

Zerebrale Strukturkorrelate persönlichkeitsbezogener Impulsivität bei Gesunden

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)
im Fach Psychologie

eingereicht an der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät II
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Dipl.-Psych. Christina Schilling

Prof. Dr. paed. Jan-Hendrik Olbertz
Präsident der
Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. rer. nat. Elmar Kulke
Dekan der Mathematisch-
Naturwissenschaftlichen Fakultät II

Gutachter

1. Prof. Dr. rer. nat. Norbert Kathmann
2. Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat
3. Prof. Dr. med. Dr. phil. Kai Vogeley

Tag der Verteidigung: 11.12.2012

Dank

Diese Arbeit entstand in enger Kooperation des Instituts für Psychologie der Humboldt-Universität zu Berlin und der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité. Bedanken möchte ich mich daher in erster Linie bei Prof. Dr. rer. nat. Norbert Kathmann und Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat. Sie gaben mir den Freiraum, diese Arbeit zu realisieren sowie vielfältige, konstruktive Anregungen zur Entwicklung einer Fragestellung bis hin zur Adressierung der Peer Reviews.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. rer. nat. Simone Kühn. Sie lernte ich nicht nur ob ihrer beeindruckenden Expertise sehr schätzen. Ohne ihre engagierte und geduldige Unterstützung wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen.

Dr. med. Aleksander Romanowski danke ich sehr für seine Unterstützung bei der Umsetzung meiner Ideen und seinen unkonventionellen Enthusiasmus, mit dem er mich motivierte.

Den Kollegen des IMAGEN-Projekts, vor allem der Berliner Arbeitsgruppe und speziell den Mitarbeitern der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt, besonders Dr. rer. nat. Rüdiger Brühl, möchte ich für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung und Anregungen für das Publizieren der Manuskripte danken.

Der Studienstiftung des deutschen Volkes verdanke ich die nötigen Mittel, die mir die Zeit zum Forschen ermöglichten. Mein Dank richtet sich dabei besonders an Prof. Dr. med. Pontus Persson, den ich für seinen Pragmatismus und seine direkte Art schätze.

Nicht zuletzt gilt mein Dank vor allem meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden für ihren unglaublichen Optimismus, ihre Unterstützung, ihr Verständnis und ihre nicht selbstverständliche Geduld.

Meinen Eltern danke ich für mehr, als ich es an dieser Stelle sagen kann und Magdalena Horn für ihr beharrliches Daumendrücken – es hat geholfen.

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	IV
II	Abbildungsverzeichnis	IV
III	Zusammenfassung	V
IV	Abstract	VI
1	Einleitung	1
2	Theoretischer Hintergrund	2
2.1	Impulsivität als Persönlichkeitskonstrukt	2
2.2	Neurowissenschaftliche Ansätze	5
2.3	Aktueller Forschungsstand zu zerebralen Strukturkorrelaten von Impulsivität bei Gesunden	6
3	Zielstellung	7
4	Methodik	7
4.1	Studiendesign	7
4.2	Skalen zur Erfassung persönlichkeitsbezogener Impulsivität	8
4.2.1	Barratt-Impulsivitätsskala	8
4.2.2	Cloningers Temperament- und Charakter-Inventar	8
4.3	Strukturelle Bildgebung	9
4.3.1	Technischer Aufbau	9
4.3.2	Bestimmung des Volumens der grauen Substanz	9
4.3.3	Bestimmung der Kortexdicke	10
4.4	Statistische Datenanalyse	10
4.4.1	Vorbereitende Analysen	10
4.4.2	Hauptanalysen	11
5	Ergebnisse	12
5.1	Studie 1: Kortikale Impulsivitätskorrelate bei gesunden Erwachsenen	12
5.2	Studie 2: Volumetrische Impulsivitätskorrelate bei gesunden Adoleszenten	12
5.3	Studie 3: Kortikale Impulsivitätskorrelate bei gesunden Adoleszenten	13
6	Diskussion	14
6.1	Zusammenfassung der empirischen Studien	14
6.2	Zerebrale Impulsivitätskorrelate in der strukturellen Magnetresonanztomographie	14
6.2.1	Strukturelle Impulsivitätskorrelate im superior frontalen Kortex	14
6.2.2	Strukturelle Impulsivitätskorrelate im mittleren frontalen Kortex	15
6.2.3	Strukturelle Impulsivitätskorrelate im orbitofrontalen Kortex	16
6.2.4	Fazit struktureller Impulsivitätskorrelate	16
6.3	Zerebrale Impulsivitätskorrelate in humanen Läsionsstudien	17
6.4	Zerebrale Impulsivitätskorrelate in der funktionellen Magnetresonanztomographie	18
6.4.1	Funktionelle Korrelate	18
6.4.2	Fazit funktioneller Impulsivitätskorrelate	19
6.5	Klinische Relevanz der Ergebnisse	20
6.6	Kritische Betrachtung der Methodik	22
6.7	Fazit	23
7	Literaturverzeichnis der Synopsis	24
8	Eingereichte Publikationen	30
9	Eidesstattliche Erklärung	31

I Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits-/ Hyperaktivitäts-Störung
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
BIS	Barratt-Impulsivitätsskala
FDR	False Discovery Rate
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
ICBM	International Consortium of Brain Mapping
MDEFT	Modified driven equilibrium Fourier transform
MFK	Mittlerer frontaler Kortex
MPRAGE	Magnetization prepared gradient-echo
MRT	Magnetresonanztomographie
OFK	Orbitofrontaler Kortex
PFK	Präfrontaler Kortex
SFK	Superior frontaler Kortex
SPM	Statistical Parametric Mapping
TCI	Temperaments- und Charakter-Inventar
TCI-R	Temperaments- und Charakter-Inventar in der revidierten Fassung
TE	Echo time
TR	Repetition time
VBM	Voxelbasierte Morphometrie

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Struktur des Temperament- und Charakter-Inventars (adaptiert nach Cloninger 1999).....	4
--------------	---	---

III Zusammenfassung

Impulsivität ist ein zentraler Aspekt der Persönlichkeit, welcher entlang eines Kontinuums in normaler bis devianter Ausprägung auftreten kann. So moduliert persönlichkeitsbezogene Impulsivität sowohl das Verhalten Gesunder, als auch, in ihrer extremen Ausprägung, klinisch relevante Verhaltensweisen. Signifikant überdurchschnittlich ausgeprägte Impulsivität gilt, im Sinne einer Störung der Impulskontrolle, als charakteristisch für eine Vielzahl psychiatrischer Krankheitsbilder wie beispielsweise Abhängigkeitserkrankungen, Persönlichkeitsstörungen und Aufmerksamkeits-/ Hyperaktivitäts-Störungen. Die differentiell-psychologische Forschung geht von einer Persönlichkeitseigenschaft aus, welche den verschiedenen Facetten des Phänomens Impulsivität zu Grunde liegt. Das Interesse an den biologischen Korrelaten von persönlichkeitsbezogener Impulsivität hat eine Vielzahl neurowissenschaftlicher Studien stimuliert. Jedoch sind strukturelle Bildgebungsstudien an gesunden Probanden zu diesem Gegenstand noch immer rar und ihre Befunde sehr heterogen.

Ziel der vorliegenden publikationsbasierten Dissertationsschrift ist es, einen Beitrag zu einem vertieften Verständnis zerebraler struktureller Korrelate persönlichkeitsbezogener Impulsivität bei Gesunden zu leisten. In drei empirischen Untersuchungen wurden Daten struktureller Magnetresonanztomographie (3 Tesla) bei Gesunden (Studie 1: $N = 32$; Studie 2: $N = 115$; Studie 3: $N = 1620$) erhoben und jeweils auf statistisch signifikante korrelative Zusammenhänge mit persönlichkeitsbezogener Impulsivität getestet.

Insgesamt zeigten die für multiple Testung korrigierten Ergebnisse dieser Arbeit negative Korrelationen zwischen persönlichkeitsbezogener Impulsivität und morphometrischen Maßen (kortikale Dicke, kortikales Volumen) des linken superior frontalen Kortex (SFK), des linken mittleren frontalen Kortex (MFK) sowie des linken orbitofrontalen Kortex (OFK).

Erstmalig wurden Zusammenhänge zwischen Impulsivität als spezifischer Persönlichkeitsfacette und der Kortexdicke an einer repräsentativen gesunden Stichprobe (Studie 3) gezeigt. Durch die Berücksichtigung neuer methodischer Aspekte trägt die vorliegende Arbeit zu einem verbesserten Verständnis zerebraler struktureller Substrate persönlichkeitsbezogener Impulsivität bei. Insgesamt weisen die Ergebnisse auf eine zentrale Rolle linkshemisphärischer Strukturen im Bereich des präfrontalen Kortex für Impulsivität hin.

IV Abstract

Impulsiveness is a pivotal aspect of personality comprising a continuum from normal to deviant occurrence. Trait impulsiveness modulates both behavior in healthy individuals and, in its extreme occurrence, even clinically relevant behavior. So, inhibition disorder is understood to be a characteristic in a number of mental health problems such as addiction disorders, personality disorders and attention deficit/ hyperactivity disorders. Research in the field of personality psychology views impulsiveness as a broad trait underlying all of the different facets of impulsiveness. The interest in the biological correlates of trait impulsiveness has stimulated a growing number of neuroscientific studies. However, non-clinical structural imaging studies on impulsiveness are still rare and their findings very heterogeneous.

The present cumulative thesis aims to contribute to an advanced understanding of structural cerebral correlates of trait impulsiveness in healthy individuals. Within the scope of three empirical studies structural data were acquired by means of high-resolution magnetic resonance scans (3 Tesla) in healthy participants (study 1: $N = 32$; study 2: $N = 115$; study 3: $N = 1620$) and tested respectively for statically significant correlations with trait impulsiveness.

Summarizing these present studies' findings, the results surviving a multiple comparison corrected threshold showed negative correlations between trait impulsiveness and morphometric measurements (cortical thickness, cortical volume) of the left superior frontal cortex (SFK), the left middle frontal cortex (MFK) and the left orbitofrontal cortex (OFK).

For the first time, associations between impulsiveness as a certain facet of personality and cortical thickness have been shown in a representative healthy sample (study 3). The present work provides further insight into structural cerebral substrates of trait impulsiveness considering novel methodological aspects. In summary, the results suggest structures of the left prefrontal cortex play a central role in impulsiveness.

1 Einleitung

Impulsivität beschreibt ein Phänomen, welches sowohl in Verhaltensweisen Gesunder beobachtbar ist, als auch in überdurchschnittlich starker Ausprägung eine zentrale Rolle im Bereich der Klinischen Psychologie bei Störungen der Impulskontrolle spielt. So wird das Konstrukt Impulsivität einerseits mit alltäglichen Verhaltensweisen, wie dem Einkauf von Nahrungsmitteln (Giesen, Havermans, Nederkoorn & Jansen, 2012), Autofahren (Owsley, McGwin & McNeal, 2003) und dem gelegentlichen Trinken alkoholischer Getränke (Fox, Bergquist, Peihua & Rajita, 2010), in Verbindung gebracht, respektive in extremerer Ausprägung gleichfalls mit Essstörungen (Galimberti, Martoni, Cavallini, Erzegovesi & Bellodi, 2012), Delinquenz (Vitulano, 2010) und dem so genannten Binge-Drinking (Carlson, 2010). Impulsive Symptome gelten als charakteristisch für eine Vielzahl verschiedenster psychischer Störungen. Prominente Beispiele umfassen die Aufmerksamkeits-/ Hyperaktivitäts-Störung (ADHS), die emotional instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ und Substanzmissbrauch sowie Abhängigkeitssyndrome (Pattij & Vanderschuren, 2008; Perry & Carroll, 2008). Differentialpsychologische Ansätze weisen daraufhin, dass den verschiedenen Facetten von Impulsivität ein gemeinsamer Persönlichkeitsaspekt zu Grunde liegt (Barratt, 1994; Cloninger, 1986). Ein verbessertes Verständnis von Impulsivität als Kontinuum des normalen bis pathologischen Verhaltens könnte einen Beitrag zu Ansätzen der Prävention, Diagnostik und Therapie impulsiver Syndrome liefern.

Besonders die hohe Relevanz von Impulsivität für psychiatrische Diagnosen hat eine Vielzahl von Forschungsansätzen zu deren neurobiologischen Grundlagen angeregt. Jedoch stellt die Vergleichbarkeit der daraus resultierenden Ergebnisse eine große Schwierigkeit dar. Untersuchungen zu Impulsivität an klinischen Stichproben können häufig konfundierende Effekte, zum Beispiel von zusätzlicher impulsivitätsunspezifischer Symptomatik, unterschiedlichen Therapieansätzen oder individuellen Bewältigungsstrategien, nicht ausschließen.

Große Aufmerksamkeit erfuhr vor allem die Untersuchung motorischer Inhibition, einem Teilaspekt des Konstrukts Impulsivität, in den Neurowissenschaften (Congdon & Canli, 2008). Nur wenige Studien hingegen beschäftigten sich mit einem umfassenderen Impulsivitätskonzept und seinen morphologischen Korrelaten, davon basieren nur sechs Untersuchungen auf nicht-klinischen Stichproben. Zerebrale strukturelle Substrate von Impulsivität, welche als unbeeinflusst durch konfundierende Effekte pathologisch relevanter Kovariaten gelten können, sind daher noch kaum untersucht.

Ziel der vorliegenden kumulativen Dissertationsschrift ist die Identifikation neurobiologischer Korrelate persönlichkeitsbezogener Impulsivität, wobei gleichzeitig der Einfluss konfundierender Variablen minimiert werden soll. Dadurch soll diese Arbeit zu einem vertieften Verständnis zerebraler Strukturkorrelate persönlichkeitsbezogener Impulsivität beitragen. Hierfür wird beabsichtigt, Ansätze aus den Bereichen der Differentiellen Psychologie und der Neurowissenschaften zu integrieren.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Impulsivität als Persönlichkeitskonstrukt

Allgemein beschreibt das Konstrukt Impulsivität spontane Handlungen ohne weitere Bewusstseinskontrolle, das sofortige Umsetzen von Einfällen ohne hinreichende Vorüberlegungen (Häcker, 2004; Starke-Perschke, 2001). Die Differentielle Psychologie unterscheidet behaviorale, emotionale und kognitive Aspekte von Impulsivität, denen ein gemeinsames Persönlichkeitskonstrukt zu Grunde zu liegen scheint (Barratt, 1994; Cloninger, 1986).

Das Konstrukt Persönlichkeit bezieht sich auf die psychologischen Merkmale eines Individuums, welche eine Vielzahl von charakteristischen, konsistenten, offenen und verdeckten Verhaltensmustern in verschiedenen Situationen und zu verschiedenen Zeitpunkten beeinflussen (Asendorpf, 2005). Persönlichkeitsbezogene Impulsivität besitzt hohe Relevanz für Verhaltenstendenzen, gilt als vererbbar und genetisch homogen (Cloninger, 1986; 1987a; b; Cloninger & Svracik, 1993; Cloninger, Svracik & Przybeck, 1993; Kazantseva, Gaisina, Malykh & Khusnutdinova, 2009; Munafò, Yalcin, Willis-Owen & Flint, 2008; Pedersen, Plomin, McClearn & Friberg, 1988; Salo, Pulkki-Råback, Hintsanen, Lehtimäki & Keltikangas-Järvinen, 2010; Seroczynski, Bergeman & Coccaro, 1999). Assoziationen zwischen persönlichkeitsbezogener Impulsivität und impulsiven, individuellen Verhaltensweisen wurden auch an Gesunden beobachtet (Cloninger, Sigvardsson & Bohman, 1988; Etter, 2010; Perales, Verdejo-Garcia, Moya, Lozano & Perez-Garcia, 2009; Romer, et al., 2009; Wills & Vaccaro, 1994). Längsschnittliche Untersuchungen zeigten, dass das im Kindes- und Adoleszentenalter erfasste, die Impulsivitätsfacette einschließende, Neugierverhalten Alkoholkonsum sowie soziale Anpassungsfähigkeit bis hin zu kriminellen Verhalten im jungen Erwachsenenalter vorhersagt (Cloninger, et al., 1988; Sigvardsson, Bohman & Cloninger, 1987). Insgesamt scheinen

persönlichkeitsbezogene Maße eine stabile Prädiktion zukünftigen Verhaltens zu erlauben (Kubicka, Matejcek, Dytrych & Roth, 2001).

Innerhalb der Persönlichkeitsforschung unterscheidet man Eigenschaftstheorien, dynamische, humanistische, lerntheoretische und kognitive Theorien. Die Konzeption Cloningers geht von biologischen sowie sozialen Determinanten der Persönlichkeit aus und integriert damit vor allem Aspekte lerntheoretischer und humanistischer Ansätze (Cloninger, et al., 1993).

Cloningers Ansatz hebt sich vor allem durch seine präzise Definition von Impulsivität, als einer spezifischen Facette der Temperamentsdimension Neugierverhalten, von anderen Persönlichkeitsmodellen ab. Auf Grundlage seines psychobiologischen Modells entwickelte er das Temperament- und Charakter-Inventar (TCI, Abbildung 1), um individuelle Unterschiede zwischen Menschen sowohl bei normalen als auch devianten Verhaltensmustern mit Hilfe von sieben Grunddimensionen des Temperaments und des Charakters erfassen zu können. Davon stellt Neugierverhalten eine Dimension des Temperaments dar. Der Begriff Temperament beschreibt in der Differentiellen Psychologie eine biologisch gegebene, typische Reaktionsweise. Diese zeigt sich bereits kurz nach der Geburt, weist eine hohe langfristige Stabilität auf und äußert sich vor allem in individuellen Besonderheiten des Affekts, der Aufmerksamkeit und des Aktivitätsniveaus (Asendorpf, 2005). Nach Cloninger wird Neugierverhalten definiert als Ausdruck eines Verhaltensaktivierungssystems, welches die Aktivierung von Reaktionen auf neue Reize beeinflusst. Hierbei wird Impulsivität als eine Facette dieses Temperaments eingeordnet und als ein Kontinuum mit den Polen impulsiv versus nachdenklich verstanden. Hohe Punktwerte auf dieser Subskala beschreiben eine Neigung zu leichter Erregbarkeit, zum vorschnellen Treffen von Entscheidungen auf Grund unvollständiger Informationen, zu schlechter Impulskontrolle, hoher Ablenkbarkeit und einer kurzen Aufmerksamkeitsspanne (Cloninger, Przybeck, Svrakic & Wetzel, 1999).

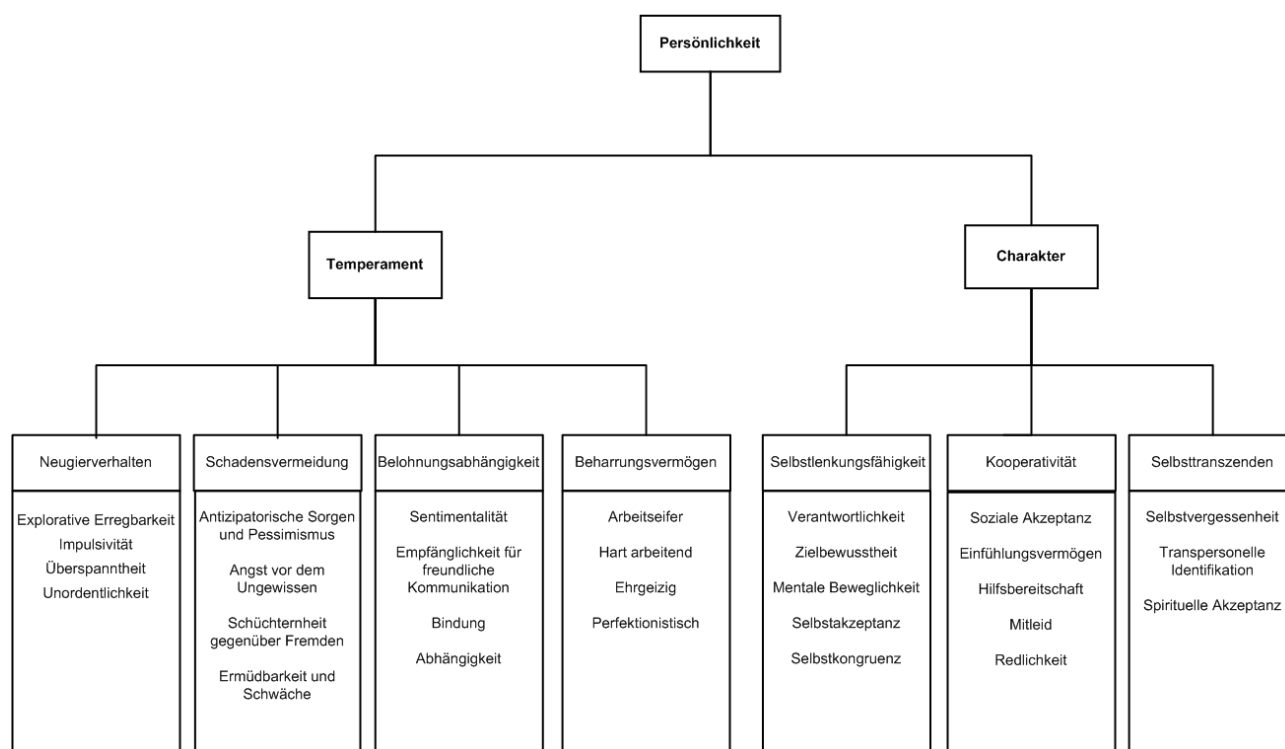


Abbildung 1: Struktur des Temperament- und Charakter-Inventars (adaptiert nach Cloninger 1999)

Annahmen über neurobiologische Impulsivitätskorrelate sind verbreitet im Bereich der Differentiellen Psychologie, jedoch fehlt ein umfassendes Persönlichkeitsmodell, welches biologische, psychosoziale sowie klinische Daten integriert (Barratt, Orozco-Cabal & Moeller, 2004). Barratt selbst vermutete zerebrale Impulsivitätskorrelate im limbischen System (Barratt, 1965), arbeitete jedoch nicht an einem umfassenden Modell (Barratt, 1972). Der Fokus seiner Arbeitsgruppe lag auf der Untersuchung von Impulsivität in Relation zu psychomotorischer Effizienz, Angst sowie der Substruktur dieses Persönlichkeitsmerkmals (Barratt, 1959; Stanford, 2009). Im Gegensatz dazu überzeugt Cloningers Biosoziale Theorie der Persönlichkeit vor allem durch ihren empirischen Ansatz.

Auf neurogenetischer Basis (Cloninger, 1987b) entwickelte Cloninger ein operantes Lernmodell, welches sowohl Einflüsse von Anlage als auch Umwelt berücksichtigt. Als neurobiologische Entsprechung der von ihm postulierten Temperamente ging er von einer Organisation des Gehirns in verschiedenen Systemen für Aktivierung, Aufrechterhaltung und Hemmung des Verhaltens auf spezifische Reizklassen aus (Cloninger, 1991). In Bezug auf das Temperament Neugierverhalten favorisierte Cloninger die Annahme, es sei assoziiert mit mesostriataler dopaminergener Aktivität, machte jedoch keine Aussage über strukturelle Korrelate oder die spezifischeren Facetten des Temperaments wie Impulsivität (Cloninger, et al., 1999).

Dennoch bietet Cloningers Arbeit einen geeigneten Ansatzpunkt zur integrativen Untersuchung von Persönlichkeit und Neurobiologie. In der vorliegenden Arbeit wird daher vorrangig auf Cloningers Modell Bezug genommen.

2.2 Neurowissenschaftliche Ansätze

Die modernen Neurowissenschaften stehen im Hinblick auf ihre Zielsetzung, geistige Zustände bestimmten Hirnarealen zuzuordnen, in der Tradition kartographischer Ansätze des 19. Jahrhunderts, sind von diesen jedoch ideologisch und methodisch deutlich abzugrenzen.

Zur Lokalisation psychologischer Phänomene werden in der strukturellen Bildgebung verschiedene Analyseansätze genutzt. Die Morphometrie bietet die Möglichkeit beispielsweise mittels Magnetresonanztomographie (MRT) gewonnene Strukturdaten für jeden Punkt im Gehirn mit Hilfe unterschiedlicher Maße zu beschreiben. Die daraus resultierenden morphometrischen Daten können dann für die inferenzstatistische Auswertung genutzt werden und liefern somit Schätzungen für Assoziationen zwischen psychologischen Konstrukten und den Eigenschaften spezifischer Hirnareale.

Im Teilbereich der Morphometrie der grauen Substanz dominieren derzeit automatisierte, computerisierte Ansätze sowohl zur Bestimmung von voxelbasierten morphometrischen Maßen als auch der Kortexdicke als Indikator (Hutton, Draganski, Ashburner & Weiskopf, 2009). Während mit Hilfe der voxelbasierten Morphometrie (VBM) zumeist Aussagen über das Volumen der grauen Substanz getroffen werden, erlaubt das zweitgenannte Maß eine Schätzung der Dicke der grauen Substanz. Somit liefern diese morphometrischen Ansätze Kennwerte zur Beschreibung unterschiedlicher Eigenschaften der grauen Substanz. Die Ergebnisse aus beiden Bereichen sind dadurch nicht direkt vergleichbar, können jedoch als komplementär verstanden werden und bieten somit in Kombination die Möglichkeit zu einer umfassenderen Beschreibung der Struktur der grauen Substanz (Blankstein, Chen, Mincic, McGrath & Davis, 2009; Hutton, et al., 2009; Makris, et al., 2006; Voets, et al., 2008). Daher werden in der vorliegenden Arbeit sowohl volumetrische Daten als auch Schätzungen der Kortexdicke betrachtet.

2.3 Aktueller Forschungsstand zu zerebralen Strukturkorrelaten von Impulsivität bei Gesunden

Im Bereich der Neurowissenschaften gilt derzeit die Barratt-Impulsivitätsskala (BIS) als das am weitesten verbreitete persönlichkeitsbezogene Impulsivitätsmaß (Congdon & Canli, 2008). Diese Skala bietet neben der Erhebung eines Summenwertes die Möglichkeit zur Unterscheidung zwischen motorischen, aufmerksamkeitsbezogenen und nicht-planerischen Komponenten (Patton, Stanford & Barratt, 1995). Auch in einer der nicht-klinischen MRT-Studien zu Impulsivität fand der BIS bereits Anwendung (Matsuo, et al., 2009). Neben Cloningers Operationalisierung persönlichkeitsbezogener Impulsivität wird daher auch der BIS in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt.

Strukturelle Bildgebungsstudien zu Impulsivität an Gesunden sind rar ($N = 6$) und ihre Befunde heterogen. So berichteten Gardini und Kollegen (2009) positive Assoziationen zwischen Neugierverhalten und dem rechtshemisphärischen Volumen des superioren (SFK) und mittleren frontalen Kortex (MFK) sowie des posterioren Cingulums. Obwohl Van Schuerbeek und Kollegen (2011) ebenfalls ein positives Strukturkorrelat von Neugierverhalten im posterioren Cingulum beschrieben, ist ihr Ergebnis in der linken Hemisphäre lokalisiert. Demgegenüber ergaben alle übrigen Untersuchungen ausschließlich negative strukturelle Impulsivitätskorrelate. Unter diesen zeigten sich Korrelate im orbitofrontalen Kortex (OFK) vor allem für den BIS (Matsuo, et al., 2009; Kumari, et al., 2009), aber auch im anterioren Cingulum, ventromedialen präfrontalen Kortex (PFK), Claustrum und Cerebellum (Boes, et al., 2009; Matsuo, et al., 2009; Nopoulos, et al., 2010; Van Schuerbeek, Baeken, De Raedt, De Mey & Luybaert, 2011). Jedoch muss auf Grund der divergierenden Methodik die Vergleichbarkeit der Befunde in diesem Bereich als stark eingeschränkt gelten.

Die methodischen Unterschiede im Bereich der nicht-klinischen MRT-Studien zu Impulsivität umfassen vor allem die Operationalisierung des Konstrukts Impulsivität und Stichprobencharakteristika. So verwandten zwei Drittel dieser Studien entweder behaviorale Impulsivitätsmaße (Pediatric Behavior Scale: Boes, et al., 2009; Nopoulos, et al., 2010) oder mit Impulsivität assoziierte, jedoch sehr weit gefasste Persönlichkeitsdimensionen (Neugierverhalten: Gardini, Cloninger & Venneri, 2009; Van Schuerbeek, et al., 2011) anstelle präziserer Subskalen. Weiterhin basierten die bisherigen Befunde auf kleinen Stichproben (Minimum $N = 14$, Kumari, et al., 2009; Maximum $N = 85$, Gardini, et al., 2009), welche in zwei Dritteln der Fälle ausschließlich aus Daten von entweder nur Frauen (Van Schuerbeek, et al., 2011) oder nur männlichen Minderjährigen (identische Stichprobe: Boes, et al., 2009; Nopoulos, et al., 2010) beziehungsweise Männern (Kumari, et al., 2009) bestanden.

3 Zielstellung

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zum besseren Verständnis zerebraler struktureller Korrelate persönlichkeitsbezogener Impulsivität bei Gesunden leisten. Mit Hilfe **modifizierter, neuer und zusätzlicher methodischer Aspekte**, im Folgenden fett gedruckt, sollen die methodischen Ansätze bisheriger Untersuchungen in diesem Bereich optimiert werden. Damit wird eine erhöhte Repräsentativität der Daten sowie, hiermit verbunden, eine stärkere Generalisierbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse angestrebt. Im Speziellen sollen dabei die folgenden Fragen explorativ untersucht werden:

- I Welche strukturellen Korrelate von persönlichkeitsbezogener Impulsivität (BIS) lassen sich in einer **Analyse der Kortexdicke der gesamten Großhirnrinde** an einer gesunden, adulten Stichprobe explorieren? (Studie 1)
- II Welche strukturellen Korrelate von Impulsivität als **spezifischer Persönlichkeitsfacette** (TCI) können in einer Gesamthirnanalyse in einer **größeren** gesunden, **substanznaiven** adoleszenten Stichprobe identifiziert werden? (Studie 2)
- III Welche strukturellen Korrelate von Impulsivität als spezifischer Persönlichkeitsfacette (TCI) lassen sich in einer **Analyse der Kortexdicke der gesamten Großhirnrinde** an einer **repräsentativen** gesunden, **adoleszenten** Stichprobe zeigen? (Studie 3)

4 Methodik

4.1 Studiendesign

Studie 1

In die erste Studie wurden in Berlin 32 Erwachsene (M 35.2 Jahre, SD 10.5 Jahre, 18 Frauen) nach einem psychiatrischen Screening (Mini-International Neuropsychiatric Interview, Sheehan, et al., 1998) als gesund eingeschlossen. Die Stichprobe wurde mit Hilfe der MRT und des BIS 11 (Preuss, et al., 2008) untersucht. Zusätzlich wurde der aktuelle Substanzkonsum erhoben.

Studie 2

Die zweite Studie basiert auf Daten der MRT sowie des Temperaments- und Charakterinventars in der revidierten Fassung (TCI-R, Cloninger 1999) von 115 gesunden Berliner

Adoleszenten (M 14.4 Jahre, SD 0.3 Jahre, 70 Mädchen), die im Rahmen des IMAGEN-Projekts (Schumann, Dalley & Spanagel, 2010) nebst Daten zum Substanzkonsum über die Lebensspanne (European School Survey Project on Alcohol and Drugs; www.espad.org) erhoben wurden. Jugendliche mit psychiatrischen Auffälligkeiten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen (The Development and Well-Being-Assessment Interview, Goodman, Ford, Richards, Gatward & Meltzer, 2000).

Studie 3

In die dritte Studie wurden 1620 gesunde Adoleszente (M 14.4 Jahre, SD 0.4 Jahre, 866 Mädchen) aus allen acht IMAGEN-Zentren (Berlin, Dresden, Dublin, Hamburg, London, Mannheim, Nottingham, Paris, Schumann, et al., 2010) eingeschlossen. Berücksichtigt wurden Daten der MRT, des TCI-R (Cloninger, 1999), des Substanzkonsums über die Lebensspanne (www.espad.org) und zur psychischen Gesundheit (Goodman, et al., 2000).

4.2 Skalen zur Erfassung persönlichkeitsbezogener Impulsivität

4.2.1 Barratt-Impulsivitätsskala

Die Impulsivitätsskala nach Barratt (BIS 11, Preuss, et al., 2008) ist ein Fragebogenmaß zur Selbsteinschätzung persönlichkeitsbezogener Impulsivität anhand von 30 Items auf einer vierfach gestuften Likert-Skala (*selten/ nie – nahezu immer/ immer*; Cronbachs α .8). Neben dem Gesamtskalenwert können Subskalenwerte für aufmerksamkeitsbezogene, nicht-planerische und motorische Impulsivität differenziert werden (Patton, et al., 1995). Höhere Skalenwerte indizieren stärker ausgeprägte persönlichkeitsbezogene Impulsivität.

4.2.2 Cloningers Temperament- und Charakter-Inventar

Das Temperaments- und Charakter-Inventar (Cloninger, 1999) ist ein Persönlichkeitsfragebogen, welcher Impulsivität versus Nachdenklichkeit als eine Facette der Temperamentsdimension Neugierverhalten mit Hilfe von neun Items erfasst. Die Selbsteinschätzung erfolgt auf einer fünffach gestuften Likert-Skala (*trifft überhaupt nicht auf*

mich zu – trifft vollkommen auf mich zu; Cronbachs α .8). Höhere Skalenwerte zeigen stärker ausgeprägte persönlichkeitsbezogene Impulsivität an.

4.3 Strukturelle Bildgebung

4.3.1 Technischer Aufbau

Die Magnetresonanztomographie ist ein auf den Grundlagen der Kernspinresonanz basierendes Schnittbildverfahren, welches den Vorteil einer non-invasiven, räumlich hoch auflösenden Untersuchung des Gehirns in vivo erlaubt. Die MRT-Daten aller drei Studien wurden an 3-Tesla-Magnetresonanztomographen erhoben, welche mit Standard-Kopfspulen ausgestattet waren. Für Studie 1 erfolgte die Datenerhebung mit einem Bruker-Tomographen und der MDEFT-Sequenz (modified driven equilibrium Fourier transform, echo time = 3.8 ms, TE; repetition time = 20.5 ms, TR, nominal flip angle 30°; 1 x 1 x 1 mm resolution; Bruker Biospin, Ettlingen), für Studie 2 und 3 mittels einer auf dem ADNI-Protokoll (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, www.adni-info.org) basierenden Sequenz (magnetization prepared gradient-echo sequence, MPRAGE, TE = 3.0 ms, TR = 7.2 ms, nominal flip angle 8°; 1.1 x 1.1 x 1.1 mm resolution, für Studie 2 an einem General Electric Signa Excite, Milwaukee; für Studie 3 an insgesamt 8 Scannern der drei Hersteller Siemens, Philips und General Electric). Um Kopfbewegungen zu minimieren wurden Stützkissen eingesetzt.

4.3.2 Bestimmung des Volumens der grauen Substanz

Voxelbasierte Morphometrie ermöglicht die automatisierte Analyse von regionalen Volumenunterschieden des gesamten Gehirns auf der Grundlage tomographischer Bildgebungsdaten. Sehr verbreitet zur Untersuchung volumetrischer Fragestellungen ist die Anwendung des Analysesoftwarepakets Statistical Parametric Mapping (SPM, Wellcome Department of Neuroimaging, London, United Kingdom, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm), welches in der Version acht zur Analyse von Volumenunterschieden der grauen Substanz in Abhängigkeit der Ausprägung persönlichkeitsbezogener Impulsivität in dieser Arbeit genutzt wurde.

4.3.3 Bestimmung der Kortexdicke

Die Bestimmung der Kortexdicke auf der Grundlage von MRT-Daten bietet die Möglichkeit, die Hirnstruktur mit Hilfe eines weiteren morphometrischen Aspekts, dem Durchmesser der grauen Substanz, zu charakterisieren. Ein etabliertes Analysesoftwarepaket zur automatisierten Bestimmung der Kortexdicke ist FreeSurfer (Fischl, Sereno, Tootell & Dale, 1999; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Dieses Programm wurde in der vorliegenden Arbeit verwendet, um korrelative Zusammenhänge zwischen der Kortexdicke und persönlichkeitsbezogener Impulsivität zu untersuchen. Besonders zur Analyse struktureller Daten multizentrischer Studien, wie dem IMAGEN-Projekt, erscheint die Bestimmung der kortikalen Dicke als besonders geeignet, da sich dieser Ansatz für Daten, welche von mehreren verschiedenen Scannern stammen, als reliabel erwies (Dickerson, et al., 2008). Überdies gelten Ergebnisse des FreeSurfers als ein sensitiveres Maß (Choi, et al., 2008; Hutton, et al., 2009), welches unabhängig von lokalen Oberflächeneigenschaften (Dale, Fischl & Sereno, 1999; Fischl, et al., 1999) die Kortexdicke schätzt.

4.4 Statistische Datenanalyse

4.4.1 Vorbereitende Analysen

Den Hauptanalysen gingen in allen drei Studien die visuelle Kontrolle für strukturelle Auffälligkeiten und Bewegungsartefakte sowie die Vorverarbeitung der MRT-Daten voraus. Vorbereitend für die Analysen der Kortexdicke (Studie 1 und 3) wurden mit Hilfe des Analysesoftwarepakts FreeSurfer (Fischl & Dale, 2000) die Rohdaten (T1-Bilder) für Inhomogenitäten des Magnetfeldes sowie Bewegungen korrigiert, um extrazerebrale Bilddaten bereinigt, segmentiert und geglättet. Die kortikale Oberfläche wurde kugelförmig rekonstruiert (Fischl, et al., 1999) und die Distanz zwischen den Grenzen weißer versus grauer Substanz und Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit versus grauer Substanz geschätzt (Fischl & Dale, 2000). Die volumetrische Vorverarbeitung (Studie 2) folgte dem optimierten VBM Protokoll (Good, et al., 2001) des Analysesoftwarepakets SPM8 (Wellcome Department of Neuroimaging, London, United Kingdom, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) und beinhaltete die Korrektur für Inhomogenitäten des Magnetfeldes sowie Bewegungen, Segmentierung, Normalisierung (International Consortium of Brain Mapping, ICBM, space template) und Glätten. Anschließend wurden die

einzelnen Vorverarbeitungsschritte jeweils auf Abweichungen visuell kontrolliert und gegebenenfalls von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

4.4.2 Hauptanalysen

Studie 1

Um strukturelle zerebrale Korrelate von persönlichkeitsbezogener Impulsivität zu untersuchen, wurden vier Analysen der Kortexdicke der gesamten Großhirnrinde, jeweils für den BIS Gesamtskalenwert und die drei Subskalenwerte als interessierende Regressoren, berechnet (FreeSurfer). In den multiplen Regressionen wurden jeweils Alter, Geschlecht und Nikotinkonsum als Kovariaten berücksichtigt. Die im ersten Schritt gewonnenen explorativen Ergebnisse (unkorrigiert $p < .001$) wurden für Effekte multipler Testung korrigiert (False Discovery Rate, FDR, $p < .05$).

Studie 2

In einer voxelbasierten multiplen Regression des Gesamthirns wurde der korrelative Zusammenhang zwischen persönlichkeitsbezogener Impulsivität (TCI-R) und des Volumens der grauen Substanz untersucht (SPM8). Als Kovariaten gingen in das Modell Alter, Geschlecht sowie das individuelle Gesamtvolumen der grauen Substanz ein. Als Signifikanzschwelle wurde ein Mindestvolumen von 25 Voxeln auf einem Cluster-Level von $p < .05$ festgesetzt.

Studie 3

Mit Hilfe multipler Regressionen der gesamten Großhirnrinde wurde der korrelative Zusammenhang zwischen persönlichkeitsbezogener Impulsivität (TCI-R) und der Kortexdicke bestimmt (FreeSurfer). Die Analysen wurden kovariiert für Geschlecht und Scanner sowie für Effekte multipler Testung korrigiert (Monte Carlo Simulation $p < .01$).

5 Ergebnisse

5.1 Studie 1: Kortikale Impulsivitätskorrelate bei gesunden Erwachsenen

Ziel der ersten Studie war die Untersuchung struktureller zerebraler Korrelate von persönlichkeitsbezogener Impulsivität an gesunden Erwachsenen. Überdies sollten Korrelate der einzelnen Subdimensionen nicht-planerische, motorische und aufmerksamkeitsbezogene Impulsivität exploriert werden.

Für den Gesamtskalenwert Impulsivität (BIS 11) ergab die Analyse der gesamten Großhirnrinde negative Korrelationen (unkorrigiert $p < .001$) mit der linkshemisphärischen Kortexdicke im Bereich des SFK, des MFK und des OFK (Abb. 2, S. 827 in Schilling, Kühn, Romanowski, Schubert, Kathmann & Gallinat, 2012). Unterstützt wurden diese Befunde durch die Ergebnisse der Impulsivitäts-Subskalen, welche ebenfalls inverse Zusammenhänge mit den genannten frontalen Arealen zeigten. Insgesamt erwies sich einzig die negative Assoziation zwischen aufmerksamkeitsbezogener Impulsivität und der Kortexdicke im linken MFK als korrigierbar für Effekte multipler Testung (FDR $p < .05$; Abb. 1, S. 827 in Schilling et al., 2012).

Erstmalig zeigt diese Studie Zusammenhänge zwischen der kortikalen Dicke und persönlichkeitsbezogener Impulsivität in gesunden weiblichen und männlichen Erwachsenen. Überdies konnten damit im Bereich nicht-klinischer MRT-Studien zum ersten Mal strukturelle Korrelate aufmerksamkeitsbezogene Impulsivität (Matsuo, et al., 2009), und somit aller BIS-Subskalen (Patton, et al., 1995), belegt werden. Insgesamt weisen die Ergebnisse der ersten Studie auf eine zentrale Rolle linkshemisphärischer Strukturen des PFK für eine mögliche, gemeinsame neurobiologische Grundlage verschiedener Aspekte persönlichkeitsbezogener Impulsivität hin.

5.2 Studie 2: Volumetrische Impulsivitätskorrelate bei gesunden Adoleszenten

Die Zielstellung der zweiten Studie umfasste die Identifikation struktureller zerebraler Korrelate von Impulsivität als spezifischer Persönlichkeitsfacette in substanznaiven Gesunden. Um den Einfluss von hirnmorphologischen Veränderungen in Folge von Intoxikationen auszuschließen, wurde für diese Untersuchung eine größere Stichprobe substanznaiver Adoleszenter ($N = 115$) gewählt. Die Impulsivität wurde mit Hilfe des TCI-R erfasst, um

dadurch die auf Cloningers psychobiologischem Modell basierende, präzisere Definition des Impulsivitätskonstrukts zu nutzen.

Impulsivität nach Cloninger korrelierte signifikant negativ mit dem Volumen der grauen Substanz des linken OFK ($p < .05$ cluster level threshold Abb. 1, S. 5 in Schilling, Kühn, Romanowski, Banaschewski, Barbot, Barker, et al., 2011).

In der zweiten Studie gelang es, ein strukturelles Impulsivitätskorrelat in einer größeren, gesunden Stichprobe zu zeigen, wobei nicht nur Einflüsse durch Nikotinkonsum auspartialisiert wurden (Schilling et al., 2012), sondern konfundierende Effekte auf das Gehirn in Folge von Substanzkonsum insgesamt ausgeschlossen werden konnten. Im Unterschied zu bisherigen strukturellen Bildgebungsstudien an Gesunden betrachtet diese Studie Impulsivität nicht als einen übergeordneten, weit gefassten Persönlichkeitsaspekt, wie beispielsweise Neugierverhalten nach Cloninger (Gardini, et al., 2009; Van Schuerbeek, et al., 2011), sondern als spezifische Persönlichkeitsfacette.

5.3 Studie 3: Kortikale Impulsivitätskorrelate bei gesunden Adoleszenten

Die dritte Studie hatte die Untersuchung kortikaler Korrelate von Impulsivität als spezifischer Persönlichkeitsfacette in einer repräsentativen Stichprobe Gesunder zum Ziel. Mit Hilfe der Daten einer großen Anzahl ($N = 1620$) adoleszenter Mädchen und Jungen sollten neuronale Impulsivitätskorrelate unbeeinflusst von Substanzkonsum identifiziert werden.

Die Analyse der gesamten Großhirnrinde ergab eine negative Korrelation zwischen Cloningers Impulsivität und der Kortexdicke im Bereich des linken SFK (Monte Carlo Simulation $p < .01$, Abb. 1, S. 4 in Schilling, Kühn, Paus, Romanowski, Banaschewski, Barbot, et al., 2012).

Diese Untersuchung vereint im Unterschied zu allen bekannten, früheren strukturellen Bildgebungsstudien zu Impulsivität an nicht-klinischen Stichproben verschiedene methodische Vorteile. So wurde Impulsivität als spezifische Facette des Temperaments nach Cloninger operationalisiert. Zudem wurden gesunde, substanzfreie Adoleszente beiderlei Geschlechts als Stichprobe gewählt. Auf Grund des großen Stichprobenumfangs kann diese dritte Studie als repräsentativer als die Untersuchungen 1 und 2 gelten.

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der empirischen Studien

In der vorliegenden Arbeit wurden zerebrale strukturelle Korrelate persönlichkeitsbezogener Impulsivität mit Hilfe dreier empirischer Studien bei gesunden Probanden untersucht. Dabei wurden die methodischen Ansätze bisheriger Untersuchungen in diesem Bereich optimiert. So wurde erstmalig die Kortexdicke als Indikator der Hirnstruktur berücksichtigt (Studie 1) und ergänzt somit die bisherigen, ausschließlich auf volumetrischen Analysen der grauen Substanz beruhenden Befunde. Weiterhin konnten zum ersten Mal strukturelle Korrelate sowohl für aufmerksamkeitsbezogene Impulsivität nach Barratt (Studie 1) als auch für Impulsivität als präzise definierter Persönlichkeitsfacette nach Cloninger (Studie 2) gezeigt werden. Überdies wurden die Stichprobencharakteristika sukzessiv durch den Ausschluss von bekannten konfundierenden Effekten, wie Substanzkonsum über die Lebenszeit, der Berücksichtigung beider Geschlechter sowie der Repräsentativität ($N = 1620$) verbessert (Studie 3). Insgesamt zeigten die für Effekte multipler Testung statistisch korrigierbaren Ergebnisse dieser Arbeit negative korrelative Zusammenhänge zwischen persönlichkeitsbezogener Impulsivität und der Struktur des SFK, des MFK sowie des OFK.

6.2 Zerebrale Impulsivitätskorrelate in der strukturellen Magnetresonanztomographie

6.2.1 Strukturelle Impulsivitätskorrelate im superior frontalen Kortex

Das Ergebnis der repräsentativsten Studie (Studie 3) zeigte eine inverse Korrelation zwischen persönlichkeitsbezogener Impulsivität nach Cloninger und der Kortexdicke des linken SFK (Monte Carlo Simulation $p < .01$). Damit übereinstimmende Befunde ergab auch die zweite Studie jeweils für den BIS Gesamtskalenwert, die motorische und aufmerksamkeitsbezogene Impulsivität (jeweils unkorrigiert $p < .001$). Abweichend davon beschrieben Gardini und Kollegen (2009) einen positiven Zusammenhang zwischen Cloningers Neugierverhalten und dem Volumen der grauen Substanz im rechten SFK an Gesunden. Jedoch umfasst Neugierverhalten neben der in dieser Arbeit verwandten Facette Impulsivität noch drei weitere Aspekte (explorative Erregbarkeit, Überspanntheit, Unordentlichkeit). Somit bleibt ungeklärt, auf welche dieser vier Facetten Gardinis (2009) Befund zurückzuführen ist.

Klinische Studien zu impulsiver Symptomatik unterstreichen einen negativen Zusammenhang zwischen Impulsivität und der kortikalen Dicke des SFK. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen wurde verminderte Kortexdicke im bilateralen SFK bei Kindern mit einer ADHS-Diagnose (Shaw, et al., 2006) und Adoleszenten mit Marijuana-Konsum (Lopez-Larson, et al., 2011) festgestellt. Überdies wurde die kortikale Dicke des SFK rechtshemisphärisch als reduziert beschrieben bei ADHS-Patienten im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter (Almeida, Ricardo-Garcell, Prado, Barajas, Fernandez-Bouzas, Avila, et al., 2010) sowie amphetamin-abhängigen Erwachsenen mit komorbidem Alkoholmissbrauch (Lawyer, et al., 2010). Es ist anzumerken, dass klinische Befunde nur eingeschränkt interpretierbar sind, da der Anteil krankheitsspezifischer konfundierter Effekte nur unzureichend differenziert werden kann. Interessant im Hinblick auf die klinischen Ergebnisse zum SFK ist der Befund von Almeida und Kollegen (2010). Sie beschrieben einen zusätzlichen Zusammenhang zwischen der Schwere einer Krankheit und der Kortexdicke im rechten SFK.

6.2.2 Strukturelle Impulsivitätskorrelate im mittleren frontalen Kortex

Ebenfalls im Bereich des linkshemisphärischen PFK wurde eine negative Korrelation zwischen aufmerksamkeitsbezogener Impulsivität und der Kortexdicke des linken MFK (FDR, $p < .05$) gefunden (Studie 1). Gestützt wird dieser Befund eines negativen Zusammenhangs zwischen persönlichkeitsbezogener Impulsivität und strukturellen Eigenschaften des linken MFK durch vergleichbare Ergebnisse für den BIS Gesamtskalenwert, die motorische und die planerische Impulsivität (Studie 1) sowie persönlichkeitsbezogene Impulsivität nach Cloninger (Studie 2; jeweils unkorrigiert $p < .001$). Gardini und Kollegen (2009) beschrieben auch für diesen Bereich des PFK kontralateral einen positiven Zusammenhang zwischen Cloningers Neugierverhalten und dem Volumen der grauen Substanz bei Gesunden. Zudem wurden bis dato in der Literatur noch keine strukturellen Korrelate aufmerksamkeitsbezogener Impulsivität bei Gesunden berichtet.

Ein negativer Zusammenhang zwischen Impulsivität und strukturellen Eigenschaften des linken MFK wurde auch in verschiedenen klinischen Studien beobachtet, beispielsweise im Bereich von ADHS (Sasayama, et al., 2010) und affektiven Erkrankungen wie der bipolaren Störung (Lyo, et al., 2006).

6.2.3 Strukturelle Impulsivitätskorrelate im orbitofrontalen Kortex

Die dritte Hirnregion, in der ein statistisch für die Effekte multipler Testung korrigierbares Ergebnis in dieser Arbeit festgestellt wurde, ist der OFK. Persönlichkeitsbezogene Impulsivität nach Cloninger korrelierte signifikant negativ mit dem Volumen der grauen Substanz des linken OFK ($p < .05$; Studie 2). Weitere Ergebnisse dieser Arbeit stützen den Befund eines inversen Zusammenhanges zu strukturellen Eigenschaften des OFK, waren jedoch sowohl linkshemisphärisch (BIS Gesamtskalenwert, Studie 1) als auch rechtshemisphärisch (persönlichkeitsbezogene Impulsivität nach Cloninger, Studie 2; BIS: motorische, planerische Impulsivität, Studie 1; jeweils unkorrigiert $p < .001$) lokalisiert. Die Heterogenität bezüglich der Lateralisierung der Ergebnisse im OFK entspricht den Befunden bisheriger Studien zu Impulsivität bei Gesunden (Kumari, et al., 2009; Matsuo, et al., 2009). Übereinstimmend zu den vorliegenden Ergebnissen wurden für beide Hemisphären ausschließlich negative Korrelationen berichtet (Kumari, et al., 2009; Matsuo, et al., 2009).

Auch klinische Studien zu impulsivitätsassoziierten Störungen weisen auf einen inversen Zusammenhang mit strukturellen Eigenschaften des OFK hin. Dabei wurde im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein reduziertes Volumen der grauen Substanz sowohl linkshemisphärisch in Patienten mit ADHS (Hesslinger, et al., 2002) als auch rechtshemisphärisch bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom (Ogura, et al., 2011) beobachtet.

6.2.4 Fazit struktureller Impulsivitätskorrelate

Insgesamt deuten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf inverse Zusammenhänge zwischen persönlichkeitsbezogener Impulsivität und strukturellen Eigenschaften des linken PFK hin. Trotz großer Varianz in der Methodik bisheriger MRT-Untersuchungen zu Impulsivität unterstützt die Literatur eine Assoziation zwischen der Ausprägung verschiedener Impulsivitätsaspekte und strukturellen Charakteristika des PFK.

Ogleich in der MRT-Literatur zerebrale Strukturkorrelate von Impulsivität für identische frontale Strukturen identifiziert wurden, divergieren die Befunde häufig in ihrer Lateralisierung und der Richtung der Korrelation. Möglicherweise wird diese Heterogenität durch konfundierende Effekte unterschiedlicher Operationalisierungen des Impulsivitätskonstrukts und den Einfluss störungsspezifischer Faktoren in klinischen Studien bedingt. So lassen sich in der

vorliegenden Arbeit bei Kontrolle dieser beiden methodischen Aspekte zumindest in der Tendenz konsistent negative, linkshemisphärische Strukturkorrelate in den berichteten frontalen Arealen beobachten.

Zerebrale Strukturkorrelate erlauben Aussagen über strukturelle Eigenschaften einzelner Gehirnareale in Abhängigkeit der Ausprägung der untersuchten Konstrukte. Darüber hinaus gilt die Lokalisation psychologischer Phänomene in spezifischen Hirnstrukturen als ein erster Schritt zu einem vertieften Verständnis von deren Funktion (Kosik, 2003). Grundsätzlich ist ein direktes Schließen von der Struktur auf die Funktion nicht zulässig. Jedoch lassen sich durchaus Assoziationen zwischen den aus der funktionellen Forschung bekannten Funktionen einer spezifischen Region und den ebenfalls in diesem Areal lokalisierbaren strukturellen Befunden vermuten, welche in weiteren Schritten durch multimodale Ansätze näher zu untersuchen sind. Die nachfolgende Diskussion von Läsionsstudien sowie funktionellen Ergebnissen im Bereich des PFK stellt eine Annäherung an dieses Problem dar.

6.3 Zerebrale Impulsivitätskorrelate in humanen Läsionsstudien

Ein enormes Interesse an den Zusammenhängen zwischen der Hirnmorphologie, Persönlichkeitsaspekten und menschlichen Verhaltens zeigte sich bereits im 19. Jahrhundert. Damals erregte der Fall eines Minenarbeiters große Aufmerksamkeit (Stegmann, 1962). In Folge eines Unfalls erlitt Phineas P. Gage eine massive Schädigung des linken Frontalkortex. Damit einhergehend wurde er in seiner Persönlichkeit als stark verändert beschrieben, er sei *nicht mehr er selbst gewesen*, und erschien nun deutlich impulsiver als zuvor. Jüngere Untersuchungen unterstützen diese Beobachtungen vor allem für Schädigungen des linken PFK (Cato, Delis, Abildskov & Bigler, 2004). So deuten diese Läsionsstudien auf einen inversen Zusammenhang zwischen strukturellen Eigenschaften des PFK und impulsiven Verhalten hin (Brazzelli, Colombo, Della Sala & Spinnler, 1994; Berlin, Rolls & Kischka, 2004; Funayama, Mimura, Koshibe & Kato, 2011).

Dennoch muss angemerkt werden, dass ein Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion im Nervensystem bisher als schlechter verstanden gilt als in jedem anderen Organsystem (Lichtman & Denk, 2011). Zwar erlauben Läsionsstudien Untersuchungen des direkten Zusammenhangs zwischen Struktur und Funktion, sind jedoch im Humanbereich nur in eingeschränktem Umfang zugänglich.

6.4 Zerebrale Impulsivitätskorrelate in der funktionellen Magnetresonanztomographie

6.4.1 Funktionelle Korrelate

Ähnlich dem in dieser Arbeit beschriebenen negativen Zusammenhangs zwischen der Kortexdicke des linken SFK und persönlichkeitsbezogener Impulsivität beschrieben Horn und Kollegen (2003) für Gesunde eine inverse Korrelation zwischen persönlichkeitsbezogener Impulsivität (BIS Gesamtsummenwert) und der Aktivierung im bilateralen SFK während der Reaktionsunterdrückung in einer Go-/ No-Go-Aufgabe. Eine Go-/ No-Go-Aufgabe ist ein klassisches Paradigma der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) zur Untersuchung motorischer Impulsivität. Hypoaktivierung im bilateralen SFK während der Reaktionsunterdrückung wurde zudem für Patienten mit impulsiver Symptomatik (ADHS) sowohl im Vergleich zu Gesunden, als auch im Zusammenhang mit Unaufmerksamkeit belegt (Schneider, et al., 2010). Spezifisch für den linken SFK zeigten Fan und Kollegen (2005) einen negativen Zusammenhang zwischen der lokalen Aktivierung und exekutiver Aufmerksamkeit bei Gesunden.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein negativer Zusammenhang zwischen der Kortexdicke des linken MFK und aufmerksamkeitsbezogener Impulsivität gezeigt, welcher durch Ergebnisse der fMRT unterstützt wird. So beschrieben Solanto und Kollegen (2009) eine höhere Aktivierung des bilateralen MFK im Zusammenhang mit einer stärkeren Ausprägung von Symptomen der Unaufmerksamkeit, welche möglicherweise eine Kompensationsstrategie indiziert. Insgesamt schlussfolgerten die Autoren auf eine Mediatorfunktion des MFK für exekutive und aufmerksamkeitsbezogene Prozesse (Solanto, Schulz, Fan, Tang & Newcorn, 2009). Übereinstimmend damit belegten nicht-klinische funktionelle Untersuchungen eine zentrale Rolle des MFK für kognitive Kontrollprozesse (Goghari & MacDonald, 2008), wie der Steuerung von Aufmerksamkeit (Derrfuss, Brass, Neumann & von Cramon, 2005) und Planung (Lawrence, Jollant, O'Daly, Zelaya & Phillips, 2009). Eine angenommene medierende, aufmerksamkeitsbezogene Kontrollfunktion des MFK könnte auch bereits berichtete Zusammenhänge zwischen dem MFK und motorischer Inhibition (Simmonds, Pekar & Mostofsky, 2008; Sharp, et al., 2010) erklären.

Die in dieser Arbeit gefundene negative Korrelation zwischen persönlichkeitsbezogener Impulsivität und dem Volumen des linken OFK wird unterstützt durch nicht-klinische funktionelle Studien, welche auf Zusammenhänge zwischen dem bilateralen OFK und motorischen sowie planerischen Impulsivitätsaspekten hindeuten. So berichteten Horn und

Kollegen (2003) eine erhöhte Aktivierung des bilateralen OFK während der Reaktionsunterdrückung bei gesunden Probanden. Ebenfalls eine höhere Aktivierung beschrieben Lee und Kollegen (2008) für Gesunde mit einer stärkeren Ausprägung von Impulsivität als Persönlichkeitseigenschaft im Vergleich zu Gesunden mit einer niedrigeren Impulsivitätsausprägung während Risikoentscheidungen. Dabei verwiesen sie auf negative Assoziationen zwischen persönlichkeitsbezogener Impulsivität und Zukunftsorientierung, Selbstkontrolle sowie kognitiver Komplexität (Lee, Chan, Han, Leung, Fox & Gao, 2008). In Übersichtsarbeiten wurde eine zentrale Rolle des OFK für komplexe Kognition, wie sie Entscheidungsprozesse erfordern, herausgestellt (Schoenbaum, Roesch & Stalnaker, 2006; Wallis, 2007).

6.4.2 Fazit funktioneller Impulsivitätskorrelate

Insgesamt unterstreichen fMRT-Ergebnisse im Bereich des PFK die in der vorliegenden, strukturellen Arbeit identifizierte Assoziation zwischen Impulsivität und dieser Hirnregion.

Ausgehend vom aktuellen Stand der bildgebenden Forschung bleibt derzeit jedoch noch ungeklärt, ob die in der fMRT-Literatur sowohl als positiv als auch als negativ berichteten Assoziationen zwischen Impulsivität und frontaler Hirnaktivierung gleichgerichtete oder kompensatorische Zusammenhänge reflektieren.

Anzumerken ist, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keinen Hinweis auf rechtshemisphärische strukturelle Impulsivitätskorrelate liefern, derzeit jedoch Ergebnisse im Bereich des rechten inferioren frontalen Kortex die fMRT-Literatur zur Inhibition dominieren (Baron, 1982; Congdon & Canli, 2008; Nambu, Tokuno & Takada, 2002; Xue, Aron & Poldrack, 2008). Denkbar ist, dass dies auf die unterschiedliche Operationalisierung des Konstrukts Impulsivität zurückzuführen sein könnte. Während das experimentelle Design der meisten fMRT-Studien externe Instruktionen zur Inhibitionskontrolle beinhalten und motorische Impulsivität misst (Congdon & Canli, 2008), erfassen persönlichkeitsbezogene Impulsivitätsmaße die Fähigkeit zur Selbstregulation.

Der PFK wird allgemein mit kognitiver Kontrolle assoziiert und in aktuellen Übersichtsarbeiten mit spezifischen Funktionen der Selbstregulationen in Zusammenhang gebracht (Heatherton & Wagner, 2011; Hofmann, Schmeichel & Baddeley, 2012). Es ist anzunehmen, dass die Subregionen des PFK zwar funktionell differenzierbar sind, jedoch

konvergierende Funktionen in der Top-Down-Kontrolle haben (Ridderinkhof, van den Wildenberg, Segalowitz & Carter, 2004). So gibt es Hinweise darauf, dass der MFK vor allem mit einer Evaluation im Sinne einer Verhaltensbeobachtung in Relation zu antizipierten Effekten assoziiert ist, während der SFK und der OFK eher in die Regulation exekutiver Kontrolle involviert scheinen (Ridderinkhof, Nieuwenhuis & Braver, 2007; Wager & Smith, 2003; Waszak, Cardoso-Leite & Hughes, 2012).

Zusammenfassend legt die fMRT-Literatur lediglich eine mögliche Interpretation der in dieser Arbeit identifizierten Impulsivitätskorrelaten als assoziiert mit aufmerksamkeitsbezogenen Kontrollfunktionen zur Selbstregulation nahe, bedarf jedoch empirischer Überprüfung. Denkbar wäre, dass eine stärkere Nutzung des PFK auch zu einer Zunahme der präfrontalen Hirnstruktur führen könnte.

6.5 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Impulsivitätsphänomene können in unterschiedlich starker Ausprägung, sogar in Form störungsrelevanter impulsiver Symptomatik, auftreten. Hierbei zeigt sich besonders persönlichkeitsbezogene Impulsivität als sowohl mit dem Verhalten bei Gesunden als auch mit pathologischen Verhaltensweisen assoziiert (Berlin, Rolls & Iversen, 2005; Csorba, et al., 2010; Jetha, Goldberg & Schmidt, 2012; Nielsen, et al., 2012; van Dijk, Lappenschaar, Kan, Verkes & Buitelaar, 2012). Prospektive klinische Untersuchungen weisen zudem auf einen Effekt persönlichkeitsbezogener Impulsivität auf den Verlauf impulsiver Symptomatik hin (Chapman, 2009; Sullivan, 2007). So könnte die Berücksichtigung von persönlichkeitsbezogener Impulsivität, über die Diagnostik von Persönlichkeitsstörungen (Cloninger & Svracik, 1993) hinaus, prognostische Einschätzungen des klinischen Verlaufs und dadurch den differenzierten Einsatz von Präventionen und Therapeutika unterstützen (Robbins, Gillan, Smith, de Wit & Ersche, 2012).

Obgleich persönlichkeitsbezogene Impulsivität als eine zeitstabile Facette des Temperaments mit neurobiologischen sowie genetischen Korrelaten verstanden wird, welche eine Tendenz zu impulsivem Verhalten nahe legt, muss diese sich jedoch nicht zwangsläufig in impulsivem Verhalten manifestieren. Sein ursprüngliches, nur drei Temperamentdimensionen differenzierendes Modell (Cloninger, Svracik & Pryzbeck, 1991) erweiterte Cloninger um Charaktereigenschaften, welchen er neben Umweltfaktoren einen Einfluss auf das individuelle Verhalten zuschrieb (Cloninger, et al., 1993). Humanistische Ansätze aufgreifend beschrieb er

die charakterologischen Aspekte der Persönlichkeit als individuelle Unterschiede in Selbstkonzepten bezüglich der Werte und Ziele, wobei Cloninger die Dimension Selbstlenkungsfähigkeit einschloss. Selbstlenkungsfähigkeit basiert auf einem Konzept des Selbst als autonomem Individuum und wird assoziiert mit präfrontaler Aktivität, durch welche es jeder Person möglich ist, ihr Verhalten aktiv zu steuern (Cloninger, et al., 1999). Ausgehend von Cloningers dynamischen Annahmen über die Persönlichkeit ist es auch in Fällen extremer Ausprägung einzelner Temperamentsfacetten möglich zu lernen, das Verhalten adäquat mit Hilfe der Selbstlenkungsfähigkeit zu modulieren (Cloninger, et al., 1993).

Aktuelle neurowissenschaftliche Übersichtsarbeiten schreiben der Selbstregulation eine Schlüsselfunktion bei impulsivitätsassoziierten Störungen zu, welche mit dem PFK assoziiert wird. So zeigten sich beispielsweise im Bereich der Suchtforschung Zusammenhänge zwischen Dysfunktionen des PFK und erhöhtem Konsum sowie einer höheren Rückfallwahrscheinlichkeit (Goldstein & Volkow, 2011). Dabei scheint der PFK vor allem zentral für die Regulation des Belohnungssystems und höherer exekutiver Funktionen, wie die der selbstgesteuerten Emotionsregulation und Inhibition, um nachteiliges Verhalten zu reduzieren (George & Koob, 2012; Goldstein & Volkow, 2011).

Persönlichkeitsbezogene Impulsivität kann als Kontinuum normaler versus devianter Ausprägung verstanden werden (Cloninger, 2008). Dieser Ansatz erlaubt somit die gemeinsame Betrachtung von möglichen Modifikationsansätzen sowohl durchschnittlichen als auch klinisch-relevanten impulsiven Verhaltens. Als zwei grundlegende Optionen zur Modifikation schlug Cloninger (1993) pharmakologische (Lithium, Malone, Delaney, Luebbert, Cater & Campbell, 2000) und psychotherapeutische Ansätze vor. Selbstinstruktionen (Meichenbaum & Goodmann, 1971) und die dialektisch-behaviorale Therapie (Linehan, 1987) stellen prominente kognitiv-behaviorale Interventionsansätze zur Erhöhung zielorientierter und realitätsgerechter Selbststeuerung dar.

Interessanterweise liefern Bildgebungsstudien Hinweise darauf, dass kognitive als Interventionen zu einer Zunahme der grauen Substanz im PFK führen (de Lange, et al., 2008; Taubert, Lohmann, Margulies, Villringer & Ragert, 2011). So beobachteten Hoekzema und Kollegen (2011) in Folge eines Trainings zur Verbesserung höherer kognitiver Fähigkeiten, wie Aufmerksamkeitssteuerung und Planung, eine Zunahme des Volumens der grauen Substanz im bilateralen MFK bei ADHS-Patienten. Zudem wies eine kombinierte MRT-fMRT-Längsschnittstudie an Gesunden daraufhin, dass in Folge entsprechender Interventionen beobachtbare strukturelle Veränderungen des PFK auch funktionelle Relevanz besitzen (Taubert, et al., 2011).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die Bedeutung des PFK für Impulsivität. Ausgehend von der Operationalisierung der persönlichkeitsbezogenen Impulsivität als Kontinuum (Cloninger, 2008) kann vermutet werden, dass diese für Gesunde beschriebenen MRT-Befunde auch für klinische Fragestellungen der Diagnostik, Prävention und Therapie genutzt werden könnten.

6.6 Kritische Betrachtung der Methodik

Im Verlauf der drei Untersuchungen wurden sukzessiv methodische Aspekte modifiziert, um die Reliabilität zu erhöhen. Um konfundierende Effekte durch Substanzkonsum ausschließen zu können, wurden substanznaive Adoleszente in den Studien 2 und 3 statt Erwachsenen (Studie 1) betrachtet. Die statistische Power wurde durch größere Stichproben erhöht (Studie 2 $N = 115$, Studie 3 $N = 1620$). Nicht stringent wurde die Anwendung der morphometrischen Maße kortikaler Dicke und Volumen variiert, da kortikale Dicke als besonders reliabel für multizentrische Daten gilt (Dickerson, et al., 2008; Studie 3). Überdies werden beide Maße als sich ergänzend verstanden und beschreiben komplementäre Eigenschaften der Hirnstruktur. Die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse ist somit eingeschränkt, da bisher ungeklärt ist, inwieweit die Differenzierung der Befunde in die Subregionen des PFK methodisch bedingt wurde.

Auf Grund der überzeugenderen theoretischen Fundierung wurde der TCI-R in den Studien 2 und 3 statt des BIS (Studie 1) eingesetzt. Gegeben den Rahmenbedingungen einer Multi-Center-Studie wie IMAGEN fehlt jedoch eine vergleichende Betrachtung zwischen beiden sowie zu alternativen Persönlichkeitsskalen. Psychometrische Studien beschreiben den BIS als positiv korreliert mit verwandten Persönlichkeitskonstrukten, wie beispielweise Zuckermans Sensation Seeking, Eysencks Impulsivität und Cloningers Neugierverhalten, jedoch als unkorreliert mit behavioralen Maßen (Preuss, et al., 2008; Stanford, 2009). Ähnliche, positive Korrelationen mit den Skalen nach Zuckerman und Eysenck werden für Cloningers Neugierverhalten berichtet (Aluja, 2011; Cloninger, 2008; Cloninger, et al., 1999). Bislang mangelt es an einem konsensuellen Verständnis von persönlichkeitsbezogener Impulsivität (Congdon & Canli, 2008). Sehr interessant und für die inhaltliche Interpretation bedeutsam ist eine differenziertere psychometrische Untersuchung der Konstruktvalidität persönlichkeitsbezogener Impulsivitätsmaße, übersteigt jedoch den Rahmen der vorliegenden Arbeit. Daher wurden etablierte Skalen auf der Grundlage ihrer theoretischen Fundierung

gewählt. Die dargestellten Untersuchungen der psychometrischen Charakteristika der verwandten Maße unterstützen zumindest eine hinreichende Konstruktvalidität.

6.7 Fazit

Die vorliegenden empirischen Studien zeigten negative korrelative Zusammenhänge zwischen persönlichkeitsbezogener Impulsivität und strukturellen Eigenschaften des PFK. Die Ergebnisse können als unbeeinflusst von konfundierten störungsbezogenen Faktoren gelten. Die aktuelle Literatur erlaubt derzeit noch keinen eindeutigen Schluss von morphologischen Charakteristika des PFK auf deren funktionelle Relevanz, legt jedoch einen Zusammenhang zu Funktionen der Selbstregulation nahe. Vor allem der Bereich der Klinischen Psychologie könnte im Hinblick auf die Weiterentwicklung diagnostischer, präventiver und therapeutischer Ansätze von der Nutzung der dargestellten, verschiedenen neuen methodischen Aspekte in multimodalen längsschnittlichen Untersuchungen zu persönlichkeitsbezogener Impulsivität profitieren. Die vorliegende Arbeit liefert somit einen Beitrag zu einem vertieften Verständnis der zerebralen strukturellen Substrate persönlichkeitsbezogener Impulsivität.

7 Literaturverzeichnis der Synopsis

- Almeida, L. G., Ricardo-Garcell, J., Prado, H., Barajas, L., Fernandez-Bouzas, A., Avila, D., et al. (2010). Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: A cross-sectional study. *J Psychiatr Res* 44(16), 1214-1223.
- Aluja, A. & Blanch, A. (2011). The five and seven factors personality models: Differences and similitude between the TCI-R, NEO-FFI-R and ZKPQ-50-CC. *The Spanish Journal of Psychology* 14(2), 659-666.
- Asendorpf, J. B. (2005). Persönlichkeitsbereiche. In J. B. Asendorpf (Ed.), *Psychologie der Persönlichkeit* (pp. 139-268). Heidelberg: Springer.
- Baron, J. (1982). Personality and intelligence. In R. J. Sternberg (Ed.), *Handbook of human intelligence* (pp. 3-28). New York: Cambridge University Press.
- Barratt, E. S. (1994). Impulsiveness and aggression. In S. H. Monahan (Ed.), *Violence and Mental Disorder: Developments in Risk Assessments* (pp. 61-79). Chicago, IL: University of Chicago Press.
- Barratt, E. S. (1959). Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency. *Perceptual and Motor Skills* 9(2), 191-198.
- Barratt, E. S. (1965). Factor analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety. *Psychological Reports*, 16(2), 547-554.
- Barratt, E. S. (1972). Anxiety and impulsiveness: Toward a neuropsychological model. In C. Spielberger (Ed.), *Current trends in theory and research* (Vol. 1, pp. 195-222). New York: Academic Press.
- Barratt, E. S., Orozco-Cabal, L. F. & Moeller, F. G. (2004). Impulsivity and Sensation Seeking: A Historical Perspective on Current Challenges. In R. M. Stelmack (Ed.), *On the psychobiology of personality: Essays in honor of Marvin Zuckerman* (pp. 3-15). New York: Elsevier Science.
- Berlin, H. A., Rolls, E. T. & Iversen, S. D. (2005). Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry*, 162(12), 2360-2373.
- Berlin, H. A., Rolls, E. T. & Kischka, U. (2004). Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain*, 127(5), 1108-1126.
- Blankstein, U., Chen, J. Y., Mincic, A. M., McGrath, P. A. & Davis, K. D. (2009). The complex minds of teenagers: Neuroanatomy of personality differs between sexes. *Neuropsychologia*, 47(2), 599-603.
- Boes, A. D., Bechara, A., Tranel, D., Anderson, S. W., Richman, L. & Nopoulos, P. (2009). Right ventromedial prefrontal cortex: A neuroanatomical correlate of impulse control in boys. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 4(1), 1-9.
- Brazzelli, M., Colombo, N., Della Sala, S. & Spinnler, H. (1994). Sparing and impaired cognitive abilities after bilateral frontal damage. *Cortex*, 30(1), 27-51.
- Carlson, S. R., Johnson, S. C. & Jacobs, P. C. (2010). Disinhibited characteristics and binge drinking among university student drinkers. *Addict Behav*, 35(3), 242-251.
- Cato, M. A., Delis, D. C., Abildskov, T. J. & Bigler, E. (2004). Assessing the elusive cognitive deficits associated with ventromedial prefrontal damage: a case of a modern-day Phineas Gage. *J Int Neuropsychol Soc*, 10(3), 453-465.
- Chapman, A. L., Derbidge, C. M., Cooney, E., Hong, P. Y. & Linehan, M. M. (2009). Temperament as a prospective predictor of self-injury among patients with borderline personality disorder. *Journal of Personality Disorders*, 23(2), 122-140.

- Choi, Y. Y., Shamosh, N. A., Cho, S. H., DeYoung, C. G., Lee, M. J., Lee, J. M., et al. (2008). Multiple bases of human intelligence revealed by cortical thickness and neural activation. *J Neurosci*, 28(41), 10323-10329.
- Cloninger, C. R. (1986). A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev*, 4(3), 167-226.
- Cloninger, C. R. (1987a). Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*, 236(4800), 410-416.
- Cloninger, C. R. (1987b). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Archives of General Psychiatry*, 44(6), 573-588.
- Cloninger, C. R. (1991). Brain networks underlying personality development. In B. J. Carroll & J. E. Barrett (Eds.), *Psychopathology and the Brain* (pp. 183-208). New York: Raven Press.
- Cloninger, C. R. (1999). *The Temperament and Character Inventory-Revised*. St. Louis, MO: Swets Tests Services.
- Cloninger, C. R. (2008). The psychobiological theory of temperament and character: Comment on Farmer and Goldberg (2008). *Psychol Assess*, 20(3), 292-299.
- Cloninger, C. R., Przybeck, T. R., Svrakic, D. M. & Wetzel, R. D. (1999). *Das Temperament- und Charakter-Inventar (TCI): Ein Leitfaden über seine Entwicklung und Anwendung*. Frankfurt: Swets Tests Services.
- Cloninger, C. R., Sigvardsson, S. & Bohman, M. (1988). Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults. *Alcohol Clin Exp Res*, 12(4), 494-505.
- Cloninger, C. R. & Svrakic, D. M. (1993). Personality dimensions as conceptual framework for explaining variations in normal, neurotic, and personality disordered behavior. In G. D. Burrows, R. Noyes & M. Roth (Eds.), *Handbook of Anxiety* (pp. 3-29). Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M. & Przybeck, T. R. (1991). The Tridimensional Personality Questionnaire: US normative data. *Psych Rep*, 69(3), 1047-1057.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M. & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, 50(12), 975-990.
- Congdon, E. & Canli, T. (2008). A neurogenetic approach to impulsivity. *J Pers*, 76(6), 1447-1484.
- Csorba, J., Dinya, E., Ferencz, E., Steiner, P., Bertalan, G. & Zsardon, A. (2010). Novelty seeking: Difference between suicidal and non-suicidal Hungarian adolescent outpatients suffering from depression. *J Affect Disord*, 120(1-3), 217-220.
- Dale, A. M., Fischl, B. & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2), 179-194.
- De Lange, F. P., Koers, A., Kalkman, J. S., Bleijenberg, G., Hagoort, P., van der Meer, J. W., et al. (2008). Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain*, 131(8), 2172-2180.
- Derrfuss, J., Brass, M., Neumann, J. & von Cramon, D. Y. (2005). Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: Meta-analyses of switching and Stroop studies. *Hum Brain Mapp*, 25(1), 22-34.
- Dickerson, B. C., Fenstermacher, E., Salat, D. H., Wolk, D. A., Maguire, R. P., Desikan, R., et al. (2008). Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: Reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths. *Neuroimage*, 39(1), 10-18.
- Etter, J.-F. (2010). Smoking and Cloninger's Temperament and Character Inventory. *Nicotine & Tobacco Research*, 12(9), 919-926.
- Fan, J., McCandliss, B. D., Fossella, J., Flombaum, J. I. & Posner, M. I. (2005). The activation of attentional networks. *Neuroimage*, 26(2), 471-479.
- Fischl, B. & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(20), 11050-11055.

- Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B. & Dale, A. M. (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp*, 8(4), 272-284.
- Fox, H. C., Bergquist, K. L., Peihua, G. & Rajita, S. (2010). Interactive effects of cumulative stress and impulsivity on alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res*, 34(8), 1376-1385.
- Funayama, M., Mimura, M., Koshibe, Y. & Kato, Y. (2011). Squalor syndrome after focal orbitofrontal damage. *Cogn Behav Neurol*, 23(2), 135-139.
- Galimberti, E., Martoni, R. M., Cavallini, M. C., Erzegovesi, S. & Bellodi, L. (2012). Motor inhibition and cognitive flexibility in eating disorder subtypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 36(2), 307-312.
- Gardini, S., Cloninger, C. R. & Venneri, A. (2009). Individual differences in personality traits reflect structural variance in specific brain regions. *Brain Res Bull*, 79(5), 265-270.
- George, O. & Koob, G. F. (2012). Individual differences in prefrontal cortex function and the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(2), 232-247.
- Giesen, J. C., Havermans, R. C., Nederkoorn, C. & Jansen, A. (2012). Impulsivity in the supermarket. Responses to calorie taxes and subsidies in healthy weight undergraduates. *Appetite*, 58(1), 6-10.
- Goghari, V. M. & MacDonald, A. W. (2008). Effects of varying the experimental design of a cognitive control paradigm on behavioral and functional imaging outcome measures. *J Cogn Neurosci*, 20(1), 20-35.
- Goldstein, R. Z. & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: Neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*, 12(11), 652-669.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J. & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14(1 Pt 1), 21-36.
- Goodman, R., Ford, T., Richards, H., Gatward, R. & Meltzer, H. (2000). The Development and Well-Being Assessment: Description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*, 41(5), 645-655.
- Häcker, O. H. & Stapf, K. H. (2004). *Dorsch Psychologisches Wörterbuch*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Heatherton, T. F. & Wagner, D. D. (2011). Cognitive neuroscience of self-regulation failure. *Trends Cogn Sci*, 15(3), 132-139.
- Hesslinger, B., Tebartz van Elst, L., Thiel, T., Haegele, K., Hennig, J. & Ebert, D. (2002). Fronto-orbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*, 328(3), 319-321.
- Hoekzema, E., Carmona, S., Ramos-Quiroga, J. A., Barba, E., Bielsa, A., Tremols, V., et al. (2011). Training-induced neuroanatomical plasticity in ADHD: A tensor-based morphometric study. *Hum Brain Mapp*, 32(10), 1741-1749.
- Hofmann, W., Schmeichel, B. J. & Baddeley, A. D. (2012). Executive functions and self-regulation. *Trends Cogn Sci*, 16(3), 174-180.
- Horn, N. R., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J. F. & Woodruff, P. W. (2003). Response inhibition and impulsivity: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 41(14), 1959-1966.
- Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J. & Weiskopf, N. (2009). A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage*, 48(2), 371-380.
- Jetha, M. K., Goldberg, J. O. & Schmidt, L. A. (2012). Temperament and its relation to social functioning in schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry*. Epub ahead of printing.
- Kazantseva, A. V., Gaisina, D. A., Malykh, S. B. & Khusnutdinova, E. K. (2009). Role of dopamine transporter gene (DAT1) polymorphisms in personality traits variation. *Genetika*, 45(8), 1110-1117.
- Kosik, K. S. (2003). Beyond phrenology, at last. *Nat Rev Neurosci*, 4(3), 234-239.

- Kubicka, L., Matejcek, Z., Dytrych, Z. & Roth, Z. (2001). IQ and personality traits assessed in childhood as predictors of drinking and smoking behaviour in middle-aged adults: A 24-year follow-up study. *Addiction*, *96*(11), 1615-1628.
- Kumari, V., Barkataki, I., Goswami, S., Flora, S., Das, M. & Taylor, P. (2009). Dysfunctional, but not functional, impulsivity is associated with a history of seriously violent behaviour and reduced orbitofrontal and hippocampal volumes in schizophrenia. *Psychiatry Res*, *173*(1), 39-44.
- Lawrence, N. S., Jollant, F., O'Daly, O., Zelaya, F. & Phillips, M. L. (2009). Distinct roles of prefrontal cortical subregions in the Iowa Gambling Task. *Cereb Cortex*, *19*(5), 1134-1143.
- Lawyer, G., Bjerkan, P. S., Hammarberg, A., Jayaram-Lindstrom, N., Franck, J. & Agartz, I. (2010). Amphetamine dependence and co-morbid alcohol abuse: Associations to brain cortical thickness. *BMC Pharmacol*, *10*(5), 1-10.
- Lee, T. M., Chan, C. C., Han, S. H., Leung, A. W., Fox, P. T. & Gao, J. H. (2008). An event-related fMRI study on risk taking by healthy individuals of high or low impulsiveness. *Neurosci Lett*, *438*(2), 138-141.
- Lichtman, J. W. & Denk, W. (2011). The big and the small: Challenges of imaging the brain's circuits. *Science*, *334*(6056), 618-623.
- Linehan, M. M. (1987). Dialectical behavioral therapy in groups: Treating borderline personality disorders and suicidal behavior. In C. M. Brody (Ed.), *Women's Therapy Groups: Paradigms of Feminist Treatment* (pp. 145-162). New York: Springer.
- Lopez-Larson, M. P., Bogorodzki, P., Rogowska, J., McGlade, E., King, J. B., Terry, J., et al. (2011). Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res*, *220*(1), 164-172.
- Lyoo, I. K., Sung, Y. H., Dager, S. R., Friedman, S. D., Lee, J. Y., Kim, S. J., et al. (2006). Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *8*(1), 65-74.
- Makris, N., Kaiser, J., Haselgrove, C., Seidman, L. J., Biederman, J., Boriel, D., et al. (2006). Human cerebral cortex: a system for the integration of volume- and surface-based representations. *Neuroimage*, *33*(1), 139-153.
- Malone, R. P., Delaney, M. A., Luebbert, J. F., Cater, J. & Campbell, M. (2000). A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(7), 649-654.
- Matsuo, K., Nicoletti, M., Nemoto, K., Hatch, J. P., Peluso, M. A., Nery, F. G., et al. (2009). A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Hum Brain Mapp*, *30*(4), 1188-1195.
- Meichenbaum, D. & Goodmann, J. (1971). Training impulsive children to talk to themselves: A means of developing self-control. *Journal of Abnormal Psychology*, *77*(2), 115-126.
- Munafò, M. R., Yalcin, B., Willis-Owen, S. A. & Flint, J. (2008). Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: Meta-analysis and new data. *Biol Psychiatry*, *63*(2), 197-206.
- Nambu, A., Tokuno, H. & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res*, *43*(2), 111-117.
- Nielsen, D. A., Ho, A., Bahl, A., Varma, P., Kellogg, S., Borg, L., et al. (2012). Former heroin addicts with or without a history of cocaine dependence are more impulsive than controls. *Drug Alcohol Depend*, *124*(1), 113-120.
- Nopoulos, P., Boes, A. D., Jabines, A., Conrad, A. L., Canady, J., Richman, L., et al. (2010). Hyperactivity, impulsivity, and inattention in boys with cleft lip and palate: Relationship to ventromedial prefrontal cortex morphology. *J Neurodev Disord*, *2*(4), 235-242.
- Ogura, K., Fujii, T., Abe, N., Hosokai, Y., Shinohara, M., Takahashi, S., et al. (2011). Small gray matter volume in orbitofrontal cortex in Prader-Willi syndrome: A voxel-based MRI study. *Hum Brain Mapp*, *32*(7), 1059-1066.

- Owsley, C., McGwin, G., Jr. & McNeal, S. F. (2003). Impact of impulsiveness, venturesomeness, and empathy on driving by older adults. *J Safety Res*, 34(4), 353-359.
- Pattij, T. & Vanderschuren, L. J. (2008). The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends Pharmacol Sci*, 29(4), 192-199.
- Patton, J. H., Stanford, M. S. & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*, 51(6), 768-774.
- Pedersen, N. L., Plomin, R., McClearn, G. E. & Friberg, L. (1988). Neuroticism, extraversion, and related traits in adult twins reared apart and reared together. *J Pers Soc Psychol*, 55(6), 950-957.
- Perales, J. C., Verdejo-Garcia, A., Moya, M., Lozano, O. & Perez-Garcia, M. (2009). Bright and dark sides of impulsivity: Performance of women with high and low trait impulsivity on neuropsychological tasks. *J Clin Exp Neuropsychol*, 31(8), 927-944.
- Perry, J. L. & Carroll, M. E. (2008). The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology (Berl)*, 200(1), 1-26.
- Preuss, U. W., Rujescu, D., Giegling, I., Watzke, S., Koller, G., Zetzsche, T., et al. (2008). Psychometric evaluation of the German version of the Barratt Impulsiveness Scale. *Nervenarzt*, 79(3), 305-319.
- Ridderinkhof, K. R., Nieuwenhuis, S. & Braver, T. S. (2007). Medial frontal cortex function: An introduction and overview. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 7(4), 261-265.
- Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P., Segalowitz, S. J. & Carter, C. S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: The role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn*, 56(2), 129-140.
- Robbins, T. W., Gillan, C. M., Smith, D. G., de Wit, S. & Ersche, K. D. (2012). Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: Towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn Sci*, 16(1), 81-91.
- Romer, D., Betancourt, L., Giannetta, J. M., Brodsky, N. L., Farah, M. & Hurt, H. (2009). Executive cognitive functions and impulsivity as correlates of risk taking and problem behavior in preadolescents. *Neuropsychologia*, 47(13), 2916-2926.
- Salo, J., Pulkki-Råback, L., Hintsanen, M., Lehtimäki, T. & Keltikangas-Järvinen, L. (2010). The interaction between serotonin receptor 2A and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms is associated with the novelty-seeking subscale impulsiveness. *Psychiatric Genetics*, 20(6), 273-281.
- Sasayama, D., Hayashida, A., Yamasue, H., Harada, Y., Kaneko, T., Kasai, K., et al. (2010). Neuroanatomical correlates of attention-deficit-hyperactivity disorder accounting for comorbid oppositional defiant disorder and conduct disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 64(4), 394-402.
- Schilling, C., Kühn, S., Paus, T., Romanowski, A., Banaschewski, T., Barbot, A., et al. (2012). Cortical thickness of superior frontal cortex predicts impulsiveness and perceptual reasoning in adolescence. *Mol Psy*. Epub ahead of printing.
- Schilling, C., Kühn, S., Romanowski, A., Banaschewski, T., Barbot, A., Barker, G. J., et al. (2011). Common structural correlates of trait impulsiveness and perceptual reasoning in adolescence. *Hum Brain Mapp*. Epub ahead of printing.
- Schilling, C., Kühn, S., Romanowski, A., Schubert, F., Kathmann, N. & Gallinat, J. (2012). Cortical thickness correlates with impulsiveness in healthy adults. *Neuroimage*, 59(1), 824-830.
- Schneider, M. F., Krick, C. M., Retz, W., Hengesch, G., Retz-Junginger, P., Reith, W., et al. (2010). Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults: A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Psychiatry Res*, 183(1), 75-84.

- Schoenbaum, G., Roesch, M. R. & Stalnaker, T. A. (2006). Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction. *Trends Neurosci*, 29(2), 116-124.
- Schumann, G., Banaschewski, T., Barbot, A., Barker, G., Buchel, C., Conrod, P. J., et al. (2010). The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology. *Molecular Psychiatry*, 1-12.
- Seroczynski, A. D., Bergeman, C. S. & Coccaro, E. F. (1999). Etiology of the impulsivity/aggression relationship: genes or environment? *Psychiatry Res*, 86(1), 41-57.
- Sharp, D. J., Bonnelle, V., De Boissezon, X., Beckmann, C. F., James, S. G., Patel, M. C., et al. (2010). Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(13), 6106-6111.
- Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., Sharp, W., Clasen, L., Evans, A., et al. (2006). Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63(5), 540-549.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59(20), 34-57.
- Sigvardsson, S., Bohman, M. & Cloninger, C. R. (1987). Structure and stability of childhood personality: prediction of later social adjustment. *J Child Psychol Psychiatry*, 28(6), 929-946.
- Simmonds, D. J., Pekar, J. J. & Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, 46(1), 224-232.
- Solanto, M. V., Schulz, K. P., Fan, J., Tang, C. Y. & Newcorn, J. H. (2009). Event-related fMRI of inhibitory control in the predominantly inattentive and combined subtypes of ADHD. *J Neuroimaging*, 19(3), 205-212.
- Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L. & Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47(5), 385-395.
- Starke-Perschke, S. (2001). *Der Brockhaus Psychologie: Fühlen, Denken und Verhalten verstehen*. Mannheim: F. A. Brockhaus.
- Stegmann, A. T. (1962). Dr. Harlow's famous case: the "impossible" accident of Phineas P. Gage. *Surgery*, 52, 952-958.
- Sullivan, S., Cloninger, C. R., Przybeck, T. R. & Klein, S. (2007). Personality characteristics in obesity and relationship with successful weight loss. *International Journal of Obesity*, 31(4), 669-674.
- Taubert, M., Lohmann, G., Margulies, D. S., Villringer, A. & Ragert, P. (2011). Long-term effects of motor training on resting-state networks and underlying brain structure. *Neuroimage*, 57(4), 1492-1498.
- Van Dijk, F. E., Lappenschaar, M., Kan, C. C., Verkes, R. J. & Buitelaar, J. K. (2012). Symptomatic overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and borderline personality disorder in women: The role of temperament and character traits. *Compr Psychiatry*, 53(1), 39-47.
- Van Schuerbeek, P., Baeken, C., De Raedt, R., De Mey, J. & Luypaert, R. (2011). Individual differences in local gray and white matter volumes reflect differences in temperament and character: A voxel-based morphometry study in healthy young females. *Brain Res*, 1371, 32-42.
- Vitulano, M., Fite, P. & Rathert, J. (2010). Delinquent peer influence on childhood delinquency: The moderating effect of impulsivity. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 32(3), 315-322.

- Voets, N. L., Hough, M. G., Douaud, G., Matthews, P. M., James, A., Winmill, L., et al. (2008). Evidence for abnormalities of cortical development in adolescent-onset schizophrenia. *Neuroimage*, 43(4), 665-675.
- Wager, T. D. & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: A meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3(4), 255-274.
- Wallis, J. D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci*, 30, 31-56.
- Waszak, F., Cardoso-Leite, P. & Hughes, G. (2012). Action effect anticipation: neurophysiological basis and functional consequences. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(2), 943-959.
- Wills, T. A., Vaccaro, D. & McNamara, G. (1994). Novelty seeking, risk taking, and related constructs as predictors of adolescent substance use: An application of Cloninger's theory. *Journal of Substance Abuse*, 6(1), 1-20.
- Xue, G., Aron, A. R. & Poldrack, R. A. (2008). Common neural substrates for inhibition of spoken and manual responses. *Cereb Cortex*, 18(8), 1923-1932.

8 Eingereichte Publikationen

Studie 1

- Schilling, C., Kühn, S., Romanowski, A., Schubert, F., Kathmann, N. & Gallinat, J. (2012). Cortical thickness correlates with impulsiveness in healthy adults. *Neuroimage*, 59(1), 824-830.

Studie 2

- Schilling, C., Kühn, S., Romanowski, A., Banaschewski, T., Barbot, A., Barker, G. J., et al. (2011). Common structural correlates of trait impulsiveness and perceptual reasoning in adolescence. *Hum Brain Mapp*. Epub ahead of printing.

Studie 3

- Schilling, C., Kühn, S., Paus, T., Romanowski, A., Banaschewski, T., Barbot, A., et al. (2012). Cortical thickness of superior frontal cortex predicts impulsiveness and perceptual reasoning in adolescence. *Mol Psy*. Epub ahead of printing.

9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich

- die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel verfasst habe
- mich nicht bereits anderwärts um einen Doktorgrad beworben habe und keinen Doktorgrad in dem Promotionsfach besitze
- und die zugrunde liegende Promotionsordnung vom 17.01.2005 kenne.

Berlin,

Christina Schilling