

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Dynamische Veränderungen innerhalb des verbalen Arbeitsgedächtnisnetzwerkes nach  
Arbeitsgedächtnistraining bei älteren Probanden

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thi Quynh Lam Duong

aus Ho Chi Minh Stadt

Datum der Promotion: 10. März 2017

## Inhaltsangabe

---

Inhaltsangabe.....	2
Abstrakt.....	4
1. Abstrakt auf Deutsch.....	4
2. Abstract in English.....	5
Einleitung.....	7
1. Das Arbeitsgedächtnis.....	7
2. Neuronale Korrelate des kognitiven Arbeitsgedächtnismodells.....	8
3. Das Arbeitsgedächtnis im Alter.....	9
3.1 Neuronale Korrelate alters-assoziierter Veränderungen im Arbeitsgedächtnis und theoretische Modelle („HAROLD“- und „CRUNCH“-Modelle).....	10
4. Schwierigkeitsgradabhängige BOLD Aktivität und die Bedeutung von Konnektivität....	11
5. Arbeitsgedächtnistraining.....	13
5.1 Kognitive Befunde nach Arbeitsgedächtnistraining.....	13
5.2 Neuronale Befunde nach Arbeitsgedächtnistraining.....	14
6. Dynamic Causal Modelling und das Ziel dieser Arbeit.....	15
Methode.....	18
1. Studienablauf.....	18
2. Probanden.....	18
3. Die n-back Aufgabe.....	19
3.1 N-back Paradigma im MRT.....	20
4. Das n-back Training.....	21
4.2 Aufstiegskriterien.....	22
5. Verhaltensdatenanalysen.....	23
6. Datenerhebung und Datenverarbeitung.....	23
6.1 Geräte.....	23

6.2	Bildervorverarbeitung .....	24
6.3	Bilderdatenanalyse .....	24
7.	Dynamic Causal Modelling .....	25
7.1	Einbezogene Gehirnregionen und Zeitreihenextraktion .....	25
7.2	Modellraum .....	25
7.3	Bayessche Modellsektion und Bayessche Modellmittelung .....	26
7.4	DCM Parameter Analysen .....	28
	Ergebnisse .....	29
1.	Verhaltensdaten .....	29
2.	Modellsektion .....	31
3.	Neuronale Daten .....	33
3.1	Exploratorische post-hoc Analysen .....	37
4.	Korrelation .....	38
	Diskussion .....	40
1.	Leistungsverbesserung in der n-back Aufgabe .....	40
2.	Modellsektion – ist Modell 3 das bessere Netzwerk? .....	41
3.	Verminderte Modulation und schwierigkeitsgradabhängige Modulation .....	45
4.	Zusammenfassung .....	46
5.	Limitation und Ausblick .....	46
	Literaturverzeichnis .....	48
	Eidesstattliche Versicherung .....	53
	Lebenslauf .....	55
	Publikationen .....	56
	Danksagung .....	56

# Abstrakt

---

## 1. Abstrakt auf Deutsch

**Einleitung.** Die kognitive Leistung nimmt mit dem Alter ab. Auf dem Gebiet der Arbeitsgedächtnisforschung wurde jedoch gezeigt, dass ältere Probanden (Alter > 60 Jahre) von einem Arbeitsgedächtnistraining profitieren können. Neuropsychologische Modelle wie die Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothese (CRUNCH) und die Scaffolding Theorie of Aging and Cognition (STAC) gehen von der Möglichkeit aus, dass ein Arbeitsgedächtnistraining zur Plastizität des Gehirns führen kann und es dadurch zu einer Effizienzsteigerung des Arbeitsgedächtnisnetzwerkes kommt. In Bildgebungsstudien des Gehirns zeigte sich eine quantitative Veränderung der Gehirnaktivität bei älteren Probanden nach Arbeitsgedächtnistraining. Wenig ist allerdings darüber bekannt, wie es zu diesen Veränderungen kommt. Die vorliegende Arbeit analysiert effektive Konnektivitäten in einem Arbeitsgedächtnisnetzwerk bestehend aus dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC), dem parietalen Cortex (PC) und dem prämotorischen Cortex (PMC), um so die gegenseitige Beeinflussung der Arbeitsgedächtnisregionen zu untersuchen.

**Methode.** In die Studie wurden insgesamt 32 Probanden im Alter von 60 bis 75 Jahren eingeschlossen. Davon waren 17 Probanden in der Kontrollgruppe und 15 Probanden in der Trainingsgruppe. Die Trainingsgruppe nahm an einem 4-wöchigen adaptiven n-back Training (12 Trainingssitzungen à 45 Minuten) teil. Probanden beider Gruppen hatten jeweils 2 Magnetresonanztomographie (MRT) Untersuchungen in einem Abstand von 4 Wochen (T1 und T2). Bei diesen Untersuchungen wurden mit Hilfe des Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD) Signals die Gehirnaktivitäten während einer numerischen n-back Aufgabe erfasst. Die Analyse der funktionellen MRT (fMRT) Daten wurde mit der Statistical Parametric Mapping (SPM) Methode Dynamic Causal Modelling (DCM) durchgeführt. Weitere statistische Analysen wurden anschließend mit SPSS erstellt.

**Ergebnis.** Neben der verbesserten Leistung in der n-back Aufgabe zeigen die DCM Analysen auch eine Veränderung der Modellselektion der Trainingsgruppe nach dem Arbeitsgedächtnistraining. Es zeigt sich eine hohe Überschreitungswahrscheinlichkeit für ein Modell, welches im Vergleich zu den möglichen Modellen der Kontrollgruppe und der

Trainingsgruppe zum Zeitpunkt T1 eine zusätzliche von der n-back Aufgabe modulierte Verbindung vom dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) zum prämotorischen Cortex (PMC) besitzt.

**Diskussion.** Die Ergebnisse deuten auf eine Effizienzsteigerung des untersuchten Arbeitsgedächtnisnetzwerkes hin. Es wird vermutet, dass die Effizienzsteigerung durch die Modulation der Verbindung DLPFC zu PMC ermöglicht wird. Damit kann das STAC Modell gestärkt werden, welches von einer Plastizität des Gehirns durch kognitives Training ausgeht, die u. a. dazu führen kann, dass weniger effiziente Verbindungen wieder optimiert werden können.

## 2. Abstract in English

**Introduction.** There is cognitive decline with age. Working memory research has shown that older participants (age > 60 years) can benefit from a working memory training. Neuropsychological models like Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypotheses (CRUNCH) and Scaffolding Theory of Aging and Cognition (STAC) describe brain plasticity through working memory training and therefore an increase in efficiency of the working memory network. In brain imaging studies quantitative changes in brain activity have been shown in older participants after working memory training. Little is known about the mechanisms which lead to these activity changes. The current work investigates effective connectivity in a working memory network (dorsolateral prefrontal Cortex (DLPFC), parietal Cortex (PC) and Premotor cortex (PMC)) to analyze how the working memory brain regions influence each other. Therefore the analyzing method Dynamic Causal Modelling (DCM) has been applied.

**Methods.** 32 older participants (age: 60-75 years) have been included in this study. Out of this group 18 participants were assigned to a control group and 15 participants were assigned to a training group. The training group participated in a 4-week adaptive n-back training (12 training sessions à 45 minutes). With an interval of 4 weeks both groups were scanned twice (T1 and T2) with magnet resonance imaging (MRI). Brain activities during a numeric n-back task were measured through Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD) Signals. Functional MRI analyses were taken with Dynamic Causal Modelling which is a Statistical Parametric Mapping (SPM) method. Further statistical analyses were done with SPSS.

**Results.** Analyses show better working memory performances and also a change in model selection for the training group after training. There is a high exceeding probability for a model which in comparison to the model before training has an additional modulated connection from dorsolateral prefrontal Cortex to premotor Cortex.

**Discussion.** With the given results an increase in efficiency of the investigated working memory network is assumed. It is supposed that the increase in efficiency was enabled through the modulation of the connection from DLPFC to PMC. These results are in favor of STAC which acts on the assumption that training can lead to brain plasticity and therefore it is possible that inefficient connections can be optimized.

# Einleitung

---

## 1. Das Arbeitsgedächtnis

Anhand einer Kopfrechnung möchte ich die Aufgabe des Arbeitsgedächtnisses verdeutlichen: Wenn beispielsweise das Produkt von  $12 \times 15$  berechnet werden soll, so führt der Rechenweg über Zwischenergebnisse zum finalen Ergebnis. Dabei werden gelernte Rechenregeln aus dem Langzeitgedächtnis abgerufen, Summationen und Multiplikationen durchgeführt, Ergebnisse zwischengespeichert und letztendlich zum Produkt 180 zusammengeführt. Somit hat das Arbeitsgedächtnis eine wichtige Rolle in der Verarbeitung von temporären Informationen und ermöglicht ein komplexes und zielorientiertes Verhalten [1, 2]. Das Arbeitsgedächtnis wird daher auch als ein limitiertes Kapazitätssystem des Gehirns definiert, welches die Aufrechterhaltung, das Prozessieren, die Manipulation und die Aktualisierung von Informationen ermöglicht [3].

Die Erforschung des Arbeitsgedächtnisses wurde in den frühen 1970er Jahren durch Veröffentlichungen in den Gebieten der kognitiven Psychologie und der Neurowissenschaften maßgeblich beeinflusst (s. auch Postle 2006 für eine Zusammenfassung der Forschungsentwicklungen des Arbeitsgedächtnisses [4]). Das auf dem Gebiet der kognitiven Psychologie postulierte Mehrkomponentenmodell von Baddeley beschreibt untereinander vernetzte Komponenten, welche aus einer zentralen Exekutive und 3 Speicherkapazitäten für unterschiedliche Modalitäten bestehen [3, 5]. Als Kontroll- und Steuerungszentrum nimmt die zentrale Exekutive eine wichtige Rolle im Mehrkomponentenmodell ein. Sie hat Zugriff auf die Informationen in den Speicherkapazitäten und kann sie zielorientiert prozessieren und manipulieren [3, 5].

Ungefähr zur gleichen Zeit konnten auf dem Gebiet der Neurowissenschaften verschiedene Studien einen Zusammenhang zwischen dem präfrontalen Kortex und dem Arbeitsgedächtnis des Primatengehirns aufzeigen [6-8]. Diese Studien verwendeten Verzögerungsaufgaben und untersuchten somit gezielt die Funktion des Arbeitsgedächtnisses kurzzeitig Informationen aufrechtzuerhalten, die nach einer Verzögerungsphase zur Lösung der Aufgabe gebraucht werden. Goldman-Rakic und Rosvold [6] schrieben in ihrem Artikel, dass Affen mit Läsionen im präfrontalen Kortex nicht fähig waren Verzögerungsaufgaben zu lösen. Kubota und Niki [7] beschrieben Neuronen im präfrontalen Kortex des Affen, die Aktivität aufzeigten, wenn Informationen für die Lösung einer Verzögerungsaufgabe aufrechterhalten werden mussten.

Bahnbrechend für die weitere Erforschung des Arbeitsgedächtnisses war Goldman-Rakics Argumentation, dass die neurowissenschaftlichen Beobachtungen Funktionen widerspiegeln, die dem kognitiven Arbeitsgedächtnismodell zugeschrieben werden können (s. auch Arnsten 2013 für eine Zusammenfassung der Arbeiten Goldman-Rakics [9]). Ihre Thesen postulierten, dass der präfrontale Kortex die anatomische Grundlage für die Aufrechterhaltungsfunktion des Arbeitsgedächtnisses ist. Außerdem ermöglicht die Kenntnis über die Verbindungen des präfrontalen Kortexes mit anderen Regionen des Gehirns ein Verständnis für das neuronale Netzwerk des Arbeitsgedächtnisses [10].

## **2. Neuronale Korrelate des kognitiven Arbeitsgedächtnismodells**

Anfang der 90er Jahre ermöglichten es die Entwicklung und der Fortschritt der Technik mithilfe nichtinvasiver elektromagnetischer Methoden das menschliche Gehirn zu erforschen. Verschiedene Studien untersuchten mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) das Arbeitsgedächtnis und konnten so Gehirnregionen dem neuronalen Netzwerk des Arbeitsgedächtnisses zuordnen [11, 12]. Dabei diente das Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD) Signal als indirekter und quantifizierbarer Parameter für die Aktivitäten in Gehirnarealen [13].

Ein etabliertes Instrument um das Arbeitsgedächtnis in den Neurowissenschaften zu untersuchen, ist die n-back Aufgabe [14, 15]. Ziel der n-back Aufgabe ist es, einen Stimulus wiederzuerkennen, der schon einmal n-Schritte zuvor gezeigt worden ist. Wiederholt wurden in n-back Studien dieselben Gehirnregionen dargestellt, sodass in der aktuellen Literatur öfters vom „frontoparietalen Netzwerk“ die Rede ist, das an der Aufrechterhaltung und der Aktualisierung von Informationen beteiligt ist [15, 16]. Zu diesem Netzwerk gehören u.a. die Gehirnregionen dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC, BA 9/46), prämotorischer Kortex (PMC, BA 6/8) und parietaler Kortex (PC, BA 40) [11, 14, 15, 17].

Die Ergebnisse der Studien an Primaten führten zur Auffassung, dass der DLPFC ein wichtiger Bestandteil in der Aufrechterhaltungsfunktion des Arbeitsgedächtnisses ist [7, 8]. Lange war unklar, ob der DLPFC selber eine Speicherkapazität ist oder ob er vielmehr in Prozessen involviert ist, die der Aufrechterhaltung von gespeicherten Informationen dienen [1, 2, 18]. Die Autoren von Curtis et al. [18] argumentierten, dass es notwendig sei, die Verbindungen zwischen dem DLPFC und anderen Regionen des Arbeitsgedächtnisnetzwerkes zu untersuchen, um so ein besseres Verständnis für die Rolle des DLPFCs zu gewinnen. Sie vermuteten, dass der DLPFC Kontrolle

über andere Regionen ausübt und somit eine Exekutivfunktion innehat [18]. Nach Curtis et al. dienen diese top-down Signale der zielorientierten Aufrechterhaltung von Informationen in Speicherkapazitäten [18]. Tatsächlich fanden bereits 1989 Cavada und Goldman [19] reziproke Verbindungen zwischen den Regionen PC und DLPFC im Primatengehirn. Für die Lokalisation von Exekutivfunktionen des Arbeitsgedächtnisses im DLPFC argumentierten auch die Autoren von Christophel et al. [20]. Durch inhaltspezifische BOLD Signale konnten in dieser Studie die Region PC und der visuelle Cortex mit der Speicherung bzw. Verarbeitung von visuellen Informationen assoziiert werden. Der DLPFC zeigte eine korrelierte Aktivität mit dem PC. Jedoch war das BOLD Signal im DLPFC nicht inhaltspezifisch. Die Autoren vermuteten daher, dass der DLPFC durch top-down Signale den Speicherungsprozess in der Region PC beeinflusste [20]. Weiterhin sprachen sich Callicott et al. [14] für parietale Areale als Speicherkapazitäten im Arbeitsgedächtnismodell aus.

Dem PMC wird bei der Ausführung von Bewegungen eine vorbereitende Rolle der Motorik zugeschrieben [21]. Awh et al. zeigten, dass das innerliche Sprechen von Informationen Gehirnareale aktivierte, die auch mit dem offenen Sprechen assoziiert sind [21]. Baddeley hat in seinem kognitiven Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses Funktionen benannt, die der Aufrechterhaltung von Informationen dienen [3, 22]. Dazu gehört der artikulatorische Kontrollprozess, der durch wiederholtes innerliches Sprechen von Informationen eine Aufrechterhaltung derselben erleichtert. Somit argumentierten die Autoren Awh et al. für eine Rolle des PMCs im artikulatorischen Kontrollprozess [21]. Weiterhin wird die Rolle des PMCs bei der Aufmerksamkeitsverlagerung zwischen verschiedenen Prozessen und Informationen des Arbeitsgedächtnisses diskutiert [17].

Eine Herausforderung der n-back Aufgabe ist es, dass die Stimuli in bestimmten Reihenfolgen abgespeichert werden müssen. Das bedeutet, dass Positionen in der Reihenfolge immer wieder neu besetzt werden müssen und somit eine Aktualisierung der Positionen stattfindet. Roth et al. 2006 [23] zeigten, dass der PMC und der PC Aktivität bei Aktualisierungsprozessen aufzeigten.

### **3. Das Arbeitsgedächtnis im Alter**

Dem Arbeitsgedächtnis wird eine essentielle Rolle im Erwerb von Wissen und dem Erlernen von Fähigkeiten zugeschrieben [24]. In Hinblick auf eine immer älter werdende Gesellschaft und der allgemeinen Beobachtung, dass die Lernfähigkeit im Alter abnimmt, ist die Erforschung des Arbeitsgedächtnisses im Alter von großem Interesse. Neben anderen Ursachen für ein

Leistungsdefizit im Alter, wie beispielsweise eine abnehmende Prozessgeschwindigkeit [25], wird auch eine abnehmende Leistung des Arbeitsgedächtnisses als Grund für kognitive Defizite im Alter genannt [26, 27]. Leistungsvergleiche von jüngeren und älteren Probanden in Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigten sich wiederholt zu Gunsten der jüngeren Probanden [28-30].

### **3.1 Neuronale Korrelate alters-assoziierter Veränderungen im Arbeitsgedächtnis und theoretische Modelle („HAROLD“- und „CRUNCH“-Modelle)**

In der neuronalen Bildgebung zeigte sich analog zu den Leistungsunterschieden zwischen jüngeren und älteren Probanden ein Unterschied des quantitativen und qualitativen Aktivitätsmusters [31-35].

In einer Positron-Emission-Tomographie (PET) Studie untersuchten die Autoren Reuter-Lorenz et al. [35] Gehirnaktivitäten von jungen und älteren Probanden während einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe. Die älteren Probanden zeigten im Unterschied zu ihrer jungen Vergleichsgruppe eine vermehrte qualitative Aktivität während der Durchführung der Arbeitsgedächtnisaufgabe. Während die junge Probandengruppe bei der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe im DLPFC der rechten Hemisphäre Aktivität aufzeigte, waren bei der älteren Vergleichsgruppe sowohl der DLPFC der rechten als auch der linken Hemisphäre aktiv [35]. Dieser Unterschied zwischen jungen und alten Probanden in der neuronalen Bildgebung wurde von Cabeza [36] mit dem HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in OLder adults) Modell beschrieben. Das Modell beschreibt die Reduktion der Lateralisation von Gehirnaktivität bei homologen Gehirnarealen. Als Lateralisation beschreibt man die auf eine Hemisphäre beschränkte Aktivität von homologen Gehirnarealen oder auch eine auf einer Hemisphäre stärker ausgeprägte Aktivität von homologen Gehirnarealen. Eine vermehrte Aktivität des Gehirns in Form von bilateraler Aktivität des DLPFCs wurde noch in weiteren Studien beschrieben [37, 38].

Teilweise unterscheiden sich ältere Probanden von ihrer jüngeren Vergleichsgruppe auch durch verminderte Aktivität. Diese inhomogenen Beobachtungen lassen sich durch das Hinzufügen der Leistung als Faktor bei den Analysen besser einordnen. Mattay et al. [39] zeigten in einer fMRT Studie, dass die Aktivitätsverteilung zwischen jungen und alten Probanden während einer n-back Aufgabe qualitativ gleich war. Allerdings zeigte sich im präfrontalen Kortex (BA 9) ein signifikanter Unterschied in der Interaktion Alter x Arbeitsgedächtnislast. Die älteren Probanden aktivierten den präfrontalen Kortex stärker bei der 1-back Aufgabe als die jüngere

Vergleichsgruppe. Die Leistung beider Gruppen war bei der 1-back Aufgabe vergleichbar. Bei höheren n-back Stufen (2- und 3-back) sank die Leistung der älteren Probandengruppe und in der Bildgebung zeigte sich eine im Vergleich zur jungen Probandengruppe verminderte Aktivität in den Arealen.

Altersabhängige Unterschiede können verschieden interpretiert werden: verminderte Aktivität im älterem Gehirn im Vergleich zum jüngeren Gehirn kann als kognitives Defizit gesehen werden, während vermehrte Aktivität als ein Zeichen für Kompensation gesehen werden kann. Gleichzeitig kann man die vermehrte Aktivität im Gehirn von älteren Probanden auch als Zeichen einer ineffizienten Rekrutierung oder einer nicht selektiven Antwort von neuronalen Arealen interpretieren [40]. Für die Kompensation spricht, dass eine vermehrte Aktivität bei älteren Probanden einhergeht mit besserer Leistung. Dieser Interpretationsansatz wird von der Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothese (CRUNCH) aufgegriffen [41]. CRUNCH besagt, dass ältere Probanden mehr neuronale Netzwerke als junge Probanden nutzen, um die Anforderungen der Aufgabe zu meistern. Die zusätzlichen Netzwerke zeigen sich in der Bildgebung dementsprechend als vermehrte Aktivität oder als bilaterale Aktivität von homologen Gehirnarealen [41, 42]. Für eine ineffiziente Nutzung der Kapazitäten spricht, dass bei gleichgesetzten Leistungsniveaus von älteren und jüngeren Probanden, die älteren Probanden trotzdem eine vermehrte Aktivität aufzeigen [39]. Somit ist es von großer Bedeutung, dass Aktivitätsmuster auch im Zusammenhang mit kognitiver Leistung gesehen werden [40].

#### **4. Schwierigkeitsgradabhängige BOLD Aktivität und die Bedeutung von Konnektivität**

Die im vorherigen Abschnitt bereits erwähnte Studie von Mattay et al. [39] gab bereits einen Hinweis darauf, dass die BOLD Aktivität von der Schwierigkeit der Aufgabe beeinflusst wird. Die Autoren argumentierten, dass kompensatorische Mechanismen, wie beispielsweise zusätzliche präfrontale Aktivität, genutzt werden, um die Leistungsfähigkeit in einer Aufgabe zu gewährleisten (siehe auch Studie von Rypma et al. [43]). Dies geschieht allerdings nur innerhalb einer gewissen Kapazität. Sollten kognitive Ansprüche weiter ansteigen, wird diese Kapazität überschritten und die kompensatorischen Mechanismen sind physiologisch nicht mehr möglich, sodass die Leistungsfähigkeit nicht aufrechterhalten werden kann. Hier zeigte sich in der Studie von Mattay et al. [39] das Bild einer verminderten Aktivität zu 2- und 3-back bei älteren Probanden im Vergleich zu jungen Probanden.

Das Ansprechvermögen des Gehirns auf unterschiedliche Schwierigkeitsgrade kann die kognitive Leistung eines Individuums vorhersagen. In einer Studie haben Forscher untersucht, wie die Aufgabenschwierigkeit, die kognitive Leistung und die Stärke der BOLD Aktivität in den Arbeitsgedächtnisarealen zusammenhängen. Sie zeigten, dass ein besseres Ansprechvermögen auf steigende Schwierigkeitsgrade, d. h. eine Zunahme der BOLD Aktivität bei Zunahme des Schwierigkeitsgrades, eine bessere kognitive Leistung vorhersagte [44].

Aktivität in einer Region wird durch die Aktivität in einer anderen Region beeinflusst [45, 46]. Mit der n-back Aufgabe als Beispiel zeigt sich in der Bildgebung das bekannte frontoparietale Netzwerk [15, 16]. Dass gleiche Regionen bei jeweils gleichen Bedingungen aktiv sind, deutet auf eine Zusammenarbeit dieser Regionen und somit auf eine funktionelle Integration dieser Regionen hin. Um miteinander zu arbeiten, sind Konnektivitäten zwischen diesen Regionen notwendig. Untersucht man funktionelle MRT Daten auf zeitliche Korrelation der Aktivität von Regionen, kann man auf funktionelle Konnektivitäten rückschließen, d.h., dass diese Regionen unter bestimmten Bedingungen zusammenarbeiten. In der Studie Honey et. al. 2002 [47] zeigten die Autoren, dass gesteigerte frontoparietale und präfrontal-präfrontale funktionelle Konnektivitäten mit der Zunahme vom Schwierigkeitsgrad korrelierten. So ist es auch nicht erstaunlich, dass Nagel et al. 2011 [44] argumentierten, dass ein besseres Ansprechen der funktionellen Konnektivität des Arbeitsgedächtnisses auf den Schwierigkeitsgrad, d. h. eine stärkere Konnektivität bei höherem Schwierigkeitsgrad, eine bessere Leistung vorhersagt.

Die funktionelle Konnektivität liefert uns Informationen darüber, dass Gehirnregionen unter bestimmten Bedingungen miteinander agieren. Jedoch gibt uns die funktionelle Konnektivität keine weitere Aussage über die Art dieser Zusammenarbeit. Um zu verstehen, wie sich die Aktivität einer Region auf die Aktivität einer anderen Region auswirkt, ob sie sich hemmend oder fördernd auf die nachgeschaltete Region auswirkt, müssen effektive Konnektivitäten untersucht werden. So wäre es aus der Sicht von Kompensationsmodellen plausibel anzunehmen, dass eine geringe schwierigkeitsgradabhängige Modulation der effektiven Konnektivitäten, d.h. eine relativ erhöhte effektive Konnektivität bei bereits einfachen Bedingungen gepaart mit einer relativ gleichbleibenden bzw. auch verringerten Konnektivität bei schwierigen Bedingungen, ein kompensatorischer Mechanismus ist. Auch bezüglich neuronaler Effizienz und Kapazität ist es von großem Interesse, effektive Konnektivitäten zu untersuchen [16].

## **5. Arbeitsgedächtnistraining**

Eine Weiterentwicklung des CRUNCH Modells ist das von Park und Reuter-Lorenz [27] vorgestellte STAC (Scaffolding Theorie of Aging and Cognition) Modell. Neben den Kompensationshypthesen, die im CRUNCH schon vertreten sind, beschreibt das STAC Modell, dass die zusätzliche Rekrutierung von neuronalen Netzwerken nicht nur eine Strategie des alternden Gehirns ist, sondern, dass zusätzliche Rekrutierung als Kompensation eine Strategie ist, die zeitlebens angewandt wird, um mit kognitiver Herausforderung umzugehen. In Studien mit jüngeren Probanden konnte mehrfach gezeigt werden, dass auch die jüngeren Probanden bei höheren Schwierigkeitsgraden ähnliche Musterveränderungen in der Gehirnaktivität aufzeigten wie ältere Probanden [43, 48, 49] (für eine Metaanalyse siehe Hillary et al. [50]).

Park und Reuter-Lorenz [27] waren der Ansicht, dass Lernprozesse des Gehirns in Bezug auf Herausforderungen damit beginnen, dass ein weit verteiltes und unspezifisches Netzwerk an Neuronen herangezogen wird, um die Aufgabe zu meistern. Dieses unspezifische Netzwerk ist nicht sehr effizient in seiner Funktion. Geht der Lernprozess allerdings weiter, so entwickelt sich aus diesem weiten und unspezifischen Netzwerk ein spezifisches und effizientes Netzwerk. Auch Petersen et al. [51] zeigte bereits, dass je nach Übungsstand der Probanden unterschiedliche Regionen aktiv waren. In dieser Studie gingen Petersen et al. [51] ebenfalls davon aus, dass die anfänglich aktiven Regionen bei geübten Zustand trotzdem noch auf einem niedrigeren Level aktiv bleiben, sodass sie jederzeit rekrutiert werden können, wenn die Aufgabe wieder herausfordernd wird. Das STAC Modell beschreibt somit eine über die Lebensspanne bestehende dynamische Eigenschaft des Gehirns sich an neue Umstände zu adaptieren. Auch im Review von Greenwood [52] wird dieser Plastizitätsaspekt des menschlichen Gehirns herausgearbeitet.

### **5.1 Kognitive Befunde nach Arbeitsgedächtnistraining**

In der Studie von Heinzl et al. 2014 [28] nahmen ältere Probanden an einem 4-wöchigen adaptiven n-back Training teil. Das angewandte n-back Training trainierte zum einen die Gedächtnisleistung durch die Variation der n-back Stufen von 1-back bis zu 4-back und zum anderen wurde die Prozessgeschwindigkeit trainiert, indem das Interstimulus Intervall (ISI, s. auch 2.4) ebenfalls variiert wurde (zwischen 1800 ms und 1000 ms). Nach dem adaptiven n-back Training zeigte sich, dass die trainierten Probanden ein signifikant höheres Level (Level 5) als die nicht-trainierten Probanden (Level 1) erreicht hatten. Die Schwierigkeitsanforderung im Level 5 im Vergleich zum Level 1 bestand darin, dass die Zahlen im Level 5 mit einem kürzerem

Interstimulus Intervall präsentiert wurden (statt ISI 1800 ms im Level 1 wurde im Level 5 eine ISI von 1000 ms benutzt). Die n-back Stufen waren die Gleichen in Level 5 und 1 (0-back, 1-back und 2-back). Daraus folgt, dass die Schwierigkeit im Level 5 darin bestand, dass die Probanden im Level 5 weniger Zeit hatten, sich die Zahlen einzuprägen. Bei dem Vergleich von nicht trainierten Aufgaben zu vor und nach dem Training haben Heinzl et al. [28] vor allem eine Verbesserung des Kurzzeitgedächtnisses und der Prozessgeschwindigkeit aufzeigen können. Diese Ergebnisse werden auch durch das Review von Buschkuhl et al. [24] unterstützt. Die Autoren vermuteten, dass ein Arbeitsgedächtnistraining einen Transfereffekt auf nicht-trainierte Aufgaben haben kann, wenn Komponenten trainiert werden, die sowohl von der Trainingsaufgabe als auch von der nicht trainierten Aufgaben genutzt werden. Solch eine gemeinsame Komponente für Trainingsaufgabe und nicht-trainierte Aufgabe konnten Lilienthal et al [53] in einer n-back Trainingsstudie zeigen. In ihrer Studie mit Trainingsgruppe (adaptives n-back Training), aktiver Kontrollgruppe (nicht-adaptives n-back Training) und passiver Kontrollgruppe, zeigte sich, dass sich Probanden aus allen Gruppen in der n-back Trainingsaufgabe verbesserten. Dabei zeigte die Trainingsgruppe mit dem adaptiven Training den größten Verbesserungseffekt und ebenfalls eine Verbesserung bei einer nicht trainierten Aufgabe, welche die Kapazität der Aufmerksamkeit misst. Daraus schlossen sie, dass eine Zunahme der Kapazität der Aufmerksamkeit die gemeinsame Komponente war, die trainiert worden ist. Von einem Transfereffekt berichtete auch Jaeggi et al. [54]. Nach einem dualen adaptiven n-back Training (25 min am Tag mit 8-19 Sitzungen) mit jüngeren Probanden, konnte ein Transfereffekt auf die fluide Intelligenz gezeigt werden [54].

## **5.2 Neuronale Befunde nach Arbeitsgedächtnistraining**

Trainingseffekte wurden von Erickson et al. 2007 [55] in einer fMRT Studie auf neuronale Korrelate untersucht. Dazu wurden 31 junge und 34 ältere Probanden (mittleres Alter bei 66.1 Jahren) rekrutiert und randomisiert in junge Kontrollgruppe und junge Trainingsgruppe bzw. alte Kontrollgruppe und alte Trainingsgruppe aufgeteilt. Das duale Arbeitsgedächtnistraining dauerte 2-3 Wochen. Nach dem Training wurde bei älteren Probanden eine Verbesserung der Performance zusammen mit einer Reduktion von neuronaler Aktivität und einer Zunahme der Asymmetrie festgestellt. Bei der Auswirkung eines Trainings auf die Gehirnaktivität spielte die Trainingslänge anscheinend eine wichtige Rolle. In der Studie von Hempel et al. [56] trainierten Probanden vier Wochen lang eine n-back Aufgabe. Messungen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie wurden jeweils zu Anfang des Trainings, nach zwei Wochen und zum Ende des Trainings durchgeführt. Es zeigte sich eine U-förmige Aktivitätsveränderung mit

einer Aktivitätserhöhung bei der zweiten Messung und einer Aktivitätsverminderung bei der letzten Messung. Beide Studien zeigten eine Veränderung der Gehirnaktivität, die dadurch dem Aktivitätsmuster eines „junges Gehirn“ wieder ähnlicher wird. Heinzel et. al [16] untersuchten in ihrer Studie die BOLD Signale während der Durchführung einer verbalen n-back Aufgabe. Hier zeigte sich ein mit der n-back Aufgabe assoziiertes Netzwerk (s. auch Owen et al. 2005 [15]). Ebenfalls zeigte sich ein zur jungen Probandengruppe stärkeres BOLD Signal bei der niedrigsten Schwierigkeitsstufe (1-back) und umgekehrt ein zur jungen Probandengruppe schwächeres BOLD Signal bei der höchsten Schwierigkeitsstufe (3-back). Nach einem 4-wöchigen adaptiven n-back Training (s. auch 2.5) zeigten die Probanden eine Verminderung des BOLD Signals im n-back assoziierten Netzwerkes bei der Durchführung der 1-back Aufgabe bei gleichzeitiger allgemeiner Verbesserung der Performance in der n-back Aufgabe. Heinzel et al. [16] vermuteten eine Effizienzsteigerung des Netzwerk (vermindertes BOLD Signal nach dem Training), allerdings ohne Kapazitätssteigerung.

## **6. Dynamic Causal Modelling und das Ziel dieser Arbeit**

Bezüglich des Nutzens eines Arbeitsgedächtnistrainings konnte gezeigt werden, dass Probanden in ihrer kognitiven Leistung besser werden [24, 28, 54]. In der Bildgebung wurden quantitative Veränderungen der BOLD Aktivität nach Arbeitsgedächtnistraining wiederholt beschrieben. Doch wie auch schon Buschkuehl et al [24] in einem Review zusammengefasst haben, liefern uns neurobildgebende Studien zwar Hinweise auf die Effekte eines Arbeitsgedächtnistraining, doch bedarf es noch weiterer Forschung, um den Ursprung dieser Effekte auf neuronaler Ebene zu verstehen (s. auch Shipstead et al. [57]).

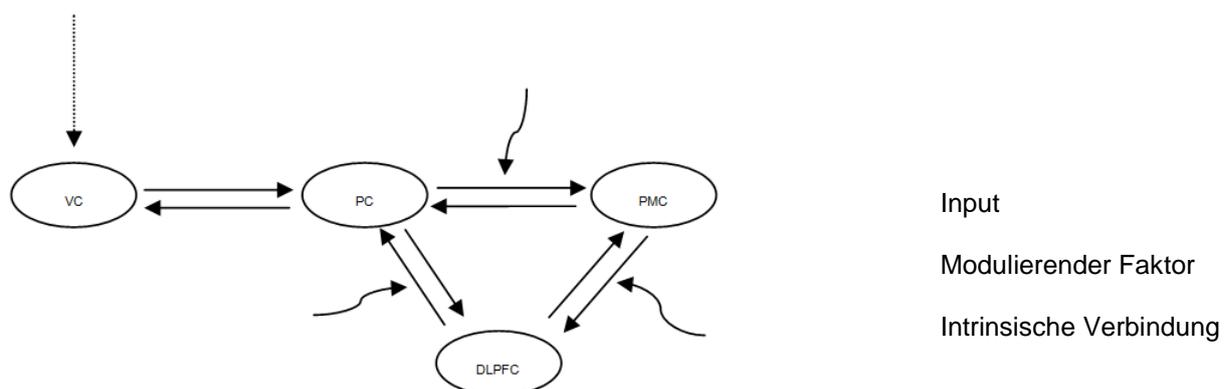
Die Erforschung der effektiven Konnektivitäten ist dabei ein weiterer Schritt hin zu einem besseren Verständnis über die neuronalen Effekte eines Arbeitsgedächtnistrainings [58]. Studien zu effektiven Konnektivitäten sind im Vergleich zu Studien zu funktionellen Konnektivitäten noch spärlich vorhanden. Doch mit der fortschreitenden Entwicklung und Optimierung von Analysemethoden für effektive Konnektivitäten, nehmen das Interesse und auch das Verständnis für diese Konnektivitäten innerhalb eines Netzwerkes zu [44, 47, 59-61].

Dynamic Causal Modelling (DCM) ist eine Möglichkeit effektive Konnektivitäten innerhalb eines Netzwerkes zu erforschen [13, 62-64]. Die Ergebnisse bei DCM werden durch a-posteriori Wahrscheinlichkeiten berechnet, d. h., dass durch gegebene Daten Zustände rückvollzogen werden sollen, die diese Daten hervorgebracht haben. Bezogen auf die Analysen zu effektiven

Konnektivitäten im Arbeitsgedächtnisnetzwerk, sind die effektiven Konnektivitäten die verborgenen neuronalen Zustände, die durch DCM aufgedeckt werden sollen [13, 63]. Somit analysiert DCM nicht direkt funktionelle MRT Daten, sondern nutzt diese Dateninformationen, um verschiedene Modelle von neuronalen Zuständen miteinander zu vergleichen [13, 63]. DCM liefert ein Verständnis für die Zusammenarbeit der Gehirnregionen und damit auch die Frage, ob sich eine Gehirnregion hemmend oder fördernd auf eine nachgeschaltete Region auswirkt. Dafür werden mit DCM drei Parameter untersucht: Input, intrinsische Verbindung und modulierender Faktor [62, 63].

Mit dem Beispiel der n-back Aufgabe kann ein solches Modell beispielsweise aus den Regionen Visueller Kortex (VC), DLPFC, PMC und PC bestehen [59]. Diese Regionen sind alle über intrinsische Verbindungen verbunden. Die visuell präsentierten Stimuli der n-back Aufgabe werden zunächst im visuellen Kortex verarbeitet (Input) und gelangen dann über die intrinsischen Verbindungen zu allen relevanten Regionen, um so bearbeitet zu werden. Der Schwierigkeitsgrad wird durch die n-back Stufe (0-back, 1-back, 2-back oder 3-back) gegeben und spiegelt sich im modulierenden Faktor wieder. Der modulierende Faktor wirkt sich entweder hemmende oder fördernd auf die Verbindung zweier Regionen.

**Graphik 1.** Beispielmodell eines Netzwerkes mit den Parametern Input, modulierender Faktor und intrinsische Verbindung.



In Bezug auf neuronale Effizienz ist der modulierende Faktor von großem Interesse. So wie sich die BOLD Aktivität und die funktionelle Konnektivität mit dem Schwierigkeitsgrad verändern, ist es auch vorstellbar, dass sich der hemmende bzw. fördernde Einfluss (Modulation) einer Region auf eine andere ebenfalls mit dem Schwierigkeitsgrad verändert [58]. Aus Sicht der Kompensationsmodelle ist es denkbar, dass eine starke und dabei schwierigkeitsgradunabhängige

Modulation der Konnektivitäten ein Korrelat für die verstärkte BOLD Aktivität bei älteren Probanden im Vergleich zu jungen Probanden bei niedrigem Schwierigkeitsgrad darstellt und somit auch einen kompensatorischen Mechanismus widerspiegelt. Eine Effizienz der effektiven Konnektivitäten würde sich dementsprechend als eine schwierigkeitsgradabhängige Modulation der Verbindungen zwischen den Regionen zeigen.

Die aktuelle Arbeit befasst sich mit der Frage, wie sich ein Arbeitsgedächtnistraining auf ein Arbeitsgedächtnisnetzwerk, bestehend aus DLPFC, PMC und PC, auswirkt. Dabei liegt der Fokus dieser Arbeit auf den effektive Konnektivitäten, die mit Hilfe von Dynamic Causal Modelling (DCM) untersucht werden.

# Methode

---

## 1. Studienablauf

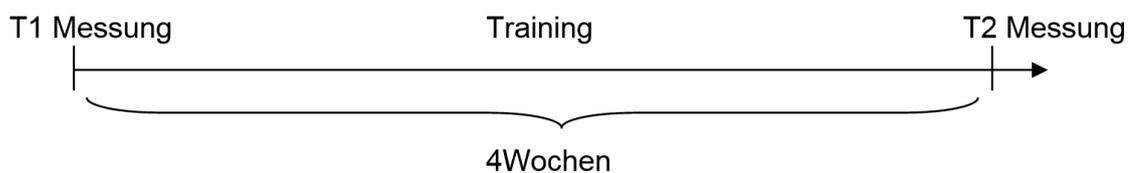
In der aktuellen Arbeit wird untersucht, wie sich ein Arbeitsgedächtnistraining auf das neuronale Netzwerk des Arbeitsgedächtnisses bei älteren Probanden auswirkt. Hierfür wurden eine passive Kontrollgruppe und eine Trainingsgruppe für die Studie rekrutiert. Beide Gruppen durchliefen jeweils zwei Messungen (T1 und T2) in der Magnetresonanztomographie (MRT). Die Messungen fanden in einem Abstand von 4 Wochen statt. Innerhalb dieser 4 Wochen absolvierte die Trainingsgruppe 12 Trainingseinheiten mit einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (s. Graphik 2).

Die Studienaufklärung und die schriftliche Einwilligung der Probanden sowie die Terminabsprache mit den Probanden wurden an einem separaten Termin vor der T1 Messung durchgeführt.

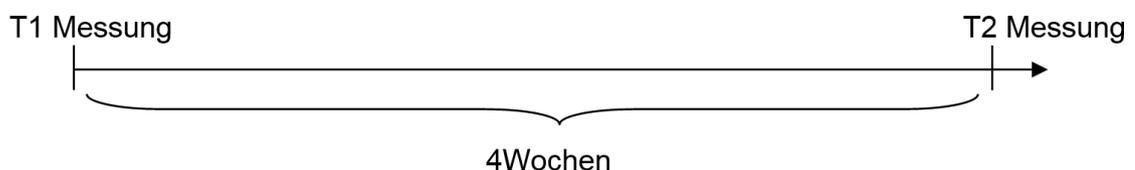
Das Studiendesign wurde der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin vorgelegt und von selbiger genehmigt.

**Graphik 2.** Ablauf der Studie für die Trainingsgruppe a) und die Kontrollgruppe b).

### a) Trainingsgruppe (TG)



### b) Kontrollgruppe (KG)



## 2. Probanden

Für die Rekrutierung von geeigneten Studienteilnehmern wurden Aushänge in Sportvereinen verteilt und Anzeigen in Tageszeitungen geschaltet. Kriterien für den Einschluss in die Studie

waren Deutsch als Muttersprache und Rechtshändigkeit. Als Ausschluss galten die Kriterien akute oder vergangene psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, Kopfverletzungen (z.B. Schädelhirntrauma), Teilnahme an einer Gedächtnisstudie in den letzten zwei Jahren und regelmäßige Einnahme von Medikamenten (z.B. Bluthochdrucktabletten, Schilddrüsenpräparate).

Bei der ersten telefonischen Kontaktaufnahme wurden die oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt und weiterhin die MRT Tauglichkeit der potenziellen Studienteilnehmer überprüft (z.B. Ausschluss von metallischen Gegenständen im Körper, Tätowierungen). Weiterhin hatten die Interessenten die Möglichkeit Fragen bezüglich der Studie zu stellen. Bei Eignung und auch Einverständnis der Interessenten wurde ein erster Termin zur ausführlichen Studienaufklärung vereinbart. Während des Termins gaben die Probanden ebenfalls ihr schriftliches Einverständnis und die weiteren Termine wurden ausgemacht. Die Zuweisung der Studienteilnehmer zur Kontroll- bzw. Trainingsgruppe geschah randomisiert.

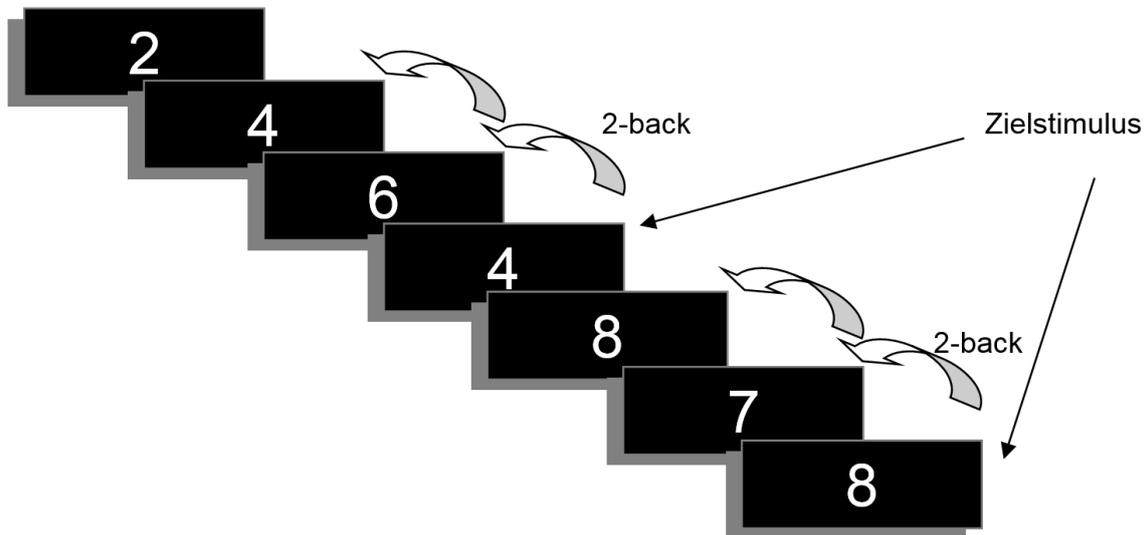
Die Teilnehmer bekamen eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 130 Euro (Kontrollgruppe) bzw. 200 Euro (Trainingsgruppe). Probanden für die Trainings- und für die Kontrollgruppe wurden zeitgleich gesucht und randomisiert einer der Gruppen zugewiesen.

### **3. Die n-back Aufgabe**

Bei der n-back Aufgabe ist es das Ziel, einen Stimulus (Zahl, Buchstabe oder Objekt) zu erkennen, der schon einmal, nämlich n-Schritte zuvor, erschienen ist. In der aktuellen Studie wurde eine computerunterstützte, numerische Version der n-back Aufgabe verwendet [16]. Den Probanden wurden Zahlen von 0-9 in zufälliger Reihenfolge nacheinander auf einem Bildschirm gezeigt. In der 2-back Aufgabe wurden die Probanden instruiert, immer dann eine Antwort geben, z. B. einen Knopf drücken, wenn die Zahl, die gerade auf dem Bildschirm war, die Gleiche war wie die Zahl, die 2 Schritte zuvor gezeigt worden ist. Bei einer 3-back Aufgabe war der Zielstimulus die Zahl, die 3 Schritte zuvor gezeigt worden ist und bei 1-back war es die Zahl, die 1 Schritt zuvor gezeigt worden ist. Als Kontrollaufgabe diente 0-back. Hierbei war die Zahl 0 der Zielstimulus.

Zum einen ist der Schwierigkeitsgrad der n-back Aufgabe durch die n-back Stufe gegeben (bei 3-back müssen sich Probanden bis zu drei Zahlen merken und aktualisieren während sie bei der 1-back Aufgabe sich immer nur die jeweils letzte Zahl merken mussten). Und zum anderen wurde das Zeitintervall zwischen den einzelnen Stimuli (ISI = interstimulus Intervall) verändert. Somit ist die n-back Aufgabe mit kürzerem ISI auch schwerer, da schneller reagiert werden muss.

**Graphik 3.** Darstellung einer 2-back Aufgabenstellung als Beispiel für die n-back Aufgabe. Nacheinander werden dem Probanden Stimuli, hier Zahlen, gezeigt. Wenn eine Zahl erscheint, die schon 2 Schritte vorher gezeigt worden ist, so ist das der Zielstimulus und der Proband soll eine Antwort gebe, z. B. einen Knopf drücken.

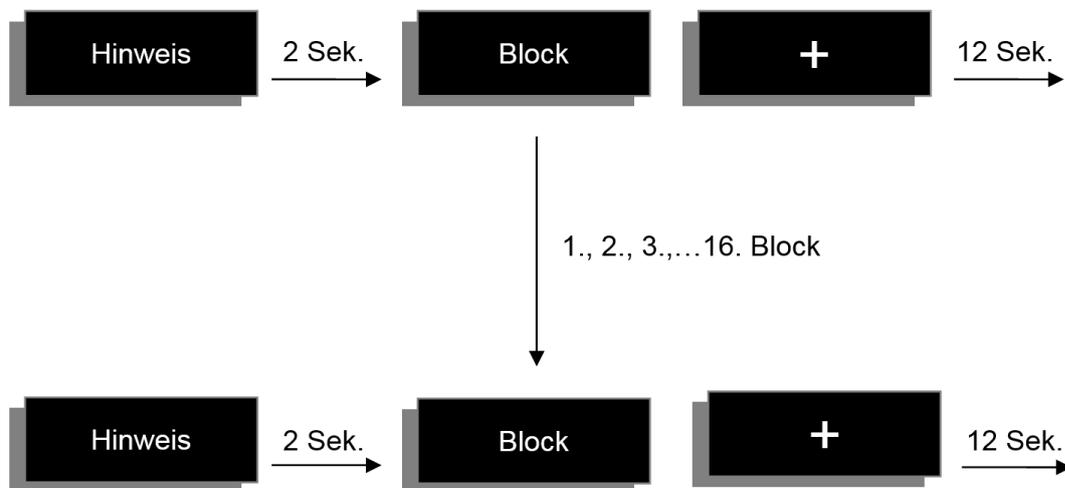


### 3.1 N-back Paradigma im MRT

Jeweils direkt vor jeder Messung im MRT zu T1 und T2 bekamen die Probanden beider Gruppen eine kurze n-back Übungseinheit am Laptop in einem separaten Raum. Die Übungsaufgabe bestand aus zwei Durchläufen mit den Aufgabenstellungen 0-back, 1-back, 2-back und 3-back. Die Durchläufe wurden jeweils mit einem ISI 1500ms und 500ms durchgeführt.

Die n-back Aufgabe (Dauer insgesamt 22 min.) für die MRT Messung bestand ebenfalls aus 2 Durchläufen. Jeder Durchlauf bestand aus 16 Blöcken, die in 4 pseudorandomisiert angeordneten Reihenfolgen vorhanden waren. Die Aufteilung der 4 unterschiedlichen Reihenfolgen unter den Probanden war ausgeglichen. Die Aufgabenstellungen 0-back, 1-back, 2-back und 3-back waren für jeden Block unterschiedlich. Ein Hinweis (cue) mit der Aufgabenstellung wurde für 2 Sekunden vor jedem Block angezeigt. Nach jedem Block erschien ein weißes Fixationskreuz für 12 Sekunden bevor ein weiterer Block begann.

**Graphik 4.** Beispiel für einen Durchlauf der n-back Aufgabe im MRT. Der Hinweis gibt die Aufgabenstellung an.



In jedem Block wurden 16 Stimuli (Zahlen von 0-9) nacheinander, inklusive 5 Zielstimuli, in Weiß auf schwarzen Hintergrund für jeweils 500ms präsentiert. Der ISI variierte pseudorandomisiert über die Blöcke und war entweder 500ms oder 1500ms lang. Die Probanden wurden angewiesen mit dem rechten Daumen einen Knopf zu drücken, wenn sie einen Zielstimulus erkannten.

Die n-back Aufgabe wurde mit „Presentation Software“ präsentiert (Version 14.9; Neurobehavioral Systems).

#### 4. Das n-back Training

Das Training bestand aus einem adaptiven computergestützten n-back Arbeitsgedächtnistraining. Die Probanden der Trainingsgruppe absolvierten 12 Termine à 45min innerhalb der vier Wochen zwischen den beiden Messungen im Kernspintomographen. Bei jedem Trainingstermin absolvierten die Probanden drei Durchläufe. Ein Durchlauf bestand aus 12 Blöcken mit variierenden n-back Aufgabenstellungen. Alle Trainingsprobanden begannen beim ersten Trainingstermin mit der Stufe 1 (4 Blöcke 0-back, 4 Blöcke 1-back und 4-Blöcke 2-back; ISI 1500ms). In jedem Block wurden 20 Stimuli, inklusive Zielstimuli, präsentiert. Die Aufgabenstellung wurde am Beginn jedes Blockes angezeigt. Stimuli und Aufgabenstellung waren in Weiß. Der Bildschirm war Schwarz.

Durchgeführt wurde das Training zusammen mit dem Instrukteur in einem ruhigen Raum. Der Proband saß vor einem Bildschirm. Die rechte Hand legte der Proband auf eine Computermaus und sollte mit dem rechten Zeigefinger die linke Maustaste betätigen.

## 4.2 Aufstiegskriterien

Um zu garantieren, dass die Probanden zu jeder Zeit auf ihrem Leistungsniveau trainierten und nicht über- oder unterfordert wurden, wurde ein adaptierbares n-back Trainingsmodell angewandt [28]. Hierbei konnte das Training dem Trainingserfolg des Probanden angepasst werden, indem verschiedene Schwierigkeitsstufen eingestellt wurden. Es gab 9 verschiedene Schwierigkeitsstufen. Um von einer Schwierigkeitsstufe in die Nächsthöhere zu kommen, mussten die Probanden bestimmte Kriterien in einem Durchlauf erfüllen. Zu den Kriterien gehörten eine Trefferrate von über 80% und eine Fehlerrate von weniger als 15%. Die Schwierigkeitsstufe wurde zum einen durch das ISI (1500ms, 1000ms oder 500ms) und zum anderen durch die verschiedenen n-back Aufgabenlast (0-back, 1-back, 2-back, 3-back und 4-back)

**Tabelle 1.** Schwierigkeitsstufen des adaptiven Trainingsparadigma mit dazugehörigen Interstimulus Intervallen und n-back Aufgabenstellungen. Fett abgebildet sind die Übergänge zu höheren n-back Stufen.

Stufe	Interstimulus Intervall (ISI)	n-back Aufgabenstellung
<b>1</b>	<b>1500</b>	<b>0-back, 1-back und 2-back</b>
2	1000	0-back, 1-back und 2-back
3	500	0-back, 1-back und 2-back
<b>4</b>	<b>1500</b>	<b>1-back, 2-back und 3-back</b>
5	1000	1-back, 2-back und 3-back
6	500	1-back, 2-back und 3-back
<b>7</b>	<b>1500</b>	<b>2-back, 3-back und 4-back</b>
8	1000	2-back, 3-back und 4-back
9	500	2-back, 3-back und 4-back

## 5. Verhaltensdatenanalysen

Die Leistung wird als Differenz von Trefferrate und Fehlerrate definiert und wie folgt berechnet:

$$\text{Leistung} = \text{Trefferrate} - \text{Fehlerrate}$$

Der relative Trainingsgewinn wird als prozentualer Zuwachs der Leistung vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T2 beschrieben. Berechnet wird der relative Trainingsgewinn wie folgt (s. a. [16]):

$$\text{Relativer Trainingsgewinn} = \frac{\text{Leistung T1} - \text{Leistung T2}}{\text{Leistung T1}} \times 100$$

## 6. Datenerhebung und Datenverarbeitung

### 6.1 Geräte

Funktionelle MRT Messung erfolgten an zwei verschiedenen Studienzentren. Von den insgesamt 32 Probanden wurden 21 (14 Frauen und 7 Männer) auf dem Campus Charité Virchow in Berlin an einem 3 Tesla GE Signa Excite MRT (General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA) gemessen. Die restlichen 11 Probanden (8 Frauen und 3 Männer) wurden auf dem Campus Charité Mitte Berlin an einem 3 Tesla Magnetom Trio a Tim System MRT (Siemens Healthcare, Erlangen, BRD) gemessen.

Den funktionellen MRT Messungen wurde eine strukturelle T1 gewichtete MRT Messung vorgeschoben. Die 3D Aufnahme der anatomischen Strukturen des Gehirns wurde mit der Gradienten Echo Technik (fast spoiled-gradient echo) Pulssequenz durchgeführt (TR=7.8ms, TE=3.16ms, Flipwinkel=20°, Sichtfeld (englisch: field of view (FOV))=256x256mm<sup>2</sup>, Matrixgröße=256x256, Schichtdicke=1mm, Voxelgröße= 1x1x1mm<sup>3</sup>, 176 sagittale Schichten). Lokalizier und 3D Map Shim. Für die funktionelle MRT wurde eine Epi Planar Imaging (EPI) Technik benutzt (TR=2000ms, TE=35ms, Flipwinkel=80°, Sichtfeld, Matrixgröße=64X64, Schichtdicke, Voxelgröße=3.1x3.1x3.8mm, 31 Schichten). Die funktionelle MRT Messung wurde mit einem Interleaving Prozess durchgeführt, wobei zuerst alle ungeraden nummerierten Schichten und dann alle geraden nummerierten Schichten in aufsteigender Reihenfolge aufgenommen wurden. Die Schichten waren transversal nach einer erdachten Linie zwischen dem vorderen und dem hinteren Teil der Gehirnbalken (das Corpus Callosum) ausgerichtet.

## 6.2 Bildervorverarbeitung

Die funktionellen MRT Daten wurden mit SPM 8 (Wellcome Department of Imaging of Neuroscience, London, UK) vorverarbeitet. Dabei wurden nacheinander 5 Schritte durchgeführt:

- 1) Bewegungskorrektur: hierdurch werden fehlerhafte Daten durch Kopfbewegung minimiert. Angewandt wurden hierfür Realignment Algorithmen
- 2) Coregistrierung: für die strukturelle-funktionelle Angleichung (englisch: functional-structural coregistration) wurde jeweils das strukturelle MRT Bild und ein durchschnittliches funktionelles MRT Bild eines Probanden genutzt
- 3) Normalisierung: zu räumlichen Normalisierung wurde der Montreal Neurological Institute (MNI) Atlas genutzt
- 4) Glättung: schließlich wurden die Daten noch mit einem FWHM (englisch: full width at half maximum) Gauss-Kernel von 8mm räumlich geglättet. Durch einem high-pass Filter wurden zusätzlich noch niederfrequente Artefakte ausgeschlossen.

## 6.3 Bilderdatenanalyse

Bei der Bilderdatenanalyse wurde der differenzielle Haupteffekt (BOLD Effektgröße) eines jeden Probanden bestimmt. Dafür wurde zunächst das Design der Studie spezifiziert, d.h. der zeitliche Ablauf der Messungen und des Untersuchungsparadigmas wurden definiert.

Daraufhin konnte die Zeitreihe in Bedingungen eingeteilt werden. Bedingungen wurden definiert für:

- 1) visuelle Effekte (Zahlenblöcke und Cues)
- 2) n-back Stufen ( 1-, 2- und 3-back)

Durch das Anlegen von Kontrasten konnten nun diese verschiedenen Bedingungen miteinander verglichen werden:

- 1) 1-, 2- und 3-back zusammen gegen 0-back über T1 und T2
- 2) Cues, 1-, 2-, 3- und 0-back gegen Baseline

## **7. Dynamic Causal Modelling**

In dieser Studie wurde Dynamic Causal Modelling (DCM) genutzt, um die effektiven Konnektivitäten in einem Arbeitsgedächtnisnetzwerk zu untersuchen (s. auch Punkt 6 im Abschnitt Einleitung).

### **7.1 Einbezogene Gehirnregionen und Zeitreihenextraktion**

Die Regionen des zu untersuchenden Arbeitsgedächtnisnetzwerkes in dieser Arbeit sind der rechte DLPFC; der rechte PMC und der rechte PC. Wie in vorherigen Abschnitten dieser Arbeit bereits beschrieben, spricht vieles für eine frontoparietale Konnektivität im Arbeitsgedächtnis, sodass der DLPFC und der PC als Regionen des Netzwerkes ausgewählt wurden. Der PMC zeigt wiederholt eine robuste Aktivität in neurobildgebenden Studien mit der n-back Aufgabe [17]. Ebenfalls hat eine vorbereitende Rolle der Motorik bei Ausführung von Bewegungen, sodass er ihm eine Rolle im artikulatorischen Kontrollprozess zugeschrieben wird. Der Fokus auf die rechte Hemisphäre wurde durch die in der Literatur bei verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben in der rechten Hemisphäre beobachteten Kompensationsmechanismen motiviert [36, 47, 59, 65]. Daher sollte sich eine verminderte kompensatorische Aktivität durch Training (Effizienzsteigerung) zusammen mit Veränderungen der Konnektivität v. a. in der rechten Hemisphäre zeigen. Der visuelle Cortex (VC) wurde als Region für den Input mit eingeschlossen, da die n-back Aufgabe visuell präsentiert wurde.

Koordinaten aus bildgebenden verbalen n-back Studien wurden genutzt um regions of interest (ROIs) für die die Regionen DLPFC, PMC und PC zu bilden. Für den VC wurde eine ROI mit dem Aktivitätsmuster (von allen Probanden zusammen) von einem Kontrast aller visuellen Ereignisse gegen Baseline erstellt. Die Zeitreihenextraktion der jeweiligen Regionen wurde für jeden Probanden einzeln innerhalb dieser ROIs durchgeführt und die lokalen Maxima mit dazugehörigen Koordinaten bestimmt.

### **7.2 Modellraum**

Für alle Modelle wurden bidirektionale intrinsische Verbindungen zwischen DLPFC, PMC und PC und zwischen dem PC und dem VC angenommen. Die Arbeitsgedächtnislast wurde als modulierender Faktor in die Modelle aufgenommen. Eine Arbeitslastmodulation der Verbindung von DLPFC zu PC wurde für alle Modelle angenommen [59]. Diese Festlegung wurde durch die aktuellen Studienlage motiviert: Assoziation des DLPFC mit Exekutivfunktionen [18, 20, 66] und

top-down Regulationen von Speicherkapazitäten [67]. Ebenfalls zeigte die Studie von Deserno et al. [59], dass eine modulierte Verbindung von DLPFC nach PC am wahrscheinlichsten die fMRT Daten während der Bearbeitung einer numerischen n-back Aufgabe erklärte. Visuelle Präsentationen kommen über den VC als Input in das Netzwerk. Um den Einfluss der Arbeitsgedächtnisaufgabe auf das Netzwerk zu untersuchen, wurden alle möglichen Verteilungen des modulierenden Faktors auf die restlichen Verbindungen in den Modellen aufgenommen. Da die Verbindung zwischen PC und VC nur als Input für die n-back Aufgabe diente, wurde hier kein modulierender Faktor hinzugefügt. Diese Überlegungen führten letztendlich zu einem Modellraum bestehend aus 16 Modellen (s. Graphik 5).

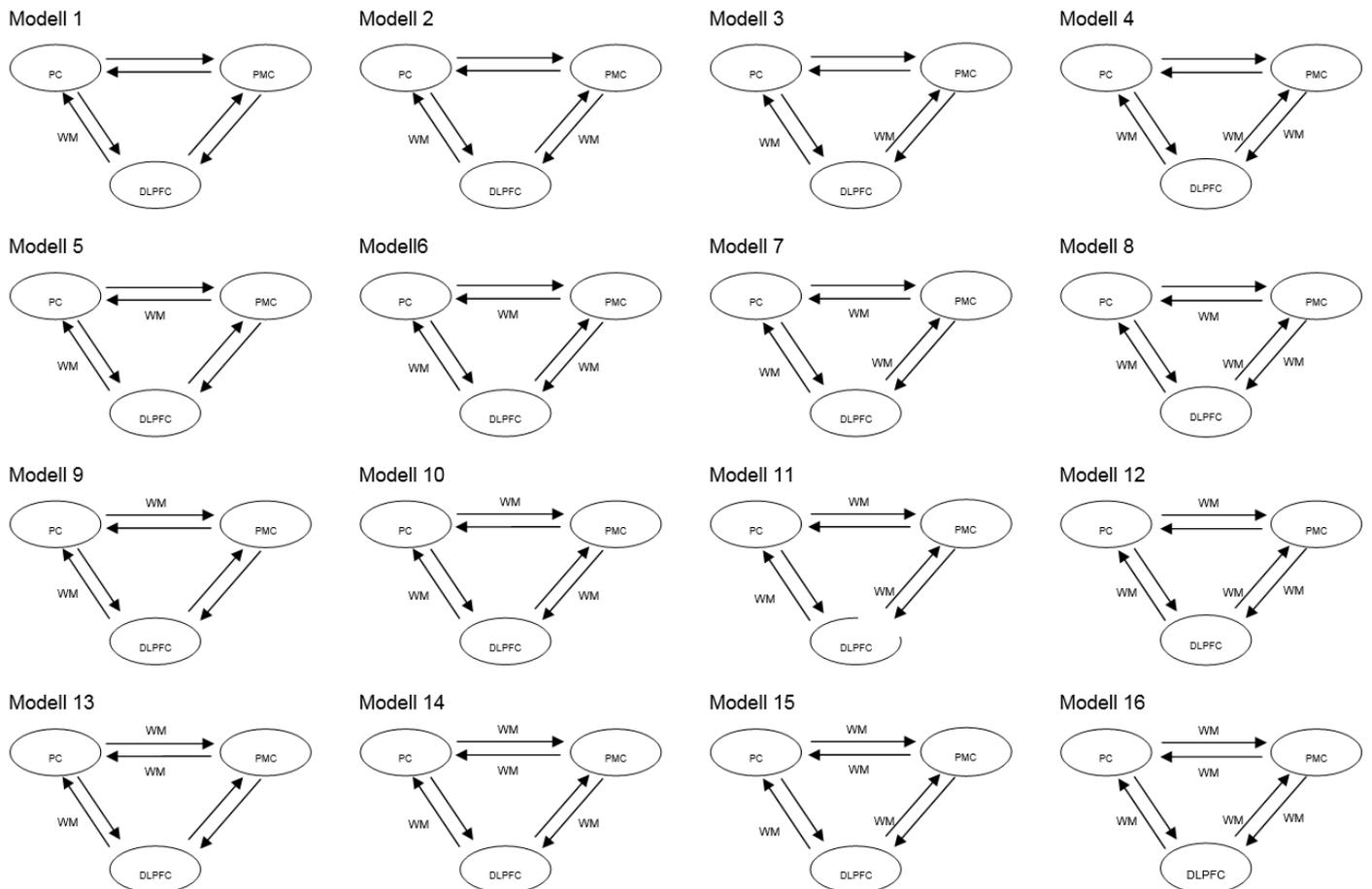
### **7.3 Bayessche Modellselektion und Bayessche Modellmittelung**

Mithilfe der bayesschen Modellselektion (BMS) wird innerhalb des oben genannten Modellraums, das Modell gesucht, welche am besten die fMRT Daten wiedergeben konnte. Dabei werden in der BMS zwei Sachen bei der Berechnung berücksichtigt: Zum einen soll das Modell die Daten exakt erklären können und zum anderen soll das Modell dabei minimalst komplex sein. Diese Verbindung von Exaktheit und minimaler Komplexität soll gewährleisten, dass die BMS ein Modell selektiert, welches auch auf andere Datensätze anwendbar ist, d.h. das Modell soll verallgemeinerbar sein. Die Berechnungen der BMS gehen schließlich in den Wert der Überschreitungswahrscheinlichkeit (EP) ein. Die EP gibt an die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein Modell wahrscheinlicher ist, als ein anderes Modell. Bei der Auswahl des bestmöglichen Modells ist anzumerken, dass die BMS ein relativer Vergleich ist: das selektierte Modell ist nur unter dem beschriebenen Modellraum das Modell, welches am besten die Kriterien der BMS erfüllt. Somit ist ein kritischer Schritt in der DCM Analyse, die Aufstellung eines plausiblen Modellraumes [63, 68].

Die BMS wird jeweils für die Gruppen zusammen und auch für die jeweiligen Gruppen getrennt zu beiden Zeitpunkte berechnet. So können die Gruppen nach dem Training auf Modulationsunterschiede im Arbeitsgedächtnisnetzwerk untersucht werden. Sollten sich die Modelle für die Gruppen unterscheiden, so ist es zwar ein eindrucksvolles Ergebnis, allerdings ist damit aber auch der Vergleich der Parameterwerte zwischen den Gruppen und den Zeitpunkten nicht mehr möglich. Gesetzt den Fall, dass unterschiedliche Modelle die fMRT Daten zu den zwei Zeitpunkten erklären sollten, gibt es die Möglichkeit mit der Bayesschen Modellmittelung (BMA),

gewichtet gemittelte Parameter des gesamten Modellraumes zu berechnen [63, 69]. Dabei wird die Gewichtung durch die jeweilige Fähigkeit des Modells, die Daten zu erklären, gegeben.

**Graphik 5.** Alle 16 Modelle des Modellraums. PC=Parietaler Cortex, DLPFC=Dorsolateraler Präfrontaler Cortex, PMC=Prämotorischer Cortex, WM=Working Memory Modulation.



#### **7.4 DCM Parameter Analysen**

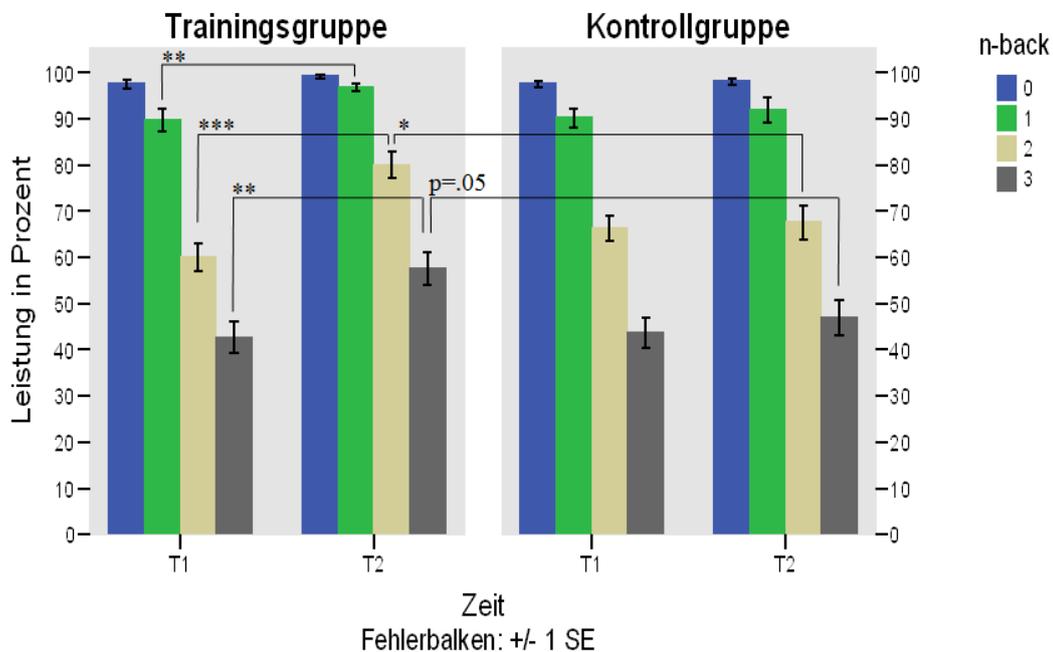
Parameter Analysen werden mit SPSS 15.0 für Windows (SPSS, Chicago, IL) durchgeführt. Eine signifikante Abweichung von einer Normalverteilung der Daten wird mit dem Kolmogorov-Smirnov Test überprüft. Für die weiteren Analysen wurden parametrische und nicht-parametrische Tests genutzt. Als parametrischer Test wurde für die Unterschiede zwischen T1 und T2 innerhalb einer Gruppe der abhängige T-Test benutzt. Ebenfalls wurde für die Unterschiede zwischen der KG und der TG zu jeweils T1 bzw. T2 der unabhängige T-Test benutzt. Zu den parametrischen Tests gehörten der Wilcoxon's signed ranked Test für die Unterschiede zwischen T1 und T2 innerhalb einer Gruppe und der Mann-Whitney Test für die Unterschiede zwischen der KG und der TG zu jeweils T1 bzw. T2.

# Ergebnisse

## 1. Verhaltensdaten

Die 2 Gruppen x 2 Zeitpunkte x 3 Schwierigkeitsgrade Interaktion ist signifikant  $F(3,90)=6.455$ ,  $p=0.001$ . Post-hoc Testungen zeigen eine signifikante Leistungszunahme der Trainingsgruppe vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T2 in den Schwierigkeitsgraden 1-back ( $T(14)=-3.282$ ,  $p=0.005$ ), 2-back ( $T(14)=-6.679$ ,  $p<0.001$ ) und 3-back ( $T(14)=-3.833$ ,  $p=0.002$ ), während die Kontrollgruppe keine Leistungsverbesserung zu T2 aufzeigt ( $p>0.05$ ). Auch im Vergleich mit der Kontrollgruppe erzielt die Trainingsgruppe höhere Leistungen zum Zeitpunkt T2 in den Schwierigkeitsgraden 2-back ( $T(30)=2.564$ ,  $p=0.014$ ), und 3-back ( $T(30)=2.043$ ,  $p=0.05$ ), während die Leistungen beider Gruppen zum Zeitpunkt T1 keinen signifikanten Unterschied aufzeigen ( $p>0.05$ ). Weitere Werte der post-hoc Testungen werden in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

**Graphik 6.** Darstellung der erreichten Leistung zu den verschiedenen Schwierigkeitsgraden und den zwei Zeitpunkten T1 und T2. \* $p<.05$ , \*\* $p<.01$ , \*\*\* $p<.001$



**Tabelle 2.** Ungepaarte T-Tests für die Zeitpunkte 1 und 2 getrennt. Leistungsmittelwerte für die jeweilige Gruppe zum Zeitpunkt T1 und T2, sowie T-Wert, p-Wert und die Effektgröße sind mit angegeben.

n-back Stufe	Zeitpunkt T1			Effektgröße (Cohens d)	Zeitpunkt T2			Effektgröße (Cohens d)
	KG (N=17) Mittelwert [SD]	TG (N=15) Mittelwert [SD]	T(30) [p]		KG (N=17) Mittelwert [SD]	TG (N=15) Mittelwert [SD]	T(30) [p]	
0-back	0.98 [±0.03]	0.98 [±0.04]	0.034 [0.973]	0.012	0.98 [±0.02]	0.99 [±0.01]	1.596 [0.121]	0.565
1-back	0.90 [±0.09]	0.90 [±0.09]	-0.175 [0.862]	-0.062	0.92 [±0.11]	0.97 [±0.03]	1.710 <sup>a</sup> [0.104]	0.606
2-back	0.66 [±0.12]	0.60 [±0.11]	-1.564 [0.128]	-0.554	0.68 [±0.16]	0.80 [±0.11]	2.564 <b>[0.014]</b>	0.908
3back	0.44 [±0.13]	0.43 [±0.13]	-0.223 [0.825]	-0.079	0.47 [±0.15]	0.58 [±0.14]	2.043 <b>[0.05]</b>	0.724

<sup>a</sup> T(18.787) bei Varianzinhomogenität

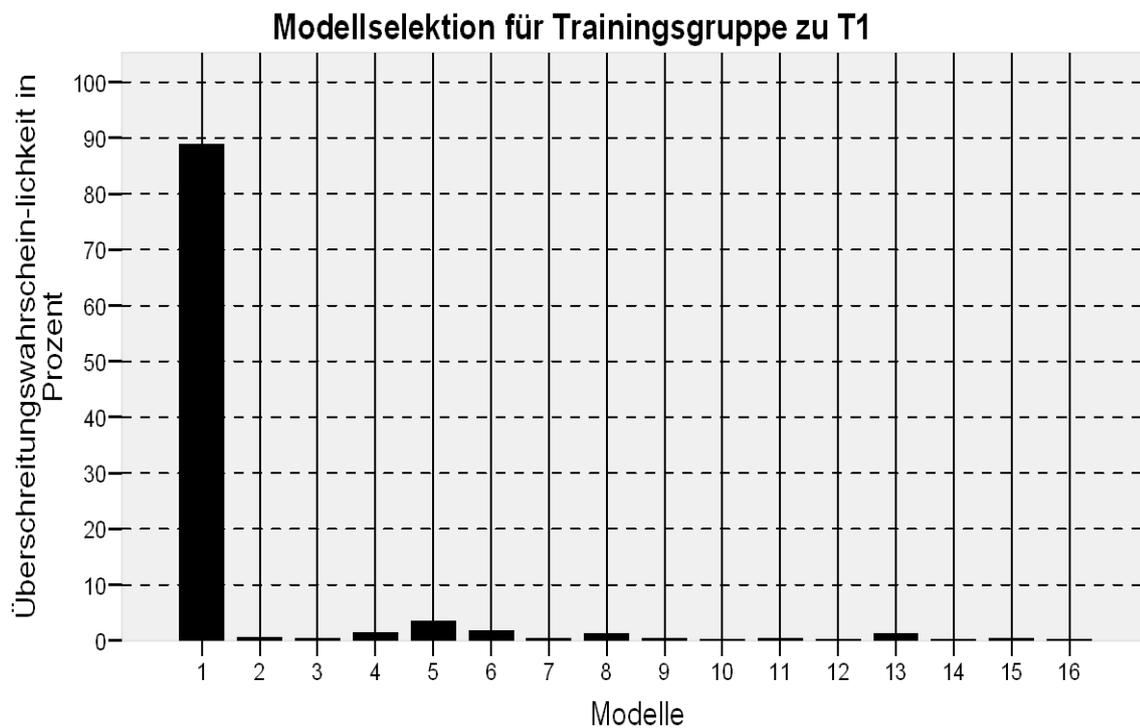
**Tabelle 3.** Gepaarte T-Tests für die Kontrollgruppe und für die Trainingsgruppe getrennt. Leistungsmittelwerte für die jeweilige Gruppe zum Zeitpunkt T1 und T2, sowie T-Wert, p-Wert und die Effektgröße sind mit angegeben.

n-back Stufe	Kontrollgruppe (N=17)			Effektgröße (Cohens d)	Trainingsgruppe (N=15)			Effektgröße (Cohens d)
	Mittelwert T1 [SD]	Mittelwert T2 [SD]	T(16) [p]		Mittelwert T1 [SD]	Mittelwert T2 [SD]	T(14) [p]	
0-back	0.98 [±0.03]	0.98 [±0.02]	-0.687 [0.502]	-0.217	0.98 [±0.04]	0.99 [±0.01]	-1.604 [0.131]	-0.628
1-back	0.90 [±0.09]	0.92 [±0.11]	-0.605 [0.554]	-0.176	0.90 [±0.09]	0.97 [±0.03]	-3.282 <b>[0.005]</b>	-0.847
2-back	0.66 [±0.12]	0.68 [±0.16]	-0.707 [0.489]	-0.076	0.60 [±0.11]	0.80 [±0.11]	-6.679 <b>[&lt;0.001]</b>	-1.786
3back	0.44 [±0.13]	0.47 [±0.15]	-1.796 [0.091]	-0.217	0.43 [±0.13]	0.58 [±0.14]	-3.833 <b>[0.002]</b>	-1.112

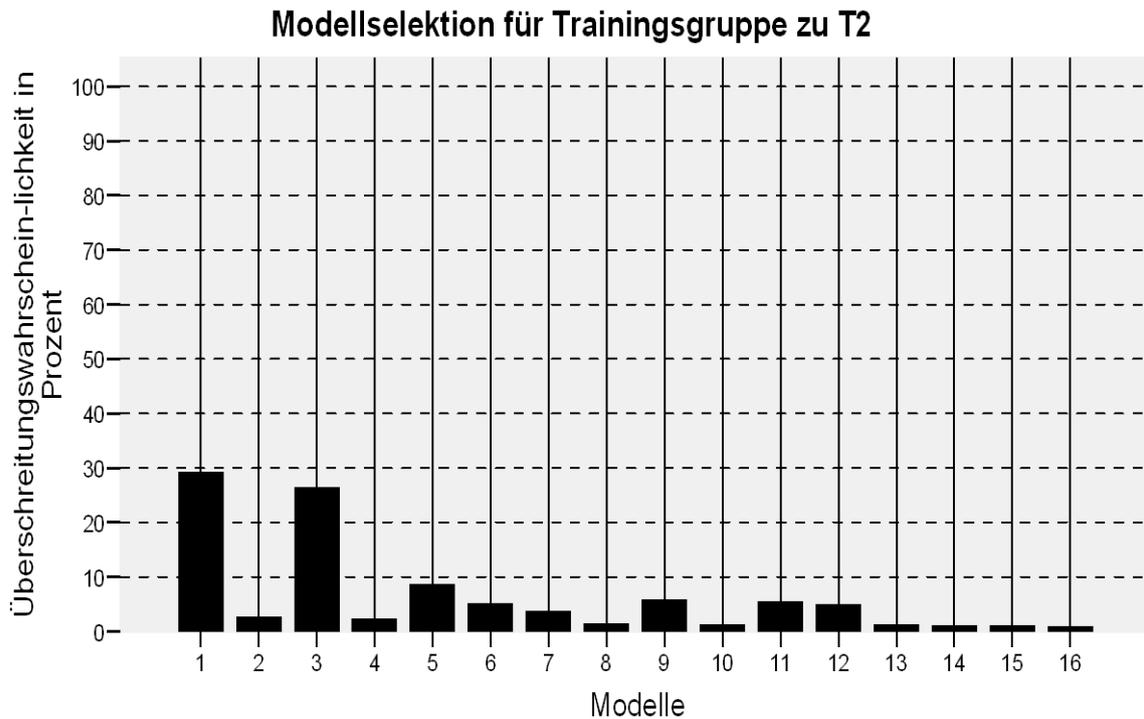
## 2. Modellselektion

Die Modellselektionen der Zeitpunkte T1 und T2 unterscheiden sich bei der Trainingsgruppe. Eine deutlich hohe Überschreitungswahrscheinlichkeit zeigt die Modellselektion zu T1 für das Modell 1 (Graphik 7). Zum Zeitpunkt 2 gibt es keine deutlich hohe Überschreitungswahrscheinlichkeit (EP) für ein bestimmtes Modell. Die Modelle 1 und 3 gewinnen mit jeweils 29,2% und 26,3% die Modellselektion der Trainingsgruppe zu T2 (Graphik 8). Bei der Kontrollgruppe ähnelt sich die Modellselektionen der Zeitpunkte 1 und 2 (Graphik 9 und 10).

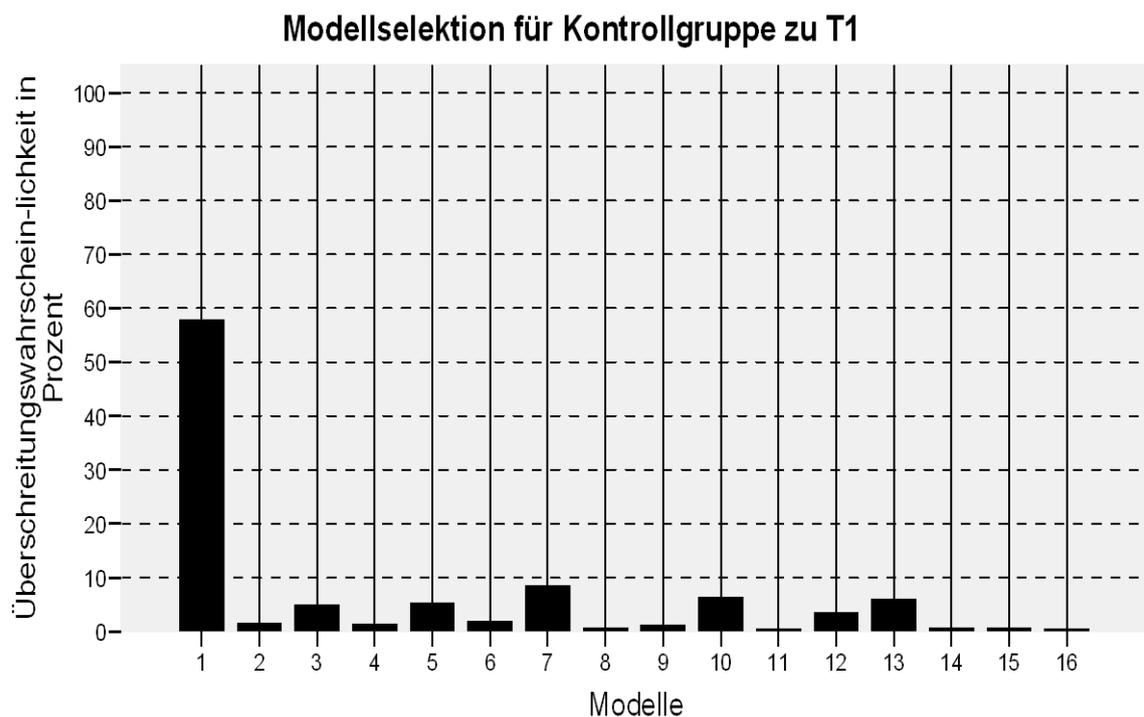
**Graphik 7.** Ergebnis der BMS für die Trainingsgruppe zum Zeitpunkt T1. Alle Modelle mit jeweiligen EPs sind dargestellt. Es überragt deutlich das Modell 1 mit einer EP von 88,7%.



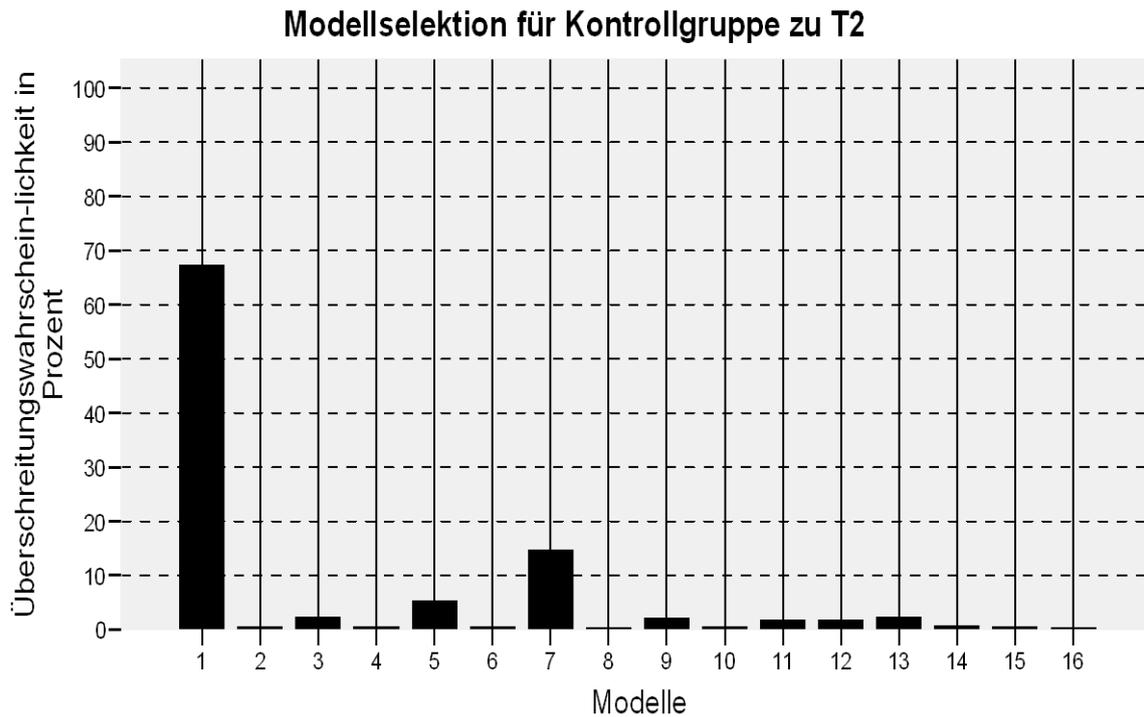
**Graphik 8.** Ergebnis der BMS für die Trainingsgruppe zum Zeitpunkt T2. Alle Modelle mit jeweiligen EPs sind dargestellt. Im Vergleich zum Zeitpunkt 1 gibt es keine überragende Überschreitungswahrscheinlichkeit. Modell 1 und Modell 3 zeigen mit einer EP von 29,2% und 26,3% die höchsten Überschreitungswahrscheinlichkeiten.



**Graphik 9.** Ergebnis der BMS für die Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 1. Alle Modelle mit jeweiligen EPs sind dargestellt. Das Modell 1 mit einer EP von 57,8% überragt deutlich.



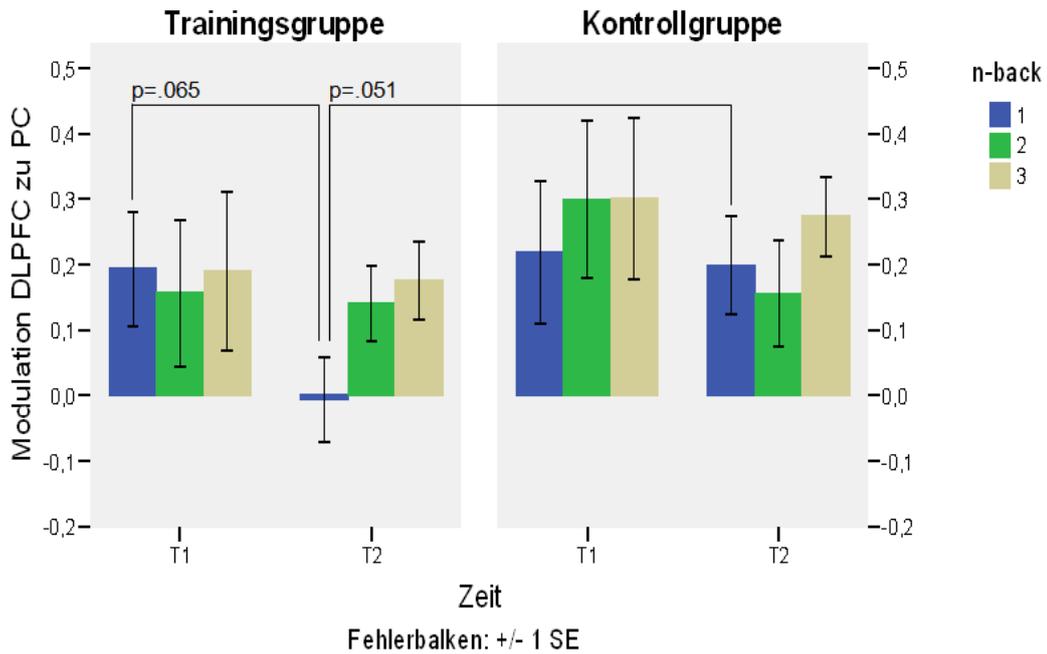
**Graphik 10.** Ergebnis der BMS für die Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 2. Alle Modelle mit jeweiligen EPs sind dargestellt. Bei der Kontrollgruppe überragt weiterhin das Modell 1 mit einer EP von 67,2%.



### 3. Neuronale Daten

Die neuronalen Daten werden auf Veränderungen der effektiven Konnektivitäten untersucht. Hierzu werden die Parameterschätzungen der BMA der Modelle 1 und 9 als Maß für die Stärke der Konnektivität analysiert. Die 2 Gruppen x 2 Zeitpunkte x 3 Schwierigkeitsgrade Interaktion ist weder für die DLPFC zu PC Verbindung,  $F(2,60)=2.091$ ,  $p=0.133$  (s. Graphik 11) noch für die DLPFC zu PMC Verbindung signifikant,  $F(2,60)=1.262$ ,  $p=0.290$  (s. Graphik 12). Auch die post-hoc Testungen (Vergleich der einzelnen Schwierigkeitsstufen zwischen den Gruppen und Vergleich einzelner Schwierigkeitsstufen prä- vs. post-Testung innerhalb der Gruppen) zeigen keine eindeutig signifikanten Ergebnisse (s. Tabellen 4-7). Lediglich im Vergleich der Kontrollgruppe mit der Trainingsgruppe zu T2 zeigt sich in der 1-back Modulation der DLPFC zu PC Verbindung ein starker Trend,  $T(30)=-2.031$ ,  $p=0.051$  (Tabelle 4). Ebenfalls zeigt sich in der Trainingsgruppe im gepaarten T-Test im Vergleich der 1-back Modulation der Verbindung DLPFC zu PC vor und nach dem Training ein starker Trend,  $T(14)=2.002$ ,  $p=0.065$  (Tabelle 5).

**Graphik 11.** Darstellung der Modulationswerte der Verbindung DLPFC zu PC zu den verschiedenen Schwierigkeitsgraden für beide Gruppen.



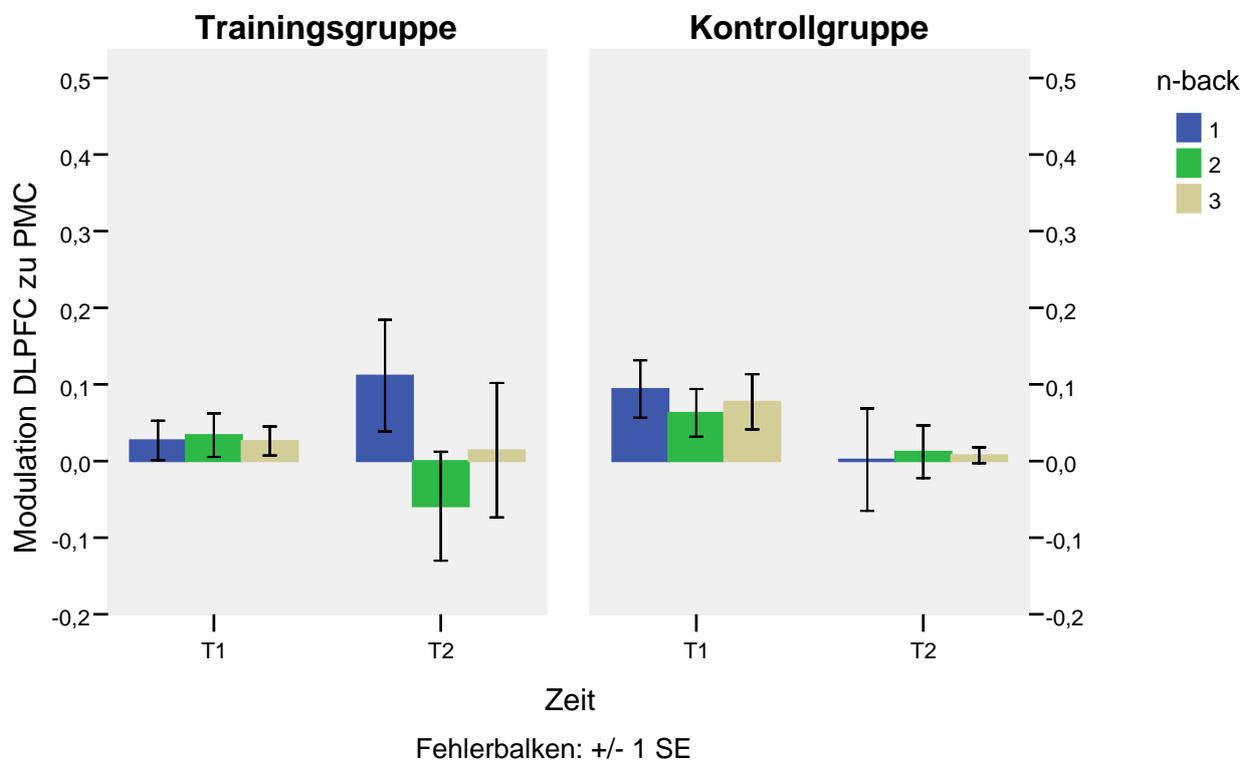
**Tabelle 4.** Ungepaarte T-Tests für die Zeitpunkte 1 und 2 getrennt. Modulierungsparameter der Verbindung DLPFC zu PC für die jeweilige Gruppe zum Zeitpunkt 1 und 2, sowie T-Wert, p-Wert und die Effektgröße sind mit angegeben.

n-back Modulation	Vergleich KG vs. TG zu T1				Vergleich KG vs. TG zu T2			
	KG (N=17) Mittelwert [SD]	TG (N=15) Mittelwert [SD]	T(30) [p]	Effektgröße (Cohens d)	KG (N=17) Mittelwert [SD]	TG (N=15) Mittelwert [SD]	T(30) [p]	Effektgröße (Cohens d)
1-back	0.22 [±0.45]	0.19 [±0.34]	-0.179 [0.859]	-0.063	0.20 [±0.31]	-0.01 [±0.25]	-2.031 <b>[0.051]</b>	-0.719
2-back	0.30 [±0.49]	0.16 [±0.43]	-0.867 [0.393] <sup>a</sup>	-0.307	0.16 [±0.34]	0.14 [±0.22]	-0.145 [0.886] <sup>b</sup>	-0.051
3back	0.30 [±0.51]	0.19 [±0.47]	-0.639 [0.528]	-0.226	0.27 [±0.25]	0.18 [±0.23]	-1.144 [0.261]	-0.051

**Tabelle 5.** Gepaarte T-Tests für die Kontrollgruppe und für die Trainingsgruppe getrennt. Modulierungsparameter der Verbindung DLPFC zu PC für die jeweilige Gruppe zum Zeitpunkt 1 und 2, sowie T-Wert, p-Wert und die Effektgröße sind mit angegeben.

n-back Modulation	Vergleich T1 vs. T2 Kontrollgruppe (N=17)				Vergleich T1 vs. T2 Trainingsgruppe (N=15)			
	Mittelwert T1 [SD]	Mittelwert T2 [SD]	T(16) [p]	Effektgröße (Cohens d)	Mittelwert T1 [SD]	Mittelwert T2 [SD]	T(14) [p]	Effektgröße (Cohens d)
1-back	0.22 [±0.45]	0.20 [±0.31]	0.167 [0.869]	0.050	0.19 [±0.34]	-0.01 [±0.25]	2.002 <b>[0.065]</b>	0.663
2-back	0.30 [±0.49]	0.16 [±0.34]	0.903 [0.380] <sup>a</sup>	0.343	0.16 [±0.43]	0.14 [±0.22]	0.124 [0.903] <sup>b</sup>	0.044
3back	0.30 [±0.51]	0.27 [±0.25]	0.213 [0.834]	0.070	0.19 [±0.47]	0.18 [±0.23]	0.098 [0.923]	0.039

**Graphik 12.** Darstellung der Modulationswerte der Verbindung DLPFC zu PMC zu den verschiedenen Schwierigkeitsgraden für beide Gruppen.



**Tabelle 6.** Ungepaarte T-Tests für die Zeitpunkte 1 und 2 getrennt. Modulierungsparameter der Verbindung DLPFC zu PMC für die jeweilige Gruppe zum Zeitpunkt 1 und 2, sowie T-Wert, p-Wert und die Effektgröße sind mit angegeben. Bei Verletzung der Normalverteilung wird zusätzlich jeweils auch der Mann-Whitney-Test berechnet.

n-back Modulation	T1				T2			
	KG (N=17) Mittelwert [SD]	TG (N=15) Mittelwert [SD]	T(30) [p]	Effektgröße (Cohens d)	KG (N=17) Mittelwert [SD]	TG (N=15) Mittelwert [SD]	T(30) [p]	Effektgröße (Cohens d)
1-back	0.09 [±0.15]	0.03 [±0.10]	-1.477 <sup>a</sup> [0.151] <sup>d</sup>	-0.523	0.00 [±0.28]	0.11 [±0.28]	1.112 [0.275] <sup>g</sup>	0.394
2-back	0.06 [±0.13]	0.03 [±0.11]	-0.684 [0.499] <sup>e</sup>	-0.242	0.01 [±0.14]	-0.06 [±0.28]	-0.934 [0.358] <sup>h</sup>	-0.331
3back	0.08 [±0.15]	0.03 [±0.07]	-1.255 <sup>b</sup> [0.222] <sup>f</sup>	-0.445	0.01 [±0.04]	0.01 [±0.34]	0.074 [0.942]	0.026

<sup>a</sup> T(27.601) bei Varianzinhomogenität.

<sup>b</sup> T(24.075) bei Varianzinhomogenität.

<sup>c</sup> T(14.388) bei Varianzinhomogenität.

<sup>d</sup> Mann-Whitney: U=110.50, p=0.495., z=-0.708

<sup>e</sup> Mann-Whitney: U=100.50, p=0.273, z=-1.124

<sup>f</sup> Mann-Whitney: U=85.50, p=0.083, z=-1.749

<sup>g</sup> Mann-Whitney: U=117, p=0.707, z=-0.401

<sup>h</sup> Mann-Whitney: U=119.00, p=0.763, z=-0.325

**Tabelle 7.** Gepaarte T-Tests für die Kontrollgruppe und für die Trainingsgruppe getrennt. Modulierungsparameter der Verbindung DLPFC zu PMC für die jeweilige Gruppe zum Zeitpunkt 1 und 2, sowie T-Wert, p-Wert und die Effektgröße sind mit angegeben. Bei Verletzung der Normalverteilung wird der Wilcoxon-Test zusätzlich berechnet.

n-back Modulation	Kontrollgruppe (N=17)				Trainingsgruppe (N=15)			
	Mittelwert T1 [SD]	Mittelwert T2 [SD]	T(16) [p]	Effektgröße (Cohens d)	Mittelwert T1 [SD]	Mittelwert T2 [SD]	T(14) [p]	Effektgröße (Cohens d)
1-back	0.09 [±0.15]	0.00 [±0.28]	1.177 [0.256] <sup>a</sup>	0.441	0.03 [±0.10]	0.11 [±0.28]	-1.522 [0.150] <sup>d</sup>	-0.268
2-back	0.06 [±0.13]	0.01 [±0.14]	1.074 [0.299] <sup>b</sup>	0.400	0.03 [±0.11]	-0.06 [±0.28]	0.958 [0.354] <sup>e</sup>	0.479
3back	0.08 [±0.15]	0.01 [±0.04]	1.819 [0.088] <sup>c</sup>	0.695	0.03 [±0.07]	0.01 [±0.34]	0.120 [0.906] <sup>f</sup>	0.056

<sup>a</sup> Wilcoxon Test: T(46), p=0.454, z=-0.795

<sup>b</sup> Wilcoxon Test: T(36), p=0.188, z=-1.363

<sup>c</sup> Wilcoxon Test: T(32), p=0.121, z=-1.590

<sup>d</sup> Wilcoxon Test: T(28), p=0.244, z=-1.223

<sup>e</sup> Wilcoxon Test: T(41), p=0.787, z=-0.314

<sup>f</sup> Wilcoxon Test: T(45), p=1.000, z=-0.035

### 3.1 Exploratorische post-hoc Analysen

Um eine Abhängigkeit der Modulationsparameter von dem Schwierigkeitsgrad der n-back Aufgabe zu detektieren, werden ANOVAs mit Messwiederholungen berechnet. Hierzu werden die einzelnen Schwierigkeitsgrade miteinander verglichen (1-back vs. 2-back vs. 3-back). Diese Vergleiche werden getrennt für Zeitpunkt, Gruppe und Verbindung berechnet.

Bei diesen Analysen ergibt sich bei der Trainingsgruppe für die Verbindung DLPFC zu PC zum Zeitpunkte T2 eine schwierigkeitsgradabhängige Modulation,  $F(28,2)=3.481$ ,  $p=0.045$ , während diese Verbindung zu T1 nicht schwierigkeitsgradabhängig moduliert wird,  $F(28,2)=0.198$ ,  $p=0.821$ . Die Verbindung DLPFC zu PMC zeigt bei der Trainingsgruppe weder zum Zeitpunkt T1 ( $F(28,2)=0.390$ ,  $p=0.680$ ) noch zum Zeitpunkt T2 ( $F(28,2)=0.977$ ,  $p=0.389$ ) eine Abhängigkeit der Modulationsparameter vom Schwierigkeitsgrad. Bei der Kontrollgruppe ist zu keinem

Zeitpunkt die Verbindung DLPFC zu PC (T1:  $F(32,2)=1.052$ ,  $p=0.361$ ; T2:  $F(32,2)=0.680$ ,  $p=0.514$ ) noch die Verbindung DLPFC zu PMC (T1:  $F(32,2)=2.193$ ,  $p=0.128$ ; T2:  $F(32,2)=0.010$ ,  $p=0.990$ ) schwierigungsgradabhängig moduliert.

In den post-hoc Testungen der ANOVA mit Messwiederholung für die Verbindung DLPFC zu PC bei der Trainingsgruppe zu T2 ergibt sich nach Bonferroni Korrektur (Signifikanz bei  $p<0.016$ ) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Modulationsparameter der einzelnen Schwierigkeitsgrade,  $p>0.016$  (Bonferroni Korrektur). Lediglich der Vergleich der 1-back und 3-back Stufe zeigen einen Trend,  $p=0.064$  (s. auch Tabelle 8).

**Tabelle 8.** Post Hoc Testung zu der ANOVA Messwiederholung für die DLPFC zu PC Verbindung bei der Trainingsgruppe.

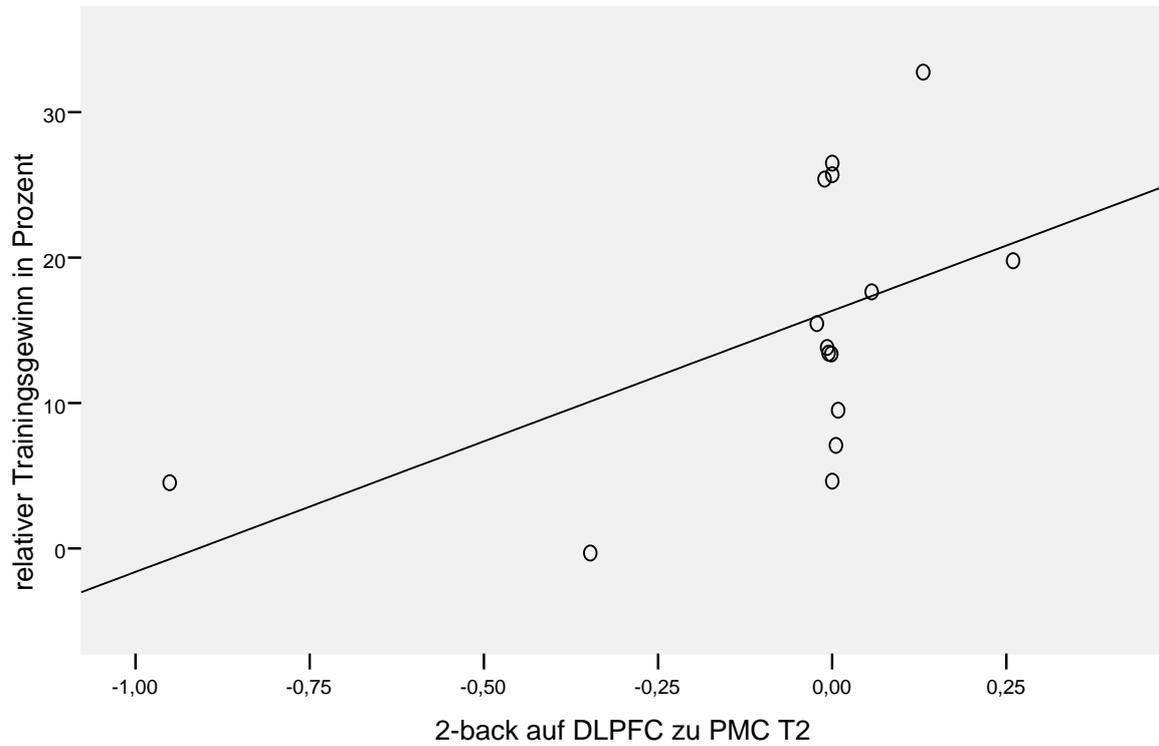
Vergleich	T1		T2	
	T(14)	p	T(14)	p
1-back und 2-back	0.557	0.587	-1.714	0.108
1-back und 3-back	0.037	0.971	-2.014	<b>0.064</b>
2-back und 3-back	-0.786	0.445	-1.487	0.159

#### 4. Korrelation

Die aus der BMS hervorgegangenen ähnlichen Überschreitungswahrscheinlichkeiten der Modelle 1 und 3 für die Trainingsgruppe zum Zeitpunkt T2 führen zu Überlegungen, dass interindividuelle Unterschiede vorhanden sind. Daraus leitet sich die Vermutung ab, dass diejenigen, die gut vom Training profitieren auch diejenigen sind, bei denen eine Modulation der DLPFC zu PMC Verbindung ansteigt, sodass es zu einem Wahrscheinlichkeitsanstieg des Modells 3 nach dem Training kommt. Um zu zeigen, wie die effektive Konnektivität der Verbindung DLPFC zu PMC der Trainingsgruppe zu T2 und der Trainingsgewinn zusammenhängen, werden Korrelationen vom Trainingsgewinn mit der Verbindung DLPFC zu PMC für die Trainingsgruppe zum Zeitpunkt T2 berechnet. In den Analysen zeigt sich eine signifikant hoch positive Korrelation des Trainingsgewinns mit der 2-back Modulation der Verbindung DLPFC zu PMC,  $r=0.523$ ,  $p=0.045$  (s. auch Graphik 15). Weiterhin zeigt sich ein fast signifikantes Ergebnis für eine mittlere negative Korrelation des Trainingsgewinns mit der 1-back Modulation der Verbindung DLPC zu PMC,

$r=-0.450$ ,  $p=0.093$ ). Die Korrelation des Trainingsgewinns mit der 3-back Modulation der Verbindung DLPFC zu PMC zeigt kein signifikantes Ergebnis,  $r=0.357$ ,  $p=0.192$ .

**Graphik 15.** Darstellung der Korrelation relativer Trainingsgewinn mit 2-back Modulation der Verbindung DLPFC zu PMC für die Trainingsgruppe zum Zeitpunkt T2.



## Diskussion

---

Das 4-wöchige Training führte zu einer **Leistungsverbesserung** der Trainingsgruppe in der n-back Aufgabe. Weiterhin zeigte sich bei der Trainingsgruppe eine **Veränderung in der Modellselektion** zum Zeitpunkt T2: Im Vergleich zum Zeitpunkt T1, wo das Modell 1 die höchste Überschreitungswahrscheinlichkeit aufzeigte, konnten zum Zeitpunkt T2 die Modelle 1 und 3 die funktionellen MRT Daten der Trainingsgruppe am besten erklären. Durch die relativ ähnlichen Überschreitungswahrscheinlichkeiten der Modelle 1 und 3 wird vermutet, dass es innerhalb der Trainingsgruppe zu einer Gruppierung kam. Eine Erklärung für die Gruppierung innerhalb der Trainingsgruppe liefert die **hoch positive Korrelation** zwischen dem relativen Leistungsgewinn in der n-back Aufgabe und der Modulation von DLPFC zu PMC bei 2-back. Diese signifikante Korrelation lässt eine **Optimierung des Arbeitsgedächtnisses durch die Verbindung DLPFC zu PMC vermuten**. Ebenfalls zeigte sich ein Trend, dass die Trainingsgruppe zum Zeitpunkt T2 eine **verminderte Modulation** der Verbindung DLPFC zu PC bei Ausführung der 1-back Aufgabe sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe zu T2 als auch im Vergleich zu den Parametern der Trainingsgruppe zum Zeitpunkt T1 aufzeigte. Auch zeigte sich bei der Verbindung DLPFC zu PC zum Zeitpunkt T2 eine **schwierigkeitsgradabhängige Modulation** bei der Trainingsgruppe, die zu T1 noch nicht bestanden hatte.

Diese Ergebnisse sprechen für eine durch das Arbeitsgedächtnistraining induzierte Plastizität des Gehirns, die auch zu einer Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses innerhalb der Trainingsgruppe geführt haben könnte. Des Weiteren deuten die Ergebnisse darauf hin, dass Veränderungen in der Modulation der Verbindungen als neuronale Grundlage für eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses gesehen werden können.

### 1. Leistungsverbesserung in der n-back Aufgabe

Die große Interaktion Gruppe x Zeitpunkt x Schwierigkeitsgrad zeigte eindeutig, dass die Trainingsgruppe durch ein 4-wöchiges Arbeitsgedächtnistraining profitierte und somit bessere Leistung in der n-back Aufgabe im Zeitpunkt- und Gruppenvergleich erzielt hat. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in vorhergehenden Studien [28, 70].

In den post-hoc Testungen waren lediglich die Vergleiche der 0-back Aufgabe zwischen Kontroll- und Trainingsgruppe zu T2 bzw. zwischen Trainingsgruppe T1 und Trainingsgruppe T2 sowie der Vergleich der 1-back Aufgabe zwischen Kontroll- und Trainingsgruppe zu T2 nicht signifikant.

Bei der 0-back Aufgabe kann von einem Deckeneffekt ausgegangen werden, da beide Gruppen bereits schon zu T1 eine fast 100 prozentige Leistung erzielten [70]. Bei der 1-back Aufgabe konnte sich die Trainingsgruppe zwar im abhängigen T-Test signifikant verbessern, doch führte diese Verbesserung zu keinem signifikanten Ergebnis im Vergleich mit der Kontrollgruppe zu T2. Dies mag darin begründet sein, dass die Kontrollgruppe zu T2 in der 1-back Aufgabe eine leicht erhöhte Leistung im Vergleich zu T1 erzielen konnte, sodass der unabhängige T-Test zu T2 lediglich einen Trend aufzeigen konnte.

## **2. Modellselektion – ist Modell 3 das bessere Netzwerk?**

Die bereits beschriebene Leistungsverbesserung ging bei der Trainingsgruppe mit einer Veränderung der Modellselektion zum Zeitpunkt T2 einher. Zu T2 wurden die funktionellen MRT Daten der Trainingsgruppe von 2 Modellen, dem Modell 1 und dem Modell 3, ähnlich gut beschrieben. Das Modell 1 hatte bereits schon zum Zeitpunkt T1 die Daten am besten beschrieben und beinhaltete eine Modulation der Verbindung von DLPFC zu PC. Das Modell 3, welches zu T2 die Daten nun ähnlich gut wie das Modell 1 erklären konnte, verfügte über zwei Modulationen: eine Modulation von der Verbindung DLPFC zu PC und eine Modulation von der Verbindung DLPFC zu PMC.

Zunächst ist an diesen Ergebnissen auffällig, dass zu T2 kein Modell eine hohe Überschreitungswahrscheinlichkeit hatte, sondern dass zwei Modelle ähnlich niedrige Überschreitungswahrscheinlichkeiten aufzeigten (die Überschreitungswahrscheinlichkeiten der restlichen Modelle waren noch deutlich niedriger). Die Vermutung war, dass es innerhalb der Trainingsgruppe zu einer Gruppierung gekommen ist und es daher möglich gewesen sein könnte, dass je nachdem wie effektiv das Training bei den Trainingsprobanden war, die funktionellen MRT Daten entweder vom Modell 1 oder vom Modell 3 besser erklärt worden sind. Die Korrelation vom relativen Trainingsgewinn der Trainingsgruppe mit den jeweiligen n-back Stufen der DLPFC zu PMC Verbindung zu T2 zeigte eine signifikant hoch positive Korrelation zwischen dem relativen Trainingsgewinn und der 2-back Modulation der DLPFC zu PMC Verbindung zu T2. Somit zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der 2-back Modulation der Verbindung DLPFC zu PMC und dem relativen Trainingsgewinn, wobei ein hoher relativer Trainingsgewinn mit einer hohen effektiven Konnektivität der Verbindung DLPFC zu PMC einherging. Im Zusammenhang mit der Modellselektion zu T2, in der 2 Modelle ähnlich hohe Überschreitungswahrscheinlichkeiten aufzeigten, kann man von interindividuellen Unterschieden

innerhalb der Trainingsgruppe ausgehen. Weiterhin kann man die Vermutung stellen, dass die Trainingsuntergruppe, deren funktionelle MRT Daten vom Modell 3 gut beschrieben wurden, einen höheren relativen Leistungsgewinn hatte als die Trainingsuntergruppe, deren funktionelle MRT Daten vom Modell 1 gut beschrieben wurden. Folglich könnte man vorsichtig annehmen, dass das Modell 3, also das Arbeitsgedächtnisnetzwerk mit der Modulation von den Verbindungen DLPFC zu PC und DLPFC zu PMC, ein „besser“ trainiertes Netzwerk ist, welches die n-back Aufgabe mit einer höheren Leistung lösen konnte.

Was kennen wir über diese Verbindung und was könnten die Gründe dafür sein, dass diese Verbindung mit höheren Trainingsgewinnen assoziiert ist als ein Netzwerk mit lediglich einer Modulation von DLPFC zu PC?

In dem 2015 erschienenem Review von D'Esposito und Postle fassen die Autoren Studien zusammen, die dem frontalen Cortex eine Exekutivfunktion zuschreiben [1]. Dabei beschreiben sie auch eine hierarchische Organisation des frontalen Cortexes. In Studien konnte gezeigt werden, dass je abstrakter eine Aufgabe war, desto weiter rostral wanderte die Aktivität im frontalen Cortex in der funktionellen MRT [1]. Die Autoren erläutern ebenfalls, dass eine hierarchische Organisation im frontalen Cortex weiterhin bedeuten würde, dass hierarchisch höher stehende Regionen hierarchisch niedriger stehende Regionen beeinflussen müssten (*top-down Signale*). So zeigten bereits Koechlin et al. [46], dass Aktivität in rostral gelegenen Regionen Aktivitätsveränderungen in kaudal gelegenen Regionen erklären konnte. Andersherum bestand keine Kausalität. Auch in Studien mit Patienten, die unter fokalen frontalen Läsionen litten, konnten Hinweise auf eine hierarchische Organisation gefunden werden. Die Autoren von Badre et al. [71] entwickelten Aufgaben, die sie 4 hierarchisch unterschiedlich hoch stehenden Regionen zuordneten. Sie gingen davon aus, dass eine Läsion innerhalb dieser Hierarchie zu einer Beeinträchtigung aller Aufgaben hierarchisch höher stehenden Regionen führen würde, jedoch würden Aufgaben hierarchisch niedrig stehender Regionen unbeeinträchtigt bleiben. So konnten die Autoren von Badre et al. [71] zeigen, dass Läsionen in hierarchisch niedrig stehenden Regionen zu 91-prozentiger Wahrscheinlichkeit zu einem Defizit in allen Aufgaben führten, während Läsionen in hierarchisch höher stehenden Regionen nur zu 76-prozentiger Wahrscheinlichkeit zu einem Defizit in allen Aufgaben führten [1]. Den Vorteil in einer hierarchischen Organisation des frontalen Cortex sehen D'Esposito und Postle [1] darin, dass die Aufteilung der Regeln und Ziele einer Aufgabe nach Abstraktheit und somit die Repräsentation dieser Regeln und Ziele auf unterschiedlich hierarchischen Level dazu führt, dass *top-down Signale* bestimmte

Prozessstrategien gegenüber anderen verstärken und somit einen flexiblen zielorientierten Lösungsweg ermöglichen können.

Ein genauer Blick auf die in dieser Arbeit genutzte n-back Aufgabe zeigte, dass die unterschiedlichen Schwierigkeitsgrade auch mit unterschiedlichen Abstraktheitsgraden bzw. auch Teilprozessen einhergingen. Die 0-back Aufgabe war eine reine *response* Aufgabe, bei der lediglich die Zahl 0 erkannt werden musste, um dann eine Antwort zu geben. Bei der 1-back Aufgabe musste eine Information gespeichert werden und immer wieder aktualisiert werden, um so eine Antwort geben zu können. Die höheren n-back Stufen hatten die weitere Anforderung, dass Zahlen in einer vorgegebenen Reihenfolge aufrechterhalten werden mussten. Dabei mussten im Vergleich zur 1-back Aufgabe nun mehrere Positionen immer wieder aktualisiert werden, um somit dann eine Antwort geben zu können. Hierbei könnte die Funktion der räumlichen Aufmerksamkeit brauchbar sein, die auch schon von Owen et al. [15], als eine wichtige Funktion der n-back Aufgabe gesehen worden ist. Dass nun im Modell 3 eine in der Hierarchie höher gelegene Region, nämlich der DLPFC, eine in der Hierarchie niedriger gelegene Region, nämlich den PMC, beeinflusst, könnte dafür sprechen, dass durch das Training der PMC nun weniger abstrakte Teilprozesse der n-back Aufgabe löst und dabei *top-down Signale* vom DLPFC erhält. Die Funktionen des PMC könnten dabei der artikulatorischen Kontrollprozess [21], die Aktualisierungsfunktion und die räumliche Aufmerksamkeit sein [15, 17, 23, 72]. Es ist somit vorstellbar, dass durch die Übertragung von weniger abstrakten Teilprozessen der n-back Aufgabe auf den PMC der DLPFC mehr Kapazität frei hatte, um die höheren n-back Stufen zu lösen und es sich somit um eine Effizienzsteigerung handelt [16]. Schaut man sich die Graphik 15 zu der Korrelationsanalyse Trainingsgewinn mit der 2-back Modulation der DLPFC zu PMC Verbindung in der Trainingsgruppe zum Zeitpunkt T2 an, so erkennt man, dass die im Durchschnitt negative Modulation der Verbindung DLPFC zu PC zu 2-back in der Trainingsgruppe (s. auch Graphik 12) offenkundig auf 2 Probanden zurückzuführen ist, die kaum vom Training profitiert haben. Im Umkehrschluss kann dieser Befund dafür sprechen, dass hohe effektive Konnektivität in der 2-back Modulation dieser Verbindung eher mit hohem Trainingsgewinn verknüpft sind. Auch hier ist dieser Befund hinsichtlich einer Übertragung von Teilprozessen der n-back Aufgabe durch den DLPFCs auf den PMC interpretierbar. Mögliche „niedrigere“ Teilprozesse könnten hierbei, neben den bereits aufgeführten Funktionen, auch aufmerksamkeits-assozierte Prozesse sein, wie die Aufrechterhaltung und Verlagerung von Aufmerksamkeit (dorsal attention network Nee 2013). Durch die Übertragung solcher weniger abstrakten Aufgaben an den PMC bei höheren n-back Stufen hat der DLPFC wiederum mehr Kapazitäten frei um sich abstrakteren Aufgaben zu

widmen. Von Bastian und Oberauer [73] sehen den Grund für eine gesteigerte Effizienz des Arbeitsgedächtnisses in der besseren Nutzung vorhandener Kapazitäten. Dabei sprechen sich die Autoren für Automatisierungen von Prozessen oder auch dem schnelleren Verlagern der Aufmerksamkeit auf verschiedene Informationen als mögliche Mechanismen für eine Effizienzsteigerung aus. Das STAC Modell beschreibt, dass weniger effiziente Verbindungen durch ein Training wieder optimiert werden können [27]. Demnach könnte angenommen werden, dass die in der Literatur beschriebene abnehmende Konnektivität im Alter (in unserem Fall die Konnektivität zwischen DLPFC und PMC) und die damit verbundene verschlechterte kognitive Leistung im Alter [74, 75] durch das Training wieder optimiert wurde. Die nun wieder mögliche Übertragung von Teilprozessen der n-back Aufgabe auf den PMC führt somit hypothetisch zu einem effizienteren Netzwerk und ermöglicht es so den Trainingsprobanden bessere Leistungen zu erzielen. Die Effizienz ist hierbei darin zu sehen, dass Teilprozesse auf den PMC übertragen werden (eventuell auch als eine Automatisierung zu sehen [73]) und somit der DLPFC mehr Kapazität frei hat für abstraktere Teilprozesse, die wiederum gerade für höhere Schwierigkeitsstufen der n-back Aufgabe notwendig sind.

Durch die bisherige Diskussion wird stark vermutet, dass das Netzwerk des Modells 3, bestehend aus den Modulationen der Verbindung DLPFC zu PC und der Verbindung DLPFC zu PMC, effizienter ist als das Netzwerk des Modells 1. Eine Verbesserung der Leistung der Trainingsgruppe kann somit im Zusammenhang mit dem Modellwechsel gesehen werden. Als Grund für die Gruppierung innerhalb der Trainingsgruppe (d. h. ähnliche Überschreitungswahrscheinlichkeiten für die Modelle 1 und 3) kann eine unterschiedliche Wirkung des Trainings auf die Probanden vermutet werden. Hierbei kann durchaus der Matthew Effekt eine Rolle spielen, der besagt, dass Individuen mit bereits anfänglich hohem kognitiven Vermögen sehr wahrscheinlich auch besser in der Lage sind ihre Fähigkeiten stärker zu verbessern [73]. Insgesamt kann die Diskussion zu der Modellselektion in Richtung des STAC Modells interpretiert werden, welches von einer Plastizität des Gehirns durch kognitives Training ausgeht, die u. a. dazu führen kann, dass weniger effiziente Verbindungen wieder effizient genutzt werden können. Dabei ist es durchaus interessant, dass die Literatur eine hierarchische Organisation des frontalen Cortex beschreibt [1] und somit der Grund für eine Effizienzsteigerung in einer möglichen Übertragung von weniger abstrakten Teilprozessen auf den PMC und der damit resultierenden Kapazitätsentlastung des DLPFCs gesehen werden kann.

### 3. Verminderte Modulation und schwierigkeitsgradabhängige Modulation

Zum Zeitpunkt T2 fielen bei der Trainingsgruppe die zu Null tendierenden bzw. auch negativen Modulationsparameter der Verbindung DLPFC zu PC bei der 1-back Aufgabe auf. Dieser Abfall der Modulationsparameter bei der 1-back Aufgabe zum Zeitpunkt T2 führte zu einem fast signifikanten Unterschied im Vergleich zu den 1-back Werten zu T1 und auch im Vergleich zu der Kontrollgruppe bei der 1-back Aufgabe zu T2. Weiterhin konnte bei der Trainingsgruppe gezeigt werden, dass im Unterschied zum Zeitpunkt T1 die Verbindung DLPFC zu PC zum Zeitpunkt T2 schwierigkeitsgradabhängig moduliert worden ist. Hierbei waren die Parameter von 1- zu 3-back zunehmend und zeigten bei 2- und 3-back auch wieder ähnliche Werte wie zu T1. Die post-hoc Testung konnte allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den Stufen aufzeigen. Lediglich der Vergleich der 1-back Stufe mit der 3-back Stufe zeigte einen Trend. Hier könnte es sein, dass durch die Benutzung der BMA Daten für die Analysen, ein Effekt verloren gegangen ist, da die BMA eine Mittelung über die Modelle 1 und 3 ist (s. auch Punkt 5. Limitation und Ausblick).

Die in Abhängigkeit der Schwierigkeit zunehmenden Modulationsparameter könnten als neuronale Grundlage für den in der Literatur beschriebenen sigmoiden oder auch umgekehrt u-förmigen Verlauf der BOLD-Aktivität bei Schwierigkeitszunahme gesehen werden [14, 28, 39, 43, 48, 76]. Weiterhin ist es vorstellbar, dass es durch die Entwicklung von einer schwierigkeitsgradunabhängigen zu einer schwierigkeitsgradabhängigen Modulation zu einer Effizienzsteigerung gekommen ist. Dabei ergibt sich die Effizienz dadurch, dass bei niedrigem Schwierigkeitsgrad wenig neuronale Kapazität beansprucht wird, sodass Kapazität für schwierigere Aufgaben frei bleibt [73, 77]. Bereits in der Studie von Heinzl et al. [16] gingen die Autoren von einer Effizienzsteigerung aus. Dabei zeigte sich in der genannten Studie eine verminderte BOLD Aktivität bei niedrigen Schwierigkeitsgraden nach einem Arbeitsgedächtnistraining.

Die Effizienz in der Verbindung DLPFC zu PC, angedeutet durch die schwierigkeitsgradabhängige Modulation, kann zum einen durch automatisierte Prozesse begründet werden [73]. In Bezug auf das Kompensationsmodell HAROLD [36] kann auch dran gedacht werden, dass kompensatorische Mechanismen bei einfachen n-back Bedingungen (hier 1-back) heruntergefahren werden konnten, da durch das Arbeitsgedächtnistraining ein effizienteres Netzwerk wieder aufgebaut werden konnte. Dabei sind als Grund der Effizienzsteigerung automatisierte Prozesse und Übertragung von weniger abstrakten Teilprozessen auf hierarchisch

niedrigeren Regionen (DLPFC zu PMC Verbindung) und der daraus folgenden Kapazitätsentlastung zu sehen.

#### **4. Zusammenfassung**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Arbeitsgedächtnistraining zu einer Leistungsverbesserung der Trainingsprobanden in der n-back Aufgabe führte und sich dies auch in einer Veränderung der effektiven Konnektivität des Arbeitsgedächtnisnetzwerkes DLPFC, PC und PMC der Trainingsgruppe zeigte. Wie auch bereits in vorherigen Arbeiten [16, 73, 77] wird von einer Effizienzsteigerung des untersuchten Arbeitsgedächtnisnetzwerkes ausgegangen. Zum einen zeigt sich eine mögliche Effizienzsteigerung in der schwierigkeitsgradabhängigen Modulation der Verbindung DLPFC zu PC bei der Trainingsgruppe zum Zeitpunkt T2 [73, 77]. Zum anderen wird spekuliert, dass durch die hinzugekommene Modulation der Verbindung DLPFC zu PMC, eine hierarchische Struktur wieder aufgebaut wird, die zu einer Effizienzsteigerung durch Übertragung von Teilprozessen führt [1]. Diese Spekulation würde auch mit dem STAC Modell einhergehen, welches besagt, dass weniger effiziente Verbindungen durch ein Training wieder optimiert werden können [27].

#### **5. Limitation und Ausblick**

Mit Vorsicht müssen die Ergebnisse der statistischen Analysen zu den Modulationsparametern interpretiert werden, da die Kriterien der Normalverteilung nicht immer erfüllt wurden. Dass nicht alle Werte normalverteilt waren, entstand durch die Nutzung der Modulationsparameterwerte der BMA. Die BMA ist eine vielversprechende Möglichkeit Parameterwerte zu analysieren, wenn a) die BMS darauf hindeutet, dass einen Gruppenunterschied bezüglich des optimalen Modells gibt, oder b) die BMS darauf hindeutet, dass es verschiedene optimale Modelle zu verschiedenen Zeitpunkten gibt [63]. Mit der BMA nimmt man die Ungewissheit über die exakte Modellstruktur in Kauf und berechnet ein Modell, welches aus einer gewichteten Mittelung der wahrscheinlichsten Modelle besteht [69]. Allerdings berechnet die BMS das Modell, welches, unter den zur Auswahl stehenden Modellen, die Daten am besten erklären kann. Somit ist das Modell der BMA nur ein Kompromiss aus verschiedenen Modellen und erlaubt dadurch leider nicht eine exakte Analyse des spezifischen Datensatzes. So kam es in dieser Studie dazu, dass beispielsweise die Modulationsparameterwerte der Verbindung DLPFC zu PMC für die Kontrollgruppe geschätzt worden sind, obwohl in der Modellselektion der Kontrollgruppe kein

Modell mit dieser Verbindung eine relevante Überschreitungswahrscheinlichkeit aufzeigte. Weiterhin können durch den Kompromiss auch spezifische Eigenschaften der Modelle verloren gehen. Somit kann es dann letztendlich bei gleichbleibender statistischer Power schwieriger sein, einen Effekt darzustellen.

Ein limitierender Faktor dieser Arbeit ist der Einschluss einer passiven Kontrollgruppe. Wie in von Bastian und Oberauer 2014 [73] ausgeführt, könnten die Leistungen der Probanden einer passiven Kontrollgruppe durch eine geringere Motivation oder auch durch psychologische Effekte wie beispielsweise der Hawthorne Effekt [73, 78] beeinträchtigt worden sein. Auch würde eine aktive Kontrollgruppe einen Erwartungseffekt [73, 79] abdecken.

Trainingseffekte werden zumeist auf der Gruppenebene analysiert, jedoch zeigen große interindividuelle Unterschiede im Trainingsgewinn, dass Probanden unterschiedlich von einem Training profitieren [73]. Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich eine Gruppierung in der Modellselektion, die sehr wahrscheinlich durch unterschiedlichen Trainingsgewinn zu erklären ist. Als mögliche beeinflussende Faktoren werden das Alter und das anfängliche kognitive Vermögen genannt [73]. Jedoch zeigten Studien hier sehr unterschiedliche Ergebnisse bezüglich eines Effektes dieser beiden Faktoren auf den Trainingsgewinn. Somit wäre es wünschenswert, wenn zukünftige Studien auf diesen Aspekt der Datenentstehung Bezug nehmen würden [73].

In dieser Studie konnten die Modelle von STAC und CRUNCH nicht optimal auf ihre neuronalen Grundlagen untersucht werden. Diese Modelle wurden auf der Basis von bilateraler Aktivität bei erhöhtem Schwierigkeitsgrad bzw. im Alter erstellt [36, 42]. Somit war die Begrenzung der Regionen auf die rechte Hemisphäre ein limitierender Faktor. Um neuronale Grundlagen der Kompensation untersuchen zu können, bedarf es einer allumfassenderen Auswahl an Regionen und komplexerer Modelle [60]. Somit könnte dann auch die Dynamik homologer Gehirnregionen beider Hemisphären beurteilt werden.

In der aktuellen Arbeit wurde eine modulierte Verbindung vom DLPFC zum PC vorausgesetzt. Allerdings zeigte die Studie von Dima et al. [61] eine Modulierung der Regionen DLPFC und PC von posterior nach anterior. Berücksichtigen sollte man die Tatsache, dass die Autoren noch andere Regionen in ihren Dynamic Causal Modelling Analysen mit eingeschlossen haben und weiterhin auch mit jungen Probanden gearbeitet haben. Jedoch ist eine Verbindung von posterior nach anterior möglich und sollte in weiteren Studien als Option in die Analysen mit einbezogen werden.

## Literaturverzeichnis

---

1. D'Esposito M, Postle BR. The cognitive neuroscience of working memory. *Annu Rev Psychol* 2015;66: 115-142.
2. Eriksson J, Vogel EK, Lansner A, Bergstrom F, Nyberg L. Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron* 2015;88: 33-46.
3. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 2003;4: 829-839.
4. Postle BR. Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neuroscience* 2006;139: 23-38.
5. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 2000;4: 417-423.
6. Goldman PS, Rosvold HE. Localization of function within the dorsolateral prefrontal cortex of the rhesus monkey. *Exp Neurol* 1970;27: 291-304.
7. Kubota K, Niki H. Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *J Neurophysiol* 1971;34: 337-347.
8. Fuster JM, Alexander GE. Neuron activity related to short-term memory. *Science* 1971;173: 652-654.
9. Arnsten AF. The neurobiology of thought: the groundbreaking discoveries of Patricia Goldman-Rakic 1937-2003. *Cereb Cortex* 2013;23: 2269-2281.
10. Goldman-Rakic PS. Cellular and circuit basis of working memory in prefrontal cortex of nonhuman primates. *Prog Brain Res* 1990;85: 325-335; discussion 335-326.
11. Smith EE, Jonides J. Working memory: a view from neuroimaging. *Cogn Psychol* 1997;33: 5-42.
12. D'Esposito M. From cognitive to neural models of working memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362: 761-772.
13. Kahan J, Foltynie T. Understanding DCM: ten simple rules for the clinician. *Neuroimage* 2013;83: 542-549.
14. Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, Finn K, Coppola R, Frank JA, Goldberg TE, Weinberger DR. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex* 1999;9: 20-26.
15. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 2005;25: 46-59.
16. Heinzl S, Lorenz RC, Brockhaus WR, Wustenberg T, Kathmann N, Heinz A, Rapp MA. Working memory load-dependent brain response predicts behavioral training gains in older adults. *J Neurosci* 2014;34: 1224-1233.
17. Nee DE, Brown JW, Askren MK, Berman MG, Demiralp E, Krawitz A, Jonides J. A meta-analysis of executive components of working memory. *Cereb Cortex* 2013;23: 264-282.
18. Curtis CE, D'Esposito M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci* 2003;7: 415-423.

19. Cavada C, Goldman-Rakic PS. Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol* 1989;287: 422-445.
20. Christophel TB, Haynes JD. Decoding complex flow-field patterns in visual working memory. *Neuroimage* 2014;91: 43-51.
21. Awh E, Jonides J, Smith EE, Schumacher EH, Koeppel RA, Katz S. Dissociation of Storage and Rehearsal in Verbal Working Memory: Evidence From Positron Emission Tomography. *Psychological Science* 1996;7: 25-31.
22. Baddeley A, Gathercole S, Papagno C. The phonological loop as a language learning device. *Psychol Rev* 1998;105: 158-173.
23. Roth JK, Serences JT, Courtney SM. Neural system for controlling the contents of object working memory in humans. *Cereb Cortex* 2006;16: 1595-1603.
24. Buschkuhl M, Jaeggi SM, Jonides J. Neuronal effects following working memory training. *Dev Cogn Neurosci* 2012;2 Suppl 1: S167-179.
25. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev* 1996;103: 403-428.
26. Park DC, Lautenschlager G, Hedden T, Davidson NS, Smith AD, Smith PK. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging* 2002;17: 299-320.
27. Park DC, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol* 2009;60: 173-196.
28. Heinzl S, Schulte S, Onken J, Duong QL, Riemer TG, Heinz A, Kathmann N, Rapp MA. Working memory training improvements and gains in non-trained cognitive tasks in young and older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2014;21: 146-173.
29. Babcock RL, Salthouse TA. Effects of increased processing demands on age differences in working memory. *Psychol Aging* 1990;5: 421-428.
30. Grady CL, Bernstein LJ, Beig S, Siegenthaler AL. The effects of encoding task on age-related differences in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychol Aging* 2002;17: 7-23.
31. Rypma B, D'Esposito M. Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nat Neurosci* 2000;3: 509-515.
32. Rypma B, Prabhakaran V, Desmond JE, Gabrieli JD. Age differences in prefrontal cortical activity in working memory. *Psychol Aging* 2001;16: 371-384.
33. Cabeza R, Grady CL, Nyberg L, McIntosh AR, Tulving E, Kapur S, Jennings JM, Houle S, Craik FI. Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 1997;17: 391-400.
34. Madden DJ, Turkington TG, Provenzale JM, Denny LL, Hawk TC, Gottlob LR, Coleman RE. Adult age differences in the functional neuroanatomy of verbal recognition memory. *Hum Brain Mapp* 1999;7: 115-135.
35. Reuter-Lorenz PA, Jonides J, Smith EE, Hartley A, Miller A, Marshuetz C, Koeppel RA. Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *J Cogn Neurosci* 2000;12: 174-187.

36. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging* 2002;17: 85-100.
37. Emery L, Heaven TJ, Paxton JL, Braver TS. Age-related changes in neural activity during performance matched working memory manipulation. *Neuroimage* 2008;42: 1577-1586.
38. Cabeza R, Daselaar SM, Dolcos F, Prince SE, Budde M, Nyberg L. Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cereb Cortex* 2004;14: 364-375.
39. Mattay VS, Fera F, Tessitore A, Hariri AR, Berman KF, Das S, Meyer-Lindenberg A, Goldberg TE, Callicott JH, Weinberger DR. Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neurosci Lett* 2006;392: 32-37.
40. Grady C. The cognitive neuroscience of ageing. *Nat Rev Neurosci* 2012;13: 491-505.
41. Reuter-Lorenz PA, Cappell KA. Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science* 2008;17: 177-182.
42. Schneider-Garces NJ, Gordon BA, Brumback-Peltz CR, Shin E, Lee Y, Sutton BP, Maclin EL, Gratton G, Fabiani M. Span, CRUNCH, and beyond: working memory capacity and the aging brain. *J Cogn Neurosci* 2010;22: 655-669.
43. Rypma B, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Load-dependent roles of frontal brain regions in the maintenance of working memory. *Neuroimage* 1999;9: 216-226.
44. Nagel IE, Preuschhof C, Li SC, Nyberg L, Backman L, Lindenberger U, Heekeren HR. Load modulation of BOLD response and connectivity predicts working memory performance in younger and older adults. *J Cogn Neurosci* 2011;23: 2030-2045.
45. Salinas E, Sejnowski TJ. Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nat Rev Neurosci* 2001;2: 539-550.
46. Koechlin E, Ody C, Kouneiher F. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science* 2003;302: 1181-1185.
47. Honey GD, Fu CH, Kim J, Brammer MJ, Croudace TJ, Suckling J, Pich EM, Williams SC, Bullmore ET. Effects of verbal working memory load on corticocortical connectivity modeled by path analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Neuroimage* 2002;17: 573-582.
48. Rypma B, Berger JS, D'Esposito M. The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci* 2002;14: 721-731.
49. Cappell KA, Gmeindl L, Reuter-Lorenz PA. Age differences in prefrontal recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load. *Cortex* 2010;46: 462-473.
50. Hillary FG, Genova HM, Chiaravalloti ND, Rypma B, DeLuca J. Prefrontal modulation of working memory performance in brain injury and disease. *Hum Brain Mapp* 2006;27: 837-847.
51. Petersen SE, van Mier H, Fiez JA, Raichle ME. The effects of practice on the functional anatomy of task performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95: 853-860.
52. Greenwood PM. Functional plasticity in cognitive aging: review and hypothesis. *Neuropsychology* 2007;21: 657-673.

53. Lilienthal L, Tamez E, Shelton JT, Myerson J, Hale S. Dual n-back training increases the capacity of the focus of attention. *Psychon Bull Rev* 2013;20: 135-141.
54. Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, Perrig WJ. Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105: 6829-6833.
55. Erickson KI, Colcombe SJ, Wadhwa R, Bherer L, Peterson MS, Scalf PE, Kim JS, Alvarado M, Kramer AF. Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiol Aging* 2007;28: 272-283.
56. Hempel A, Giesel FL, Garcia Caraballo NM, Amann M, Meyer H, Wustenberg T, Essig M, Schroder J. Plasticity of cortical activation related to working memory during training. *Am J Psychiatry* 2004;161: 745-747.
57. Shipstead Z, Redick TS, Engle RW. Is working memory training effective? *Psychol Bull* 2012;138: 628-654.
58. Ma L, Steinberg JL, Hasan KM, Narayana PA, Kramer LA, Moeller FG. Working memory load modulation of parieto-frontal connections: evidence from dynamic causal modeling. *Hum Brain Mapp* 2012;33: 1850-1867.
59. Deserno L, Sterzer P, Wustenberg T, Heinz A, Schlagenhaut F. Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *J Neurosci* 2012;32: 12-20.
60. Kim JS, Jung WH, Kang DH, Park JY, Jang JH, Choi JS, Choi CH, Kim J, Kwon JS. Changes in effective connectivity according to working memory load: an fMRI study of face and location working memory tasks. *Psychiatry Investig* 2012;9: 283-292.
61. Dima D, Jogia J, Frangou S. Dynamic causal modeling of load-dependent modulation of effective connectivity within the verbal working memory network. *Hum Brain Mapp* 2014;35: 3025-3035.
62. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 2003;19: 1273-1302.
63. Stephan KE, Penny WD, Moran RJ, den Ouden HE, Daunizeau J, Friston KJ. Ten simple rules for dynamic causal modeling. *Neuroimage* 2010;49: 3099-3109.
64. Stephan KE, Roebroeck A. A short history of causal modeling of fMRI data. *Neuroimage* 2012;62: 856-863.
65. Jonides J, Schumacher EH, Smith EE, Koeppel RA, Awh E, Reuter-Lorenz PA, Marshuetz C, Willis CR. The role of parietal cortex in verbal working memory. *J Neurosci* 1998;18: 5026-5034.
66. Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003;3: 255-274.
67. Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ishai A. Where bottom-up meets top-down: neuronal interactions during perception and imagery. *Cereb Cortex* 2004;14: 1256-1265.
68. Stephan KE, Penny WD, Daunizeau J, Moran RJ, Friston KJ. Bayesian model selection for group studies. *Neuroimage* 2009;46: 1004-1017.
69. Penny WD, Stephan KE, Daunizeau J, Rosa MJ, Friston KJ, Schofield TM, Leff AP. Comparing families of dynamic causal models. *PLoS Comput Biol* 2010;6: e1000709.
70. Buschkuhl M, Hernandez-Garcia L, Jaeggi SM, Bernard JA, Jonides J. Neural effects of short-term training on working memory. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2014;14: 147-160.

71. Badre D, D'Esposito M. Functional magnetic resonance imaging evidence for a hierarchical organization of the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 2007;19: 2082-2099.
72. Sylvain-Roy S, Lungu O, Belleville S. Normal Aging of the Attentional Control Functions That Underlie Working Memory. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2015;70: 698-708.
73. von Bastian CC, Oberauer K. Effects and mechanisms of working memory training: a review. *Psychol Res* 2014;78: 803-820.
74. Steffener J, Habeck CG, Stern Y. Age-related changes in task related functional network connectivity. *PLoS One* 2012;7: e44421.
75. Toepper M, Markowitsch HJ, Gebhardt H, Beblo T, Bauer E, Woermann FG, Driessen M, Sammer G. The impact of age on prefrontal cortex integrity during spatial working memory retrieval. *Neuropsychologia* 2014;59c: 157-168.
76. Nyberg L, Dahlin E, Stigsdotter Neely A, Backman L. Neural correlates of variable working memory load across adult age and skill: dissociative patterns within the fronto-parietal network. *Scand J Psychol* 2009;50: 41-46.
77. Langer N, von Bastian CC, Wirz H, Oberauer K, Jancke L. The effects of working memory training on functional brain network efficiency. *Cortex* 2013;49: 2424-2438.
78. McCarney R, Warner J, Iliffe S, van Haselen R, Griffin M, Fisher P. The Hawthorne Effect: a randomised, controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 2007;7: 30.
79. Oken BS, Flegal K, Zajdel D, Kishiyama S, Haas M, Peters D. Expectancy effect: impact of pill administration on cognitive performance in healthy seniors. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30: 7-17.

## Eidesstattliche Versicherung

---

„Ich, Thi Quynh Lam Duong versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Dynamische Veränderungen innerhalb des verbalen Arbeitsgedächtnisnetzwerkes nach Arbeitsgedächtnistraining bei älteren Probanden“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Thi Quynh Lam Duong hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Heinzl S, Schulte S, Onken J, Duong QL, Riemer TG, Heinz A, Kathmann N, Rapp MA. Working memory training improvements and gains in non-trained cognitive tasks in young and older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2014;21: 146-173

Beitrag im Einzelnen: Mitbeteiligung an der Rekrutierung der Probanden, Erhebung der Verhaltensdaten vor und nach dem Training und Durchführung von Trainingseinheiten. Literaturrecherche, Erstellung von Tabellen.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Lebenslauf**

---

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Publikationen**

---

Heinzel S, Schulte S, Onken J, Duong QL, Riemer TG, Heinz A, Kathmann N, Rapp MA. Working memory training improvements and gains in non-trained cognitive tasks in young and older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2014;21: 146-173

## **Danksagung**

---

Ich möchte mich ganz herzlich für die unterstützende und inspirierende Betreuung von Herrn Dr. Stephan Heinzel bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Professor Michael Rapp, der mir durch schnelles Korrekturlesen und wertvollen Anmerkungen sehr geholfen hat, meine Arbeit zu vollenden.

Ebenfalls bin ich Herrn Professor Andreas Ströhle sehr dankbar, dass er mir im Endspurt jederzeit zur Verfügung stand.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die liebevolle, verständnisvolle und motivierende Unterstützung während des Schreibprozesses mit all seinen Höhen und Tiefen.