehend aus 10 wiederholten Radiofrequenz-(RF)-Pulsen mit einer Länge von 200ms und einer Pause von 500μs zwischen den Pulsen. Es wurden 15 Slices aufgenommen.
Der Labeling-Puls war auf 2,25T RF-Amplitude und einem Gradienten von 1,6mT/m festgelegt, der den besten Perfusions-Kontrast bei Einsatz eines 3-Tesla-Magnetoms gewährleistet (Wang und Zhang 2005). Eine Verzögerung von einer Sekunde wurde zwischen dem Ende des Labeling-Puls und der Bildaufnahme eingefügt, um Übergangsartefakte zu reduzieren (Alsop und Detre 1996). Dabei wurden dieselben Akquisitionsparameter benutzt wie von Abler und Kollegen (2008) beschrieben. Überlappende Bilder mit und ohne Spin-Labeling wurden für jeweils 8 min aufgenommen (120 Aufnahmen) mittels einer *gradient-echo gradient-planar imaging sequence* (EPI) mit Relaxationszeit TR = 4000ms, Echozeit TE = 17ms, *anterior-to-posterior phase encoding*, einem *flip angle* von 90°, und einer Bandbreite von 3005Hz/Pixel, sowie einem *field of view* von 22 cm. Die Bildgröße war 64 x 64 x 15 Voxel, Schichtdicke 6 mm mit einer Schichtlücke von 1.5mm, daraus resultiert eine Voxelgröße von 3,44 mm x 3,44 mm x 7,50 mm.

2.4. Preprocessing

Sowohl für Umformung wie auch stereotaktische Normalisierung auf das MNI305 EPI *template* (Evans et al. 1993, *resampling size*: 2 × 2 × 2 mm) wurde das SPM2-Paket

(Wellcome Department of Cognitive Neurology) benutzt. Die Rekonstruktion der Werte des zerebralen Blutflusses (CBF) wurde errechnet mittels der Perf_resconstruct_V02 SPM Add-on-Software (Wang et al. 2008, Department of Radiology and Center for Functional Neuroimaging, University of Pennsylvania, USA, http://www.cfn.upenn.edu/perfusion/software.htm).

Wir nutzten die *simple substraction method* (einfache Subtraktionsmethode, SSM), um die Perfusionswerte zu ermitteln (Aguirre et al. 2002). Alle Volumina wurden mittels eines Gauss-Kernes mit einem *full-width-half-maximum* (FWHM) von 8mm geglättet, eine *explicit mask* wurde erstellt durch Ansetzen einer Schwelle von 0.25 auf die *a-priori tissue probability maps* des SPM-Pakets.

2.5. Statistische Analyse

Nach dem Preprocessing wurden die Daten der einzelnen Volumina eines jeden Probanden gemittelt, um eine Schätzung der Ruheperfusion zu erhalten. Diese Werte wurden für jedes Voxel in ein lineares Modell eingetragen, wobei die OSPAN-Werte als Zielvariable, und Alter, Geschlecht sowie Zeit von Messung und Experiment als Co-Variablen eingesetzt wurden.

Die globalen Perfusionswerte wurden für jedes Individuum errechnet mittels Durchschnittsbildung der Perfusionswerte über das gesamte Gehirn.

Die Signifikanz der Areale mit beobachteter Aktivierung wurde mittels eines Permutationstests bestimmt (Holmes et al. 1996), wobei eine Schwelle von $p = 0{,}01$ (unkorrigiert) benutzt wurde, um Clusters und Sets zu definieren. Voxel-, Cluster- und Set-Level-Signifikanzschwelle wurden bestimmt durch Permutation der Labels der OSPAN-Scores, und Perzentilen-Berechnung der Permutationsverteilung der Extremwert-Statistik über dem ganzen Volumen, dem größten Cluster bzw. der Anzahl der überschwelligen Voxel.

Sämtlicher Code, der zur Implementierung der hier benutzten Tests benötigt wurde, ist auf Matlab (MATLAB 6.1 R12, The Mathworks, Natick, MA, USA) entwickelt worden, installiert auf einem Pentium PC (Betriebssystem Windows 2000, Microsoft, Redmond, WA, USA). Perzentilen wurden mittels der Statistic Toolbox aus derselben Matlab-Version

berechnet. Bilder wurden mittels des frei erhältlichen Software-Paketes MRIcroN (bezogen von http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/) erzeugt.

3. Ergebnisse

3.1. Probanden

Insgesamt nahmen 146 Probanden an der Studie teil (62 männlich, Alter 18-45 Jahre, Durchschnitt: 24,0; Standardabweichung: 5,1). Kein Proband musste aufgrund des Scores in der Edinburgh Handedness Inventory oder dem General Health Questionnaire ausgeschlossen werden.

3.2. OSPAN-Scores

Die Ergebnisse des OSPAN-Tests lagen in einem Bereich von 36 bis 82 (Durchschnitt 65,5; SD: 10,6). Es konnte weder eine Korrelation mit dem Alter ($r = -0{,}06$; $z = -0{,}68$; $p = 0{,}24$) noch mit dem Geschlecht ($t = 0{,}08$; $p = 0{,}47$) der Probanden festgestellt werden. Keiner der Probanden musste aufgrund eines Fehlerquotienten von mehr als 15% bei den Rechenaufgaben (entsprechend 13 und mehr Fehlern) von der Auswertung ausgeschlossen werden.

3.3. Globale Perfusionsanalyse

Die Ergebnisse für die globale Perfusion zeigten schwach-negative Korrelationen mit den OSPAN-Werten des WMC-Tests, die grenzwertig Signifikanz erreichten ($r = -0{,}13$; $z = -1{,}58$; $p = 0{,}057$; siehe Abbildung 2).

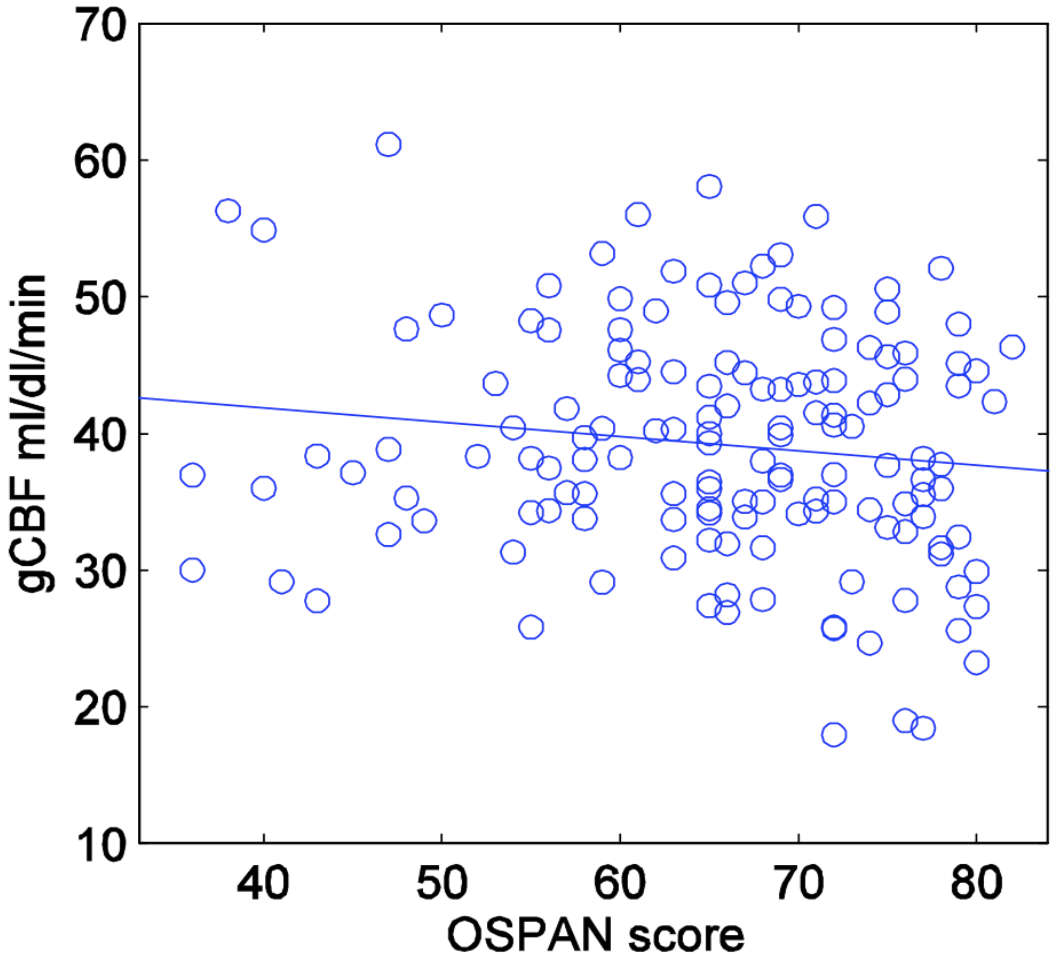

Abbildung 2. Streudiagramm der Korrelation von globalen Perfusionswerten (gCBF) und Scores des Operation Span Task (OSPAN). Zur Ermittlung der globalen Hirnperfusionswerte eines jeden Probanden wurden die Perfusionsmessungen aller einzelnen Voxel gemittelt. Es zeigt sich eine schwach-negative Korrelation bei p=0,057.

3.4. Voxel-basierte Perfusionsanalyse

3.4.1. Analyse ohne globale Volumenkorrektur

Die im weiteren durchgeführte Voxel-basierte Analyse der Perfusionsbildgebung zeigt für nahezu den gesamten Kortex eine diffuse negative Korrelation im Set-Level-Test (Voxel über der Schwelle: 7359; p=0,069), besonders prominent jedoch vor allem im präfrontalen Kortex (Gyrus frontalis superior und frontales Operculum) und großen Anteilen des linken Temporallappens (besonders mittlerer Gyrus temporalis und Temporalpol), vgl. Abbildung 3 und Tabelle 1.

Positive Korrelationen von Perfusion und WMC wurden in folgenden Kortexarealen errechnet, jedoch war keine stark genug, um Signifikanz zu erreichen:

- okzipitaler Kortex
- kalkariner Kortex
- posteriore Inselrinde inkl. Heschel-Windungen (bes. rechtsseitig)
- somatosensorischer Kortex und präzentraler Motorkortex bds.

Sehr schwache positive Korrelationen wurden auch in Bereichen des Hirnstammes und der Thalamus-Region sichtbar.

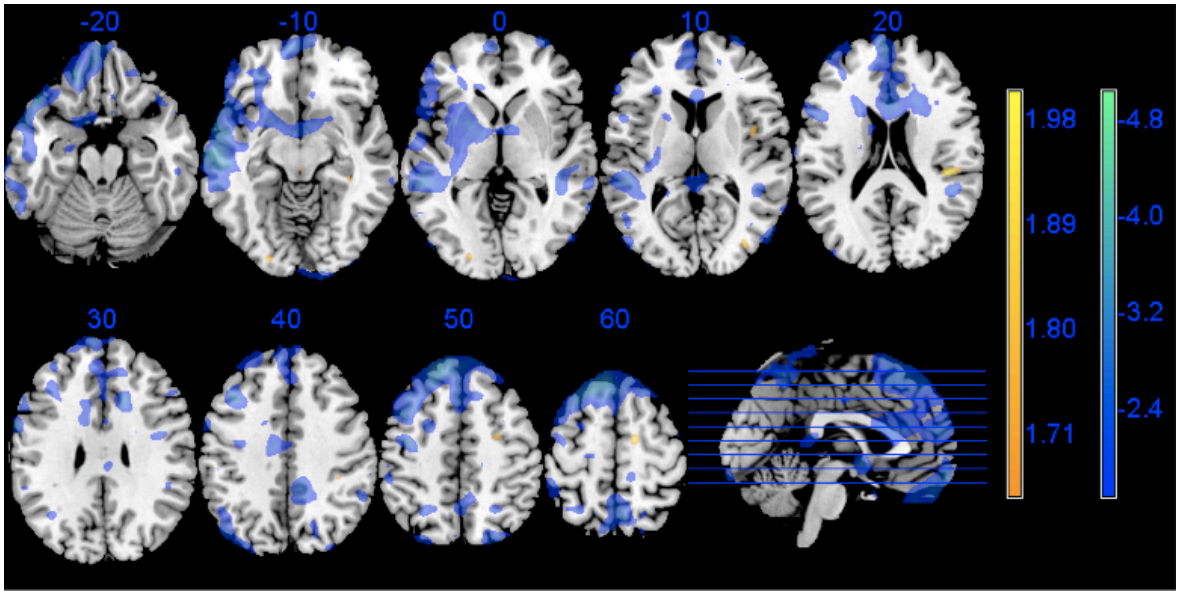

Abbildung 3. Korrelation von Ergebnissen der Ruheperfusionsmessung des Gehirns mit Ergebnissen des Operation Span Tasks (OSPAN), auf ein Modellgehirn projiziert. Hierzu wurden die Daten der einzelnen Volumina eines jeden Probanden zur Schätzung der Ruheperfusion gemittelt, und mit den OSPAN-Scores korreliert. Im Set-Level-Test zeigen sich einige Gebiete mit positiven Korrelationen (gelb dargestellt), vorwiegend jedoch Areale mit negativen Korrelationen (blau dargestellt).
Zu Zwecken der Illustration wurde eine Schwelle von p = 0,05 verwendet, nicht Koeffizienten-korrigiert. Die Zahlen über den Schnittbildern bezeichnen die jeweilige Schicht.

Tabelle 1. Areale mit negativer Korrelation von Arbeitsgedächtniskapazität und Ruheperfusion. Diese Tabelle zeigt eine Übersicht aller Hirnareale, in denen eine negative Korrelation von Arbeitsgedächtnis-Kapazität, (gemessen mit dem Operation Span Task, OSPAN) und Ruheperfusion auftrat. Eingeschlossen wurden alle Cluster mit 50 Voxeln und größer. Kein Cluster mit positiver Korrelation bestand den Test mit einer Schwelle von 50 Voxeln.

Legende: BA: Brodman-Areal; Koord. (mm): Koordinaten in mm; t: Student-t; p(unkorr): unkorrigierte p-Werte; p (korr.): Signifikanzwert (p-Wert) nach Korrektur nach Voxel-Level; k: Cluster-Größe (in Voxeln von 2 mm x 2 mm x 2 mm); p (cl.): Signifikanzwert (P-Wert) nach Korrektur nach Cluster-Level. Koordinaten beziehen sich auf das Montreal Neurological Institute Modellgehirn.

Hirnregion	Koord. (mm.)	*t*	*p* (unkorr.)	*p* (korr.)	*k*	*p* (cl.)
Frontal Sup Medial L (BA8-9)	-8 34 58	-3,57	0,00024	0,30	1902	0,09
Frontal Sup Medial L (BA10)	-4 62 18	-2,98	0,00169	0,65	212	0,39
Orbital gyri (BA11)	-18 40 -24	-3,38	0,00046	0,41	692	0,18
Med Prefrontal (BA47)	-28 40 -6	-2,81	0,00281	0,74	55	0,68
Precentral L (BA6)	-62 2 30	-3,03	0,00143	0,62	57	0,67
Precentral L (BA6)	-38 -8 52	-3,09	0,00119	0,58	77	0,61
Putamen L	-22 6 0	-2,55	0,00588	0,86	56	0,68
Temp Mid/Pole L (BA21-22, 38)	-64 -16 -10	-3,74	0,00013	0,23	1614	0,10
Temporal Sup R (BA41)	46 -42 16	-2,60	0,00513	0,84	67	0,64
Precuneus L (BA 5-7)	-1 -56 56	-2,73	0,00360	0,79	91	0,58
Precuneus R (BA5-7)	4 -48 74	-2,95	0,00186	0,66	76	0,62

3.4.2. Analyse mit globaler Volumenkorrektur

Eine zweite Voxel-für-Voxel-Analyse unter Korrektur nach den globalen Perfusionswerten (Aguirre et al. 1998, Viviani et al. 2009) bestätigte diese Beobachtungen (Abbildung 4). Während der vordere Anteil der linken Hemisphäre durch eine negative Korrelation (*set level significance*: 4768 Voxel; p = 0,053) charakterisiert war (Abbildung 5, Markierung F), enthielt die rechte Hemisphäre diskrete fokale Areale, die eine positive Korrelation (*set level significance*: 3717 Voxel; p = 0,096) aufweisen (Abbildung 5, Markierungen A-E). Insbesondere für ein Areal, welches die rechte posteriore Insula, die Heschel-Querwindungen und das angrenzende parietale und temporale Operkulum umfasst (Abbildung 5, Markierung B), konnte eine Korrelation zwischen OSPAN und Perfusion gezeigt werden. Positive Korrelationen, die jedoch zu gering waren um Signifikanz zu erreichen, wurden ferner in allen anderen primär- und sekundär-sensorischen Rindenfeldern der rechten Hemisphäre nachgewiesen:

- somatosensorische Areale des parietalen Kortex (Abb. 5, Markierung B)
- Insula (Abb. 5, Markierungen C-D)
- okzipitaler und calcariner Kortex (inkl. Lingula und fusiformer Kortex, Abb. 4)

Ausserhalb der sensorischen Rindenfelder wurden positive Korrelationen im ventralen anterioren MPFC (medialer präfrontaler Kortex, Markierung E in Abbildung 5, vgl. auch Abbildung 6) sichtbar. Unter diesen Korrelationen waren diejenigen im okzipitalen und kalkarinen Kortex, in der posterioren Insula/temporalem Operculum sowie in der Hippocampus-Region von kleineren, aber ähnlich lokalisierten, Korrelationen in der linken Hemisphäre begleitet.

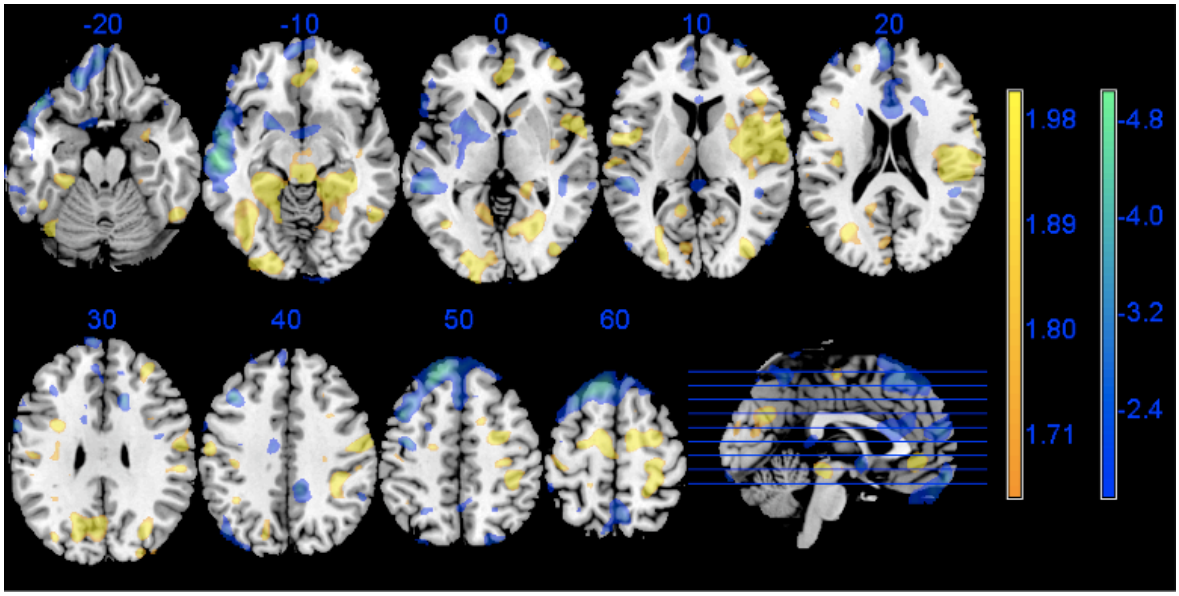

Abbildung 4. Korrelation von Ergebnissen der Ruheperfusionsmessung des Gehirns nach der Korrektur für globale Perfusionswerte mit Ergebnissen des Operation Span Tasks (OSPAN), auf ein Modellgehirn projiziert. Hierzu wurden die Daten der einzelnen Volumina eines jeden Probanden zur Schätzung der Ruheperfusion gemittelt, anschließend nach Werten der globalen Ruheperfusion korrigiert, und dann mit den OSPAN-Scores korreliert.

Es zeigen sich nun deutlich vermehrt Gebiete mit positiven Korrelationen (gelb dargestellt), während die Anzahl der Areale mit negativen Korrelationen (blau dargestellt) gegenüber Abb. 3 deutlich abgenommen hat. Zu Zwecken der Illustration wurde eine Schwelle von p = 0,05 verwendet, nicht Koeffizienten-korrigiert. Die Zahlen über den Schnittbildern bezeichnen die jeweilige Schicht.

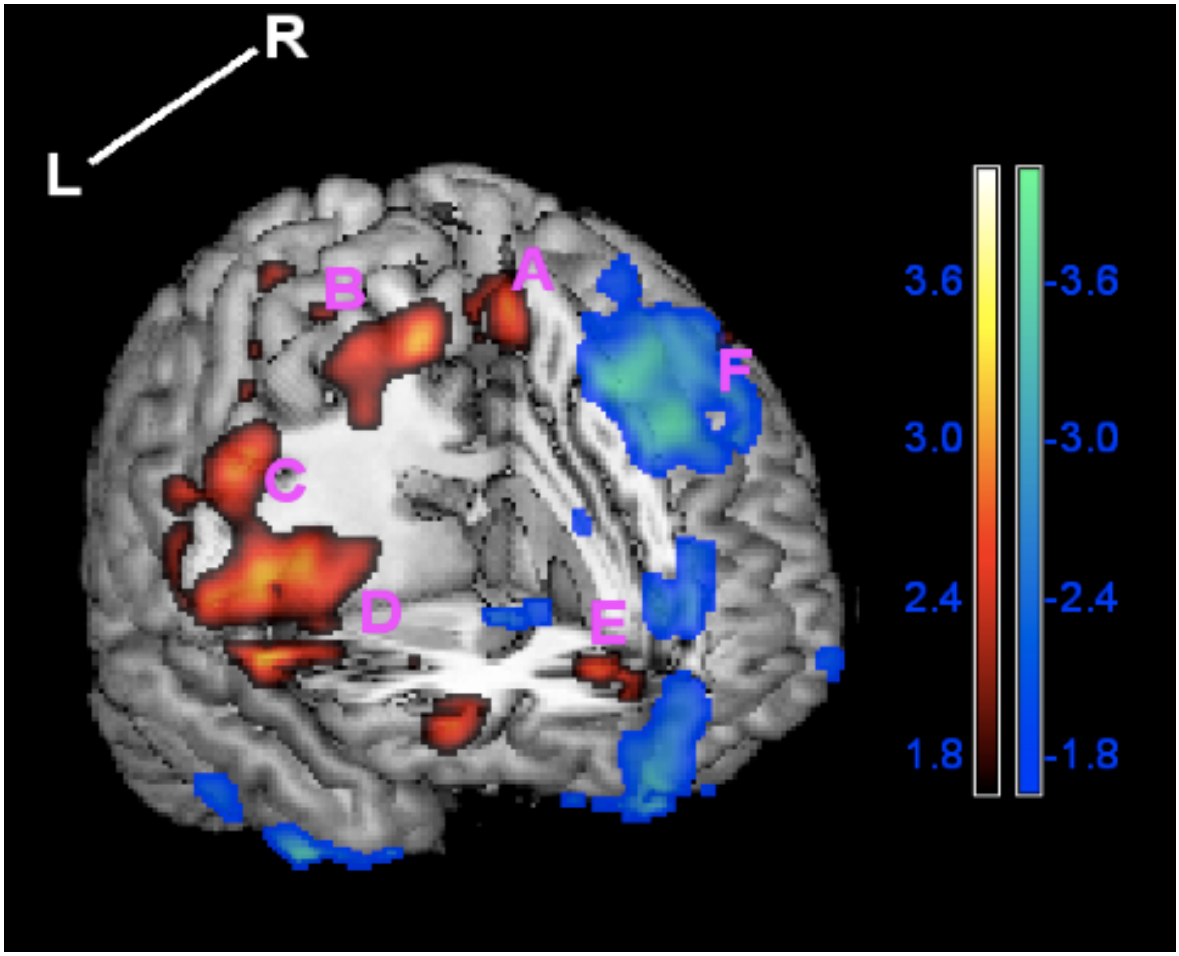

Abbildung 5. Korrelation zwischen Werten der Ruheperfusion des Gehirns und Scores des Operation Span Tasks (OSPAN), einer Modellstrukturdarstellung überlagert.

Hierzu wurden die Daten der einzelnen Volumina eines jeden Probanden zur Schätzung der Ruheperfusion gemittelt, anschließend nach Werten der globalen Ruheperfusion korrigiert, und dann mit den OSPAN-Scores korreliert. Die Korrelationen wurden in z-Standard-Werte umgewandelt (Skala auf der rechten Seite). Für Darstellungszwecke wurden Cluster durch eine unkorrigierte Schwelle von p = 0,05 und Cluster-Größen von mehr als 300 Voxeln definiert.

Der Ausschnitt zeigt die positiven Korrelationen in der linken Hemisphäre, in Klammern die Brodman-Areale (BA) :

A: supplementäre Motorareale (BA6);

B: primäre Motorareale (BA2);

C-D: primär-somatosensorischer Kortex (hier BA43), insuläre sensorische Rindenfelder, inklusive primärer auditorischer Rindenfelder (Heschel-Gyrus und umliegende Rindenfelder).

E: ventraler medialer präfrontaler Kortex,

F: in der rechten Hemisphäre existiert eine diffuse negative Korrelation zwischen Perfusionslevels und OSPAN-Werten in präfrontalen und temporalen Lappen, hier sind mediale und dorsale Anteile des präfrontalen Kortex sichtbar.

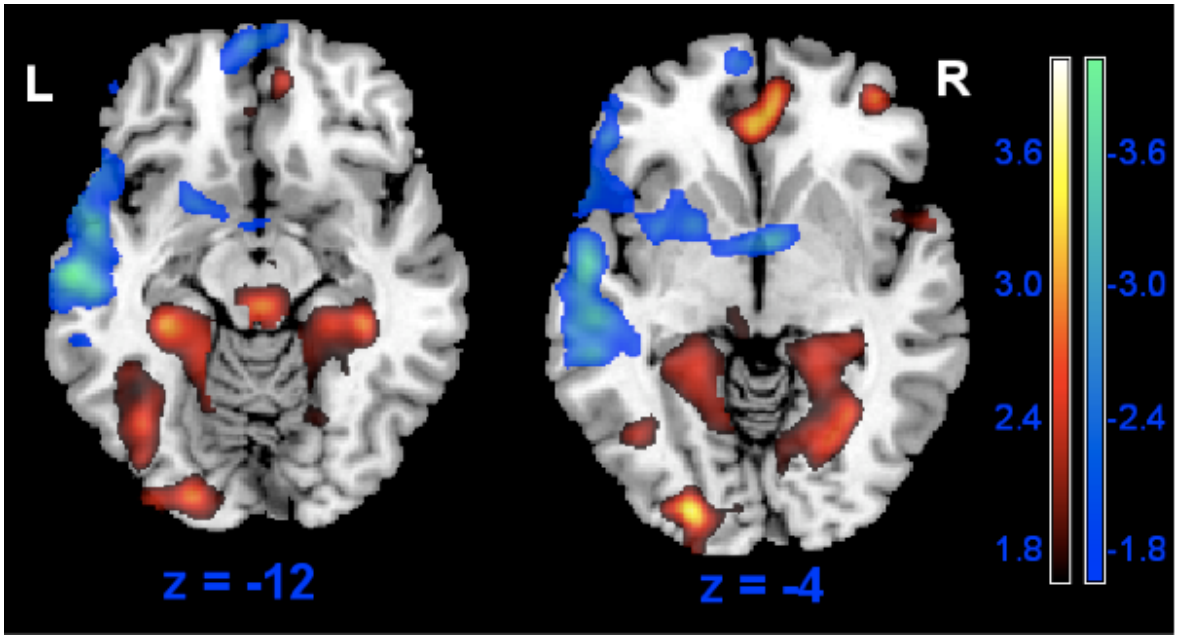

Abbildung 6. Schnittbild in Höhe z = -12 und z = -4 der Modellstrukturdarstellung aus Abb. 5. Hierzu wurden die Daten der einzelnen Volumina eines jeden Probanden zur Schätzung der Ruheperfusion gemittelt, anschließend nach Werten der globalen Ruheperfusion korrigiert, und dann mit den OSPAN-Scores korreliert. Die Korrelationen wurden in z-Standard-Werte umgewandelt (Skala auf der rechten Seite). Für Darstellungszwecke wurden Cluster durch eine unkorrigierte Schwelle von p = 0,05 und Cluster-Größen von mehr als 300 Voxeln definiert.

Die Schnittbilder zeigen diffuse positive Korrelationen zwischen Ruheperfusions-Werten und Scores des Operation Span Tasks (OSPAN) im okzipitalen/kalkarinen Kortex (Lingula, Gyrus fusiformis) sowie dem ventralen anterioren zingulären Kortex (vACC). In der linken Hemisphäre sind diffuse Areale negativer Korrelation sichtbar.

3.5. Faktoren-Analyse

Um die Beziehung zwischen den verschiedenen Arealen zu untersuchen, deren Perfusion Korrelationen mit WMC-Scores aufwies, wurde eine Faktorenanalyse der durchschnittlichen Perfusionswerte in den größten Clustern aus der vorhergehenden Analyse durchgeführt. Dabei wurde der linke präfrontale Kortex und der linke Temporallappen auf negativen Korrelationen, und der ventrale ACC (*anterior cinculate cortex,* anteriorer zingulärer Kortex), die rechte Insula und die rechte Heschel-Windung, der fusiforme Gyrus beidseits sowie der primäre Motorkortex auf positive Korrelationen untersucht (vgl. Abb. 6).

Diese Analyse zeigte die Existenz von drei Faktoren:

- Die Deaktivierung in der linken Hemisphäre ist korreliert mit der Aktivierung im okzipitalen/calcarinen Kortex, in der Analyse repräsentiert durch den fusiformen Gyrus.
- Der ventrale ACC ist mit einer positiven Aktivierung in der rechten Hemisphäre der Inselregion korreliert.
- Schliesslich besteht eine positive Korrelation der primärmotorischen Rindenfelder.

4. DISKUSSION

Diese Studie möchte einen Beitrag zur Erforschung der Bedeutung der Ruheperfusion in der Funktion des Gehirns im Allgemeinen und im Hinblick auf die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses im Speziellen leisten.

In der Auswertung der Studie gelang es, Ergebnisse zu finden, welche die Theorie der zerebralen Effizienz auf globaler Ebene unterstützen, während die Analyse mit genauerer Ortsauflösung zwar Hinweise auf einige umschriebene Hirnareale mit verminderter oder vermehrter Perfusion erbrachte, deren Bedeutung jedoch aufgrund mangelnder Signifikanz der Ergebnisse unklar bleibt.

Im Folgenden sollen daher nun, neben einer Interpretation der Untersuchungsergebnisse im Bezug auf die Bedeutung der Ruheperfusion für die WMC, auch die Möglichkeiten und Grenzen der angewendeten Verfahren diskutiert werden.

4.1. INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Die geringen Effekte, die in der vorliegenden Studie gefunden wurden, bestätigen die Annahme, dass jedwede existente Korrelation von WMC und globaler zerebraler Perfusion schwach sein muss. Jedoch war, global gesehen, diese Korrelation negativ, übereinstimmend mit der Hypothese der neuronalen Effizienz.

Wie erwartet zeigte die Voxel-basierte Analyse der Korrelationsmuster dann komplexere Zusammenhänge. Die in der globalen Analyse gefundenen negativen Korrelationen waren vor allem in der linken Hemisphäre existent, wo sich diffuse negative Korrelationen über den gesamten präfrontalen Kortex, den größten Teil des Temporallappens (v.a. anterior) und Teile des Parietallappens erstreckten.

In der rechten Hemisphäre zeigte sich dagegen ein unterschiedliches Muster. Vor dem Hintergrund mehrerer negativer Korrelationen wies ein Netzwerk von Arealen des primären Motorkortex und primärer Rindenfelder aller sensorischer Modalitäten positive Korrelationen mit der WMC auf, auch wenn diese nur schwach ausgeprägt waren. Im einzelnen waren dies kalkarine und okzipitale Rindenfelder im primär visuellen Kortex, Felder der posterioren Insula und des parietalen Opperculums im auditiven und

enterozeptiven Kortex, und des postzentralen Gyrus im somatosensorischen Kortex. Alle diese positiven Korrelationen erstreckten sich bis auf die kontra-laterale Seite, wobei die Symmetrie variabel ausgeprägt erscheint.

Die negativen Korrelationen in unseren Daten traten besonders deutlich in Hirnarealen hervor, in denen hochgradig assoziative und kontrollierende Aufgaben vermutet werden, wie im Temporallappen und dem präfrontalen Kortex. Diese negativen Korrelationen blieben auch nach der Korrektur der Daten für globale Perfusionswerte bestehen. Dies deutet auf eine spezifische Einbindung dieser Areale hin, besonders gegenüber der diffusen negativen Korrelationen im Restkortex.

Rypma und Kollegen (2006) konnten in einer fMRT-Studie im dPFC Aktivitätsabnahmen bei steigender Verarbeitungsgeschwindigkeit nachweisen, während die Aktivität in parietalen und vPFC-Regionen mit steigender Verarbeitungsgeschwindigkeit zunahm. Auch in anderen Studien (Gray und Chabris 2003, Newman et al. 2003) konnten ähnliche Effekte beobachtet werden. Daraus schlussfolgerten Rypma und Kollegen (2006), das neuronale Effizienz mit Anstiegen und Abfällen der regionalen Aktivität gleichermassen im Zusammenhang stehen könnte. In diesem Kontext erscheint das Vorliegen ähnlicher Verhältnisse zwischen der RB und der WMC als durchaus möglich, so dass das von uns beobachtete Korrelationsmuster Ausdruck minimaler, jedoch komplexer, interindividueller Perfusionsunterschiede sein mag. Insbesondere sind einige der von uns identifizierten Areale mit negativen Korrelationen identisch mit Arealen, die als entscheidend für WM-Funktionen identifiziert wurden, vor allem PFC-Areale, und insbesondere Zellen des dorsolateralen präfrontalen Kortex dPFC.

Die geringen positiven Korrelationen in primären sensorischen und motorischen Arealen könnten als Effekte von Speicherprozessen in diesen Rindenfeldern gewertet werden, relativ simple Verarbeitungsprozesse im Vergleich zu den weit komplexeren Vorgängen in assoziativen und präfrontalen Kortex-Arealen.

Diese Interpretation erfährt Unterstützung durch die Tatsache, dass mehrere Studien zusätzlich zu generell nachweisbaren Aktivierungen in dPFC und anteriorem Cingulum (ACC) auch inhaltsspezifische Aktivierungen zeigen konnten, wenn diese Studien Tasks benutzten, welche Informationsspeicherung und -Verarbeitung beinhalteten, so z.B. im

Broca-Areal für verbale Informationen, oder im rechten prämotorischen Kortex für räumliche Informationen (Smith und Jonides 1999, Fiez et al. 1996, Jonides et al. 1998).
Einen anderen Interpretationsansatz ergibt der Vergleich unserer Ergebnisse, speziell der linken Hemisphäre, mit den bekannten Effekten des Alterns auf die Hirnperfusion. Willis und Kollegen (2002) fanden in ihren Untersuchungen das selbe Muster von inverser Perfusion zwischen frontalen und okzipitalen Arealen. Diese Areale decken sich weitgehend mit dem Versorgungsgebiet der A. carotis interna bzw. der A. cerebri posterior. Auch die Inselrinde, die schwach positiv mit dem WMC korreliert war, wird anatomisch durch ein besonders dichtes Netz an Arteriolen charakterisiert, insbesondere im posterioren Bereich.
Anatomisch liessen sich demnach die von uns gefundene negative Korrelation zwischen WMC und Kortex und die Ausnahmen in den posterioren und Insula-Regionen als Folge allgemeiner Muster der Gefässverteilung werten.

4.2. Grenzen der angewandten Verfahren

Die in dieser Studie beobachteten Korrelationen sind allesamt sehr schwach, und erreichen, mit einer Ausnahme, keine Signifikanz. Zur Erklärung dieser Tatsache bieten sich verschiedene Ansätze an.
Einerseits könnte bei der angenommenen, geringen interindividuellen Varianz der Ruheperfusion ein noch grösserer Umfang der Stichprobe nötig sein, um klarere Ergebnisse zu zeigen. Andererseits muss jedoch auch der Einfluss von untersuchungsbedingten Störgrössen in Betracht gezogen werden, obwohl bei der Auswahl der angewandten Methoden versucht wurde, im Rahmen der realisierbaren Möglichkeiten optimale Verfahren anzuwenden.

4.2.1. Messung der Ruheperfusion

Aufgrund der großen angestrebten Fallzahl und Bedenken bezüglich der medizinischen Vertretbarkeit des Einsatzes von Röntgenstrahlung oder Kontrastmittel stellt sich die Messung der Ruheperfusion im MRT mittels ASL als optimale Option dar. Auch das

Vorhandensein eines 3T-Magnetoms Siemens Allegra lies das MRT als optimale Wahl erscheinen.

Da die technische Möglichkeit der Verwendung einer separaten Labeling-Spule leider nicht bestand, wurde als Kompromiss zwischen Signalqualität und apperativem Aufwand eine CASL MRT-Sequenz gewählt. Zur Messung der Ruheperfusion wurde ein von Wang und Kollegen (2005) entwickeltes Protokoll für 3T-Magnetome ohne separate Labeling-Spulen angewandt.

Die Gruppe um Wang konnte zeigen, dass diese Sequenz eine deutliche Verbesserung der Signalqualität gegenüber früher verwendeten Sequenzen bewirkt, und damit anderen Verfahren auf Geräten gleicher Magnetstärke signifikant überlegen ist. Dennoch ist davon auszugehen, dass die einer separaten Labeling-Spule die Störungen durch MT (*magnetisation transfer*) vermindert und somit die Signifikanz der Daten verbessert hätte.

Auch das Verfahren des pCASL (*pseudo continuous arterial spin labeling*) hätte ggf. eine Verbesserung der Bildgebungsdaten bewirken können, da pCASL gegeüber CASL eine verbesserte SNR (*signal-to-noise ratio*) aufweist (Chen et al. 2011).

4.2.2. Messung der intellektuellen Kapazität

Das unserer Studie zugrunde liegende Konzept des Arbeitsgedächtnisses (WM, Working Memory) bzw. der Arbeitsgedächtniskapazität (WMC, Working Memory Capacity) und die zugehörigen *Working Memory Span Tasks* gehören zu den im Bereich der kognitiven Psychologie am häufigsten verwendeten Konzepten, und gilt heute als ein zentrales Konstukt der Psychologie (Conway et al. 2005). Es spielt eine wichtige Rolle in aktuellen Modellen der globalen Kognition (Cowan 1995, Anderson et al. 2004), ausserdem wird eine Verbindung mit einer ganzen Gruppe komplexer kognitiver Verhaltensmuster vermutet, wie z.B. Verstehen, logisches Denken und Problem-Lösen (Engle 2002).

Ein weiterer Grund für unsere Entscheidung, das Konzept der Arbeitsgedächtniskapazität (Working Memory Capacity, WMC) für unsere Studie zu nutzen, lag in der Tatsache, dass für die WMC enge Beziehung zu vielen anderen wichtigen Konzepten der Gedächtnisforschung nachgewiesen werden konnten. Insbesondere ist hier zu nennen das Konzept der Zentralen Exekutive nach dem Arbeitsgedächtnis-Modell von Baddeley. Die Zentrale Exekutive wird hier als Resourcen-limitierte Komponente gesehen, die für die

Koordination kognitiver Prozesse verantwortlich ist. Die WMC gilt als das psychometrische Konstrukt, welches am stärksten mit dem Konzept der zentralen Exekutive korreliert (Baddeley 2007). Ebenso konnten für die Konzepte der *general fluid intelligence* (*Gf*) und des Kurzzeitgedächtnis (*short term memory,* STM) enge Beziehungen zur WMC gezeigt werden (Conway 2003, Engle et al. 1999).

Ferner wurde gezeigt, dass die WMC auch mit der Performance in einer Vielzahl von Tasks zusammenhängt, wie z.B. dem Verbal Scholars Aptitude Test (VSAT), dem Quantitative Scholars Aptitude Test (QSAT), Raven's Advanced Progressive Matrices oder dem CATTEL-Test (Wiley et al. 2011, Engle et al. 1999). Daher kann die WMC als Maß der individuellen intellektuellen Kapazität verstanden werden, die den Anteil eines generisch kognitiven Prozesses am Denkprozess darstellt. Zur Messung der WMC zur Verfügung stehende Testverfahren beinhalten unter anderem den Reading Span Task (RSPAN), den Counting Span Task (CSPAN) sowie den Operation Span Task (OSPAN).

In dieser Studie benutzten wir den OSPAN-Test (Turner and Engle 1989) zur Messung der WMC, in einer teilcomputerisierten Version. Er stellt ein Standardverfahren der WMC-Messung dar. Für alle Working Memory Span Tasks (RSPAN, CSPAN, OSPAN) konnte eine ausreichende Validität und Reliabilität nachgewiesen werden (Conway et al. 2005), der OSPAN-Test zeigte jedoch statistische Vorteile gegenüber anderen WMC-Test (Klein und Fiss 1999), weshalb er uns als am geeignetsten erschien.

Zur Auswertung der Ergebnisse wurde das als *partial-credit unit-scoring* bezeichnete System verwandt, für welches (Conway et al. 2005) eine leichte Überlegenheit gegenüber *all-or-nothing* oder *load-scoring* basierten Verfahren zeigen konnten.

Obwohl alle Untersucher mit den gleichen Anweisungen nach Standardverfahren gebrieft und bei der ersten Ausführung des Tests supervidiert wurden, mag es dennoch zu Unterschieden bei der Erhebung der OSPAN-Scores durch verschiedene Untersucher gekommen sein. Conway und Kollegen (Conway et al. 2005) merken hierzu an, dass das Problem einer Untersucher-Abhängigkeit der Ergebnisse bei Working Memory Span Tasks nicht auszuschliessen ist. Im Speziellen wird auf die Wichtigkeit der sofortigen Stimulus-Präsentation hingewiesen, da ein besonderes Problem der Working Memory Span Tasks in der Interferenz mit *rehearsal* (Wiederholung von Information, um sie im

Kurzzeitgedächtnis zu behalten) besteht. Grössere Verzögerungen zwischen zwei Stimuli könnte daher ein *rehearsal* des zu erinnernden Stimulus ermöglichen und den Task zu einer Messung des Kurzzeitgedächtnisses anstatt der Arbeitsgedächtiskapazität machen. Die Möglichkeit einer Unterdrückung der Korrelation zwischen Ergebnis im Working Memory Span Task und der wahren Arbeitsgedächtnis-Kapazität bei sehr langsamer Durchführung durch den Testleiter, wie auch bei *self-paced tasks*, wurde in mehreren Studien gezeigt (Engle et al. 1992, Friedman und Miyake 2004, Turley-Ames und Whitfield 2003).

Daher raten Conway und Kollegen (2005) dazu, jeden auf den ersten Stimulus folgenden Stimulus sofort nach Beendigung des vorhergehenden Stimulus zu bearbeiten, und die Testpersonen anzuweisen auf neue Stimuli unverzüglich zu reagieren. In Anbetracht dieser Beobachtungen ist vorstellbar, dass trotz aller Vorsichtsmassnahmen die unterschiedlichen Untersucher den OSPAN-Test nicht in derselben Geschwindigkeit durchführten, was zu einer Verfälschung der Ergebnisse des OSPAN-Tests geführt haben könnte. Um dies in Zukunft auszuschliessen, sollte zu einer automatisierten Version des OSPAN-Tests gegriffen werden, z.B. wie der von De Neys und Kollegen (2002) entwickelte und validierte GOSPAN (Group-administrable OSPAN). Eine externe Validierung erfolgte durch Pardo-Vazquez und Fernandez-Rey (2008).

4.2.3. Interferenz mit anderen kognitiven Prozessen

Schliesslich sollte bei der Interpretation der Perfusionsmuster auch bedacht werden, dass es kognitive Prozesse geben mag, die Einfluss sowohl auf die WMC als auch auf die RB haben, und damit die von uns untersuchten Korrelationen überlagern bzw. unterdrücken. Hierfür mag der Prozess der Emotionsregulation als Beispiel dienen. Abler und Kollegen (2008) berichten über eine Korrelation von emotionaler Regulation und der Ruheperfusion. So könnte das unterschiedlich erlebte Gefühl der Enge während der MRT-Aufnahme die Ruheperfusion verfälschen.

Andersherum könnte auch eine Interaktion von Emotionsregulation mit der Arbeitsgedächtniskapazität WMC innerhalb eines Netzwerkes kognitiver Kontrollprozesse bestehen. So wäre es möglich, dass kognitive Kapazitäten zur Regulation von Emotionen benötigt werden (Barrett et al. 2004). In der Folge ist es nicht auszuschließen, dass das

unterschiedliche Erleben der Prüfungssituation während des Working Memory Span Tasks ebenfalls die Testergebnisse beeinflusst.

Eine abschliessende Klärung bleibt das Feld weiterer Forschung.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Frühere Studien konnten keine Beziehung von Hirnmetabolismus und Hirnperfusion in Ruhe zur intellektuellen Kapazität feststellen. Diese Arbeit hat es sich zum Ziel gesetzt, Zusammenhänge zwischen intellektueller Kapazität und der Ruheperfusion des Gehirns anhand einer größeren Fallzahl zu untersuchen. Aufmerksamkeit wurde dabei vor allem der Fragestellung zugewandt, ob eine Korrelation zwischen intellektueller Kapazität und globalem oder regionalem Blutfluss des Gehirns in Ruhe nachweisbar wäre.

Unsere Studie nutzt eine im Vergleich zu Vorstudien große Fallzahl von 146 Probanden. Die Messung der Perfusion mittels CASL (*continuous arterial spin labeling*) in einem 3-Tesla-Magnetom liefert magnetresonanz-tomografische Daten von erheblich verbesserter örtlicher und zeitlicher Auflösung im Vergleich zu früher angewandten Verfahren ohne separaten Labeling-Spule.

Zur Messung der intellektuellen Kapazität nutzen wir das Konzept der Arbeitsgedächtniskapazität (*working memory capacity,* WMC), ein zentrales Konzept der modernen Intelligenzforschung.

Im Kortexbereich waren diffuse negative Korrelationen von WMC und Perfusion nachweisbar, ausgeprägt besonders im präfrontalen und temporalen Kortex der linken Hemisphäre. Jedoch gab es zusätzlich schwache positive Korrelationen in Bereichen der Hörrinde und allen anderen sensorischen Modalitäten vor allem der rechten Hemisphäre.

Diese Erkenntnisse werden vor dem Hintergrund der Organisation von Hirnrinde und versorgenden Gefäßen interpretiert. So scheinen allgemeine Entwicklung und Gefäßverteilung des Zerebrums für Unterschiede der Perfusion im Bezug auf die WMC verantwortlich zu sein. Im Speziellen die negative Korrelation der Ruheperfusion mit der WMC unter Einbeziehung der meisten Kortexareale ähnelt Veränderungen, die bei Alterungsprozessen beobachtet werden. Jedoch sind sie schwächer und tendenziell eher linksseitig ausgeprägt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abler B, Hofer C, Viviani R. Habitual emotion regulation strategies and baseline brain perfusion. Neuroreport 2008;19:21-24.
2. Ackerman PL, Beier ME, Boyle MO. Working memory and intelligence: The same or different constructs? Psychological Bulletin 2005;131:30-60.
3. Aguirre GK, Detre JA, Zarahn E, Alsop DC. Experimental design and the relative sensitivity of BOLD and perfusion fMRI. Neuroimage 2002;15:488-500.
4. Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M. The inferential impact of global signal covariates in functional neuroimaging analysis. NeuroImage 1998;8:302-306.
5. Alsop DC, Detre JA. Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling. Radiology 1998; 208:410-416.
6. Alsop DC, Detre JA. Reduced transit-time sensitivity in noninvasive magnetic resonance imaging of human cerebral blood flow. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 1996;16:1236-1249.
7. Anderson JR, Bothell D, Byrne MD, Douglass S, Lebiere C, Qin Y. An integrated theory of the mind. Psychology Review 2004;111:1036-1060.
8. Andreasen NC, Flaum M, Swayze V, O'Leary DS, Alliger R, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh WT. Intelligence and brain structure in normal individuals. The American Journal of Psychiatry 1993;150:130-134.
9. Baddeley A. Working Memory, Thought, and Action. Oxford Universtiy Press, Oxford, London, New York, 2007;111-138.
10. Baddeley A, Wilson B. Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. Brain and Cognition 1988;7:212-230.
11. Baddeley AD, Hitch G. Working memory. In: Bower GA (Hrsg.), The psychology of learning and motivation, Band 8. Academic Press, New York,1974:47-89.
12. Barrett LF, Tugade MM, Engle RW. Individual differences in working memory capacity and dual-process theories of the mind. Psychological Bulletin 2004;130:553-573.
13. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. Science 1997;275:1293-1295.

14. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magnetic Resonance in Medicine 1995;34:537-541.

15. Buckner RL, Vincent JL.Unrest at rest: Default activity and spontaneous network correlations. Neuroimage 2007;37:1091-1096.

16. Buschkuehl M, Jaeggi SM, Jonides. Neuronal effects following working memory training. Developmental Cognitive Neuroscience 2012;2:167-179.

17. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. Journal of Cognitive Neuroscience 2000;12:1-47.

18. Carroll JB. Human cognitive abilities: A survey of factor-analytic studies. Cambridge University Press, Cambridge, London, New York, 1993:256-257.

19. Case R, Kurland MD, Goldberg J. Operational efficiency and the growth of short-term memory span. Journal of Experimental Child Psychology 1982;33:386-404.

20. Cattell RB. The measurement of adult intelligence. Psychological Bulletin 1943;40:153-193.

21. Chalela JA, Alsop DC, Gonzalez-Atavales JB, Maldjian JA, Kasner SE, Detre JA. Magnetic resonance perfusion imaging in acute ischemic stroke using continuous arterial spin labeling. Stroke 2000;31:680-687.

22. Chen Y, Wang DJ, Detre JA. Test-retest reliability of arterial spin labeling with common labeling strategies. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2011;33:940-949.

23. Colom R, Flores-Mendoza C, Rebollo I. Working memory and intelligence. Personality and Individual Differences 2003;34:33-39.

24. Conway AR, Kane MJ, Bunting MF, Hambrick DZ, Wilhelm O, Engle RW. Working memory span tasks: A methodological review and user's guide. Psychonomic Bulletin & Review 2005;12:769-786.

25. Conway AR, Kane MJ, Bunting MF, Hambrick DZ, Wilhelm O, Engle RW. Working memory span tasks: A methodological review and user's guide. Psychonomic Bulletin & Review 2005;12:769-786.

26. Conway AR, Kane MJ, Engle RW. Working memory capacity and its relation to general intelligence. Trends in Cognitive Sciences 2003;7:547-552.

27. Conway AR, Kane MJ, Engle RW. Working memory capacity and its relation to general intelligence. Trends in Cognitive Sciences 2003;7:547-552.

28. Cowan N. Sensory memory and its role in information processing. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement 1995;44:21-31.

29. Daneman M, Carpenter PA. Individual differences in working memory and reading. Journal of Verbal Learning & Verbal Behavior. 1980;19:450-466.

30. De Neys W, D'Ydewalle G, Schaeken W, Vos G. A Dutch, computerized, and group administrable adaptation of the operation span test. Psychologica Belgica 2002;42:177-190.

31. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. Magnetic Resonance in Medicine 1992;23:37-45.

32. Duncan J, Burgess P, Emslie H. Fluid intelligence after frontal lobe lesions. Neuropsychologia. 1995;33:261-268.

33. Duncan J, Emslie H, Williams P, Johnson R, Freer C. Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior. Cognitive Psychology 1996;30:257-303.

34. Duncan J, Seitz RJ, Kolodny J, Bor D, Herzog H, Ahmed A, Newell FN, Emslie H. A neural basis for general intelligence. Science 2000; 289:457-460.

35. Ehrhard K, Horn AB, Lo H, Viviani R. 'Cerebral blood flow measured with continuous arterial spin labelling (CASL) during stress induced by a mathematical task'. 12th Annual Meeting Human Brain Mapping, Florenz, 11.-15. Juni 2006.

36. Engle RW, Cantor J, Carullo JJ. Individual differences in working memory and comprehension: a test of four hypotheses. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition 1992;18:972-992.

37. Engle RW, Oranski N. The evolution from short-term to working memory: Multi-store to dynamic models of temporary storage. In: R. Sternberg (Hrsg.), The nature of human cognition. MIT Press, Cambridge (MA), 1999:515-555.

38. Engle RW, Tuholski SW, Laughlin JE, Conway AR. Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach. Journal of Experimental Psychology: General 1999;128:309-331.

39. Engle RW. Working memory capacity as executive attention. Current Directions in Psychological Science 2001;11:19-23.

40. Esposito G, Kirby BS, Van Horn JD, Ellmore TM, Berman KF. Context-dependent, neural system-specific neurophysiological concomitants of ageing: mapping PET correlates during cognitive activation. Brain 1999;122:963-979.

41. Evans AC, Collins DL, Mills SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In: Klaisner L (Hrsg.) Conference Proceedings IEEE - Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. IEEE Conference Records, San Francisco, 1993:1813-1817.

42. Fiez JA, Raife EA, Balota DA, Schwarz JP, Raichle ME, Petersen SE. A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. Journal of Neuroscience 1996;16:808-822.

43. Finger S. Origins of neuroscience: A history of explorations into brain function. Oxford University Press, Oxford, London, New York, 1994:36-38.

44. Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. Science 1988;241:462-464.

45. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proceed of the National Academy of Science 1986;83:1140-1144.

46. Friedman NP, Miyake A. The reading span test and its predictive power for reading comprehension ability. Journal of Memory & Language 2004;51:136-158.

47. Fuster JM. The Prefrontal Cortex, vierte Auflage. Academic Press, London, Burlington, San Diego, 2008:196-200.

48. Fuster JM. The prefrontal cortex: An Update - Time is of the essence. Neuron 2001;2:319-333.

49. Goel V, Dolan RJ. Functional neuroanatomy of three-term relational reasoning. Neuropsychologia 2001;39:901-909.

50. Gray JR, Chabris CF, Braver TS. Neural mechanisms of general fluid intelligence. Nature Neuroscience 2003;6:316-322.

51. Gustafsson JE. A unifying model for the structure of intellectual abilities. Intelligence 1984;8:179-203.

52. Haier RJ, Siegel BV Jr, MacLachlan A, Soderling E, Lottenberg S, Buchsbaum MS. Regional glucose metabolic changes after learning a complex visuospatial/ motor task: A positron emission tomographic study. Brain Research 1992;570:134-143.

53. Haier RJ, Siegel BV, Nuechterlein KH, Hazlett E, Wu JC, Paek J, Browning HL, Buchsbaum MS. Cortical glucose metabolic-rate correlates of abstract reasoning and attention studied with positron emission tomography. Intelligence 1988;12:199-217.

54. Haier RJ. PET studies of learning and individual differences. In: McClelland J, Siegler R (Hrsg.) Mechanisms of Cognitive Development: Behavioural and Neural Perspectives, Lawrence Erlbaum, New Jersey, 2001:123-149.

55. Hampson M, Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, Gore JC. Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. Human Brain Mapping 2002;15:247-262.

56. Harlow JM. Passage of an iron rod through the head. 1848. Neuropsychiatry & Clinical Neuroscience 1999;11:281-283.

57. Healey MK, Miyake A. The role of attention during retrieval in working-memory span: A dual-task study. The Quarterly Journal of Experimental Psychology. 2009;62:733-745.

58. Hetzer S, Mildner T, Driesel W, Weder M, Moller HE. Shielded dual- loop resonator for arterial spin labeling at the neck. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2009;29:1414-1424.

59. Holmes AP, Blair RC, Watson JDG, Ford I. Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 1996;16:7-22.

60. Horn JL, Cattell RB. Age differences in fluid and crystallized intelligence. Acta psychologica 1967;26:107-129.

61. Horn JL. Organization of abilities and the development of intelligence. Psychological review 1968;75:242-259.

62. Jensen AR. The g Factor: The Science of Mental Ability. Greenwood Publishing, Westport, 1998:73-270.

63. Johnson NA, Jahng GH, Weiner MW, Miller BL, Chui HC, Jagust WJ, Gorno-Tempini ML, Schuff N. Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience. Radiology 2005;234:851-859.

64. Jonides J, Smith EE, Marshuetz C, Koeppe RA, Reuter-Lorenz PA. Inhibition in verbal working memory revealed by brain activation. Proceedings of the National Academy of Science 1998;95:8410-8413.

65. Kane MJ, Conway ARA, Hambrick DZ, Engle RW. Variation in working memory capacity as variation in executive attention and control. In: Conway ARA, Jarrold C, Kane MJ, Miyake A, Towse JN (Hrsg.), Variation in working memory. Oxford University Press, Oxford, London, New York, 2007:21-46.

66. Kane MJ, Hambrick DZ, Conway AR. Working memory capacity and fluid intelligence are strongly related constructs: comment on Ackerman, Beier, and Boyle (2005). Psychological Bulletin 2005;131:66-71.

67. Kelley TL. Further approaches to and future outcomes of a determination of unitary mental traits. In: Kelley TL. Crossroads in the mind of man: A study of differentiable mental abilities. Stanford University Press, Stanford, 1928:219-231.

68. Klein K, Fiss WH. The reliability and stability of the Turner and Engle working memory task. Behavior Research Methods, Instruments & Computers : a Journal of the Psychonomic Society, Inc 1999;31:429-432.

69. Kliegel M, Zeintl M, Martin M, Kopp U. Korrelate altersbezogener Leistung in typischen Arbeitsgedächtnisspannentests. Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie 2003;16:1-8.

70. Kolb I, Whishaw B. Fundamentals of Human Neuropsychology. W. H. Freeman, New York, 1996:388-401.

71. Kroger JK, Sabb FW, Fales CL, Bookheimer SY, Cohen MS, Holyoak KJ. Recruitment of anterior dorsolateral prefrontal cortex in human reasoning: a parametric study of relational complexity. Cerebral Cortex 2001;12:477-485.

72. Kyllonen PC, Christal RE. Reasoning ability is (little more than) working-memory capacity?! Intelligence 1990;14:389-433.

73. Kyllonen PC. g: Knowledge, speed, strategies, or working-memory capacity? A systems perspective. In: Sternberg RJ, Grigorenko EL (Hrsg.), The general factor of intelligence: How general is it? Lawrence Erlbaum Associates Publishers, Mahwah, 2002:415-445.

74. Kyllonen PC. Is working memory capacity Spearman's g? In: Dennis I, Tapsfield P (Hrsg.), Human abilities: Their nature and measurement. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, Mahwah, 1996:49-75.

75. Lo H, Horn AB, Sim EJ, Viviani R. 'Thought suppression as a risk factor for depression. An fMRI study'. 34. Kongress 'Psychologie und Gehirn', Magdeburg, 15.-17. Mai 2008.

76. Lubinski D. Introduction to the special section on cognitive abilities: 100 years after Spearman's (1904) "'General Intelligence,' Objectively Determined and Measured". Journal of Personality and Social Psychology 2004; 86: 96-111.

77. Mildner T, Trampel R, Moeller HE, Schafer A, Wiggins CJ, Norris DG. Functional perfusion imaging using continuous arterial spin labeling with separate labeling and imaging coils at 3 T. Magnetic Resonance in Medicine 2003;49:791-795.

78. Oberauer K, Schulze R, Wilhelm O, Suss HM. Working memory and intelligence--their correlation and their relation: comment on Ackerman, Beier, and Boyle (2005). Psychological Bulletin 2005;131:61-65.

79. Pardo-Vazquez JL, Fernandez-Rey J. External validation of the computerized, group administrable adaptation of the "operation span task". Behavior Research Methods 2008;40:46-54.

80. Parks RW, Loewenstein DA, Dodrill KL, Barker WW, Yoshii F, Chang JY. Cerebral metabolic effects of a verbal fluency test: a PET scan study. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 1988;10:565-575.

81. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinson L. Cerebral autoregulation. Cerebrovascular and Brain Metabolism Review. 1990;2:161-92.

82. Phillips LH, Hamilton C. The working memory model in adult aging research. In: Andrade J (Hrsg.). Working memory in perspective. Psychology Press, Hove, 2001:101-125.

83. Piercy, M. The effects of cerebral lesions on intellectual function: a review of current research trends. British Journal of Psychiatry 1964;110:310-352.

84. Plomin R, Kosslyn SM. Genes, brain and cognition. Nature Neuroscience 2001;4:1153-1154.

85. Pohmann R, Budde J, Auerbach EJ, Adriany G, Ugurbil K. Theoretical and experimental evaluation of continuous arterial spin labeling techniques Magnetic Resonance in Medicine 2010;63:438-446.

86. Posner MI, Raichle ME. The neuroimaging of human brain function. Proceedings of the National Academy of Science. 1998;95,765-772.

87. Prabhakaran V, Rypma B, Gabrieli JDE. Neural substrates of mathematical reasoning: a functional magnetic resonance imaging study of neocortical activation during performance of the Necessary Arithmetic Operations Test. Neuropsychology 2001;15:115-127.

88. Prabhakaran V, Smith JAL, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JDE. Neuronal substrates of fluid reasoning: an fMRI study of neocortical activation during performance of the Raven's Progressive Matrices Test. Cognitive Psychology 1997;33:43-63.

89. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL.: Inaugural Article: A default mode of brain function. Proceedings of the National Academy of Science. 2001;98:676-682.

90. Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. Annual Review of Neuroscience 2006; 29:449-476.

91. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. Neuroimage 2007;37:1083-1090.

92. Raichle ME. The neural correlates of consciousness: an analysis of cognitive skill learning. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 1998;353:1889-18901.

93. Ruff CC, Knauff M, Fangmeier T, Spreer J. Reasoning and working memory: common and distinct neuronal processes. Neuropsychologia 2003;41:1241-1253.

94. Rypma B, Berger JS, D'Esposito M. The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. Journal of Cognitive Neuroscience 2002;14:721-731.

95. Rypma B, Berger JS, Prabhakaran V, Bly BM, Kimberg DY, Biswal BB. Neural correlates of cognitive efficiency. Neuroimage 2006;33:969-979.

96. Shallice T. From Neuropsychology to Mental Structure. Cambridge University Press, Cambridge, London, New York, 1988:335-336.

97. Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, Petersen SE. Common blood flow changes across visual tasks. 2. Decreases in cerebral cortex. Journal of Cognitive Neuroscience 1997;9:648-663.

98. Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. Science 1999;283:1657-1661.

99. Stauffer JM, Ree MJ, Carretta TR. Cognitive-components tests are not much more than g: An extension of Kyllonen's analyses. Journal of General Psychology 1996;123:193-205.

100. Talagala SL, Ye FQ, Ledden PJ, Chesnick S. Whole-brain 3D perfusion MRI at 3.0 T using CASL with a separate labeling coil. Magnetic Resonance in Medicine 2004;52:131-140.

101. Thompson PM, Cannon TD, Narr KL, van Erp T, Poutanen VP, Huttunen M, Lönnqvist J, Standertskjöld-Nordenstam CG, Kaprio J, Khaledy M, Dail R, Zoumalan CI, Toga AW. Genetic influences on brain structure. Nature Neuroscience 2001;4:1253-1258.

102. Turley-Ames KJ, Whitfield MM. Strategy training and working memory task performance. Journal of Memory & Language 2003;49:446-468.

103. Turner ML, Engle RW. Is working memory capacity task dependent? Journal of Memory & Language 1989;28:127-154.

104. Unsworth N, Engle RW. On the division of short-term and working memory: An examination of simple and complex span and their relation to higher order ability. Psychological Bulletin 2007;133:1038-1066.

105. Unsworth N, Spillers GJ. Working memory capacity: Attention, memory, or both? A direct test of the dual-component model. Journal of Memory and Language 2010;62:392-406.

106. Verfaellie M, Heilman KM. Response preparation and response inhibition after lesions of the medial frontal lobe. Archives of Neurology 1987;44:1265-1271.

107. Vincent JL, Patel GH, Fox MD, Snyder AZ, Baker JT, Van Essen DC, Zempel JM, Snyder LH, Corbetta M, Raichle ME. Intrinsic functional architecture in the anesthetized monkey brain. Nature 2007;447:83-86.

108. Viviani R, Sim EJ, Lo H, Richter S, Haffer S, Osterfeld N, Thöne J, Beschoner P. Components of variance in brain perfusion and the design of studies of individual differences: The baseline study. Neuroimage 2009;46:12-22.

109. Waltz JA, Knowlton BJ, Holyoak KJ, Boone KB, Mishkin FS, de Menezes Santos M, Thomas CR, Miller BL. A system for relational reasoning in human prefrontal cortex. Psychological Science 1999;10:119-125.

110. Wang J, Zhang Y, Wolf RL, Roc AC, Alsop DC, Detre JA. Amplitude-modulated continuous arterial spin-labeling 3.0-T perfusion MR imaging with a single coil: feasibility study. Radiology 2005;235:218-228.

111. Wang Y, Saykin AJ, Pfeuffer J, Lin C, Mosier KM, Shen L. Regional reproducibility of pulsed arterial spin labeling perfusion imaging at 3T. Neuroimage 2011;54:1188-1195.

112. Wang Z, Aguirre G, Rao H, Wang JJ, Childress AR, Detre JA. Empirical ASL data analysis using an ASL data processing toolbox: ASLtbx, Magnetic Resonance Imaging 2008;26:261-269.

113. Werner R, Norris DG, Alfke K, Mehdorn HM, Jansen O. Improving the amplitude-modulated control experiment for multislice continuous arterial spin labeling. Magnetic Resonance in Medicine 2005; 53:1096-1102.

114. Wiley J, Jarosz AF, Cushen PJ, Colflesh GJH. New rule use drives the relation between working memory capacity and Raven's Advanced Progressive Matrices. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition 2011;37:256-263.

115. Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. Proceedings of the National Academy of Science 1992;89:212-216.

116. Williams RH, Zimmerman DW, Zumbo BD, Ross D. Charles Spearman: British behavioral scientist. Human Nature Review 2003;3:114-118.

117. Willis MW, Ketter TA, Kimbrell TA, George MS, Herscovitch P, Danielson AL. Age, sex and laterality effects on cerebral glucose metabolism in healthy adults. Psychiatry Research 2002;114:23-37.

118. Wong EC, Buxton RB, Frank LR. A theoretical and experimental comparison of continuous and pulsed arterial spin labeling techniques for quantitative perfusion imaging. Magnetic Resonance in Medicine 1998;40:348-355.

119. Zaharchuk G, Ledden PJ, Kwong KK, Reese TG, Rosen BR, Wald LL. Multislice perfusion and perfusion territory imaging in humans with separate label and image coils. Magnetic Resonance in Medicine 1999;41:1093-1098.

120. Zhang W, Silva AC, Williams DS, Koretsky AP. NMR measurement of perfusion using arterial spin labeling without saturation of macro-molecular spins. Magnetic Resonance in Medicine 1995;33:370-376.