

Aus dem Bereich *Funktionelle Kernspintomographie*
der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Entwicklungsbedingte morphologische Gehirnveränderungen und ihre funktionellen Auswirkungen auf die räumliche Zahlenverarbeitung

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2018*

vorgelegt von: Axel Neuhaus
geboren am: 05.06.1988 in Dortmund

Inhalt

1	Abstract / Zusammenfassung	- 1 -
2	Einleitung.....	- 3 -
2.1	Einführung	- 3 -
2.2	Gehirnentwicklung.....	- 4 -
2.2.1	Weiße Substanz	- 4 -
2.2.2	Graue Substanz.....	- 5 -
2.3	Mentale Rotation	- 11 -
2.3.1	Aktivierung in prämotorischen Arealen	- 12 -
2.3.2	Mentale Rotation und Arbeitsgedächtnis	- 14 -
2.4	Zahlenverarbeitung.....	- 14 -
2.4.1	Triple-Code-Modell.....	- 14 -
2.4.2	Erweitertes Triple-Code-Modell	- 16 -
2.4.3	fMRI-Studien zur Zahlenverarbeitung	- 16 -
2.5	Hypothesen.....	- 18 -
3	Material und Methoden	- 19 -
3.1	Teilnehmer	- 19 -
3.2	MRT-Messungen.....	- 20 -
3.2.1	VBM	- 21 -
3.2.2	fMRI	- 22 -
3.3	Paradigmen	- 22 -
3.3.1	Zahlenaufgabe	- 23 -
3.3.2	Polygonaufgabe	- 23 -
3.4	Auswertung:.....	- 24 -
3.4.1	VBM	- 24 -
3.4.1.1	fMRI	- 25 -
3.4.2	Interaktion von Morphologie und Funktion	- 26 -
3.4.3	Zahlenstrahlaufgabe	- 26 -
3.4.4	Schulische Performanz	- 27 -
3.4.5	Auswertung der Verhaltensdaten	- 27 -
4	Ergebnisse.....	- 28 -
4.1	Entwicklungsbedingte Reduktion der grauen Substanz bei Kindern und Jugendlichen.....	- 28 -
4.2	Überschneidungen zwischen altersabhängiger GM-Reduktion und Aktivierung durch mentale Rotation beziehungsweise Zahlenverarbeitung.....	- 35 -
4.3	Performanzänderung der mentalen Rotation und der Zahlenverarbeitung bei	

	Kindern und Jugendlichen - Auswirkungen der Reduktion an grauer Substanz	- 37 -
5	Diskussion	- 44 -
5.1	Motivation für diese Studie	- 44 -
5.2	Studienaufbau	- 44 -
5.2.1	Polygonaufgabe	- 45 -
5.2.2	Zahlenaufgabe	- 46 -
5.3	Altersabhängige Veränderungen der grauen und der weißen Substanz.....	- 46 -
5.3.1	Zunahme der weißen Substanz mit dem Alter.....	- 47 -
5.3.2	Abnahme der grauen Substanz mit dem Alter	- 48 -
5.4	Räumliche Überschneidungen zwischen GM-Reduktion und Aktivierung durch Zahlenverarbeitung bzw. mentale Rotation	- 49 -
5.4.1	Zahlenverarbeitung und mentale Rotation	- 50 -
5.5	Zusammenhang zwischen Reduktion der grauen Substanz und Performanz bei mentaler Rotation und Zahlenverarbeitung.....	- 51 -
5.5.1	Seitenasymmetrie.....	- 51 -
5.5.2	Einfluss der Anatomie des Kindergehirns auf seine Leistungen	- 52 -
5.5.3	Fehlerzahl und Reaktionszeit.....	- 52 -
5.5.4	Entwicklung der grauen Substanz und Einfluss auf die schulische Performanz	- 52 -
5.6	Ausblick.....	- 53 -
5.7	Einschränkungen dieser Studie.....	- 53 -
6	Quellenverzeichnis	- 55 -
7	Danksagung	- 65 -

1 Abstract / Zusammenfassung

This study examines age-related changes in grey and white matter in subjects aged eight to 20 years and their consequences on skills required at school. Therefore, 137 children underwent an MRI scan during which VBM as well as fMRI data were acquired.

I expected a grey matter reduction with increasing age especially in frontal and parietal regions, activation in these areas induced by school exercises and an impact of anatomic changes on exercise performance.

Results showed grey matter reduction in favour of white matter with increasing age in inferior frontal gyrus, superior parietal lobule, intraparietal sulcus and middle temporal gyrus closely to superior and middle temporal sulcus. Activation induced by school exercises was found especially in superior parietal lobule and frontal and occipital areas. Linking morphology and function, the following correlations emerged: A reduction of grey matter in left superior parietal lobule had a functional impact on mental rotation performance, whereas similar right-hemispheric changes affected number processing.

Diese Studie untersucht die altersabhängigen Veränderungen der grauen und weißen Gehirnssubstanz im Altersgefüge von acht bis 20 Jahren und deren Auswirkungen auf die schulische Performanz. Zu diesem Zweck nahmen 137 Kinder an einer MRT-Messung teil, bei der sowohl VBM- als auch fMRI-Daten erhoben wurden.

Ich erwartete eine Reduktion der grauen Substanz mit zunehmendem Alter vor allem in frontalen und parietalen Arealen, eine Aktivierung innerhalb dieser Areale durch schulische Aufgaben und eine Auswirkung der anatomischen Veränderungen auf die Performanz bei diesen Aufgaben.

Die Ergebnisse zeigten eine Abnahme der grauen bei gleichzeitiger Zunahme der weißen Substanz mit voranschreitendem Alter vorwiegend im Inferioren Frontalgyrus, im Superioren Parietallappen, im Intraparietalsulcus sowie im mittleren Temporalgyrus in unmittelbarer Nähe zum Superioren und Mittleren Temporal sulcus. Eine Aktivierung durch schulische Aufgaben war insbesondere im Superioren Parietallappen und in frontalen und okzipitalen Arealen zu verzeichnen. Bei der Verknüpfung zwischen Morphologie und Funktion stellten sich folgende Zusammenhänge heraus:

Eine Reduktion der grauen Substanz im linken Superioren Parietallappen wirkt sich funktionell auf die Performanz bei der mentalen Rotation aus, während sich entsprechende Veränderungen rechtshemisphärisch auf die Performanz bei der Zahlenverarbeitung auswirkten.

2 Einleitung

2.1 Einführung

“A science of the mind must reduce such complex manifestations as ‚philoprogenitiveness‘ to their elements. A science of the brain must point out the functions of its elements. A science of the relations of mind and brain must show how the elementary ingredients of the former correspond to the elementary functions of the latter.” – William James, *The Principles of Psychology*, 1890

Seit den Worten von William James verging noch eine lange Zeit, in der das Studium des Gehirns, seines Aufbaus und seiner spezifischen Funktionen, und damit eine Verbindung zwischen der Biologie und dem Verhalten des Menschen unzugänglich blieben. Eingepackt in eine feste Hülle, umgeben von Flüssigkeit und eingeschlossen durch Knochen, wird das Gehirn gut vor Stürzen, Angreifern und auch der übermäßigen Neugier von Neurowissenschaftlern geschützt. Die Entwicklung von bildgebenden Verfahren wie Röntgen, Computertomographie und Positronenemissionstomographie lieferte einen gewissen Fortschritt, aber die Abhängigkeit von ionisierender Strahlung schloss die Anwendung an gesunden Probanden aus. Erst die Magnetresonanztomographie überwand die Grenzen von James' Vision (Giedd 2008).

Obwohl die MRT schon vor einigen Jahren Einzug in die Forschung fand, gibt es noch Nachholbedarf im Bereich der Erforschung von Kindergehirnen und deren Entwicklung. Aus diesem Grund beschäftigt sich diese Studie mit der altersabhängigen Entwicklung der grauen Gehirnsubstanz und ihrer funktionellen Bedeutung bei Adoleszenten. Die Adoleszenz beschreibt den Entwicklungsabschnitt zwischen der Kindheit und dem Erwachsenenalter, der u. a. durch die Reifung kognitiver Fähigkeiten und komplexer Verhaltensweisen geprägt ist (Spear 2000). Auf die Details der nachfolgenden Studie werde ich im weiteren Verlauf dieser Arbeit eingehen.

2.2 Gehirnentwicklung

Zunächst zur Zusammensetzung und den strukturellen Veränderungen im heranwachsenden Gehirn:

Das gesamte Cerebrallvolumen ist in etwa 67% graue und 33% weiße Substanz aufgeteilt (Caviness et al. 1996). Doch ist die Größe des Gesamtgehirns schon bei gesunden Kindern und Jugendlichen sehr unterschiedlich. Auch das Geschlecht scheint diesbezüglich eine Rolle zu spielen (Giedd et al. 1996).

Insgesamt besitzen Jungen ein ca. 8,7-10% (Reiss et al. 1996, Giedd et al. 1996 und Sowell et al. 2002) größeres Gehirngesamtvolumen als Mädchen. Dieser Differenz im Gesamtvolumen liegen unterschiedliche Anteile an grauer und weißer Substanz zugrunde. Jungen besitzen nämlich im Vergleich zu Mädchen ca. 10% mehr graue Substanz (Giedd et al. 1996 und Reiss et al. 1996). Bei untersuchten männlichen Probanden sind zum Beispiel subkortikale Strukturen, unter anderem das Putamen und der Globus Pallidus, größer als bei weiblichen.

Es ist allerdings umstritten, ob es die erwähnte altersabhängige Größenzunahme im Laufe der Adoleszenz wirklich gibt. Sowohl Reiss et al. (1996) als auch Giedd et al. (1996) stellten in ihren Untersuchungen keine altersabhängige Volumenzunahme fest. In jüngeren Arbeiten, wie etwa die von Sowell et al. (2002) wird auf eine signifikante Zunahme hingewiesen. Dabei untersuchten alle drei Arbeitsgruppen Kinder ähnlichen Alters, nämlich etwa von vier bis 18 Jahren.

2.2.1 Weiße Substanz

Die weiße Substanz stellt ein Netzwerk aus Leitungsbahnen dar. Mit zunehmendem Kindesalter nehmen das Volumen und die Dichte an weißer Substanz zu (Caviness et al. 1996). Diese Entwicklung findet gleichmäßig ohne regionale Geschwindigkeitsunterschiede (Giedd et al. 1999, 2008 und Lenroot et al. 2006) statt. Vor allem bilateral frontale, medial-parietale, temporale und links okzipitale Areale zeigen eine signifikante Zunahme an weißer Substanz (Sowell et al. 2002 und Giorgio et al. 2010). Fasern zwischen frontalen und temporalen Regionen, die ebenfalls mit dem Alter an Dichte zunehmen (Paus et al. 1999), entwickeln sich verzögert (Lebel et al. 2008). Einen weiteren Anhalt für das Wachstum der weißen Substanz lieferten Barnea-Goraly et al. (2005). Sie untersuchten Kinder im Alter von

sechs bis 19 Jahren und bestimmten mit Hilfe der MRT die Ausrichtungen der Zellmembranen in einem Voxel, die sogenannte „fraktionelle Anisotropie“. Größere Werte sprechen für eine stärkere Parallelität des untersuchten Gewebes und ermöglichen mit großer Wahrscheinlichkeit eine Identifikation von weißer Substanz:

Eine mit zunehmendem Alter sich vergrößernde fraktionelle Anisotropie (Lebel et al. 2008) wurde unter anderem in präfrontalen Regionen von Barnea-Goraly et al. (2005) entdeckt. Sie vermuteten einen direkten Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten, die sich mit zunehmendem Alter verbesserten. Die Leistungssteigerung erklärten sie mit einer besseren Myelinisierung der Fasern und durch effektivere Netzwerke. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Werte der fraktionellen Anisotropie jedoch nur zum Teil mit der Dichte an weißer Substanz korrelierten. Veränderungen in der Myelinisierung, des axonalen Durchmessers und der Dichte des Gewebes hätten vermutlich einen Einfluss sowohl auf die Dichte der weißen Substanz als auch auf die Werte für fraktionelle Anisotropie. Änderungen der Faserausrichtungen beeinflussten aber vermutlich nur die fraktionellen Anisotropiewerte. Daher dürfe man diese beiden Werte nicht uneingeschränkt gleichsetzen.

Barnea-Goraly et al. (2005) stellten Überlappungen fest zwischen Regionen, die erhöhte WM-Dichte aufwiesen, und solchen mit erhöhter fraktioneller Anisotropie. Aufgrund der Tatsache, dass sich auch nicht überlappende Regionen nachweisen ließen, schlussfolgerten die Autoren, dass verschiedene histologische Prozesse während der Entwicklung der weißen Substanz vorgingen.

Die stärksten strukturellen Veränderungen – in Form einer Reduktion der grauen und Zunahme der weißen Substanz mit zunehmendem Alter – finden in den Grenzzonen zwischen diesen Geweben statt (Sowell et al. 1999a und Lebel et al. 2008).

2.2.2 Graue Substanz

Die Entwicklung der grauen Substanz verläuft im Gegensatz zur weißen Substanz nicht geradlinig (Giedd 2004, 2008, Sowell et al. 1999a), sondern durchläuft in der Adoleszenz zwei Stadien: Auf eine Zunahme der grauen Substanz bis zu einem lokalen Maximum folgt eine Reduktion. Bevor dieser Verlauf detaillierter beschrieben wird, seien zunächst die Hintergründe dieser Entwicklung näher beleuchtet:

Die graue Substanz besteht aus Neuronen mit dendritischen und synaptischen Fortsätzen, Gliazellen und kleinen Gefäßen. Veränderungen innerhalb dieser komplexen Struktur sind unter anderem für die Zu- und Abnahme der grauen Substanz verantwortlich. Schwankungen der kortikalen Dicke könnten durch Veränderungen der Größe und Komplexität der Neuronen, aber nicht durch Veränderungen der Anzahl erklärt werden (Giedd 2004).

2.2.2.1 Zunahme der grauen Substanz

Die Zunahme der grauen Substanz könnte durch eine Überproduktion von Synapsen zu erklären sein. Denn diese soll wellenförmig stattfinden, d.h. mit einer ersten Welle in der frühen Kindheit und einer zweiten Welle im Laufe der Adoleszenz (Giedd et al. 1999).

Der Begriff „Arborisation“, also eine baumförmige Verzweigung, beziehungsweise eine verstärkte Verästelung von Axonendigungen, verdeutlicht die Vorgänge während der Überproduktion (Giedd 2004). Zusätzlich zu der erhöhten Synapsendichte, wie sie Kleim (1996) an Ratten nachweisen konnte, könnte auch eine Größenzunahme von Zellkörpern und die Entstehung neuer Zellen verantwortlich für den Ausbau der grauen Substanz sein. Zu diesen Schlüssen kamen Giedd et al. (1996) anhand von MRT-Messungen an menschlichen Probanden und Gould (1999) im Rahmen histologischer Untersuchungen von Affengehirnen. Die „Packungsdichte“ („packing density“) ist danach zwar ein wichtiger Parameter der grauen Substanz. Sie wird aber durch vielerlei beeinflusst: den Grad der Hydratation der Zellen und der Vaskularisierung, das extrazelluläre Volumen, Hormone, Wachstumsfaktoren, Nährstoffe und genetische Faktoren (Giedd et al. 1996).

2.2.2.2 Abnahme der grauen Substanz

Der Vorgang des „synaptic pruning“, also der Verlust von synaptischen Verbindungen, steht vermutlich bei der anschließenden Abnahme der grauen Substanz im Vordergrund (Huttenlocher 1979, Sowell et al. 2001, Giedd 2004). Seit vielen Jahren ist bekannt, dass Verbindungen zwischen Neuronen durch verstärkte oder auch verminderte Inanspruchnahme modelliert werden (Hebb 1949). Die Umwelt und die Aktivitäten von Adoleszenten könnten somit die Auflösung von Synapsen beeinflussen (Giedd et al. 1999); ganz nach dem Prinzip „use it or lose it“. Dieser Wandel, also unter anderem das Kappen von ineffizienten Verbindungen (Huttenlocher 1979), sei auch notwendig, denn strukturelle

Veränderungen im Gehirn seien Grundvoraussetzungen für eine erfolgreiche Weiterentwicklung kognitiver, motorischer und sensorischer Funktionen (Paus et al. 1999). Sowell et al. (2001) vermuteten, dass eine Performanzsteigerung in kognitiven Aufgaben zum Teil durch regressive Veränderungen innerhalb der grauen Substanz, wie das „synaptic pruning“, erklärt werde.

Doch die Abnahme an grauer Substanz lässt sich nicht nur durch den Verlust von Synapsen erklären:

Auch die fortschreitende Myelinisierung spielt eine wichtige Rolle (Giedd et al. 1996). Leitungsbahnen in der Grenzzone zwischen weißer und grauer Substanz, aber auch in das periphere kortikale Neuropil der grauen Substanz hinein, werden mit zunehmendem Alter mehr und mehr myelinisiert (Shaw 2008). Eine verbesserte Effizienz, also schnellere Reaktionszeiten, könnten von der verstärkten Myelinisierung herrühren (Sowell et al. 2001).

Wie bereits erwähnt, beschrieben viele Autoren insgesamt eine allgemeine Abnahme der grauen Substanz vom Kindes- bis zum Erwachsenenalter (Jernigan et al. 1991, Pfefferbaum et al. 1994, Reiss et al. 1996, Sowell et al. 1999b und Lebel et al. 2008). Der Reduktionsverlauf ist jedoch keineswegs geradlinig: Das totale Volumen der grauen Substanz nimmt in der Kindheit zu und erst zu Beginn der Pubertät ab (Gogtay et al. 2004). Die genaue zeitliche Entwicklung ist dabei abhängig vom Geschlecht und zudem regionsspezifisch. Weibliche Probanden erreichen das maximale Gesamtvolumen an grauer Substanz etwa ein bis eineinhalb Jahre früher (Giedd et al. 1999). Sowohl Giedd et al. (1999), als auch Sowell und Kollegen (2001) vermuteten unter anderem einen Einfluss von Geschlechtshormonen.

Die regionsspezifischen Unterschiede stellen sich wie folgt dar:

Am frühesten erreicht der Parietallappen bei Mädchen ein Maximum an grauer Substanz (7,5 Jahre), danach folgen der Frontallappen (9,5 Jahre) und der Temporallappen (10 Jahre). Für Jungen verläuft die Entwicklung um etwa ein Jahr verzögert (Giedd 2008). Der Okzipitallappen verzeichnet eine Zunahme bis in das junge Erwachsenenalter hinein (Giedd et al. 1999).

Sowell et al. (1999a) wiesen jedoch auf eine große Altersvariabilität vor allem in den dorsalen Anteilen der frontalen und parietalen Regionen hin. Dies erklärt die im Folgenden dargestellten Ergebnisse von Shaw et al. (2008), die zum Teil von den zuvor genannten

Ergebnissen abweichen: Untersucht wurde der kortikale Durchmesser. Shaw et al. (2008) fanden im okzipitalen Pol ein Maximum bei sieben Jahren auf der linken und bei acht Jahren auf der rechten Hemisphäre und im Parieto-okzipitalen Kortex bei neun bis zehn Jahren. Eine genauere Untersuchung des Frontalkortex nach funktionellen Regionen ergab, dass zunächst der primäre Motorkortex (9 Jahre), dann das Supplementär-motorische Areal (SMA) sowie der Frontalpol (10 Jahre) und schließlich der Dorsolaterale Präfrontalkortex (DLPFC, 10,5 Jahre) maximale Werte aufweisen. Die Maxima an grauer Substanz werden somit in primär sensorimotorischen Arealen zuerst, in höher entwickelten Arealen, die primäre Funktionen verarbeiten und integrieren, zuletzt erreicht. Zu diesen zählen insbesondere der DLPFC, der Inferiore Parietallappen und der Superiore Temporalgyrus (STG, Giedd 2004 und 2008).

Gogtay et al. (2004) untersuchten die Volumenabnahme der grauen Substanz. Wie auch Giedd (2004 und 2008) schlossen sie aus ihren Ergebnissen, dass sich übergeordnete Regionen erst entwickelten, wenn sensorimotorische Areale bereits ausgereift seien. Dem liege zugrunde, dass übergeordnete Regionen Informationen aus ihnen untergeordneten Arealen verarbeiteten und integrierten.

Dieser Aspekt ist aus der Phylogenese bereits bekannt: Phylogenetisch ältere Areale mit Basisfunktionen entwickeln sich früher als neuere kortikale Regionen. Als erstes entwickeln sich unter anderem der frontale Pol, der für den Geschmack und den Geruch zuständig ist, der Temporalpol, welchem unter anderem das visuelle Arbeitsgedächtnis zugeordnet wird, und der okzipitale Pol, der die primäre Sehrinde beinhaltet. Danach entwickeln sich die oberen und unteren Parietallappen, die für die räumliche Orientierung, das Sprechen, die Sprachentwicklung und die Aufmerksamkeit zuständig sind. Erst später entwickeln sich Regionen in den frontalen Lappen, die komplexe Funktionen verarbeiten, unter anderem Aufmerksamkeit und motorische Koordination (Gogtay et al. 2004). Bekräftigt wird diese Beobachtung von Inder und Huppi (2000), die eine regionspezifische Myelinisierungsreihenfolge, beginnend mit dem Hirnstamm und fortschreitend von inferior nach superior und von posterior nach anterior, nachweisen konnten. Volpe (2000) beschrieb zusätzlich, dass sensorische Verbindungen vor motorischen Verbindungen und Projektionsfasern vor Assoziationsfasern myelinisiert werden.

Die Entwicklung der Parietallappen, die die größte Reduktion an grauer Substanz erfahren (Sowell et al. 1999a), setzt erst ein, nachdem sich die anderen Assoziationsareale entwickelt

haben. Es beginnt mit der Abnahme der grauen Substanz im Postzentralgyrus, dem primär-somatosensorischen Areal und setzt sich im Gyrus Angularis und im Supramarginalgyrus fort. Im Frontallappen findet die Reduktion der grauen Substanz zuletzt im Superioren und Inferioren Frontalgyrus (SFG bzw. IFG) statt. Die Entwicklung des Temporallappens schließt mit dem superioren Temporalgyrus ab (Gogtay et al. 2004).

Sowell et al. (2001) untersuchten die Abnahme der grauen Substanz bei sieben bis 16 Jahre alten Probanden im Verhältnis zum gesamten Gehirnvolumen. Sie stellten eine auf das Gesamtgehirnvolumen bezogene Abnahme der grauen Substanz in frontalen, mesial-temporalen und parietalen Regionen fest. Diese Ergebnisse stehen in Bezug auf die alters- und regionspezifische Reduktion der grauen Substanz im Einklang mit den bisherigen - oben beschriebenen - Erkenntnissen anderer Autoren. Interessanterweise konnten sie eine starke postadoleszente Volumenzunahme gerade in den Regionen messen, die auch eine hohe Reduktion an grauer Substanz nachweisen, nämlich vor allem in dorsalen Anteilen der Frontallappen. Progressive Vorgänge, wie Myelinisierungsprozesse, scheinen gegenüber regressiven Vorgängen, wie dem erwähnten „synaptic pruning“, zu überwiegen. Zu ähnlichen Schlüssen kommen Giorgio et al. (2008), die eine Überlappung zwischen Reduzierung der grauen Substanz und FA-Zunahme (siehe oben) für den MFG zeigen konnten.

In einer longitudinalen VBM-Studie von Giorgio und Kollegen (2010) wurden Kinder und junge Erwachsene im Alter von 13,5 bis 18,8 Jahren untersucht und nach einem halben Jahr bis zweieinhalb Jahren einer zweiten Messung unterzogen. Eine lineare Reduzierung der grauen Substanz in beiden Messungen konnte in folgenden Regionen gemessen werden: Im parietookzipitalen Kortex, zum Teil bis in den Temporallappen und in den okzipitotemporalen Kortex hineinreichend, im Cerebellum, im SFG, MFG und IFG. Es konnte keine Vermehrung der grauen Substanz mit zunehmendem Alter gefunden werden.

Eine weitere Methode, die quantitative Entwicklung der grauen Substanz zu ermitteln, stellt der Lokale Gyriifikations-Index (LGI) dar. Er wird ermittelt aus dem Vergleich der Kortexoberfläche der Sulci mit der von außen sichtbaren Kortexoberfläche innerhalb einer bestimmten Region (sog. region of interest, ROI, Klein et al. 2014). Klein und Kollegen (2014) stellten die größte Abnahme des LGIs bei zwölf- bis 23-jährigen Probanden in folgenden Regionen fest: Bilateral präzentral, links superior-frontal, inferior-temporal und lateral-orbitofrontal, rechts in der Pars Triangularis, rostral-mittelfrontal und superior-parietal. Es

konnten jedoch keine Geschlechtsunterschiede für den LGI ermittelt werden. Im Rahmen weiterer Messungen der kortikalen Dicke und des Volumens der grauen Substanz konnten zwar eine hohe positive Korrelation zwischen LGI-Wert und dem Volumen an grauer Substanz nachgewiesen werden. Die kortikale Dicke korrelierte jedoch nicht mit dem LGI-Wert. Ein weiterer Zusammenhang bestand nach dieser Untersuchung zwischen der Abnahme der kortikalen Dicke und des Volumens. Die Autoren schlussfolgerten, dass der LGI als wichtiger zusätzlicher Marker für cerebral-kortikale Veränderungen während der Adoleszenz herangezogen werden, jedoch keineswegs die kortikale Dicke und das Volumen als Marker ersetzen könne.

Durch die beschriebenen Veränderungen insbesondere in frontalen und parietalen Arealen, sind Verbesserungen in kognitiven Verarbeitungsschritten und konsekutiv in der Performanz bei kognitiven Aufgaben, die in frontalen und parietalen Arealen verarbeitet werden, zu erwarten (Sowell et al. 2002).

Beispielhaft für kognitive Aufgabenbereiche, die in frontalen und parietalen Gehirnarealen verarbeitet werden, sind zum einen die mentale Rotation (Lamm et al. 2005 und 2007, Ecker et al. 2006, für eine Meta-Analyse siehe Zacks 2008) und zum anderen die Zahlenverarbeitung (Dehaene 1992). In meiner Studie untersuche ich, wie sich die morphologische Entwicklung des Kindergehirns funktionell auswirkt.

2.2.2.3 Zusammenhang zwischen Morphologie und Funktion

Der Zusammenhang zwischen altersabhängiger Performanzänderung bei der Verarbeitung kognitiver Aufgaben und entwicklungsbedingter Reduktion von grauer Substanz wurde schon beschrieben (Kharitonova et al., 2013). Der Einfluss des gezielten Übens bestimmter Aufgaben auf die Gehirnaktivierung konnte ebenfalls in zahlreichen fMRI-Studien nachgewiesen werden (für ein Review siehe Thomas & Baker, 2013). Performanzbedingte Änderungen in der Aktivierung konsekutiv untersuchter Gehirnregionen ermöglichen also Rückschlüsse auf neuroplastische Veränderungen innerhalb der grauen Substanz. Daher wird in den folgenden Abschnitten unter anderem Bezug auf einschlägige fMRI-Studien genommen.

2.3 Mentale Rotation

Die erste wegweisende Veröffentlichung über mentale Rotation wurde 1971 von Shepard und Metzler publiziert. Sie stellten Probanden vor die Aufgabe, zu entscheiden, ob zwei vom Aufbau identische 3D-Figuren gespiegelt oder deckungsgleich waren. Zusätzlich war eine der Figuren um eine beliebige Achse gedreht. Die Probanden mussten den 3D-Stimulus gedanklich rotieren, um zu einer Lösung zu kommen. Shepard und Metzler wiesen dabei einen linearen Zusammenhang zwischen der Größe des Drehwinkels und der Reaktionszeit nach.

Mentale Rotation stellt das Gehirn vor eine komplexe Aufgabe, die von Booth und Kollegen (2000) in vier Arbeitsschritte unterteilt wurde:

- Zunächst muss der visuelle Stimulus erkannt und dann codiert werden.
- Im zweiten Schritt wird der nun mentale Stimulus gedanklich so lange rotiert, bis er die richtige Ausrichtung hat.
- Anschließend wird das rotierte Abbild im räumlichen Arbeitsspeicher gehalten.
- Abschließend ist zu beurteilen, ob das mental gedrehte Objekt zu der zu vergleichenden Figur kongruent ist oder gespiegelt.

Lamm et al. (2007) wiesen für diese verschiedenen Arbeitsschritte folgende Aktivierungsunterschiede nach:

Für diese vier Arbeitsschritte werden unterschiedliche Areale im Rahmen eines Rotationsnetzwerks („rotation network“, Kosslyn et al. 2001, Ecker et al. 2006) rekrutiert. Booth et al. (2000) konnten Aktivität während mentaler Rotation beidseitig im inferioren und superioren Okzipitallappen, in inferior- und superior-parietalen Regionen, insbesondere im IPS, im Supramarginalgyrus und in mittleren frontalen Regionen messen. Diese Ergebnisse wurden in zahlreichen Studien (Cohen et al. 1996, Kosslyn et al. 1998 und 2001, Iwaki et al. 1999, Harris et al. 2000, Jordan et al. 2001, Windischberger et al. 2002, Harris und Miniussi 2003, Seurinck et al. 2004, Lamm et al. 2005 und 2007, Ecker et al. 2006, für eine Meta-Analyse siehe Zacks 2008) bestätigt und zum Teil um temporale Regionen (Iwaki et al. 1999, Ganis et al. 2000, Carpenter et al. 1999) erweitert. Die Verknüpfung dieser Areale erfolge zum einen über den inferioren okzipito-temporalen Pfad (Faszikulus longitudinalis inferior,

Mishkin et al. 1983 und Ungerleider und Haxby 1994), zum anderen über den okzipitoparietalen Pfad (Faszikulus longitudinalis superior, Ungerleider und Haxby 1994).

Studien einiger Arbeitsgruppen (Parsons et al. 1995, Kosslyn et al. 1998, Ganis et al. 2000, Ecker et al. 2006, Richter et al. 2000, Vingerhoets et al. 2002, Seurinck et al. 2004, für eine Meta-Analyse siehe Zacks 2008) zeigten Aktivierungen in motorischen Arealen, insbesondere in dorsolateralen und medialen prämotorischen Arealen, dem supplementär-motorischen Areal (SMA) und dem dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC, Windischberger et al. 2002, 2003) auf.

2.3.1 Aktivierung in prämotorischen Arealen

Die wissenschaftlichen Meinungen sind jedoch uneins, worauf diese Aktivierungen in prämotorischen Arealen zurückzuführen sind: Werden die motorischen Areale durch die mentale Rotation an sich aktiviert oder, um ein Beispiel zu nennen, durch das Drücken eines „Antwortknopfes“, beziehungsweise durch die physische oder mentale Benutzung einer Hand?

Einen der ersten Schritte zur Beantwortung dieser Fragen machten Iwaki und Kollegen (1999). Sie wiesen eine Aktivierungsreihenfolge während der mentalen Rotation nach: Posterior-temporale Regionen wurden früh aktiviert, dann folgten parietale Regionen und zum Schluss zeigten motorische Areale Aktivität. Es kam jedoch teilweise zu zeitlichen Überlappungen der Aktivitäten.

Richter et al. (2000) wiesen mittels zeitlich aufgelöster fMRI (time-resolved fMRI)-Technik nach, dass die Aktivierung primärmotorischer Areale zeitlich erst nach dem Betätigen eines „Antwortknopfes“ auftrat, und damit nicht der mentalen Rotation an sich zuzuschreiben sei. Das SMA und somit der prämotorische Kortex hingegen zeigten auch während der mentalen Rotation Aktivität und seien deshalb spezifisch für diese Operation (Richter et al. 2000, Zacks 2008). Windischberger und Kollegen (2003) bestätigten dies durch eine Fuzzy Cluster-Analyse. Lamm und Kollegen (2007) untersuchten Unterschiede in der Gehirnaktivierung durch die verschiedenen Arbeitsschritte bei der mentalen Rotation: Der SPL war sowohl während der Codierung („Encoding“) als auch der eigentlichen Rotation („Rotate“) und des Abgleichs mit dem Vergleichs-Stimulus („Matching“) aktiv, während der dorsolaterale

prämotorische Cortex (PMd) vorwiegend bei der eigentlichen Rotation beteiligt war. Die übergeordneten visuellen Areale, vor allem der superiore Okzipitallappen, zeigten Aktivitätssteigerungen während Codierung und Abgleich.

Hinsichtlich der Aktivierungsmuster und des Ausmaßes der Aktivierung scheint es Unterschiede zwischen verschiedenen Aufgaben und Stimuli zu geben: Während die Rotation körperfremder Objekte, wie zum Beispiel der Shepard-Figuren (s.o.), weniger motorische Areale rekrutiert (Kosslyn et al. 1998), greift die Rotation körpereigener Stimuli, wie etwa einer Hand, verstärkt auf primär- und prämotorische Areale zurück (Kosslyn et al. 1998, Ganis et al. 2000).

Vingerhoets und Kollegen (2002) fanden zusätzlich heraus, dass nicht nur die mentale Rotation von Händen, sondern auch von Werkzeugen, also konkreten Objekten, die mit der Hand bewegt werden können, prämotorische Areale aktiviert. Interessanterweise wurden bei der Hand-Aufgabe bilaterale prämotorische Areale aktiviert, bei der Werkzeug-Aufgabe hingegen nur linksseitige. Dies sei darauf zurückzuführen, dass sowohl linke als auch rechte Hände als Stimuli präsentiert wurden, die Probanden sich also vorgestellt hätten, mal die linke und mal die rechte Hand zu rotieren. Da nur Rechtshänder als Probanden durch die Studie erfasst wurden, hätten diese sich bei der Werkzeug-Aufgabe ausschließlich vorgestellt, den Stimulus mit der rechten Hand zu rotieren, so dass es zu linksseitiger motorischer Aktivierung gekommen sei.

Nicht nur im Bereich der motorischen Regionen gibt es offenbar seitendifferente Aktivierungsmuster: Harris und Miniussi (2003) kamen zu dem Ergebnis, dass der rechte SPL essentiell bei der mentalen Rotation sei, wohingegen der linke SPL eine eher untergeordnete Rolle spiele. Diese Ergebnisse wurden mithilfe von transkranieller Magnetstimulation gewonnen. Unterstützend fanden Harris et al. (2000) einen erhöhten regionalen zerebralen Blutfluss während mentaler Rotation im rechten IPS.

Andere Autoren wie Jordan et al. (2001), Kosslyn et al. (1998) und Vingerhoets et al. (2002) konnten keine Unterschiede in der Aktivierungsstärke zwischen linker und rechter Hemisphäre feststellen.

2.3.2 Mentale Rotation und Arbeitsgedächtnis

Ein Teilaspekt der mentalen Rotation ist, wie oben bereits erwähnt, dass Informationen im räumlichen Arbeitsgedächtnis gespeichert werden (Jordan et al. 2001, Hyun und Luck 2007). Darauf wird im Folgenden eingegangen:

Hyun und Luck (2007) wiesen Interferenzen zwischen mentaler Rotation und einer nicht-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe nach. Zwischen mentaler Rotation und einer räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe gab es jedoch keine Interferenzen. Dies weist daraufhin, dass das räumliche Arbeitsgedächtnis in die mentale Rotation involviert sei.

Jonides et al. (1993) wiesen Aktivität im rechten prämotorischen Kortex bei räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben nach. Die Antwortgabe per Knopfdruck erfolgte jedoch mit der rechten Hand, sodass die rechtsseitige Aktivierung nicht auf die Antwortgabe zurückgeführt werden könne.

Die bereits erwähnte IPS-Aktivierung im Rahmen der mentalen Rotation wurde von Jordan et al. (2001) ebenfalls auf die Beteiligung des Arbeitsgedächtnisses zurückgeführt. Der IPS sei nicht an der eigentlichen Rotation (Schritt 2, „rotate“, s.o.) beteiligt.

Auch mittels elektrophysiologischer Studien wurde die Beteiligung des Arbeitsgedächtnisses an der mentalen Rotation untersucht: Prime und Jolicoeur (2009) fanden länger dauernde Aktivierungen bei größeren Rotationswinkeln.

2.4 Zahlenverarbeitung

Pia et al. (2009) ließen eine Patientin mit linksseitigem Schlaganfall verschiedene Zahlenverarbeitungsaufgaben durchführen. Ihnen fiel auf, dass es der Patientin schwerfiel, zu zählen. Die Benennung von Zahlen und die Durchführung von kleinen mathematischen Operationen gelangen hingegen besser.

Dieses Beispiel zeigt, dass Zahlenverarbeitung komplexe Verarbeitungsschritte erfordert:

2.4.1 Triple-Code-Modell

Das von Dehaene 1992 vorgestellte Triple-Code-Modell beschäftigt sich intensiv mit der

Zahlenverarbeitung im menschlichen Gehirn. Für die Verarbeitung von Zahlen und deren mentale Repräsentation werden drei Formen, sogenannte „Codes“, beschrieben:

Der erste Code stellt die analoge Größenrepräsentation von Zahlen dar und wird bihemisphärisch zuseiten des horizontalen Intraparietalsuclus (hIPS) verarbeitet. Die mentale Einordnung der Zahlen erfolgt mit Hilfe eines inneren Zahlenstrahls, der in der westlichen Kultur von links nach rechts angeordnet ist und bilateral im superioren Parietallappen repräsentiert wird (Dehaene et al. 2003). Der Parietallappen codiert und verarbeitet Zahlen notationsunabhängig. Es kommt also nicht darauf an, ob es um symbolische oder arabische Zahlen geht oder gar um nicht-symbolische Zahlen: zum Beispiel führte eine Anzahl an Punkten bei Vergleichen ($8 > 4$) oder Abschätzungen (würden 150 Menschen in einen Bus passen?) zu einer Aktivierung (Dehaene und Cohen 1995). Bei exakten Berechnungen (Dehaene et al. 1999) und auch bei kleineren Zahlen fielen die Aktivierungen geringer aus (Kiefer und Dehaene 1997). Aktivierungen im Bereich des IPS wurden auch in anderen fMRI-Studien zur Untersuchung von Zahlenverarbeitung nachgewiesen (Cohen Kadosh und Walsh 2009, Notebaert et al. 2011). In manchen Studien konnte eine rechtshemisphärische Dominanz gezeigt werden (Piazza et al. 2007, Pinel et al. 2001). So lokalisieren Pesenti et al. (2000) und Dehaene et al. (2003) Aktivierungen bei Zahlenvergleichen vor allem im rechten superioren Parietallappen.

Die verbal-phonologische Repräsentation von Zahlen und das arithmetische Faktenwissen (Kleines Einmaleins) werden in der linken Großhirnhälfte verarbeitet, vor allem im Gyrus angularis und in perisylvischen Spracharealen. Während der visuellen (geschriebenes Wort) oder auditiven (gesprochenes Wort) Erfassung von arabischen Zahlen („7“) erfolgt eine Zuordnung zu einem Zahlwort („sieben“) (Schneider, Fink 2013). Dehaene et al. (1999) stellten zusätzlich fest, dass exakte Berechnungen sprachabhängig sind, also vor allem den Gyrus angularis und die perisylvischen Sprachareale aktivierten, Annäherungen hingegen auf nicht-verbale visuell-räumliche zerebrale Netzwerke beruhten und somit eher im IPS verarbeitet würden.

Der dritte Zahlencode ermöglicht die visuelle Identifikation von arabischen Zahlensymbolen. Dies geschieht bilateral im inferioren okzipitotemporalen Kortex (Brodmann-Areal 37), der häufig auch als Gyrus fusiformis bezeichnet wird (Dehaene und Cohen 1997). Das Areal ist jedoch nicht nur spezifisch für Zahlen, sondern auch für visuell räumliche Aufgaben, unter

anderem für die Koordination von Hand- und Augenbewegungen, Durchführung von mentalen Rotationen und Verarbeitung in einem räumlichen Arbeitsgedächtnis (Simon et al. 2002, Culham und Kanwisher 2001).

2.4.2 Erweitertes Triple-Code-Modell

Das Triple-Code-Modell von Dehaene wurde in den Folgejahren durch mehrere weitere Gehirnregionen ergänzt, die bei der Zahlenverarbeitung eine wichtige Rolle spielen.

Die Lösung einer Rechenaufgabe erfordert nicht nur den Einsatz der beschriebenen Codes, sondern auch eine strategische Herangehensweise und zudem konzeptuelles wie prozedurales Wissen. Diese eher unterstützenden Prozesse werden vor allem im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) verarbeitet (Dehaene und Cohen 1995).

Eine weitere Ergänzung erfolgte durch Nuerk und Kollegen (2011). Sie führten den Begriff des „Platz-X-Wert-System“ ein, nach welchem sich der Wert einer Ziffer mit der Position in einer mehrstelligen Zahl ändert (z.B. Einerstelle 5 in 25 oder Zehnerstelle 5 in 52). Die Repräsentation des Platz-X-Wert-Systems wird dem bilateralen posterioren intraparietalen Kortex zugeordnet (Knops et al. 2006).

Beidseitig im anterioren IPS sowie im prämotorischen Kortex wird die numerische Fingerrepräsentation lokalisiert (Kaufmann et al. 2008). Damit ist gemeint: Zeigt man Probanden Bilder von Fingern und lässt sie angeben, welche Zahl die Finger zeigen, so können - im Vergleich zu Kontrollkonditionen - Mehraktivierungen im rechten anterioren IPS und im Postzentralgyrus nachgewiesen werden. Bei Kindern konnten diese Aktivierungen deutlich stärker aufgezeigt werden als bei Erwachsenen. Das könnte auf die Bedeutung der Zuhilfenahme von Fingern beim Zählen auf den Erwerb arithmetischer Kompetenz im Kindesalter hindeuten.

2.4.3 fMRI-Studien zur Zahlenverarbeitung

Verschiedene Aspekte der Zahlenverarbeitung wurden bereits in diversen fMRI-Studien untersucht. Neben den bereits im Zusammenhang mit dem Triple-Code-Modell beschriebenen Regionen, insbesondere im Parietallappen, wurde vor allem in neueren

Studien das Augenmerk auf frontale und präfrontale Regionen gelegt (Rickard et al. 2000, Kucian et al. 2011, Ischebeck et al. 2006, 2007, Bulthé et al. 2014, Fulbright et al. 2003, Klein et al. 2014, für eine Meta-Analyse siehe Kaufmann et al. 2011).

Rickard et al. (2000) ließen Probanden entscheiden, ob das Ergebnis einer einfachen Multiplikationsaufgabe (kleines Einmaleins), richtig ist. Für den Entschluss benötigten die Probanden neben allgemeiner Aufmerksamkeit vor allem das Arbeitsgedächtnis: Das Ergebnis der präsentierten Multiplikation musste zunächst errechnet, im Arbeitsgedächtnis gespeichert und sodann mit dem präsentierten Ergebnis verglichen werden. Aktivierungen wurden vor allem im inferioren Okzipitallappen, im inferioren und superioren Parietallappen und im DLPFC gefunden.

Budgen et al. (2012) ließen Kinder die größere von zwei Zahlen in einem Zahlenpaar benennen. Es zeigten sich Aktivierungen im rechten inferioren Frontalgyrus (IFG), im linken superioren Frontalgyrus (SFG) und im linken IPS. Eine große Meta-Analyse von Houdé (2010), die 842 Kinder einschloss, wies neben dem rechten IFG und dem linken SFG Aktivierungen im linken mittleren Okzipitalgyrus nach.

Nach Delazer et al. (2003) und Gruber et al. (2001) werden der SFG, IFG und der Präfrontalcortex (PFC) insbesondere während der Verarbeitung von Zahlaufgaben aktiviert. Die Autoren sind der Meinung, dass die Regionen unterstützend als numerisches, visuospatiales und verbales Arbeitsgedächtnis fungieren. Dumontheil und Klingberg (2011) stellten in ihrer Studie die Bedeutung des Arbeitsgedächtnisses für die Zahlenverarbeitung heraus: stärkere Aktivierung im rechten IPS während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe war mit schlechterem Abschneiden in einem arithmetischen Test zwei Jahre nach der ersten Messung assoziiert.

Interessanterweise werden frontale Gehirnregionen während der Zahlenverarbeitung von Kindern mehr benutzt als von Erwachsenen (Ansari 2008). Erwachsene hingegen zeigen eine stärkere Aktivierung des IPS (Delazer et al. 2003 und Dehaene et al. 2003). Ansari (2008) vermutete, dass die stärkere frontale Aktivierung bei Kindern daher rührt, dass die Lösung ein und derselben Aufgabe von Kindern mehr Aufmerksamkeit verlangt als von Erwachsenen. Auch Rivera und Kollegen (2005) wiesen nach, dass mit zunehmendem Alter der linke inferiore Parietalcortex verstärkt in Anspruch genommen wird und gleichzeitig eine Aktivierungsreduktion in bilateralen frontalen Regionen gemessen werden kann. Während

der Entwicklung mathematischer Fähigkeiten mit fortschreitendem Alter findet also ein frontoparietaler Shift statt (Rivera et al. 2005, Delazer et al. 2003, Ansari et al. 2005). Gleiches gilt nach diesen Untersuchungen für intensives mathematisches Training,

2.5 Hypothesen

Nach der gebotenen Gesamtwürdigung der vorstehend beschriebenen Erkenntnisse wird man von folgenden Hypothesen ausgehen dürfen:

1. Als morphologisches Korrelat der zerebralen Reifung ist eine Abnahme der grauen Substanz mit zunehmendem Alter vorwiegend in frontalen und parietalen Regionen zu erwarten.
2. Es ist anzunehmen, dass Aktivierungen durch schulisch und sportlich geförderte Aufgaben, namentlich räumliches Abschätzen (mentale Rotation) und Zahlenverarbeitung (numerisches Schätzen), in denjenigen Arealen zu verzeichnen sind, die eine altersabhängige Reduktion der grauen Substanz erfahren.
3. Areale, in denen eine altersabhängige Reduktion der grauen Substanz zu verzeichnen ist, dürften mit Performanzänderungen bei der mentalen Rotation und der Zahlenverarbeitung einhergehen.

3 Material und Methoden

3.1 Teilnehmer

An meiner Studie nahmen 152 junge Probanden im Alter von acht bis 20 Jahren teil, die zuvor im Rahmen von Informationsveranstaltungen an verschiedenen Grundschulen, Gesamtschulen und Gymnasien eingeladen worden waren. Zusätzlich fanden Informationsabende für Eltern statt. Die Eigenschaften des Kernspin-Scanners und die Risiken seiner Nutzung wurden erläutert. Probanden und Eltern erhielten die Möglichkeit, Fragen zu stellen, die gegebenenfalls ausführlich beantwortet wurden. Soweit ersichtlich, verblieben keinerlei Unklarheiten. Sodann wurde jeder Teilnehmer nach schriftlichem Einverständnis der Erziehungsberechtigten vor den eigentlichen Messungen mit dem MRT-Gerät spielerisch vertraut gemacht.

Die Messungen konnten jedoch nicht ausnahmslos durchgeführt werden. Die Bilder eines Kindes waren wegen einer festen Zahnsperre und entsprechenden Artefakten unbrauchbar. Ein weiteres Kind durfte wegen eines Cochlea-Implantates nicht an den Messungen teilnehmen. Fünf Teilnehmer bewegten sich während der Messungen zu stark, wodurch die Bilder nicht zu verwerten waren. Acht Kinder fürchteten sich vor dem MRT-Gerät oder schieden aus anderen Gründen aus.

Es verblieben 137 gesundheitlich unauffällige Kinder, 63 Jungen und 74 Mädchen, bei denen die anatomischen und funktionellen Messungen gelangen und zu verwertbaren Ergebnissen führten. Der Altersdurchschnitt lag bei 12,28 Jahren. Da besonders viele Fünft- und Sechstklässler an den Untersuchungen teilnahmen, rekrutierte sich eine verhältnismäßig große Anzahl der Probanden (79) aus der Altersgruppe von zehn bis zwölf Jahren. Die Ergebnisse der Messungen an diesen Kindern wurden in zwei Parallelstudien von *Tobias Woerner* und *Cordula Klewin* verwendet.

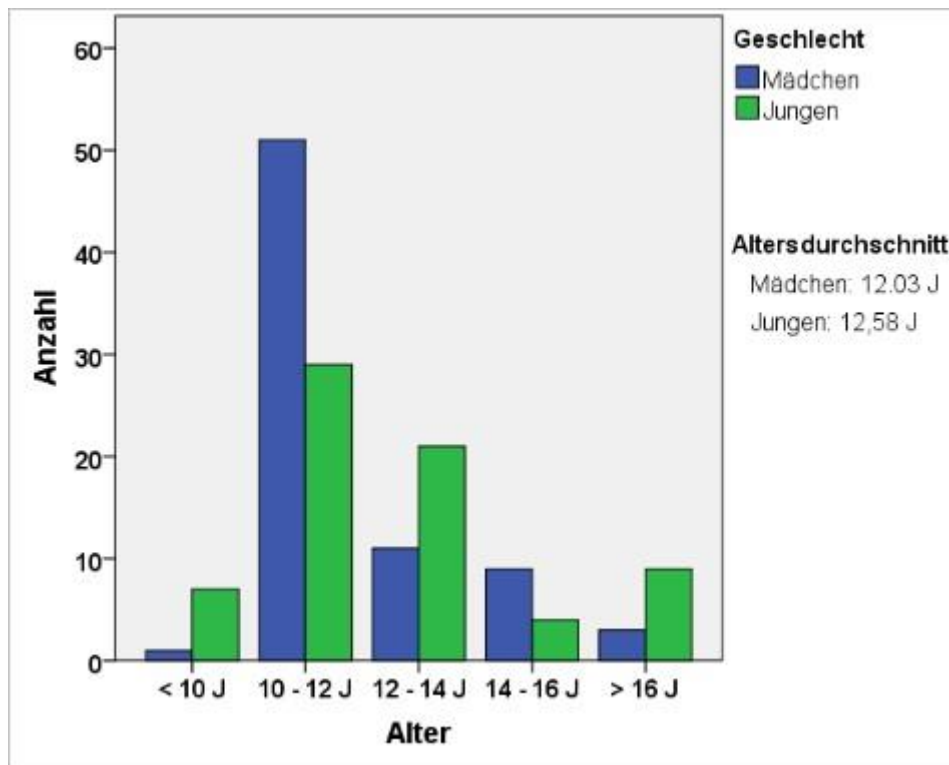


Abbildung 1: Alter in fünf Alterskategorien auf der x-Achse und die Anzahl auf der y-Achse; Mädchen (Blau) und Jungen (Grün)

Die freiwillige Teilnahme der Kinder wurde mit einem T-Shirt belohnt, das mit einem MRT-Bild des eigenen Kopfes bedruckt war.

3.2 MRT-Messungen

Die MRT-Bilder der Kindergehirne wurden mit Hilfe eines Kernspinscanners der Firma SIEMENS, Modell Magnetom Skyra, Feldstärke 3.0 Tesla, in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg erstellt. Für die Messungen wurde eine Standard-Kopfspule (siehe Abbildung 2) verwendet. Aus Sicherheitsgründen erhielt jedes Kind eine Notfallklingel. Sie lag auf dem Bauch der Kinder, damit die jeweilige Messung zu jeder Zeit auf Wunsch des Kindes gestoppt werden konnte.

Eine Messung bestand aus vier Sequenzen mit einer Gesamtdauer von 21 Minuten.



Abbildung 2: Ein Proband liegt im MRT. Zu sehen sind die Standard-Kopfspule mit der Spiegelkonstruktion, eine Notfallklingel auf dem Bauch und ein Taster in der rechten Hand

3.2.1 VBM

Die VBM-Daten erhielt ich mit einer T1-gewichteten, sechsminütigen MP-RAGE Sequenz (Magnetization prepared rapid acquisition of gradient echo) mit einer sagittalen Ausrichtung.

Folgende Parameter wurden benutzt:

- TR (Repetition time) 1,9 s,
- TE (Echo time) 2,13 ms,
- Inversion time 900 ms,
- Flip-Winkel = 9°,
- Schichtdicke = 0,9 mm,
- 192 Schichten mit 256 Punkten pro Dimension und einer Voxelgröße 0,9375 mm³.

3.2.2 fMRI

Zur Erfassung der fMRI-Daten wurde eine echoplanar imaging (epi) Sequenz mit folgenden Einstellungen verwendet:

- TR (Repetition time) 2,2 s,
- TE (Echo time) 30 ms,
- Flip-Winkel = 90°,
- Schichtdicke = 3 mm, Spacing between slices: 3,75 mm,
- 30 Schichten mit 94 Punkten pro Dimension und einer Voxelgröße 0,9375 mm³.

Die fMRI-Sequenz dauerte ca. 15 Minuten. Von den so entstandenen 434 Bildern wurden die ersten vier Bilder verworfen, da sie für die Äquilibration des Magnetfeldes benötigt wurden.

3.3 Paradigmen

Mit Hilfe einer Spiegelkonstruktion, die auf der Kopfspule befestigt war (siehe Abbildung 2), konnten die Kinder auf eine Leinwand blicken. Den Kopf brauchten sie dafür nicht zu bewegen. Auf der Leinwand waren zwei unterschiedliche Aufgaben zu sehen. Eine Aufgabe erforderte das Einordnen von Zahlen auf dem mentalen Zahlenstrahl (Zahlenaufgabe), die andere die räumliche Rotation von zweidimensionalen Polygonen (Polygonaufgabe).

Beide Aufgaben waren mit einer "Ja"- oder "Nein"-Antwort zu lösen. Jedes Kind erhielt zu diesem Zweck sowohl in die rechte als auch in die linke Hand einen Taster. Über die Daumen konnte ein Knopf gedrückt werden, der über ein Lichtleiterkabel mit dem Steuerungsrechner verbunden war. Der Computer erfasste die Antworten (Fehleranzahl) und die Reaktionszeiten der Kinder. Das hierfür notwendige Programm wurde von Dr. Christoph Krick (Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes) mit LabView geschrieben.

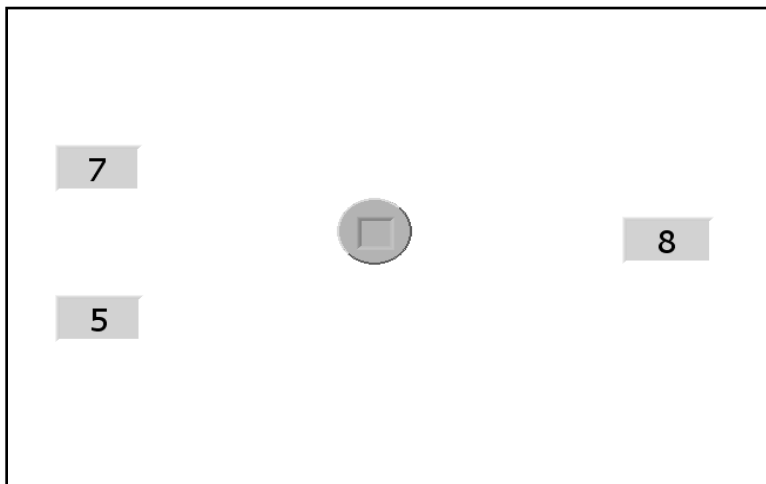
Um Verständnisprobleme zu vermeiden, konnten die Probanden vor der MRT-Messung in einem Nebenzimmer an einem Laptop in Ruhe beide Aufgabentypen üben. Den Kindern stand genügend Zeit zur Verfügung, um mit dem Programm vertraut zu werden. Zusätzlich

ließ sich auch die Händigkeit am Laptop im Vorfeld ausbalancieren. Das Programm besitzt die Möglichkeit, die Seiten für "Ja" und für "Nein" zu tauschen. Gab also ein Kind am Laptop die "Ja"-Antwort mit der rechten Hand, so erhielt es auch im MRT-Scanner den Taster für "Ja" in die rechte Hand.

Zur Selbstkontrolle wurde den Kindern ein grauer Kasten eingeblendet, der nach richtiger Antwort grün aufleuchtete und nach einer falschen Antwort rot.

3.3.1 Zahlenaufgabe

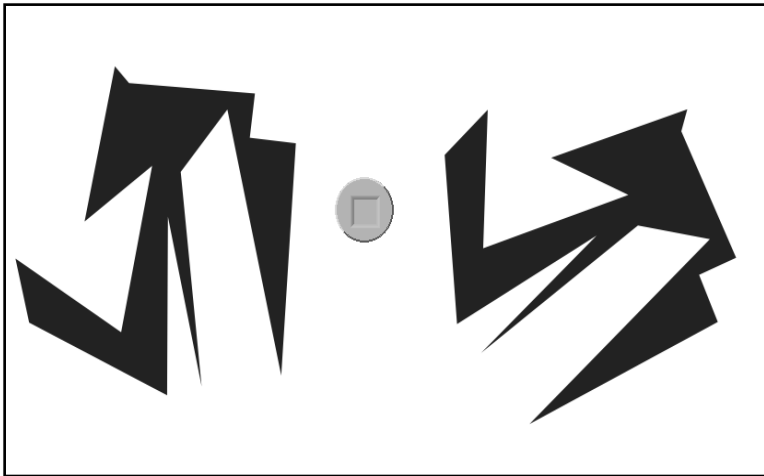
Bei der ersten Übung mussten sich die Probanden entscheiden, ob die Zahl auf der rechten Seite des Bildschirms der Größe nach zwischen zwei andere Zahlen auf der linken Seite einzusortieren war. Die Größe der Zahlen bewegte sich zwischen dem einstelligen und dem dreistelligen Bereich, jedoch waren die drei projizierten Zahlen immer im gleichen Größenbereich.



Aufgabe 1: Zahlenaufgabe: Passt die rechte Zahl von der numerischen Größe her zwischen die beiden linken?

3.3.2 Polygonaufgabe

Den Kindern wurden zwei formgleiche Polygone gezeigt. Die rechte Figur konnte im Vergleich zur linken um 0° , um 60° oder um 120° gedreht sein. Zusätzlich bestand die Möglichkeit, dass die rechte Figur spiegelverkehrt und auch um die oben erwähnten Gradzahlen rotiert präsentiert wurde. Die Kinder mussten entscheiden, ob durch eine Drehung der rechten Figur eine Deckungsgleichheit mit der linken zu erzeugen war.



Aufgabe 2: Polygonaufgabe: Sind die beiden Polygone kongruent?

3.4 Auswertung:

Die statistische Auswertung der MRT-Bilder erfolgte mit Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK), einer MATLAB-basierten Anwendung.

3.4.1 VBM

Die VBM-Analyse wurde mit der SPM8-gestützten VBM-Toolbox aus Jena ausgeführt. VBM steht für „voxel-based-morphometry“ und ermöglicht die Zuordnung von Voxeln (1mm^3) zu grauer Substanz, weißer Substanz oder Liquorflüssigkeit (Kurth et al. 2015). Dies geschieht anhand von Wahrscheinlichkeitskarten für die unterschiedlichen Gewebearten. Für den Vergleich, bzw. für die statistische Analyse (parametrische Tests) wurden die Karten in mehreren Arbeitsschritten anhand der Vorschrift für „Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra“ (DARTEL) vorbereitet (Ashburner 2006; Trost 2016). Zunächst erfolgte die räumliche Normalisierung. Jeder Proband besitzt ein individuelles Gehirn mit unterschiedlichen Ausprägungen. In diesem Schritt wurden die einzelnen Kindergehirne, bzw. einzelne Regionen, vor allem in ihrer Größe einem Referenzkindergehirn, dem sogenannten Template, angepasst. Das Template wurde zuvor über die „Templat-O-Matic Toolbox“ (Wilke et al., 2008) unter Angabe des Altersmittels der Kinder und

Jugendlichen berechnet.

Nach der Normalisierung erfolgte die Zuordnung eines jeden Voxels zu den verschiedenen Gewebetypen (weiße und graue Substanz sowie Flüssigkeitsräume) unter Zuhilfenahme der vorgegebenen Schablone (Template) und anhand von Schwellwerten in der Voxel-Intensität der normalisierten Bilder. Das Resultat ergibt die lokale Wahrscheinlichkeit der Zuordnung zu einem der drei Gewebetypen. Man spricht von Segmentierung.



Abbildung 3: Vom Kindergehirn über die Normalisierung bis hin zur Zuordnung zu einem Gewebetyp (Segmentierung); WM = weiße Substanz und GM = graue Substanz

Zum Schluss wurden die Daten in allen drei Ebenen mit einem 10-mm Gauß-Radius geglättet (smoothing). Dabei wurden die Elemente umso weniger gewichtet, je weiter sie vom Mittelpunkt des Standardtemplates entfernt lagen. Minimale Randunterschiede wurden dabei gelöscht. Gemeinsam mit den vorherigen Schritten erhöhte sich so die statistische Aussagekraft und verminderte Zufallsrauschen (Kurth et al. 2015).

1.1.1 fMRI

Nach Phasenkorrektur (slice-timing) wurden die funktionellen Daten „realigned“ (etwa: neu ausgerichtet). Anschließend wurde die anatomische Aufnahme auf die mittlere funktionelle Aufnahme koregistriert. Auch hier erfolgte die Normalisierung anhand des Standardtemplates eines Kindergehirns. Auch hier schloss sich eine minimale Glättung (smoothing) an (siehe oben).

Die anatomische Zuordnung der aktivierten Gehirnregionen erfolgte mit der SPM Anatomy Toolbox der Forschungszentrum Jülich GmbH (Eickhoff et al. 2005, 2006, 2007).

Zur Erfassung der Gehirnaktivität bei der Zahlenverarbeitung erstellte ich den Kontrast „zweistellige Zahlen > einstellige Zahlen“. Hierdurch erhielt ich Informationen über diejenigen Gehirnregionen, die mehr durch zweistellige als durch einstellige Zahlen aktiviert

werden.

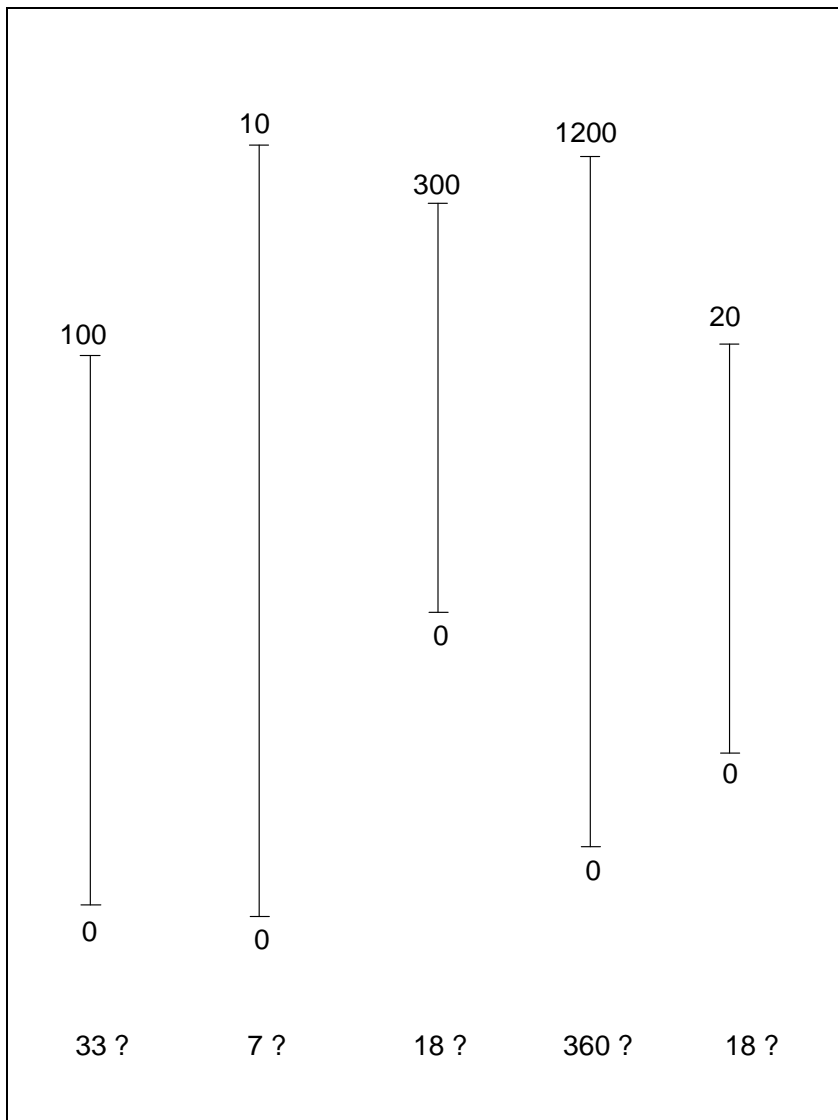
Für die mentale Rotation nutze ich den Kontrast „*Polygon 60° rotiert* > *Polygon 0° rotiert*“. Entsprechend wurde hier untersucht, welche Gehirnareale durch rotierte Polygone mehr aktiviert werden als durch nicht-rotierte.

3.4.2 Interaktion von Morphologie und Funktion

Die Verknüpfung von Anatomie und Funktion erfasste ich durch eine Korrelation der altersabhängigen Reduktion der grauen Substanz mit der Aktivierung durch Zahlenverarbeitung (Kontrast *zweistellige Zahlen* > *einstellige Zahlen*) und mentale Rotation (Kontrast *Polygon 60° rotiert* > *Polygon 0° rotiert*).

3.4.3 Zahlenstrahlaufgabe

Die Übung umfasste zehn Teilaufgaben und verlangte von den Probanden, jeweils eine vorgegebene Zahl auf einem Zahlenstrahl einzuzeichnen, welcher nur mit der kleinsten und der größten Zahl gekennzeichnet war. Der Abstand zur korrekten Position in Millimetern ergab einen Punktwert und sollte sowohl die numerischen Fähigkeiten als auch das räumliche Vorstellungsvermögen der Kinder erfassen.



Aufgabe 3: Zahlenstrahlaufgabe: Wo liegt die unten abgebildete Zahl auf dem zugehörigen Zahlenstrahl?

3.4.4 Schulische Performanz

Die schulische mathematische Performanz wurde von mir durch die Mathematiknote der Probanden erfasst.

3.4.5 Auswertung der Verhaltensdaten

Die Fehleranzahl und Reaktionszeiten bei der Zahlen- und Polygonaufgabe sowie die Abweichungen auf dem Zahlenstrahl und die Mathematik-Note wurden mithilfe IBM SPSS Statistics 20 statistisch analysiert.

4 Ergebnisse

4.1 Entwicklungsbedingte Reduktion der grauen Substanz bei Kindern und Jugendlichen

Das Gehirnvolumen von Mädchen und Jungen unterscheidet sich signifikant (s. Abbildung 4; u-Test: $Z = -7,180$, $p < 0,001$).

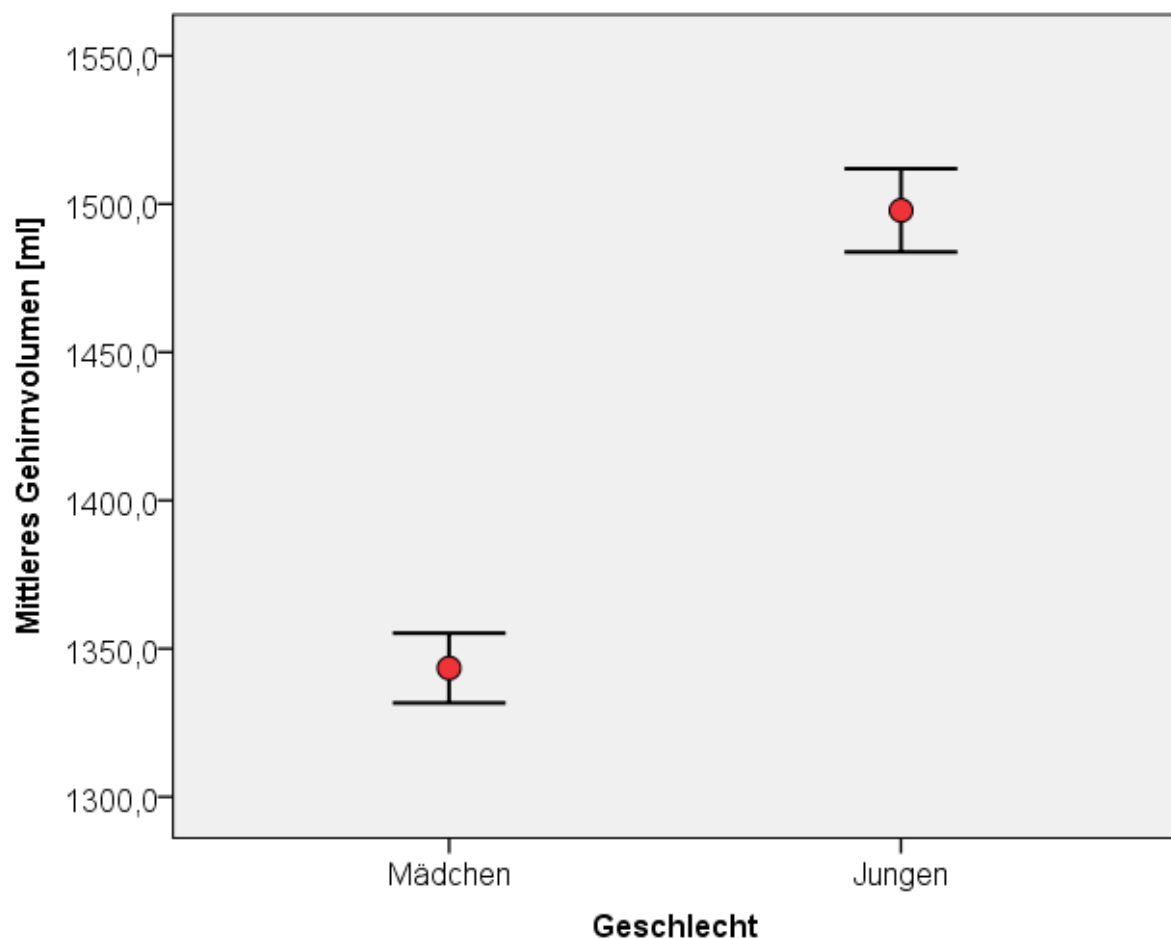


Abbildung 4: Mittleres Gehirnvolumen ± 1 Standardabweichung für Mädchen versus Jungen

Auch für das absolute Volumen an grauer und weißer Substanz lässt sich ein signifikanter Unterschied nachweisen (u-Test: $Z = -5,820$, $p < 0,001$ für graue Substanz und $Z = -6,614$, $p < 0,001$ für weiße Substanz).

Setzt man jedoch das Volumen an grauer oder an weißer Substanz in Bezug zum gesamten Gehirnvolumen, so unterscheiden sich diese relativen Volumina nicht (u-Test: $Z = -0,944$, $p = 0,345$ für relative graue Substanz bzw. $Z = -1,492$, $p = 0,136$ für relative weiße Substanz).

Da es also keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede der relativen Gehirnvolumina gibt, erfolgte keine Differenzierung nach Geschlechtern.

Tabelle 1 zeigt, dass Alter und relatives GM-Volumen signifikant negativ korrelieren ($p < 0,001$). Mit zunehmendem Alter nimmt also der Anteil an grauer Substanz am gesamten Gehirnvolumen ab. Mit der weißen Substanz verhält es sich umgekehrt ($p < 0,001$). Abbildungen 5 und 6 stellen diese Zusammenhänge grafisch dar.

Des Weiteren korrelieren das relative GM-Volumen und das relative WM-Volumen signifikant negativ ($p = 0,001$).

Tabelle 1: Nicht parametrische Korrelationen: Alter, Verhältnis graue Substanz zu Gehirnvolumen (GM / Gehirnvolumen), Verhältnis weiße Substanz zu Gehirnvolumen (WM / Gehirnvolumen)

			Alter	Verhältnis GM / Gehirnvolumen	Verhältnis WM / Gehirnvolumen
Spearman- Rho	Alter	Korrelationskoeffizient	1,000	-,456**	,281**
		Sig. (2-seitig)		,000	,001
	Verhältnis GM / Gehirnvolumen	Korrelationskoeffizient	-,456**	1,000	-,578**
		Sig. (2-seitig)	,000		,000
	Verhältnis WM / Gehirnvolumen	Korrelationskoeffizient	,281**	-,578**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,001	,000	

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

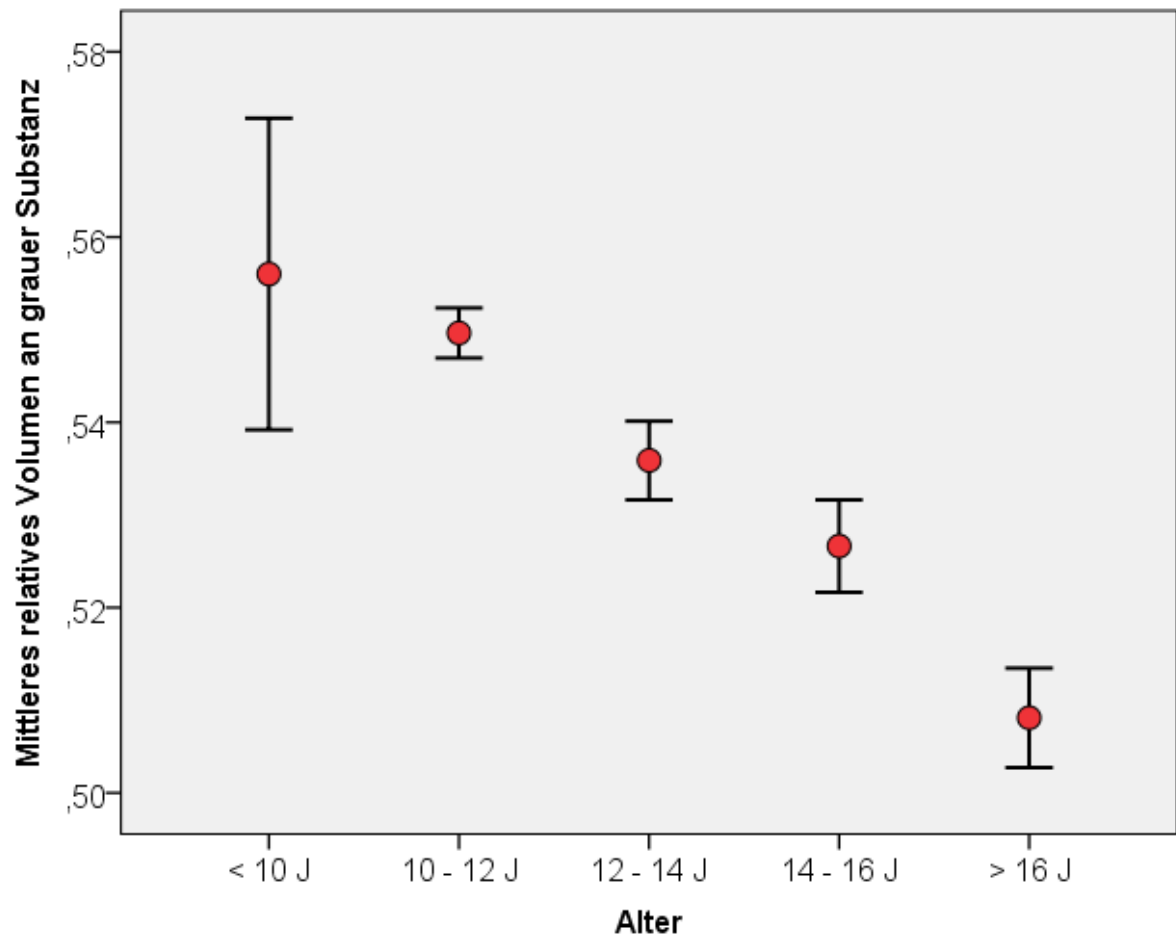


Abbildung 5: Mittleres relatives Volumen an grauer Substanz bezogen auf das Gesamtgehirnvolumen \pm Standardabweichung gegen das Alter aufgetragen

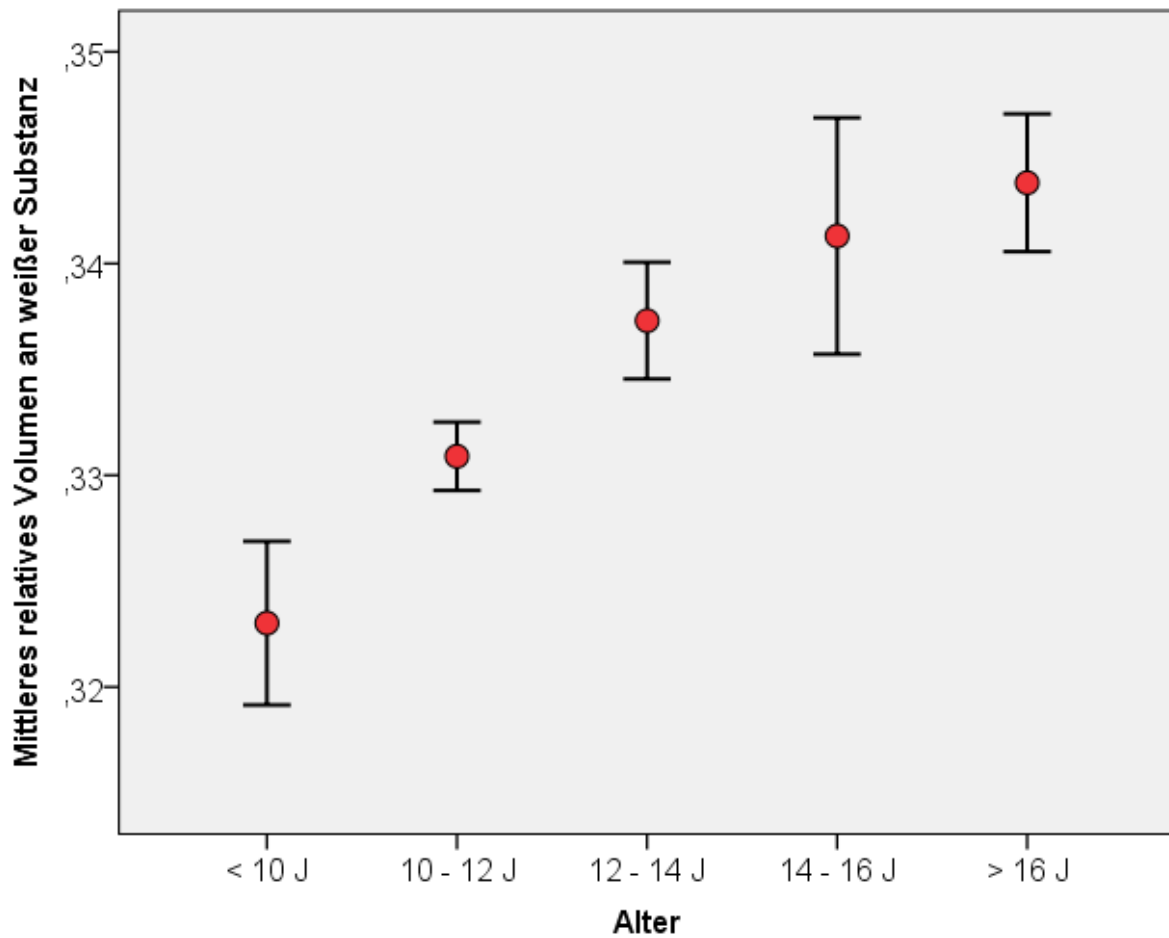


Abbildung 6: Mittleres relatives Volumen an weißer Substanz bezogen auf das Gesamtgehirnvolumen \pm Standardabweichung gegen das Alter aufgetragen

Die altersabhängige GM-Volumen-Reduktion ist nicht in allen Regionen gleich. Abbildung 7 zeigt diejenigen kortexnahen Regionen, die eine Abnahme an grauer Substanz mit zunehmendem Alter erfahren, in Gelb auf dem Signifikanzniveau $p < 0,001$ und in Orange nach FWE-Korrektur. Im Gegensatz dazu lässt sich keine Region finden, in der die graue Substanz zunimmt.

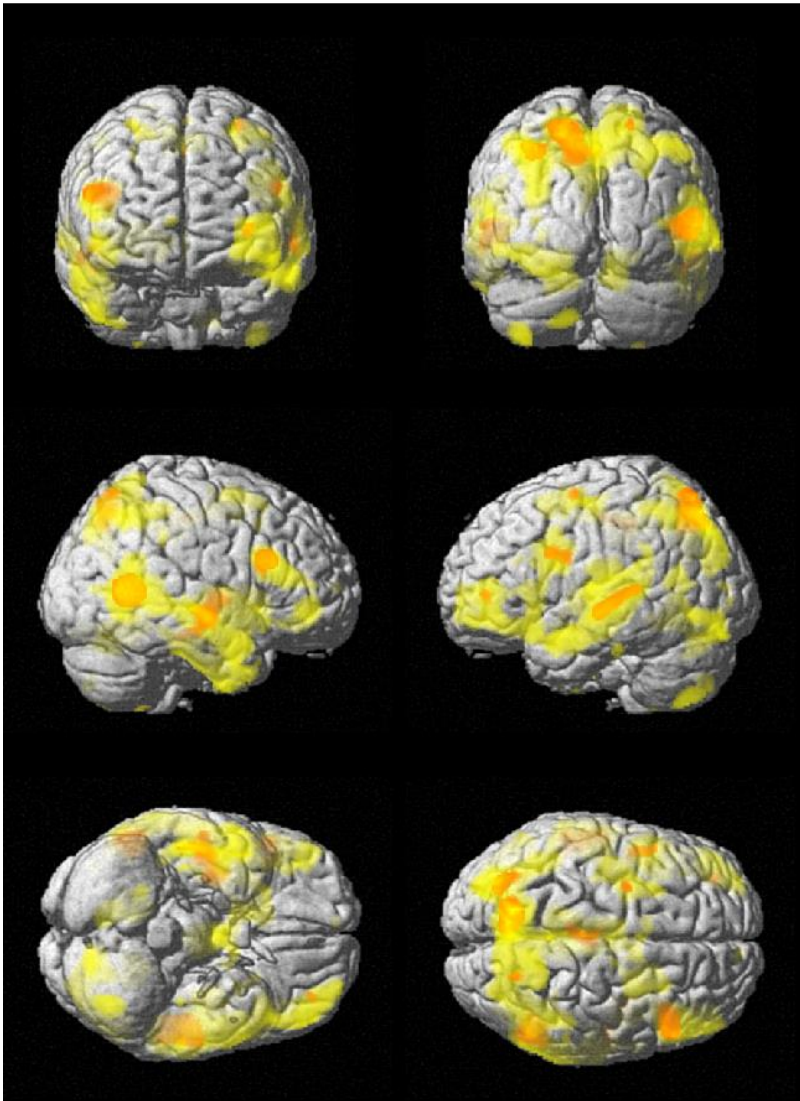


Abbildung 7: GM-Reduktion korreliert mit dem Alter $p < 0.001$ unkorrigiert (Gelb) und nach FWE-Korrektur (Orange); extent threshold $k = 20$ Voxels

Aus Tabelle 2 wird die anatomische Zuordnung der in Abbildung 7 in Orange gezeigten Cluster ersichtlich. Die Veränderungen finden auf beiden Hemisphären statt. Die größten Cluster befinden sich zum einen auf der linken Seite in der Nähe des Intraparietalsulcus (im Folgenden IPS), im superioren Parietallappen (im Folgenden SPL), im mittleren Temporalgyrus und im inferioren Frontalgyrus (im Folgenden IFG). Rechtshemisphärisch sind insbesondere der Temporallappen in unmittelbarer Nachbarschaft zum superioren und mittleren Temporal sulcus (im Folgenden STS bzw. MTS), der SPL und der IFG zu nennen.

Tabelle 2: GM-Reduktion korreliert mit dem Alter; n = 137, FWE-Korrektur mit extent threshold k = 20 Voxels, Voxelgröße 1,5mm³

Cluster	P-Wert (FWE-corr)	Clustergröße (in Voxeln)	Maximum	MNI Koordinaten			Z-Wert	Zuordnung
				X	Y	Z		
1	0,000	1204	1	-12	-67	51	5,38	linker Precuneus → linker Superiorer Parietallappen
			2	-35	-69	48	4,87	linker Intraparietalsulcus
			3	-20	-67	60	4,82	linker superiorer Parietallappen
2	0,000	936	1	44	-15	-12	5,74	rechte Inselregion
			2	32	-7	1	5,30	rechtes Putamen
			3	55	-19	-18	4,96	rechter mittlerer Temporalgyrus
			4	50	-27	-18	4,75	rechter inferiorer Temporalgyrus
			5	57	-13	-11	4,55	rechter mittlerer Temporalgyrus
3	0,000	857	1	51	-58	3	6,21	rechter mittlerer Temporalgyrus
			2	56	-52	9	5,16	rechter mittlerer Temporalgyrus
4	0,000	494	1	51	20	24	5,62	rechter inferiorer Frontalsulcus → rechte BA 45
			2	39	17	19	4,92	rechter inferiorer Frontalgyrus
5	0,001	476	1	-45	-25	-2	5,16	linker mittlerer Temporalgyrus
			2	-56	-18	-3	4,87	linker mittlerer Temporalgyrus
			3	-56	-34	6	4,80	linker mittlerer Temporalgyrus
6	0,002	305	1	0	-24	46	5,06	linker mittlerer cingulärer Cortex
			2	-5	-33	43	4,83	linker mittlerer cingulärer Cortex
			3	-9	-10	49	4,55	linker mittlerer cingulärer Cortex → linke BA 6
7	0,008	123	1	-48	0	25	4,75	linker präzentraler Gyris
			2	-50	9	28	4,67	linker inferiorer Frontalgyrus
8	0,019	48	1	-30	-4	61	4,88	linker präzentraler Gyris
9	0,019	47	1	21	-67	60	4,61	rechter superiorer Parietallappen
10	0,025	30	1	8	-73	43	4,51	rechter Precuneus
11	0,025	29	1	-32	44	1	4,59	linker mittlerer Frontalgyrus
			2	-35	47	4	4,54	linker mittlerer Frontalgyrus
12	0,026	27	1	-27	-84	34	4,58	linker mittlerer Okzipitalgyrus

Die weiße Substanz nimmt vor allem im Bereich des rechten Fasciculus Longitudinalis Superior zu (siehe Abbildung 8).

WM: Korrel mit Alter. n=137

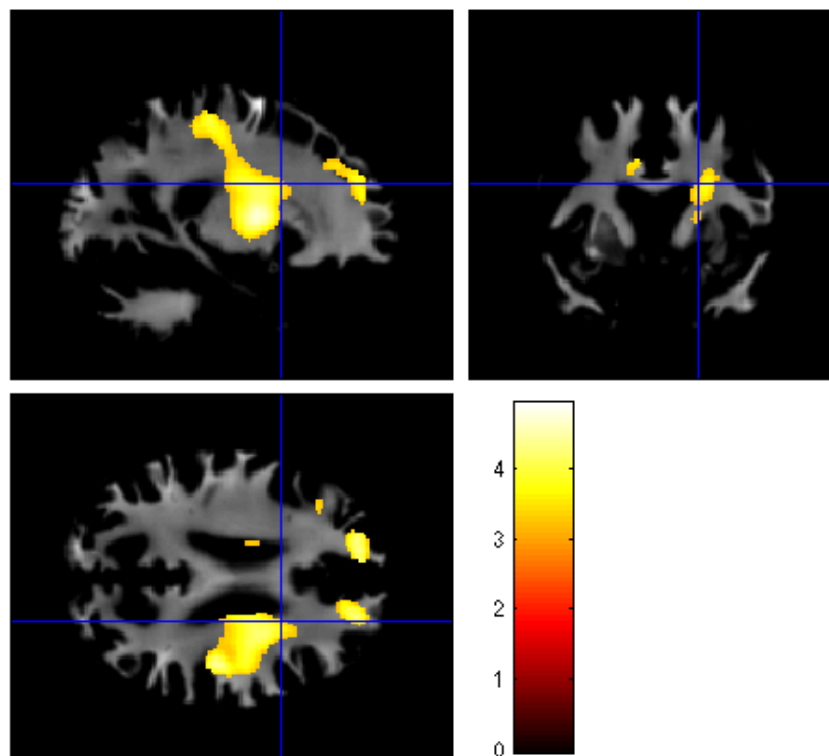
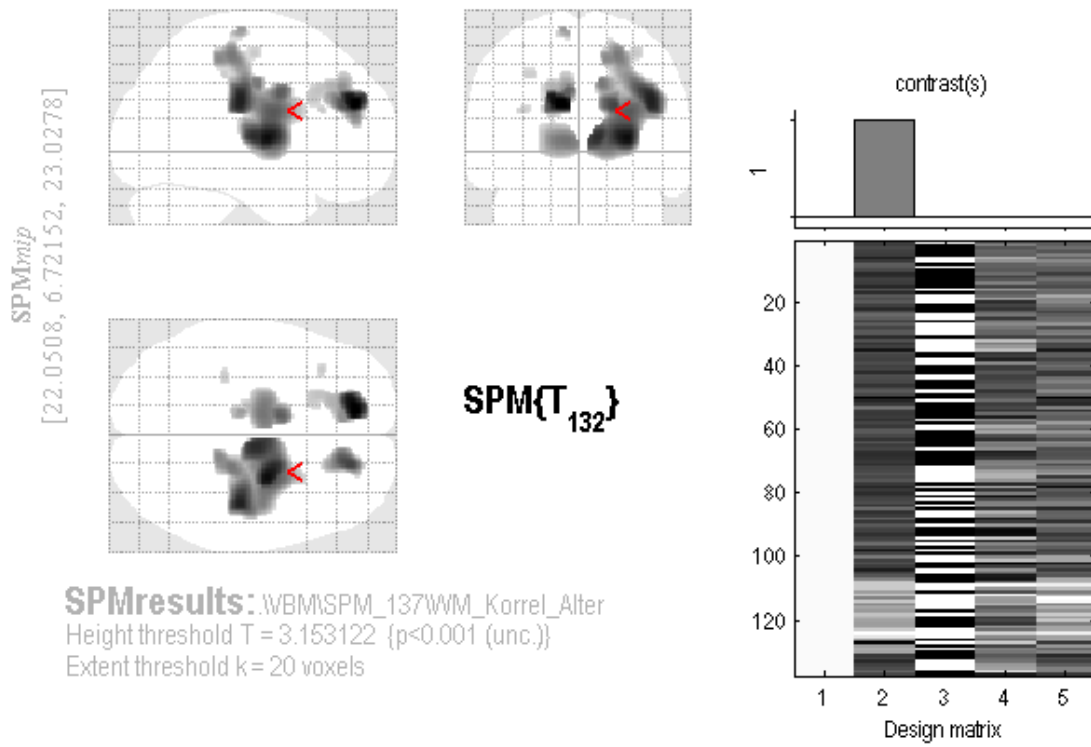


Abbildung 8: WM-Zunahme korreliert mit dem Alter; n = 137, p < 0,001 unkorrigiert, extent threshold k = 20 Voxels

4.2 Überschneidungen zwischen altersabhängiger GM-Reduktion und Aktivierung durch mentale Rotation beziehungsweise Zahlenverarbeitung

Die Abbildungen 9 und 10 kombinieren in Gelb den bereits bekannten Kontrast, GM-Reduktion mit dem Alter (im Folgenden GM-Kontrast), mit der Aktivierung durch mentale Rotation (Abbildung 9) beziehungsweise Zahlenverarbeitung (Abbildung 10) in Rot. Die Schnittmengen stellen sich orangefarben dar. In diesen gemeinsamen Bereichen finden also sowohl GM-Reduktion als auch mentale Rotation (Abbildung 9) beziehungsweise Zahlenverarbeitung (Abbildung 10) statt.

Es fällt auf, dass beim Vergleich der orangefarbenen Schnittmengen beider Abbildungen ähnliche Regionen vorliegen, vor allem beidseits im SPL, in frontalen Arealen und im Okzipitallappen.

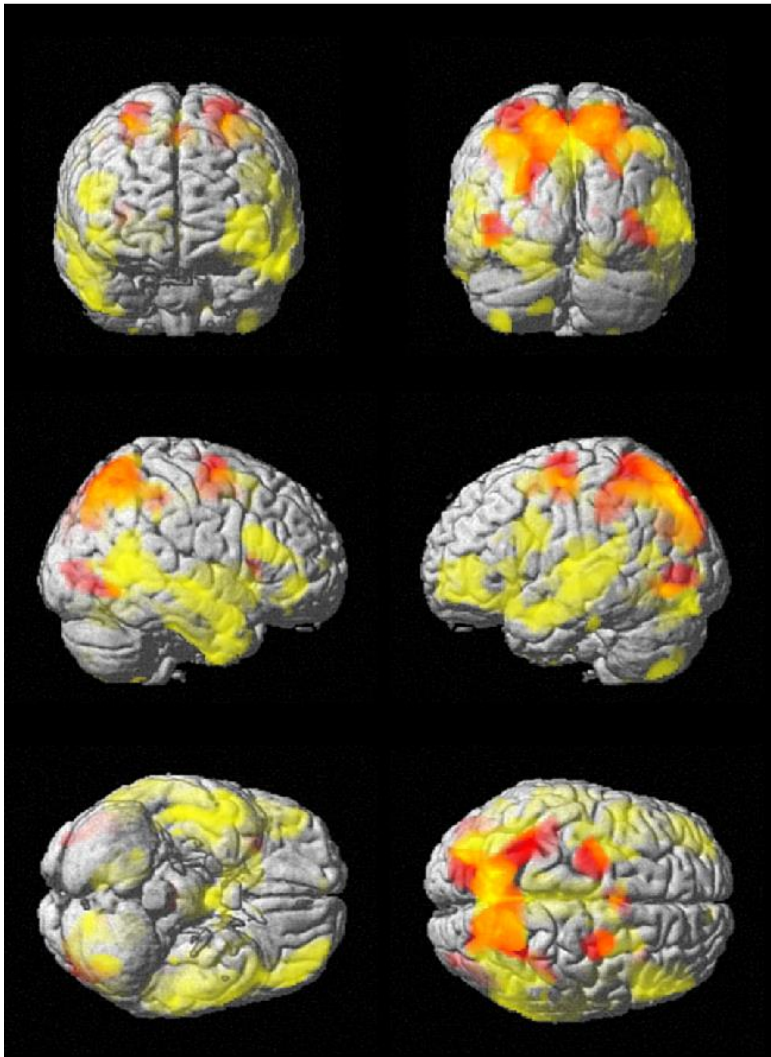


Abbildung 9: GM-Reduktion korreliert mit dem Alter $p < 0.001$ unkorrigiert (Gelb) und Aktivierung bei mentaler Rotation $p < 0.001$ unkorrigiert (Rot); extent threshold $k = 20$ Voxels

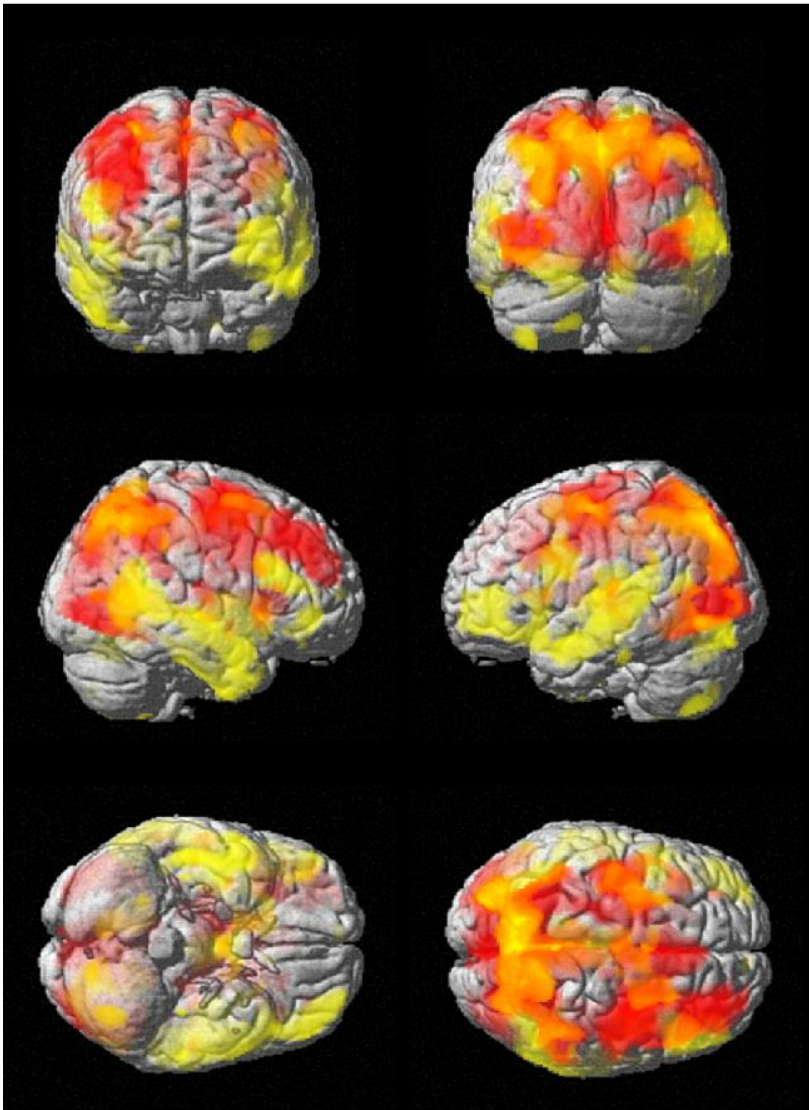
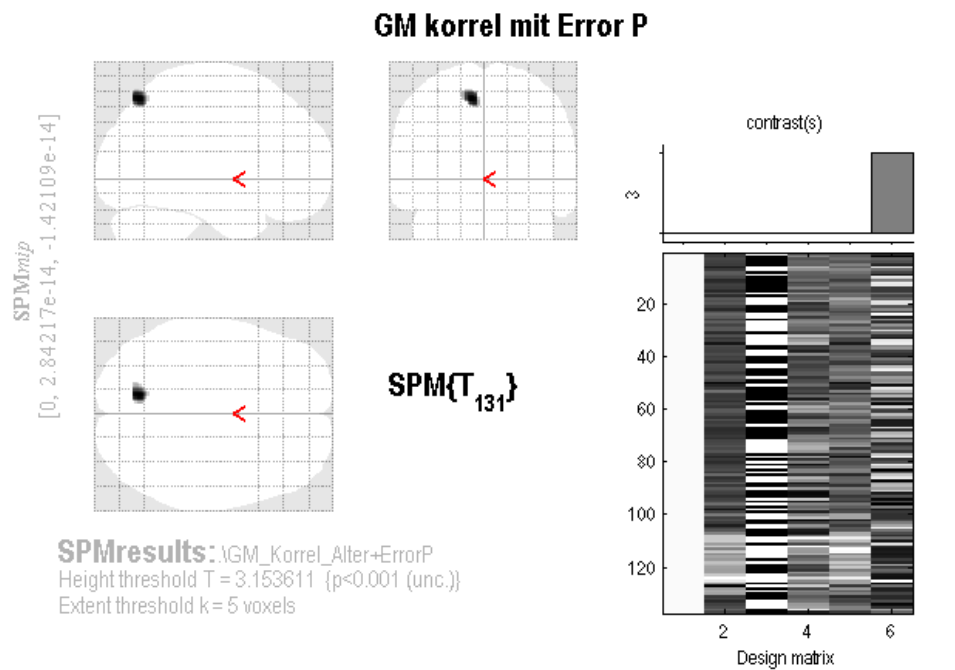


Abbildung 10: GM-Reduktion korreliert mit dem Alter $p < 0.001$ unkorrigiert (Gelb) und Aktivierung bei Zahlenverarbeitung $p < 0.001$ unkorrigiert (Rot); extent threshold $k = 20$ Voxels

4.3 Performanzänderung der mentalen Rotation und der Zahlenverarbeitung bei Kindern und Jugendlichen - Auswirkungen der Reduktion an grauer Substanz

Zur genaueren Untersuchung der Performanz setze ich die Reduktion der grauen Substanz mit der Fehleranzahl bei der mentalen Rotation in Beziehung. Zusätzlich wurde eine Maske verwendet, die den FWE-korrigierten GM-Kontrast enthält (siehe Abbildung 7 - Orange). Es verblieb ein Cluster im linken SPL (siehe Abbildung 11, Koordinaten siehe Tabelle 3). Unter allen Bereichen, die mit dem Alter einen Abbau der GM erfahren, korreliert allein der linke

SPL positiv mit der Fehlerzahl bei der mentalen Rotation. Mehr graue Substanz im linken SPL führt zu mehr Fehlern bei der mentalen Rotation.



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level			peak-level					mm mm mm			
p	c				$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_{α})	p_{uncorr}				
		0.050	0.351	159	0.351	0.031	0.449	3.67	3.58	0.000	-11	-70	54

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

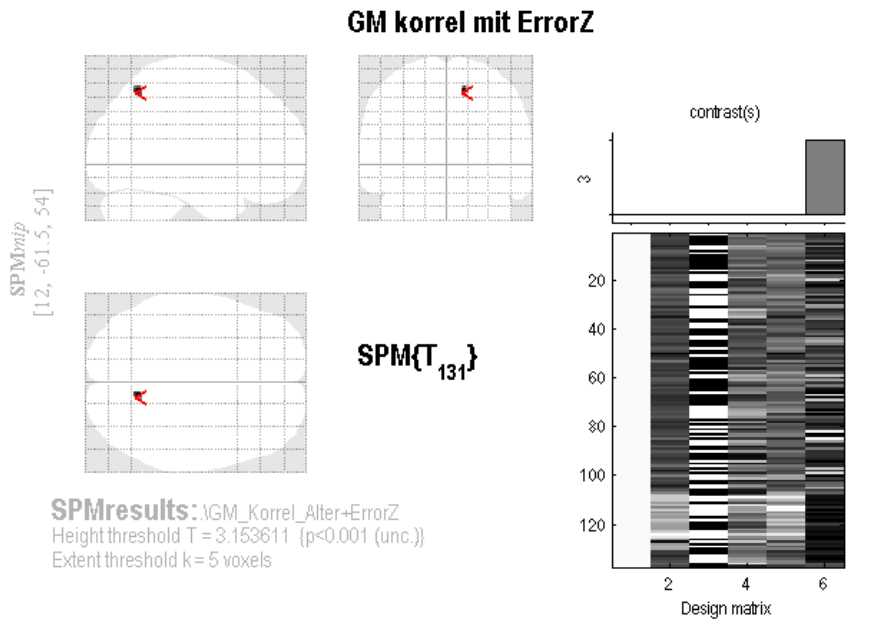
Height threshold: T = 3.15, p = 0.001 (0.136)	Degrees of freedom = [1.0, 131.0]
Extent threshold: k = 5 voxels, p = 0.901 (0.124)	FWHM = 18.5 18.1 17.7 mm mm mm; 12.3 12.1 11.8 {voxels}
Expected voxels per cluster, <k> = 196.946	Volume: 14688 = 4352 voxels = 1.2 resels
Expected number of clusters, <c> = 0.13	Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 1756.14 voxels)
FWEp: 3.517, FDRp: Inf	

Abbildung 11: GM korreliert mit der Fehlerzahl bei der mentalen Rotation; Maske: GM-Reduktion mit dem Alter nach FWE-Korrektur

Tabelle 3: GM korreliert mit der Fehlerzahl bei der mentalen Rotation; Maske: GM-Reduktion mit dem Alter nach FWE-Korrektur

Cluster	P-Wert	Clustergroße (in Voxeln)	Maximum	MNI Koordinaten			Z-Wert	Zuordnung
				X	Y	Z		
1	<0,001	184	1	-11	-70	54	3,67	linker Precuneus → linker Superiorer Parietallappen

Abbildung 12 zeigt das Verhältnis der grauen Substanz zur Fehlerzahl bei der Zahlenverarbeitung unter Verwendung der gleichen Maske wie in Abbildung 11. In diesem Fall verblieb ein Cluster im rechten SPL (Koordinaten siehe Tabelle 4).



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c					$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_{\equiv})	p_{uncorr}			
		0.581	0.813	14	0.813	0.423	0.742	3.40	3.32	0.000	12	-61	54

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: $T = 3.15$, $p = 0.001$ (0.657)	Degrees of freedom = [1.0, 131.0]
Extent threshold: $k = 5$ voxels, $p = 0.901$ (0.618)	FWHM = 18.5 18.2 17.7 mm mm mm; 12.3 12.1 11.8 (voxels)
Expected voxels per cluster, $\langle c \rangle = 197.658$	Volume: 173195 = 51317 voxels = 18.7 resels
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 0.96$	Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 1762.50 voxels)
FWEp: 4.154, FDRp: Inf	

Abbildung 12: GM korreliert mit der Fehlerzahl bei der Zahlenverarbeitung; Maske: GM-Reduktion mit dem Alter nach FWE-Korrektur

Tabelle 4: GM korreliert mit der Fehlerzahl bei der Zahlenverarbeitung; Maske: GM-Reduktion mit dem Alter nach FWE-Korrektur

Cluster	P-Wert	Clustergröße (in Voxeln)	Maximum	MNI Koordinaten			Z-Wert	Zuordnung
				X	Y	Z		
1	<0,001	43	1	12	-61	52	3,67	rechter Precuneus → rechter Superiorer Parietallappen

Mit Hilfe einer nicht-parametrischen Korrelationsanalyse wurden die Zusammenhänge zwischen folgenden Faktoren analysiert: Performanz bei der Zahlenverarbeitung, Performanz bei der mentalen Rotation und GM-Dichte an dem Ort, der am meisten mit der Fehleranzahl bei der Zahlenaufgabe (GM an der Koordinate 12/-61/54) beziehungsweise mentalen Rotation (GM an der Koordinate -11/-70/54) korreliert. Die Performanz bei der Zahlenverarbeitung wurde durch die Mathematik-Note („Note in Mathematik“), die Fehlerzahl („Fehler Zahlen“) und die mittlere Reaktionszeit („Mittlere RT Zahlen“) bei der Zahlenaufgabe und das Ergebnis in der Zahlenstrahlaufgabe („Abweichungen auf Zahlenstrahl“) definiert, die Performanz bei der mentalen Rotation ebenfalls durch die Reaktionszeit („Mittlere RT Polygone“) und die Fehleranzahl („Fehler Polygone“) bei der Polygonaufgabe.

Aus Tabelle 5 ist zu erkennen, dass die Mathematik-Note höchst signifikant („Fehler Polygone“) bis marginal signifikant („GM an der Koordinate 12/-61/54“) mit allen genannten Einflussfaktoren - bis auf die Reaktionszeit bei der Zahlenaufgabe - zusammenhing.

Die Fehler bei der Zahlen- und der Polygonaufgabe waren mindestens hoch signifikant verknüpft. Sie korrelierten auch mit den Reaktionszeiten in den beiden Aufgaben und Abweichungen auf dem Zahlenstrahl sowie den GM-Dichten an den Koordinaten 12/-61/54 bzw. -11/-70/54. Die Fehler bei der Polygonaufgabe hingen jedoch nicht mit der mittleren Reaktionszeit bei der Zahlenaufgabe zusammen. Die Korrelationskoeffizienten waren stets positiv, mit Ausnahme derjenigen für die mittlere Reaktionszeit bei der Polygonaufgabe.

Während es positive Korrelationen zwischen der mittleren Reaktionszeit bei der Zahlenaufgabe und den GM-Dichten gab, konnten diese für die mittlere Reaktionszeit bei der Polygonaufgabe nicht nachgewiesen werden. Beide Reaktionszeiten korrelierten jedoch höchst signifikant. Lediglich marginal-signifikante Zusammenhänge waren zwischen den Reaktionszeiten bei den beiden Aufgaben und dem Ergebnis bei der Zahlenstrahlaufgabe zu erkennen.

Das Ergebnis bei der Zahlenstrahlaufgabe hing hoch signifikant positiv mit der GM-Dichte an der Koordinate 12/-61/54, jedoch nur marginal-signifikant positiv mit derjenigen an der Koordinate -11/-70/54 zusammen. Die GM-Dichte an der Koordinate 12/-61/54 war wiederum höchst signifikant mit der GM-Dichte an der Koordinate -11/-70/54 korreliert. Einzelheiten sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Nicht-parametrische Korrelationen: Note in Mathematik, Fehler bei der Zahlenverarbeitung (Fehler Zahlen), Fehler bei der mentalen Rotation (Fehler Polygone), mittlere Reaktionszeit bei der Zahlenverarbeitung (mittlere RT Zahlen), mittlere Reaktionszeit bei der mentalen Rotation (mittlere RT Polygone), Abweichungen auf dem Zahlenstrahl, GM an der Koordinate 12/-61/54 und GM an der Koordinate -11/-70/54.

Korrelationen

			Note in Mathematik	Fehler Zahlen	Fehler Polygone	Mittlere RT Zahlen	Mittlere RT Polygone	Abweichungen auf Zahlenstrahl	GM an der Koordinate 12/-61/54	GM an der Koordinate -11/-70/54
Spearman-Rho	Note in Mathematik	Korrelationskoeffizient	1,000	,264**	,363**	,084	-,198*	,196*	,157	,194*
		Sig. (2-seitig)	.	,002	,000	,332	,022	,023	,070	,025
	Fehler Zahlen	Korrelationskoeffizient	,264**	1,000	,540**	,282**	-,261**	,486**	,393**	,260**
		Sig. (2-seitig)	,002	.	,000	,001	,002	,000	,000	,002
	Fehler Polygone	Korrelationskoeffizient	,363**	,540**	1,000	,054	-,324**	,380**	,285**	,319**
		Sig. (2-seitig)	,000	,000	.	,533	,000	,000	,001	,000
	Mittlere RT Zahlen	Korrelationskoeffizient	,084	,282**	,054	1,000	,486**	,157	,256**	,174*
		Sig. (2-seitig)	,332	,001	,533	.	,000	,068	,003	,042
	Mittlere RT Polygone	Korrelationskoeffizient	-,198*	-,261**	-,324**	,486**	1,000	-,161	,085	-,106
		Sig. (2-seitig)	,022	,002	,000	,000	.	,061	,324	,217
	Abweichungen auf Zahlenstrahl	Korrelationskoeffizient	,196*	,486**	,380**	,157	-,161	1,000	,256**	,160
		Sig. (2-seitig)	,023	,000	,000	,068	,061	.	,002	,061

	GM an der Koordinate 12/-61/54	Korrelationskoeff izient	,157	,393**	,285**	,256**	,085	,256**	1,000	,598**
		Sig. (2-seitig)	,070	,000	,001	,003	,324	,002	.	,000
	GM an der Koordinate - 11/-70/54	Korrelationskoeff izient	,194*	,260**	,319**	,174*	-,106	,160	,598**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,025	,002	,000	,042	,217	,061	,000	.

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

5 Diskussion

5.1 Motivation für diese Studie

Entwicklungsgeschichtlich ist das menschliche Gehirn nicht dafür ausgelegt, komplexe abstrakte Operationen zu vollziehen. Somit müssen Verarbeitungsstrategien dafür herangezogen, sozusagen „ausgeliehen“ werden, die zuvor beispielsweise für die reale Rotation oder Manipulation von Objekten verwendet wurden. Für die Evolution ist seitdem jedoch nur wenig Zeit vergangen und neue notwendige Strategien für die mentale Rotation von abstrakten Objekten und für die Zahlenverarbeitung sind noch nicht ausgereift (Geary et al. 2015, Overmann 2013 und Renfrew et al. 2008). Umso interessanter erschien es mir, die diesen Strategien zugrundeliegenden anatomischen Veränderungen zu untersuchen.

5.2 Studienaufbau

Die Kinder nahmen freiwillig und aus eigenem Interesse an der Studie teil. Sie wurden zunächst im Einverständnis mit den Lehrern in der Schule angesprochen. Anschließend wurden die Eltern im Rahmen eines Elternsprechtages über die Teilnahme an der Studie informiert.

Die Kinder wurden in Dreiergruppen zu den Messungen eingeladen. Ich führte die Messungen am Wochenende durch, weil die Kinder ausgeruhter erschienen und nicht schon zuvor in der Schule gefordert worden waren. Die Kleingruppen wurden so zusammgelegt, dass die Kinder sich untereinander bereits vorher schon kannten, im besten Fall bereits befreundet waren. Zusätzlich durften auch die Eltern, wenn gewünscht, den Messungen beiwohnen. Dies hatte den Vorteil, dass die Kinder vertraute Gesichter um sich hatten und ihnen dadurch teilweise die Anspannung in der fremden Umgebung genommen wurde. Dieser Anspannung wirkten wir zusätzlich entgegen, indem wir vor den Messungen mit den Kindern kleine Spiele im MRT-Raum veranstalteten. Wir ließen zum Beispiel einen kleinen Metallschlüssel an einer gut befestigten Kordel im MRT-Raum schweben. Außerdem durften die Kinder im MRT-Scanner Probeliegen und mit ihren Eltern oder ihren Klassenkameraden über die MRT-Mikrofone sprechen.

Vor der MRT-Messung übten die Kinder zunächst an einem Laptop die Aufgabentypen. Dadurch stellten wir sicher, dass sie die Aufgabentypen richtig verstanden hatten und später

keine Fehler aus einem Mangel an Verständnis entstanden. Während der Messung erhielten die jungen Probanden zur Motivationssteigerung direkte Rückmeldungen in Form eines grünen oder roten Feldes entsprechend einer richtigen oder falschen Antwort.

5.2.1 Polygonaufgabe

Die Polygonaufgabe stellte große Anforderungen an die Kinder. Es musste entschieden werden, ob zwei formgleiche Figuren, die zueinander rotiert und teilweise zusätzlich gespiegelt waren, durch mentale Rotation Deckungsgleichheit erlangen konnten. Für diese Entscheidung mussten die Probanden zunächst das zu bewertende Polygon codieren (Informationsextraktion), im nächsten Schritt das Abbild mental rotieren, anschließend das gehaltene Bild (Arbeitsgedächtnis) mit dem ursprünglichen Stimulus vergleichen und am Ende eine Antwort geben.

Ich verwendete bei dieser Aufgabe zweidimensionale Polygone, weil der Umgang mit dreidimensionalen Shepard-Figuren (1971) für Kinder zu schwierig ist. Zu diesem Ergebnis gelangte unsere Arbeitsgruppe im Rahmen der Vorbereitungen zu dieser Studie nach sorgfältiger Diskussion.

Die präsentierten Polygone sind abstrakt und dadurch insbesondere für Kinder schwierig zu handhaben. Kosslyn und Kollegen (1998) wiesen nach, dass die mentale Rotation von Körperteilen, wie zum Beispiel von Händen, eine stärkere motorische Antwort zur Folge hat. Es wurden also zusätzlich motorische Areale im Gehirn aktiviert. Ein ähnlicher Effekt wurde bei der mentalen Rotation von bekannten Symbolen und Objekten, zum Beispiel Fischen, nachgewiesen. Hierbei kam es zu einer Aktivierung von verbalen Arealen.

Vingerhoets et al. (2002) stellten fest, dass es für die Bewältigung mentaler Rotation zwei Strategien gibt. Damit verbunden sei eine Aktivierung unterschiedlicher Regionen im Gehirn. Entscheidend für die Wahl der Strategie sei die Art des Stimulus. Bei greifbaren Objekten, zum Beispiel Werkzeugen, werde die Hand virtuell mitbenutzt und es würden motorische Areale mitaktiviert. Für nicht-greifbare Objekte, wie zum Beispiel Shepard-Figuren bleibe die Aktivierung motorischer Areale aus. Vingerhoets und Kollegen diskutierten, dass mentale Rotation mit der virtuellen Hand (greifbare Objekte oder Werkzeuge) deutlich schneller verarbeitet werde und weniger fehleranfällig sei als abstrakte mentale Rotation (Shepard-Figuren).

Durch die Verwendung abstrakter Polygone sollten die zuvor erwähnten zusätzlichen

motorischen und verbalen Einflüsse auf die Aktivierungsmuster minimiert werden, die durch die mentale Rotation zustande kamen.

Ich verwendete den Kontrast „Polygone 60° > Polygone 0°“ (Areale, die durch 60° rotierte Polygone mehr aktiviert werden als durch nicht rotierte Polygone). Shepard und Metzler wiesen bereits 1971 nach, dass größere Rotationswinkel den Schwierigkeitsgrad erhöhen. Die Probanden benötigten länger für eine Antwort (Reaktionszeit). Insofern erschien der Kontrast „Polygone 60° > Polygone 0°“ geeignet. Die Wahl, den Winkel 60° und nicht 120° zu nehmen, erklärt sich aus den Ergebnissen meiner Arbeitsgruppe. Klewin (2015) zeigte, dass zwischen 0° und 60° die Reaktionszeit und die Fehleranzahl stark zunahm, der Unterschied zwischen 60° und 120° jedoch nur marginal war.

5.2.2 Zahlenaufgabe

Für die Beantwortung der Zahlenaufgabe mussten die Kinder - wie bereits beschrieben - entscheiden, ob eine abgebildete Zahl der numerischen Größe nach zwischen zwei andere Zahlen einzuordnen war oder ob sie außerhalb des Intervalls lag.

Ähnlich wie bei der Polygonaufgabe erfolgten mehrere Verarbeitungsschritte bis zur Antwort. Die drei Zahlen mussten erkannt und verstanden werden (Informationsextraktion). Um abzuschätzen, ob die rechte Zahl zwischen die beiden linken Zahlen passte, mussten die Zahlen im Arbeitsgedächtnis gehalten und auf einem mentalen Zahlenstrahl eingeordnet werden. Zum Schluss war eine Entscheidung zu treffen.

Aus den Daten und Ergebnissen von Kreis (2015) aus meiner Arbeitsgruppe wurde ersichtlich, dass Kinder größere Probleme mit zweistelligen Zahlen haben. Klewin (2015) und Kreis (2015) zeigten in ihren Studien, dass die Fehleranzahl und die Reaktionszeit bei zweistelligen gegenüber einstelligen Zahlen, aber auch dreistelligen, deutlich höher waren. Deshalb wählte ich für die Zahlenverarbeitung den Kontrast „zweistellige Zahlen > einstellige Zahlen“ (Areale, die durch zweistellige Zahlen stärker aktiviert werden als durch einstellige Zahlen).

5.3 Altersabhängige Veränderungen der grauen und der weißen Substanz

Jungen sollen, wie dargelegt, über ein größeres Gehirnvolumen verfügen als Mädchen. Diese Feststellung konnte ich mit meinen Ergebnissen bestätigen. Auch die absoluten Volumina weißer und grauer Substanz beider Geschlechter unterschieden sich signifikant (für weiße

und graue Substanz: $p < 0,001$).

Hinsichtlich der relativen Volumina von weißer und grauer Substanz gab es jedoch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Dies deckt sich mit Studien von Giedd et al. 1996 und Reiss et al. 1996. Zur weiteren Auswertung verwendete ich daher jeweils die relativen Volumina und unterteilte meine Stichprobe - wie schon erwähnt - nicht nach Geschlechtern. Aufgrund einer Korrelationsanalyse kam ich zu dem Ergebnis, dass das relative graue Gehirnvolumen im Altersverlauf von acht bis 20 Jahren abnimmt, die weiße Substanz hingegen anwächst.

Im Folgenden werde ich zwar auch auf die Zunahme der weißen Substanz eingehen. Die Arbeit wird sich jedoch im Schwerpunkt mit der grauen Substanz befassen.

5.3.1 Zunahme der weißen Substanz mit dem Alter

Es ist schon seit längerem bekannt (Caviness et al. 1996, Sowell et al. 2002 und Giorgio et al. 2010), dass die weiße Substanz mit dem Alter zunimmt. Barnea-Goraly et al. (2005) vermuteten, dass eine Zunahme der fraktionellen Anisotropie, wie sie sie für präfrontale Regionen nachweisen konnten, auf eine bessere Myelinisierung der Fasern und effektivere Netzwerke zurückzuführen sei.

Meine Ergebnisse zeigen, dass die weiße Substanz vor allem im Bereich des rechten Fasciculus Longitudinalis Superior mit dem Alter wuchs. Diese Struktur verbindet unter anderem parietale Areale, wie etwa den IPS, mit frontalen Bereichen, die in mathematische Prozesse involviert sind (Tsang et al. 2009). Die Schlüsselfunktion des Fasciculus Longitudinalis Superior konnte unsere Arbeitsgruppe unter Zuhilfenahme von DTI- (Diffusionsgewichtete Tensorbildgebung) und fMRI-Daten ebenfalls nachweisen. Diese Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift *Der Radiologe* 2015 veröffentlicht (Krick, Neuhaus et al. 2015).

Kucian et al. (2014) verglichen Kinder mit entwicklungsbedingter Dyskalkulie mit einer Kontrollgruppe. Sie fanden eine verminderte fraktionelle Anisotropie im Bereich des Fasciculus Longitudinalis Superior. Vor allem posteriore Bereiche der Leitungsbahn, die in unmittelbarer Nachbarschaft zum IPS lagen, wiesen verminderte fraktionelle Anisotropiewerte auf. Umgekehrt konnte für die Kontrollgruppe mehr weiße Substanz im

Bereich des Fasciculus Longitudinalis Superior nachgewiesen werden, was mit einer besseren arithmetischen Performanz einherging. Arithmetische Kompetenz wird im Verlauf der schulischen Ausbildung gefördert, wodurch es zu einer Vermehrung der weißen Substanz mit zunehmenden Alter kommt (vgl. Krick, Neuhaus et al. 2015).

Während Kucian und Kollegen (2014) vor allem im linken Fasciculus Longitudinalis Superior Unterschiede der weißen Substanz nachweisen konnten, zeigen meine Ergebnisse die größten Cluster im rechten Fasciculus Longitudinalis Superior. Dass die Werte für die fraktionelle Anisotropie im rechten Fasciculus Longitudinalis Superior in der Studie von Kucian und Kollegen (2014) signifikant wurden, könnte durch die nur sehr geringe Probandenzahl erklärt werden. Die Arbeit von Kucian und Kollegen (2014) steht daher keineswegs im Widerspruch zu meinen Ergebnissen.

5.3.2 Abnahme der grauen Substanz mit dem Alter

Im Gegensatz zur weißen Substanz verlief die Abnahme der grauen Substanz mit zunehmendem Alter nicht gleichmäßig über das ganze Gehirn verteilt, sondern zeigte regionale Unterschiede. Der Parietal-, Frontal- und Okzipitallappen wiesen den stärksten Abbau grauer Substanz auf (Giedd 2008 und Shaw et al. 2008). Die Ergebnisse von Giedd und Shaw konnte ich in meiner Studie bestätigen. Zusätzlich nahm ich eine weitere Differenzierung der Areale vor: Linksseitig zeigten der IPS, der SPL, der mittlere Temporalgyrus und der inferiore Frontalgyrus eine Reduktion an grauer Substanz mit zunehmendem Alter. Auf der rechten Seite fand ein Verlust der grauen Substanz ebenfalls im SPL und inferioren Frontalgyrus, zusätzlich aber auch noch im Temporallappen mit angrenzendem STS und MTS statt.

Bezüglich der altersabhängigen Reduktion an grauer Substanz in parietalen und frontalen Arealen wurde also meine erste Hypothese (s.o. S. 17) bestätigt (vgl. Krick, Neuhaus et al. 2015). Zusätzlich, gleichsam als weiterer Erkenntnisgewinn, ließen sich Unterschiede in temporalen Regionen nachweisen.

5.4 Räumliche Überschneidungen zwischen GM-Reduktion und Aktivierung durch Zahlenverarbeitung bzw. mentale Rotation

Es stellt sich die Frage, was der Grund für die Abnahme der grauen Substanz in den eben genannten Regionen sein könnte.

Alle von mir untersuchten Kinder gingen zur Schule und verbrachten dort einen großen Teil des Tages. Ich vermute daher, dass die graue Substanz vor allem in denjenigen Arealen abnimmt, die in der Schule gefordert und gefördert werden. Ich vermute, dass auch die Freizeitaktivitäten der Probanden Einfluss ausüben. Jedoch hat jedes Kind andere Interessen, weshalb Freizeitaktivitäten sowohl generell als auch konkret schwierig - wenn nicht unmöglich - mit einzubeziehen waren. Im weiteren Verlauf der Studie wurden daher Freizeitaktivitäten nicht berücksichtigt.

Immerhin wird meine Vermutung gestützt durch eine nähere Betrachtung der im Rahmen der schulischen Ausbildung geförderten Funktionen der oben erwähnten Areale:

Der IPS spielt eine große Rolle bei der Zahlenverarbeitung und wird bei jeglicher Zahlenmanipulation, etwa bei der Verarbeitung von numerischen und nicht-numerischen Größen (Budgen et al. 2012) aktiviert (Dehaene 2003). Der IPS ist daher eine wichtige Region des Triple-Code-Modells (Dehaene 1992) und Teil des visuospatialen Kurzzeitgedächtnisses (Todd 2004). Er stellt ein funktionelles Areal für visuelle Aufmerksamkeit, Augenbewegungen und Fixierung von Objekten dar (Corbetta 1998).

Der SPL ist essentiell für die Manipulation und Umgestaltung von Informationen im Arbeitsgedächtnis, sowohl bei auditorisch-verbale als auch bei visuell-räumlichen Stimuli (Koenigs et al. 2009). Außerdem zeigt der linke SPL Aktivität beim Schreiben von graphemischen und nicht-graphemischen Sprachen (Menon und Desmond 2001).

Eine wichtige Rolle bei der Erkennung von Wörtern spielt der mittlere Temporalgyrus (Cabeza und Nyberg 2000). Der angrenzende STS wird bei Aufmerksamkeitsfokussierung auf bestimmte Stimuli innerhalb einer sozialen Gruppe aktiviert. Er ist wichtig für die Sprachentwicklung und das Verständnis von Wörtern (Campbell 1990). Redcay (2008) konnte

eine erhöhte Aktivierung im STS bei der Sprachverarbeitung messen. Der STS spielt des Weiteren eine Rolle bei der Gesichtserkennung (für ein Review siehe Haxby und Kollegen 2000).

5.4.1 Zahlenverarbeitung und mentale Rotation

Zahlenverarbeitung ist ein wichtiger Bestandteil der schulischen Ausbildung. Die mentale Rotation hat, wenn auch unbewusst, ebenfalls eine große Bedeutung für Aufgaben, die räumliches Denken erfordern, wie etwa in der Geometrie.

Um eine direkte Verknüpfung zwischen der Reduktion an grauer Substanz und schulischen Aktivitäten herzustellen, kombinierte ich den GM-Kontrast mit der Aktivierung durch mentale Rotation bzw. durch Zahlenverarbeitung.

Ich fand heraus, dass es sowohl bei der Aktivierung durch mentale Rotation als auch durch die Zahlenverarbeitung einige regionale Überschneidungen mit Arealen von Reduktion an grauer Substanz gab. Die Schnittmengen lagen vor allem beidseits im SPL, in frontalen Arealen und im Okzipitallappen. Somit wurde auch meine zweite Hypothese bestätigt (s.o. S. 17).

Zunächst widersprüchlich waren die Ergebnisse in einem ähnlichen Altersgefüge der Probanden von Woerner (Publikation voraussichtlich 2018). Er gelangte zu dem Ergebnis, dass Kinder mit zunehmendem Alter bei mentaler Rotation den linken IPS stärker aktivieren. Meine Ergebnisse zeigen jedoch, wie schon zuvor beschrieben, dass Kinder eine fortschreitende verstärkte Abnahme der grauen Substanz im linken IPS aufweisen. Einen Erklärungsansatz lieferten Kucian et al. (2011). Sie stellten fest, dass zunächst eine längere Trainingseinheit benötigt wird, bis insbesondere der Parietallappen ein normales Niveau an Aktivität erreicht. Dies unterstelle ich mangels anderer vergleichbarer Studien als richtig.

In Zusammenschau mit meinen Ergebnissen lässt sich also durchaus ableiten, dass intensives Training, zum Beispiel von mentaler Rotation, und damit wiederholte Aktivierungen einerseits zu einer Abnahme der grauen Substanz führen, und sich andererseits die verbliebene graue Substanz spezialisiert, und damit verstärkt aktiviert wird. Zusätzlich könnte die Zunahme der weißen Substanz mit einer verbesserten Verknüpfung der Gehirnregionen einhergehen.

5.5 Zusammenhang zwischen Reduktion der grauen Substanz und Performanz bei mentaler Rotation und Zahlenverarbeitung

Die Auswirkungen der Abnahme der grauen Substanz auf schulische Leistung, insbesondere in Form einer Verknüpfung von VBM-Daten und Verhaltensdaten, sind bisher unzureichend untersucht:

Bereits 2002 stellten Sowell und Kollegen die Vermutung auf, dass die in ihrer Studie festgestellten prominenten Veränderungen in Form einer Abnahme an grauer Substanz in frontalen und parietalen Regionen mit einer Verbesserung der Performanz einhergehen. Eine Studie von Lu et al. (2007) konnte zeigen, dass eine Abnahme der grauen Substanz in motorischen Arealen mit einer verbesserten Feinmotorik verbunden war. In ähnlicher Weise setzte ich den mit dem Alter verstärkten Abbau grauer Substanz mit der Fehlerzahl bei der Zahlen- und Polygonaufgabe in Beziehung:

Unter allen Arealen, die eine Reduktion der GM mit dem Alter erfahren, war allein der linke SPL positiv mit der Fehleranzahl bei der mentalen Rotation korreliert. Der rechte SPL wiederum korrelierte mit der Fehlerzahl bei der Zahlenverarbeitung. Es stellte sich also interessanterweise heraus, dass älteren Kindern mit weniger grauer Substanz im linken SPL weniger Fehler bei der mentalen Rotation unterliefen. Ebenso war die Fehleranzahl bei der Zahlenverarbeitung bei Probanden mit weniger grauer Substanz im rechten SPL geringer. Damit wird auch meine dritte Hypothese bestätigt (s.o. S. 17). Dies bedeutet, dass die Anatomie des Kindergehirns Einfluss auf seine Leistungen hat.

5.5.1 Seitenasymmetrie

Seitenasymmetrien beschäftigten schon viele Forschungsteams. Es konnten zahlreiche Einflussfaktoren bestimmt werden, die zu einer Dominanz einer Gehirnhemisphäre bei der mentalen Rotation führen, nämlich Alter und Geschlecht (Roberts und Bell 2002), die Händigkeit der Probanden (Johnson et al. 2002), den Sexualhormonspiegel (McCormick und Teillon 2001), die Dimensionalität der Rotation (2D vs. 3D, Roberts und Bell 2003) und der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe (Corballis und McLaren 1984). Diese Faktoren interagieren miteinander auf komplexe Art und Weise; und nicht nur das:

Jansen-Osmann und Heil (2007) untersuchten sowohl Kinder als auch Erwachsene auf die Lokalisation des mentalen Rotationareals und gelangten zu einem überraschenden Ergebnis: Zweitklässler rotierten mit der linken Hemisphäre, Sechstklässler ebenfalls, aber schwächer ausgeprägt, und Erwachsene rotierten eher mit der rechten Hemisphäre. Es findet demnach ein interhemisphärischer Shift statt.

5.5.2 Einfluss der Anatomie des Kindergehirns auf seine Leistungen

Auch in den Mathematiknoten spiegelt sich wider, dass schon die Anatomie des Kindergehirns Einfluss auf seine Leistungen hat. Die Mathematik-Note war nämlich positiv signifikant mit der Korrelation aus grauer Substanz-Reduktion und der Fehlerzahl bei mentaler Rotation, interessanterweise jedoch nur marginal mit der Fehlerzahl bei der Zahlenaufgabe verknüpft. Abweichungen auf dem Zahlenstrahl bei der Zahlenstrahlaufgabe korrelierten wiederum signifikant mit der Mathematik-Note. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Beherrschung mentaler Rotation für die Bewältigung von Mathematikaufgaben wichtig ist. Je besser der abstrakte Vorgang der mentalen Rotation gelingt, desto häufiger werden diese konkret gelöst. Die Mathematiknote wiederum erfasst offensichtlich gut die für die Zahlenverarbeitung wichtigen Fähigkeiten wie mentale Rotation und die Fähigkeit, Zahlen auf einem mentalen Zahlenstrahl räumlich zutreffend einzuordnen.

5.5.3 Fehlerzahl und Reaktionszeit

Die Korrelationen sowohl zwischen der Fehlerzahl als auch der mittleren Reaktionszeit bei der Polygon- und der Zahlenaufgabe waren hoch signifikant positiv. Dies bedeutet zum einen, dass Kinder, die weniger Fehler bei der Polygonaufgabe gemacht haben, auch besser bei der Zahlenverarbeitungsaufgabe waren, und zum anderen eine schnellere Beantwortung der Fragen bei der Polygonaufgabe mit einer beschleunigten Beantwortung der Zahlenaufgabe verknüpft war. Ich vermute, dass diese Verknüpfung in den ähnlichen Anforderungen an das Gehirn begründet sind: Zunächst erfolgte eine Informationsextraktion, anschließend wurden das Bild oder die Zahl im Arbeitsgedächtnis gehalten. Es fand dann ein Vergleich mit anderen Zahlen oder dem Zielstimulus statt und schließlich wurde geantwortet.

5.5.4 Entwicklung der grauen Substanz und Einfluss auf die schulische Performanz

Eine interessante Ergänzung zu meinen Ergebnissen postulierten Shaw und Kollegen (2006).

Sie stellten fest, dass intelligente bzw. hochbegabte Kinder (IQ 121 – 149) schneller ein Maximum an grauer Substanzbreite in kortikalen Regionen erreichten, als durchschnittlich intelligente Kinder (IQ 83 – 108). Daraus lässt sich schließen, dass nicht nur die Abnahme der grauen Substanz bei heranwachsenden Kindern ein wichtiger Einflussfaktor für die schulische Performanz zu sein scheint, sondern auch die Änderungsgeschwindigkeit.

5.6 Ausblick

Meine Studie zeigt, dass die Gehirnentwicklung und damit verbundene anatomische Veränderungen bei Adoleszenten noch nicht abgeschlossen sind. Das war zu erwarten, doch scheint das Verhältnis von grauer zu weißer Substanz essentiell für die intellektuelle Leistungsfähigkeit der Kinder zu sein. Unklar bleibt jedoch, ob der nachgewiesene Abbau an grauer Substanz, die Zunahme der weißen Substanz und die damit verbundene Performanzsteigerung Folge verstärkter Inanspruchnahme dieser Areale sind oder sich die Anatomie des Gehirns zunächst verändert und dies dann zu einer Performanzsteigerung führt. Eine Antwort könnte die Studie von Klewin (2015) aufzeigen. Sie konnte nachweisen, dass schon durch kurze Trainingseinheiten Aktivitätsmodifizierungen erfolgen können. Längeres Training könnte also sogar die Anatomie beeinflussen.

Für die Zukunft wäre es wünschenswert, ein noch besseres Verständnis von der Gehirnentwicklung Heranwachsender zu erlangen. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass eine gezielte Förderung der Kinder in der Grundschule auch die Gehirnanatomie positiv beeinflusst und eine Grundlage für spätere bessere schulische Leistungen schafft.

Auch Krankheitsbilder, die den Prozess der Gehirnreifung stören, könnten besser verstanden und therapiert werden. So vermutete Weinberger (1995), dass ein besseres Verständnis der normalen Gehirnentwicklung helfen könne, die Pathogenese von Krankheiten wie Schizophrenie schon vor dem Auftreten psychotischer Symptome aufzudecken.

5.7 Einschränkungen dieser Studie

Die Dauer der MRT-Messungen musste möglichst kurzgehalten werden, um die individuellen Belastungen der Kinder nicht zu groß werden zu lassen. Länger dauernde Messungen hätten - das kann man nicht sicher ausschließen - eventuell noch präzisere Ergebnisse erbracht. Das

Alter der Studienteilnehmer lag im Durchschnitt bei 12,28 Jahren. Bereits 20 Minuten ruhig zu liegen, verlangte den Kindern viel ab. Erschwerend kam hinzu, dass sich die Kinder für die Zahlen- und Polygonaufgaben im MRT über einen längeren Zeitraum erheblich konzentrieren mussten. Das laute MRT-Geräusch war dabei trotz der dämpfenden Kopfhörer ein Störfaktor.

6 Quellenverzeichnis

- 1) Ashburner, J. (2006). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 38: 95–113
- 2) Ansari, D. (2008). Effects of development and enculturation on number representation in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience* 9:278–291
- 3) Ansari, D., Garcia, N., Lucas, E., Hamon, K., & Dhital, B. (2005). Neural correlates of symbolic number processing in children and adults. *Neuroreport* 16:1769–1773
- 4) Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A., ... Reiss, A. L. (2005). White matter development during childhood and adolescence: A cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex* 15:1848–1854
- 5) Booth, James R.; MacWhinney, Brian; Thulborn, Keith R.; Sacco, K. (2000). Developmental and Lesion Effects in Brain Activation During Sentence Comprehension and Mental Rotation. *Developmental Neuropsychology* 18:139–169
- 6) Bugden, S., Price, G. R., McLean, D. A., & Ansari, D. (2012). The role of the left intraparietal sulcus in the relationship between symbolic number processing and children's arithmetic competence. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2:448–457
- 7) Bulthé, J., De Smedt, B., & Op de Beeck, H. P. (2014). Format-dependent representations of symbolic and non-symbolic numbers in the human cortex as revealed by multi-voxel pattern analyses. *NeuroImage*, 87:311–322
- 8) Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience* 12:1–47
- 9) Campbell, R., Heywood, C. A., Cowey, A., Regard, M., & Landis, T. (1990). Sensitivity to eye gaze in prosopagnosic patients and monkeys with superior temporal sulcus ablation. *Neuropsychologia* 28:1123–1142
- 10) Carpenter, P. A., Just, M. A., Keller, T. A., & Eddy, W. (1999). Graded Functional Activation in the Visuospatial System with the Amount of Task Demand. *Journal of Cognitive Neuroscience* 11:9–24
- 11) Caviness, V. S., Kennedy, D. N., Richelme, C., Rademacher, J., & Filipek, P. A. (1996). The human brain age 7-11 years: A volumetric analysis based on magnetic resonance images. *Cerebral Cortex* 6:726–736
- 12) Cohen Kadosh, R., & Walsh, V. (2009). Numerical representation in the parietal lobes: abstract or not abstract? *The Behavioral and Brain Sciences* 32:313-328-373

- 13) Cohen, M. S., Kosslyn, S. M., Breiter, H. C., DiGirolamo, G. J., Thompson, W. L., Anderson, a K., ... Belliveau, J. W. (1996). Changes in cortical activity during mental rotation. A mapping study using functional MRI. *Brain: A Journal of Neurology* 119:89–100
- 14) Corballis, M.; McLaren, R. (1984). Winding one's ps and qs: mental rotation and mirror-image discrimination. *J Exp Psychol* 10:318-327
- 15) Corbetta, M., Akbudak, E., Conturo, T. E., Snyder, a Z., Ollinger, J. M., Drury, H. A., ... Van Essen et al., D. C. (1998). A common network of functionnal areas for attention and eye-movements. *Neuron* 21:761–773
- 16) Culham, Jody C; Kanwisher, N. G. (2001). Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Current Opinion in Neurobiology* 11:157–163
- 17) Dehaene, S. (1992). Varieties of numerical abilities. *Cognition* 44:1–42
- 18) Dehaene, Stanislas; Cohen, L. (1997). Cerebral Pathways for Calculation: Double Dissociation between Rote Verbal and Quantitative Knowledge of Arithmetic. *Cortex* 33:219–250
- 19) Dehaene, S., & Cohen, L. (1995). Towards an anatomical and functional model of number processing. *Mathematical Cognition* 1:83-120
- 20) Dehaene, S., Piazza, M., Pinel, P., & Cohen, L. (2003). Three parietal circuits for number processing. *Cognitive Neuropsychology* 20:487–506
- 21) Dehaene, S., Spelke, E. S., Pinel, P., Stanescu, R., & Tsivkin, S. (1999). Sources of Mathematical Thinking: Behavioral and Brain Imaging Evidence. *Science* 284:970–974
- 22) Delazer, M., Domahs, F., Bartha, L., Brenneis, C., Lochy, A., Trieb, T., & Benke, T. (2003). Learning complex arithmetic - An fMRI study. *Cognitive Brain Research* 18:76–88
- 23) Dumontheil, I., & Klingberg, T. (2011). Brain activity during a visuospatial working memory task predicts arithmetical performance 2 years later. *Cerebral Cortex* 22:1078–1085
- 24) Ecker, C., Brammer, M. J., David, A. S., & Williams, S. C. (2006). Time-resolved fMRI of mental rotation revisited-dissociating visual perception from mental rotation in female subjects. *NeuroImage* 32:432–444
- 25) Eickhoff, S. B., Heim, S., Zilles, K., & Amunts, K. (2006). Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *NeuroImage* 32:570–582

- 26) Eickhoff, S. B., Paus, T., Caspers, S., Grosbras, M. H., Evans, A. C., Zilles, K., & Amunts, K. (2007). Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *NeuroImage* 36:511–521
- 27) Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., & Zilles, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage* 25:1325–1335
- 28) Fulbright, R. K., Manson, S. C., Skudlarski, P., Lacadie, C. M., & Gore, J. C. (2003). Quantity determination and the distance effects with letters, numbers, and shapes: a functional MR imaging study of number processing. *American Journal of Neuroradiology* 24:193–200
- 29) Ganis, G.; Keenan, Julian P.; Kosslyn, Stephen M.; Pascual-Leone, A. (2000). Transcranial Magnetic Stimulation of Primary Motor Cortex Affects Mental Rotation. *Cerebral Cortex* 10:175–180
- 30) Geary, David C., Berch, Daniel B., Mann Koepke, Kathleen (2015). Evolutionary Origins and Early Development of Number Processing
- 31) Giedd, J. N. (2004). Structural Magnetic Resonance Imaging of the Adolescent Brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1021:77–85
- 32) Giedd, J. N. (2008). The Teen Brain: Insights from Neuroimaging. *Journal of Adolescent Health* 42:335–343
- 33) Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., ... Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2:861–863
- 34) Giedd, J., Snell, J., & Lange, N. (1996). Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. *Cerebral Cortex* 6:511-560
- 35) Giorgio, a., Watkins, K. E., Chadwick, M., James, S., Winmill, L., Douaud, G., ... James, a. C. (2010). Longitudinal changes in grey and white matter during adolescence. *NeuroImage* 49:94–103
- 36) Giorgio, A., Watkins, K. E., Douaud, G., James, A. C., James, S., De Stefano, N., ... Johansen-Berg, H. (2008). Changes in white matter microstructure during adolescence. *NeuroImage* 39:52–61
- 37) Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:8174–8179
- 38) Gould, E., Reeves, A. J., Graziano, M. S., & Gross, C. G. (1999). Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 286:548–552

- 39) Gruber, O.; Indefrey, P.; Steinmetz, H.; Kleinschmidt, A. (2001). Dissociating Neural Correlates of Cognitive Components in Mental Calculation. *Cerebral Cortex* 11:350–359
- 40) Harris, I. M., Egan, G. F., Sonkkila, C., Tochon-Danguy, H. J., Paxinos, G., & Watson, J. D. (2000). Selective right parietal lobe activation during mental rotation: a parametric PET study. *Brain: A Journal of Neurology* 123:65–73
- 41) Harris, I. M., & Miniussi, C. (2003). Parietal lobe contribution to mental rotation demonstrated with rTMS. *Journal of Cognitive Neuroscience* 15:315–323
- 42) Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences* 4:223–233
- 43) Hebb, D. (1949). *The Organization of Behavior – a neuropsychological theory*
- 44) Houdé, O., Rossi, S., Lubin, A., & Joliot, M. (2010). Mapping numerical processing, reading, and executive functions in the developing brain: An fMRI meta-analysis of 52 studies including 842 children. *Developmental Science* 13:876–885
- 45) Huttenlocher, P. (1979). Synaptic density in human frontal cortex - Developmental changes and effects of aging. *Brain Research* 163:195–205
- 46) Hyun, J. S., & Luck, S. J. (2007). Visual working memory as the substrate for mental rotation. *Psychonomic Bulletin & Review* 14:154–158
- 47) Inder, T. E., & Huppi, P. S. (2000). In vivo studies of brain development by magnetic resonance techniques. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 6:59–67
- 48) Ischebeck, A., Zamarian, L., Egger, K., Schocke, M., & Delazer, M. (2007). Imaging early practice effects in arithmetic. *NeuroImage* 36:993–1003
- 49) Ischebeck, A., Zamarian, L., Siedentopf, C., Koppelstätter, F., Benke, T., Felber, S., & Delazer, M. (2006). How specifically do we learn? Imaging the learning of multiplication and subtraction. *NeuroImage* 30:1365–1375
- 50) Iwaki, S., Ueno, S., Imada, T., & Tonoike, M. (1999). Dynamic cortical activation in mental image processing revealed by biomagnetic measurement. *Neuroreport* 10:1793–1797
- 51) Jansen-Osmann, P., & Heil, M. (2007). Developmental aspects of parietal hemispheric asymmetry during mental rotation. *Neuroreport* 18:175–178
- 52) Jernigan, T. L., Trauner, D. A., Hesselink, J. R., & Tallal, P. A. (1991). Maturation of Human Cerebrum Observed In vivo During Adolescence. *Brain* 114:2037–2049

- 53) Johnson, B. W., McKenzie, K. J., & Hamm, J. P. (2002). Cerebral asymmetry for mental rotation: effects of response hand, handedness and gender. *Neuroreport* 13:1929–1932
- 54) Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. a, Awh, E., Minoshima, S., & Mintun, M. a. (1993). Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature* 363:623–625
- 55) Jordan, K., Heinze, H. J., Lutz, K., Kanowski, M., & Jäncke, L. (2001). Cortical activations during the mental rotation of different visual objects. *NeuroImage* 13:143–152
- 56) Kharitonova, M., Martin, R.E., Gabrieli, J.D., Sheridan, M.A. (2013). Cortical gray-matter thinning is associated with age-related improvements on executive function tasks. *Dev Cogn Neurosci* 6:61-71
- 57) Kaufmann, L., Vogel, S. E., Wood, G., Kremser, C., Schocke, M., Zimmerhackl, L. B., & Koten, J. W. (2008). A developmental fMRI study of nonsymbolic numerical and spatial processing. *Cortex* 44:376–385
- 58) Kaufmann, L., Wood, G., Rubinsten, O., Henik, A., & Kaufmann, L. (2011). Meta-Analyses of Developmental fMRI Studies Investigating Typical and Atypical Trajectories of Number Processing and Calculation Meta-Analyses of Developmental fMRI Studies Investigating Typical and Atypical Trajectories of Number Processing and Calculati 36:763–787
- 59) Kiefer, M., & Dehaene, S. (1997). The Time Course of Parietal Activation in Single-digit Multiplication: Evidence from Event-related Potentials. *Mathematical Cognition* 3:1–30
- 60) Kleim, J. A., Lussnig, E., Schwarz, E. R., Comery, T. A., & Greenough, W. T. (1996). Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *The Journal of Neuroscience* 16:4529–4535
- 61) Klein, D., Rotarska-Jagiela, A., Genc, E., Sritharan, S., Mohr, H., Roux, F., ... Peter, J. U. (2014). Adolescent brain maturation and cortical folding: Evidence for reductions in gyrification. *PLoS ONE* 9
- 62) Klewin, C. M. (2015). Das Mathemonster: fMRI-Trainingsstudie zur räumlichen Zahlenverarbeitung bei Kindern, 1–88
- 63) Knops, A., Nuerk, H. C., Sparing, R., Foltys, H., & Willmes, K. (2006). On the functional role of human parietal cortex in number processing: How gender mediates the impact of a “virtual lesion” induced by rTMS. *Neuropsychologia* 44:2270–2283

- 64) Koenigs, M., Barbey, A. K., Postle, B. R., & Grafman, J. (2009). Superior parietal cortex is critical for the manipulation of information in working memory. *The Journal of Neuroscience* 29:14980–14986
- 65) Kosslyn, S. M., DiGirolamo, G. J., Thompson, W. L., & Alpert, N. M. (1998). Mental rotation of objects versus hands: neural mechanisms revealed by positron emission tomography. *Psychophysiology* 35:151–161
- 66) Kosslyn, S. M., Thompson, W. L., Wraga, M., & Alpert, N. M. (2001). Imagining rotation by endogenous versus exogenous forces: Distinct neural mechanisms. *Neuroreport*, 12:2519–2525
- 67) Kreis, S. (2015). Räumliche Repräsentationen der Zahlenverarbeitung im Kindesalter.
- 68) Krick, C. M., Neuhaus, A., Klewin, C., Wörner, T., Kreis, S., & Reith, W. (2015). fMRT und DTI bei Entwicklungsverzögerung der Zahlenverarbeitung. *Der Radiologe*, 55:788–794
- 69) Kucian, K., Grond, U., Rotzer, S., Henzi, B., Schönmann, C., Plangger, F., ... von Aster, M. (2011). Mental number line training in children with developmental dyscalculia. *NeuroImage* 57:782–795
- 70) Kucian, K., Ashkenazi, S. S. chwizer, Hänggi, J., Rotzer, S., Jäncke, L., Martin, E., & von Aster, M. (2014). Developmental dyscalculia: a dysconnection syndrome? *Brain Structure & Function* 219:1721–1733
- 71) Kurth, F., Luders, E., & Angeles, L. (2015). Voxel-Based Morphometry 1:345–349
- 72) Lamm, C., Fischmeister, F. P. S., & Bauer, H. (2005). Individual differences in brain activity during visuo-spatial processing assessed by slow cortical potentials and LORETA. *Cognitive Brain Research* 25:900–912
- 73) Lamm, C., Windischberger, C., Moser, E., & Bauer, H. (2007). The functional role of dorso-lateral premotor cortex during mental rotation. An event-related fMRI study separating cognitive processing steps using a novel task paradigm. *NeuroImage* 36: 1374–1386
- 74) Lebel, C., Walker, L., Leemans, a, Phillips, L., & Beaulieu, C. (2008). Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *NeuroImage* 40:1044–1055
- 75) Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30:718–729
- 76) Lu, L. H., Leonard, C. M., Thompson, P. M., Kan, E., Jolley, J., Welcome, S. E., ... Sowell, E. R. (2007). Normal developmental changes in inferior frontal gray matter

- are associated with improvement in phonological processing: A longitudinal MRI analysis. *Cerebral Cortex* 17:1092–1099
- 77) McCormick, C. M., & Teillon, S. M. (2001). Menstrual cycle variation in spatial ability: relation to salivary cortisol levels. *Hormones and Behavior* 39:29–38
 - 78) Menon, V., & Desmond, J. E. (2001). Left superior parietal cortex involvement in writing: Integrating fMRI with lesion evidence. *Cognitive Brain Research* 12:337–340
 - 79) Mishkin, M., Ungerleider, L. G., & Macko, K. a. (1983). Object vision and spatial vision: Two central pathways. *Trends in Neurosciences* 6:414–417
 - 80) Notebaert, K., Nelis, S., & Reynvoet, B. (2011). The magnitude representation of small and large symbolic numbers in the left and right hemisphere: an event-related fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience* 23:622–63
 - 81) Nuerk, H.-C., Moeller, K., Klein, E., Willmes, K., & Fischer, M. H. (2011). Extending the Mental Number Line. *Zeitschrift Für Psychologie / Journal of Psychology* 219:3–22
 - 82) Overmann, K. a. (2013). Material Scaffolds in Numbers and Time. *Cambridge Archaeological Journal* 23:19–39
 - 83) Parsons, L. M., Fox, P. T., Downs, J. H., Glass, T., Hirsch, T. B., Martin, C. C., ... Lancaster, J. L. (1995). Use of implicit motor imagery for visual shape discrimination as revealed by PET. *Nature* 375:54-58
 - 84) Paus, T., Zijdenbos, A., Worsley, K., Collins, L., Blumethal, J., Giedd, J., ... Evans, A. (1999). Structural Maturation of Neural Pathways in Children and Adolescent: In Vivo Study. *Science* 283:1908–11
 - 85) Pesenti, M.; Thioux, M.; Seron, X. (2000). Neuroanatomical substrates of arabic number processing, numerical comparison, and simple addition: a PET study. *J Cogn Neurosci* 12:461–79
 - 86) Pfefferbaum et al. (1994). A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 51:874–87
 - 87) Pia, L., Corazzini, L. L., Folegatti, A., Gindri, P., & Cauda, F. (2009). Mental number line disruption in a right-neglect patient after a left-hemisphere stroke. *Brain and Cognition* 69:81–88
 - 88) Piazza, M., Pinel, P., Le Bihan, D., & Dehaene, S. (2007). A Magnitude Code Common to Numerosities and Number Symbols in Human Intraparietal Cortex. *Neuron* 53:293–305

- 89) Pinel, P., Dehaene, S., Rivière, D., & LeBihan, D. (2001). Modulation of parietal activation by semantic distance in a number comparison task. *NeuroImage* 14:1013–1026
- 90) Prime, D. J., & Jolicoeur, P. (2009). Mental Rotation Requires Visual Short-term Memory: Evidence from Human Electric Cortical Activity. *Journal of Cognitive Neuroscience* 22:2437–2446
- 91) Redcay, E. (2008). The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception: Implications for the emergence of autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32:123–142
- 92) Reiss, A. L., Abrams, M. T., Singer, H. S., Ross, J. L., & Denckla, M. B. (1996). Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain* 119:1763–1774
- 93) Renfrew, C., Frith, C., & Malafouris, L. (2008). Introduction. The sapient mind: archaeology meets neuroscience. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 363:1935–1938
- 94) Richter, W., Somorjai, R., Summers, R., Jamarsz, M., Menon, R. S., Gati, J. S., ... Kim, S.-G. (2000). Motor Area Activity During Mental Rotation Studied by Time-Resolved Single-Trial fMRI. *Journal of Cognitive Neuroscience* 12:310–320
- 95) Rickard, T. C., Romero, S. G., Basso, G., Wharton, C., Flitman, S., & Grafman, J. (2000). The calculating brain: An fMRI study. *Neuropsychologia* 38:325–335
- 96) Rivera, S. M., Reiss, A. L., Eckert, M. A., & Menon, V. (2005). Developmental changes in mental arithmetic: Evidence for increased functional specialization in the left inferior parietal cortex. *Cerebral Cortex* 15:1779–1790
- 97) Roberts, J.; Bell, M. (2003). Two- and three-dimensional mental rotation tasks lead to different parietal laterality for men and women. *International Journal of Psychophysiology* 50:235–246
- 98) Roberts, J. E., & Bell, M. A. (2002). The effects of age and sex on mental rotation performance, verbal performance, and brain electrical activity. *Developmental Psychobiology* 40:391–407
- 99) Schneider, F. (2013). Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie
- 100) Seurinck, R., Vingerhoets, G., De Lange, F. P., & Achten, E. (2004). Does egocentric mental rotation elicit sex differences? *NeuroImage* 23:1440–1449
- 101) Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., ... Giedd, J. (2006). Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature* 440:676–679

- 102) Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., ... Wise, S. P. (2008). Neurodevelopmental Trajectories of the Human Cerebral Cortex. *Journal of Neuroscience* 28:3586–3594
- 103) Shepard, R. N. N., & Metzler, J. (1971). Mental rotation of three-dimensional objects. *Science* 171:701
- 104) Simon, O., Mangin, J. F., Cohen, L., Le Bihan, D., & Dehaene, S. (2002). Topographical layout of hand, eye, calculation, and language-related areas in the human parietal lobe. *Neuron* 33:475–487
- 105) Sowell, E. R., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Jernigan, T. L., & Toga, a W. (1999). In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature Neuroscience* 2:859–861
- 106) Sowell, E. R., Thompson, P. M., Tessner, K. D., & Toga, a W. (2001). Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *The Journal of Neuroscience* 21:8819–8829
- 107) Sowell, E. R., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Batth, R., Jernigan, T. L., & Toga, A. W. (1999). Localizing Age-Related Changes in Brain Structure between Childhood and Adolescence Using Statistical Parametric Mapping. *NeuroImage* 9:587–597
- 108) Sowell, E. R., Trauner, D. a, Gamst, A., & Jernigan, T. L. (2002). Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Developmental Medicine and Child Neurology* 44:4–16
- 109) Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24:417-463
- 110) Thomas, C., Baker, C.I. (2013). Teaching an adult brain new tricks: a critical review of evidence for training-dependent structural plasticity in humans. *Neuroimage* 73:225-236
- 111) Todd, J. J., & Marois, R. (2004). Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature* 428:751–754
- 112) Trost, L. (2016). Peripartale Plastizität des Gehirns: Zum Zusammenhang von neuronalen, hormonellen und kognitiven Veränderungen während der Schwangerschaft und nach der Geburt
- 113) Tsang, J. M., Dougherty, R. F., Deutsch, G. K., Wandell, B. A., & Ben-Shachar, M. (2009). Frontoparietal white matter diffusion properties predict mental arithmetic skills in children. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106:22546–22551

- 114) Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1994). "What" and "where" in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology* 4:157–165
- 115) Vingerhoets, G., de Lange, F. P., Vandemaele, P., Deblaere, K., & Achten, E. (2002). Motor Imagery in Mental Rotation: An fMRI Study. *NeuroImage* 17:1623–1633
- 116) Volpe, J. J. (2000). Overview: Normal and abnormal human brain development. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 6:1–5
- 117) Weinberger, D. R. (1995). From neuropathology to neurodevelopment. *The Lancet* 346:552–557
- 118) Wilke, M., Scott K.Holland, S., K., Altaye, M., Gaser, C. (2008). Template-O-Matic: A toolbox for creating customized pediatric templates. *NeuroImage* 41(3): 903-913
- 119) William, J. (1890). *The Principles of Psychology Volume One*
- 120) Windischberger, C., Lamm, C., Bauer, H., & Moser, E. (2003). Human motor cortex activity during mental rotation. *NeuroImage* 20:225–232
- 121) Windischberger, C., Lamm, C., Bauer, H., & Moser, E. (2002). Consistency of inter-trial activation using single-trial fMRI: Assessment of regional differences. *Cognitive Brain Research* 13:129–138
- 122) Zacks, J. M. (2008). Neuroimaging studies of mental rotation: a meta-analysis and review. *Journal of Cognitive Neuroscience* 20:1–19

7 Danksagung

Mein besonderer Dank für seine Betreuung gilt Dr. rer. med. Christoph Krick.

Des Weiteren danke ich meiner Frau Dr. med. Cordula Neuhaus für die bereichernden Diskussionen, Tobias Woerner für die Hilfe bei den MRT-Messungen und meinen Eltern für die Bereitstellung interessanter Literatur.

