

Ergebnis- und Methodenbericht zum Artikel:

Associations between handedness and brain functional connectivity patterns in children

Ergebnisse

Demografische Daten für die ABCD 2.0-Datenveröffentlichung ($n = 11.875$ Kinder)

Die Prävalenz der Händigkeit in der ABCD-Kohorte betrug 79,4 % für Rechtshänder, 7,14 % für Linkshänder und 13,49 % für Beidhändigkeit. Die Prävalenz der Linkshändigkeit war bei Jungen (7,85 %) höher als bei Mädchen (6,37 %; $\chi^2 = 8,5$, $P = 0,0036$), die Beidhändigkeit unterschied sich jedoch nicht zwischen Jungen (13,8 %) und Mädchen (13,1 %; $\chi^2 = 1,0$, $P = 0,32$). Die europäische Abstammung war bei Rechtshändern (0,75) höher als bei Nicht-Rechtshändern (0,73; $t = 2,75$, $df = 3472$, $P = 0,006$). Wir wählten 600 linkshändige Kinder aus und verglichen sie nach Alter, Geschlecht, Rasse, Scanner und Gesamthirnvolumen mit 600 rechtshändigen und 600 beidhändigen Kindern. Es gab keine Unterschiede in der Kopfbewegung und dem Familieneinkommen als Funktion der Händigkeit (Tabelle [1](#)).

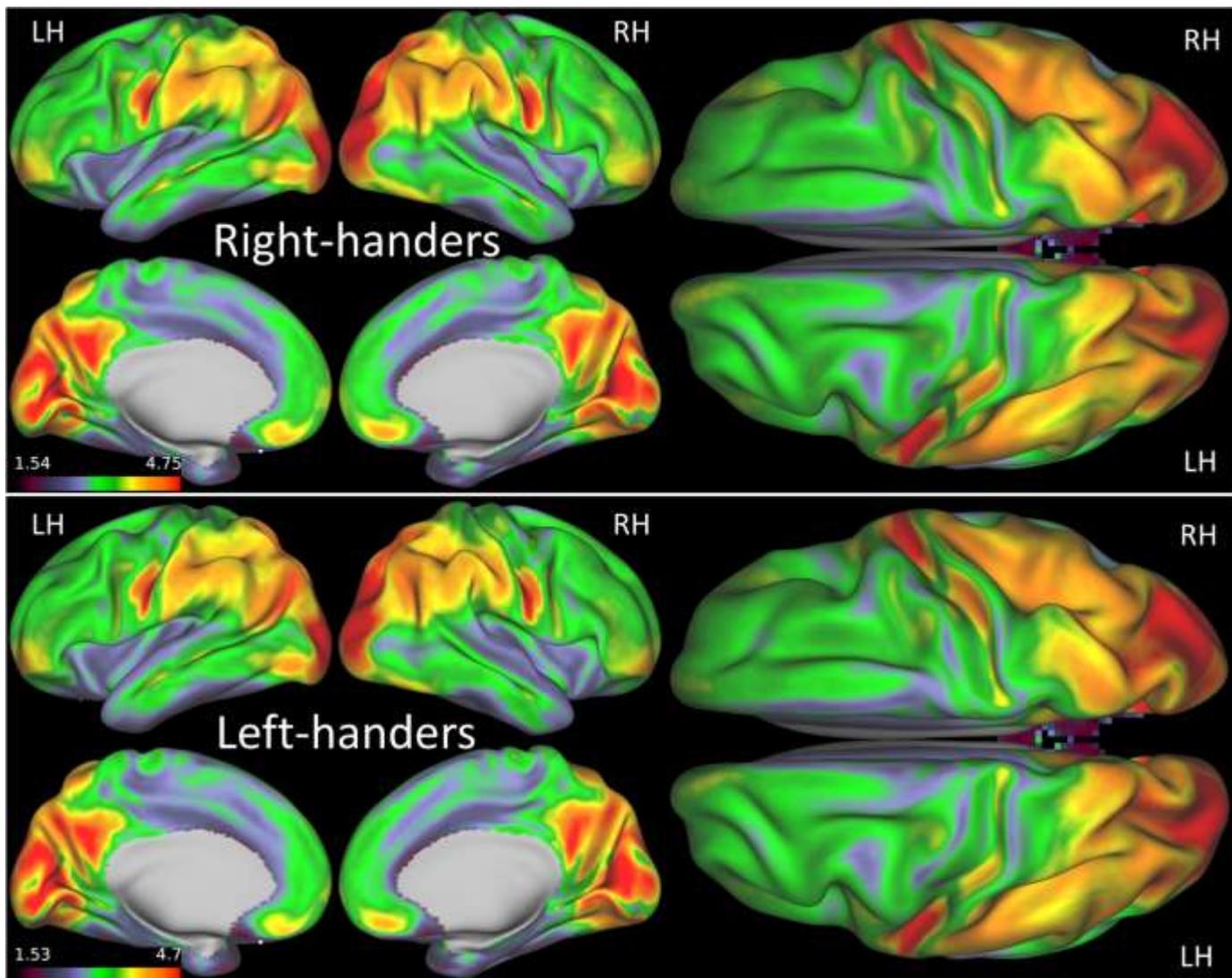
Tabelle 1: Demografie der *Entdeckungs-* und *Replikations-Unterstichproben* von Rechtshändern (R), Linkshändern (L) und Mischhändern (M)

[Tisch in voller Größe](#)

Globale FCD

Um die Anzahl der positiven Kanten jedes Scheitelpunkts im dichten Konnektom zu quantifizieren, berechneten wir gFCD mit einem Standard-Pearson-Korrelationsschwellenwert $> 0,6$. Das durchschnittliche gFCD-Muster, das bei Kindern in den R- und L-Gruppen beobachtet wurde, ähnelte dem von Erwachsenen [24](#). Insbesondere wurden markante gFCD-Knoten im posterioren Cingulum, Precuneus, Okzipital- und inferioren parietalen Kortex identifiziert, was mit Ergebnissen aus früheren Untersuchungen übereinstimmt [25](#). Die bemerkenswert hohe Korrelation, die über die Gauordinaten des gFCD sowohl in der L- als auch in der R-Gruppe beobachtet wurde ($R > 0,99$), unterstreicht die robuste Reproduzierbarkeit dieses Musters (Abb. [1](#)).

Abb. 1: gFCD-Muster.

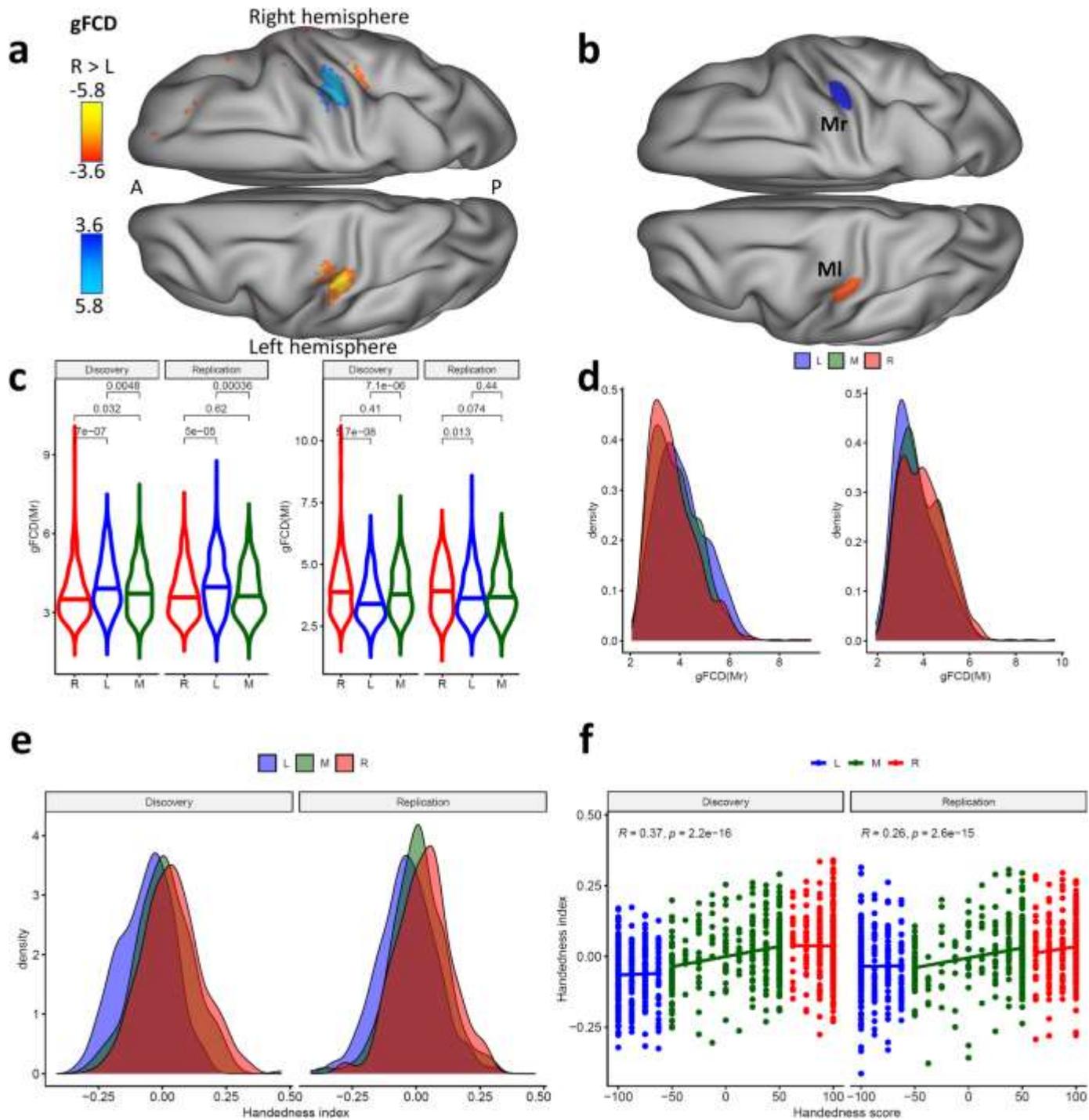


Karten der durchschnittlichen globalen funktionellen Konnektivitätsdichte (gFCD), überlagert auf den vergrößerten lateralen, medialen und dorsalen Oberflächen der linken (LH) und rechten (RH) Gehirnhälfte bei 600 rechts- und linkshändigen Kindern. Die Quelldaten werden als Quelldatendatei bereitgestellt.

[Bild in voller Größe](#)

Ein vertexweiser t-Test ergab bei Rechtshändern eine höhere gFCD, vorwiegend im linken sensorischen Motorkortex (MI), und eine niedrigere gFCD im rechten sensorischen Motorkortex (Mr) als bei Linkshändern (Abb. [2](#); $P_{\text{FDR}} < 0,05$, FDR-korrigiert). Unterschiede im durchschnittlichen gFCD innerhalb der MI- und Mr-ROIs (Abb. [2b](#)) [zwischen den R- und L-Gruppen waren in den Discovery- und Replication-Teilstichproben \(Abb. 2c\) unabhängig für Jungen und Mädchen](#) hoch reproduzierbar (Abb. [S2](#)). Ähnliche Analysen des gFCD, berechnet mit einem Korrelationsschwellenwert $< -0,6$, ergaben keine signifikanten Gruppenunterschiede beim gFCD (Abb. [S3](#)), was darauf hindeutet, dass der Gruppenunterschied beim gFCD nicht durch negative Kanten verfälscht wird.

Abb. 2: Händigkeit und globale funktionelle Konnektivitätsdichte (gFCD).



Statistische Unterschiede (t-Score) in der gFCD im Ruhezustand zwischen Rechtshändern (R) und Linkshändern (L) (a) oder den linken (MI) und rechten (Mr) somatomotorischen ROIs (b) in Brodmann-Areal 3, überlagert auf vergrößerte Dorsalansichten einer menschlichen Gehirnvorlage. Violinendiagramme zeigen, dass Linkshänder im Vergleich zu Rechts- und Mischhändern (M) eine niedrigere durchschnittliche gFCD in MI (rechtes Feld) und eine höhere durchschnittliche gFCD in Mr (linkes Feld) hatten, sowohl in der Discovery- ($n = 909$) als auch in der Replication- Probe ($n = 891$) (c). Dichtediagramme zeigen die Verteilungen der durchschnittlichen gFCD in den ROIs MI (rechts) und Mr (links) (d) und den Händigkeitensindex (e) für L ($n = 600$), R ($n = 600$) und Mischhändiger (M, $n = 600$). f Reproduzierbarkeit des linearen Zusammenhangs zwischen dem Händigkeitensindex und den Händigkeitenswerten der Kinder in den Bereichen L, R und M in den Discovery- und Replication-Stichproben. Statistisches Modell: Zwei-Stichproben $-t$ -Test (zweiseitig). Zur

Darstellung der statistischen Karten wurde ein FDR-korrigierter Schwellenwert $P_{\text{FDR}} < 0,05$ (zweiseitig) verwendet. Die Quelldaten werden als Quelldatendatei bereitgestellt.

[Bild in voller Größe](#)

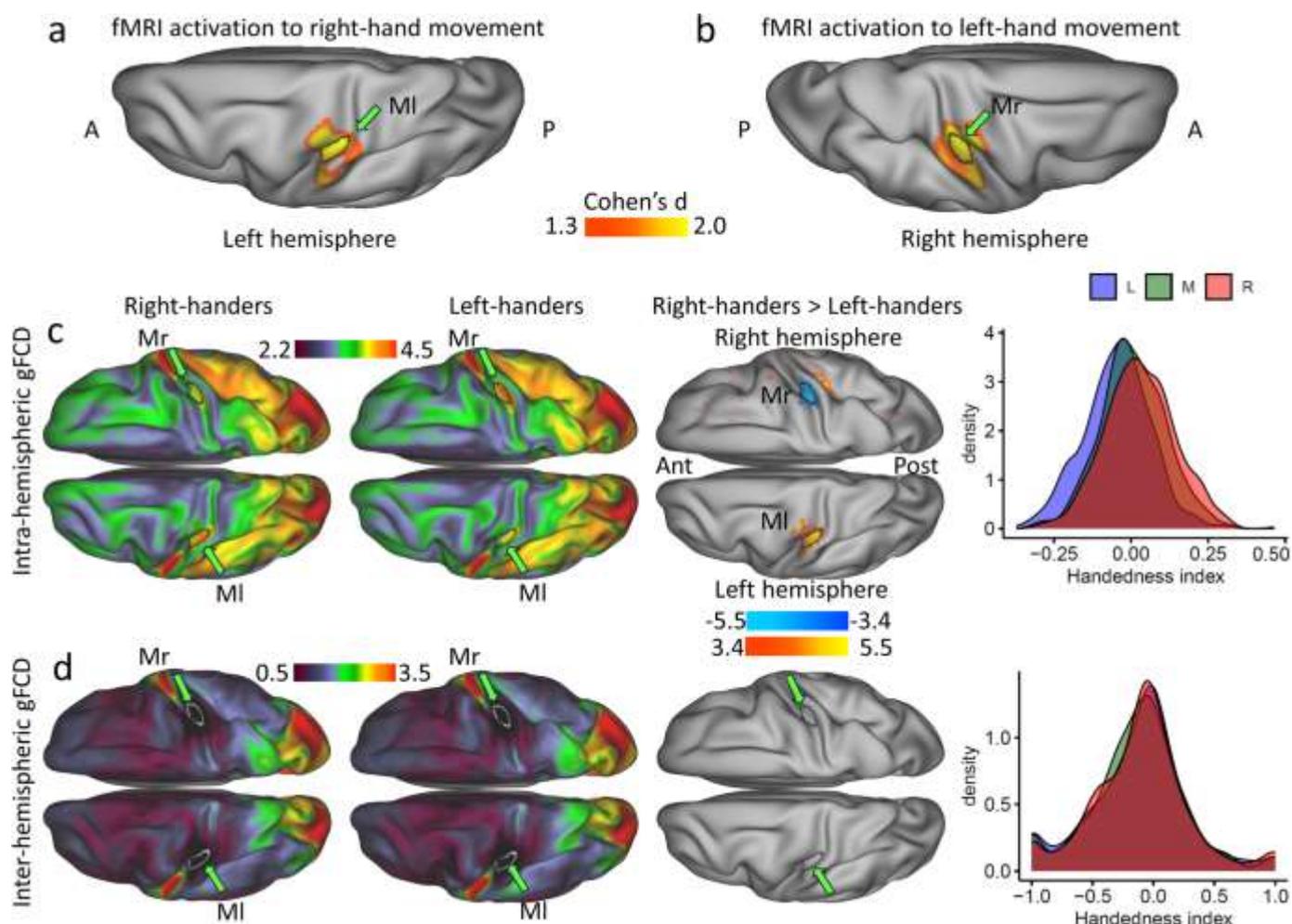
Nach der Entfernung der Auswirkungen von Geschlecht und Rasse aus gFCD mithilfe der Grand Mean Scaling-Methode lieferte eine normalisierte Differenz zwischen den durchschnittlichen gFCD-Werten in MI und Mr einen neurobiologisch basierten Index der Händigkeit.

(1)

, der zwischen Linkshändern und Rechtshändern (Cohens $d = 0,75$) sowie Mischhändern (Cohens $d = 0,53$; Abb. [2e](#)) unterschied und sowohl in der Entdeckungskohorte ($r = 0,37$) als auch in der Replikationskohorte ($r = 0,26$) signifikant mit den Händigkeitswerten der Kinder (Edinburgh Handedness Inventory Short Form) korrelierte (Abb. [2f](#)). Beachten Sie, dass diese großen Effektstärken im Kontrast zur mittleren Effektstärke des Kontrasts bei der gFCD zwischen Links- und Rechtshändern (Cohens $d = 0,35$) stehen.

Wir verwendeten die Aktivierungsmuster für Links- und Rechtshandbewegungen, gemittelt über 997 gesunde Erwachsene [26](#), um die Homologie der MI- und Mr-Regionen in der rechten und linken Hemisphäre zu beurteilen. Unter Verwendung eines stringenten Cohen-Schwellenwerts von $d > 1,3$ stellten wir fest, dass die Gehirnaktivierungsmuster für Rechts- und Linkshandbewegungen jeweils deutlich die MI- und Mr-ROIs umfassten (Abb. [3a, b](#)). Dies unterstreicht die Spezifität der Gruppenunterschiede in der gFCD in Bezug auf die linkshändigen (Mr) und rechtshändigen (MI) Regionen des Motorkortex.

Abb. 3: Gehirnaktivierung bei Handbewegungen und ipsilateraler und kontralateraler gFCD.



Überlappung zwischen den sensorischen und motorischen ROIs der linken (MI) und rechten (Mr) Hand und den Gehirnaktivierungsmustern für die Bewegungen der rechten bzw. linken Hand (**a** und **b**). Intra- (**c**) und inter- (**d**) hemisphärische globale funktionelle Konnektivitätsdichten (gFCD), abgebildet auf aufgeblähten Dorsalansichten der Gehirnoberfläche für 600 Rechtshänder und 600 Linkshänder, und ihre statistischen Unterschiede (t-Score). Die Dichtediagramme zeigen die entsprechenden Verteilungen der Händigkeitssindizes (Gleichung [1](#)), berechnet aus Messungen in den motorischen ROIs der linken (Mr) und rechten (MI) Hand für L, R und 600 Mischhänder (M). Statistisches Modell: Zweistichproben-t-Test (2-seitig). Zur Anzeige der statistischen Karten wurde ein FDR-korrigierter Schwellenwert $P_{FDR} < 0,05$ (2-seitig) verwendet. Grüne Pfeile und schwarze bzw. weiße Linienkonturen markieren die Position der MI- und Mr-ROIs aus [Abb. 2](#). Die Quelldaten werden als Quelldatendatei bereitgestellt.

[Bild in voller Größe](#)

Ipsilaterale und kontralaterale gFCD

Um die Auswirkungen homotoper funktioneller Konnektivität auszuschließen, berechneten wir ipsilaterale (intrahemisphärische) und kontralaterale (interhemisphärische) gFCD-Komponenten, indem wir die Berechnung auf die gleiche (ipsilaterale) oder gegenüberliegende (kontralaterale) Hemisphäre jedes Scheitelpunkts beschränkten. Während die Muster der intrahemisphärischen gFCD ([Abb. 3c](#)) denen in [Abb. 1](#) ähnelten, heben die Muster der interhemisphärischen gFCD starke Knotenpunkte kontralateraler Konnektivität im

unteren motorischen und okzipitalen Kortex, der okzipitoparietalen Verbindung, dem Gyrus rectus, dem Precuneus und dem posterioren Cingulum hervor (Abb. [3d](#) und [S4](#)). Die intrahemisphärische gFCD war für L in M1 niedriger und für Mr höher als für R ($PFDR < 0,05$), sodass der Händigkeitsindex die Untergruppen R, L und M differenzierte (Abb. [3c](#)). Es gab in keiner Gehirnregion einen signifikanten Unterschied in der interhemisphärischen gFCD zwischen L und R, und der Händigkeitsindex unterschied die Untergruppen nicht (Abb. [3d](#)), was darauf hindeutet, dass die Gruppenunterschiede in der gFCD im handmotorischen Kortex nicht auf homotopischer Konnektivität beruhen.

Konnektivität des Handmotorikbereichs

Wir verwendeten gFCD-gesteuerte Seed-Voxel-Korrelationsanalysen, um die funktionellen Konnektivitätsmuster der gFCD-Cluster (Ml und Mr) zu untersuchen. Bei Rechtshändern wiesen die Ml- und Mr-Seeds im Brodmann-Areal 3 eine starke durchschnittliche rsFC im linken und rechten prämotorischen bzw. sensorimotorischen Kortex auf (Abb. [S5](#)). Die Seeds wiesen auch eine signifikante, wenn auch schwächere durchschnittliche Konnektivität in kontralateralen prämotorischen und somatomotorischen Arealen, im Opercularareal 4, im retroinsulären Kortex und in ipsilateralen Regionen des vorderen (Lappen V) und hinteren (Lappen VIII) Kleinhirns (CER; Abb. [S6](#)) auf, was mit früheren Studien übereinstimmt [27](#).

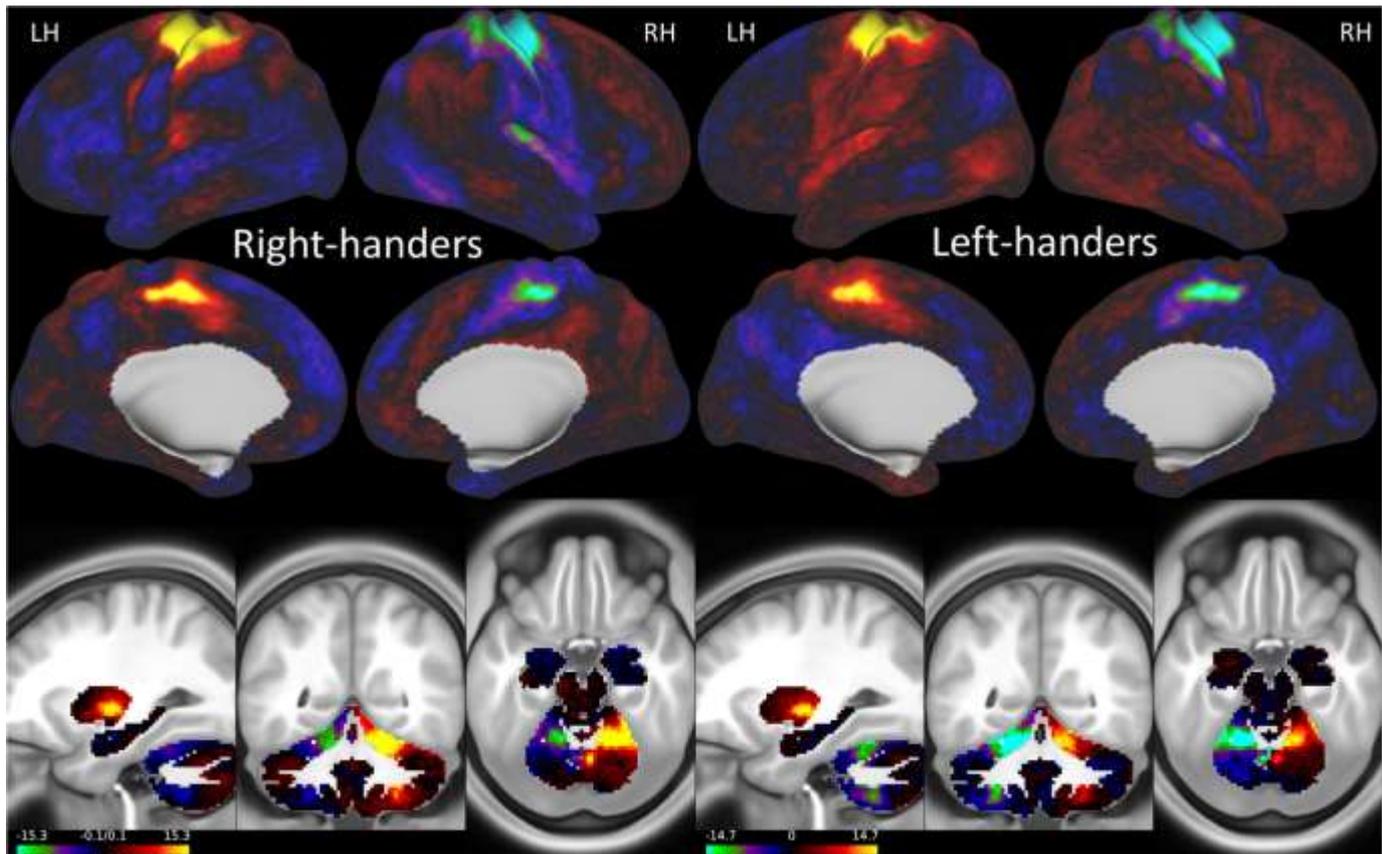
Funktionelle Lateralisation

Wie beim Händigkeitsindex haben wir einen normalisierten Lateralitätsindex verwendet:

(2)

um die unterschiedliche Stärke der Konnektivität mit den handmotorischen Arealen zu beurteilen und dabei mögliche Variationen der Gesamtstärke der Konnektivität im gesamten Gehirn zu berücksichtigen. Insgesamt zeigte die Konnektivität des handmotorischen Areals bei Rechts- und Linkshändern ein ähnliches Lateralitätsmuster (Abb. [4](#)). Insbesondere zeigten somatomotorische, prämotorische, mittlere cinguläre, operkuläre und retroinsuläre Kortex ein ausgeprägtes positives Δ in der linken Kortexhemisphäre und ein negatives Δ in der rechten Hemisphäre. Im CER war das Δ in der rechten Hemisphäre positiv und in der linken Hemisphäre negativ.

Abb. 4: Lateralitätsindex.



Statistische Signifikanz (t-Score) des Lateralitätsindex Δ für 600 Rechts- und 600 Linkshänder, überlagert auf den vergrößerten lateralen und medialen Oberflächen der linken (LH) und rechten (RH) Großhirnhemisphäre und drei orthogonalen Gehirnansichten, die die unterschiedlichen Konnektivitätsmuster in subkortikalen Regionen und im Kleinhirn zeigen. Die Quelldaten werden als Quelldatendatei bereitgestellt.

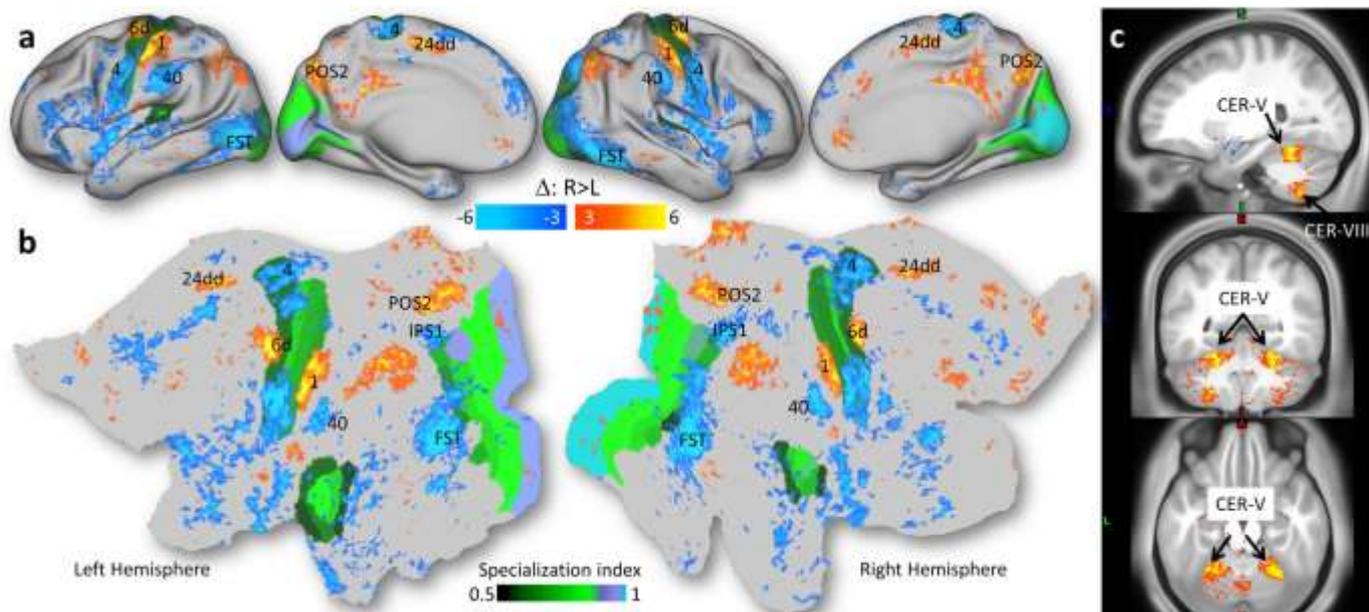
[Bild in voller Größe](#)

Einfluss der Händigkeit auf die Lateralisation

Wir verwendeten einen vertexweisen t-Test, um Hirnregionen zu identifizieren, die zwischen den Gruppen Unterschiede im Lateralitätsindex aufwiesen. Diese Analyse zeigte, dass sich der Grad der Lateralisierung bei Links- und Rechtshändern unterschied (Abb. 5).

Insbesondere wiesen Linkshänder bilateral niedrigere Δ -Werte auf als Rechtshänder, und zwar in den Arealen 6d (prämotorisch), BA 1 (primär somatosensorisch), 24dd (mittlerer cingulärer Cortex), POS2 (parieto-occipitaler Sulcus, Areal 2), den Kleinhirnläppchen V und VIII (CER) und anderen Hirnregionen (Abb. 5; $P_{\text{FDR}} < 0,05$). Umgekehrt war Δ bei Linkshändern bilateral höher als bei Rechtshändern, und zwar im FST (Fundus des oberen temporalen Sehbereichs), in den BAs 4 (primär motorisch) und 40 (inferoparietal), im IPS1 (intraparietaler Sulcus, Bereich 1) und in anderen Gehirnregionen (Abb. 5; $P_{\text{FDR}} < 0,05$).

Abb. 5: Lateralitätsindex und Händigkeit.

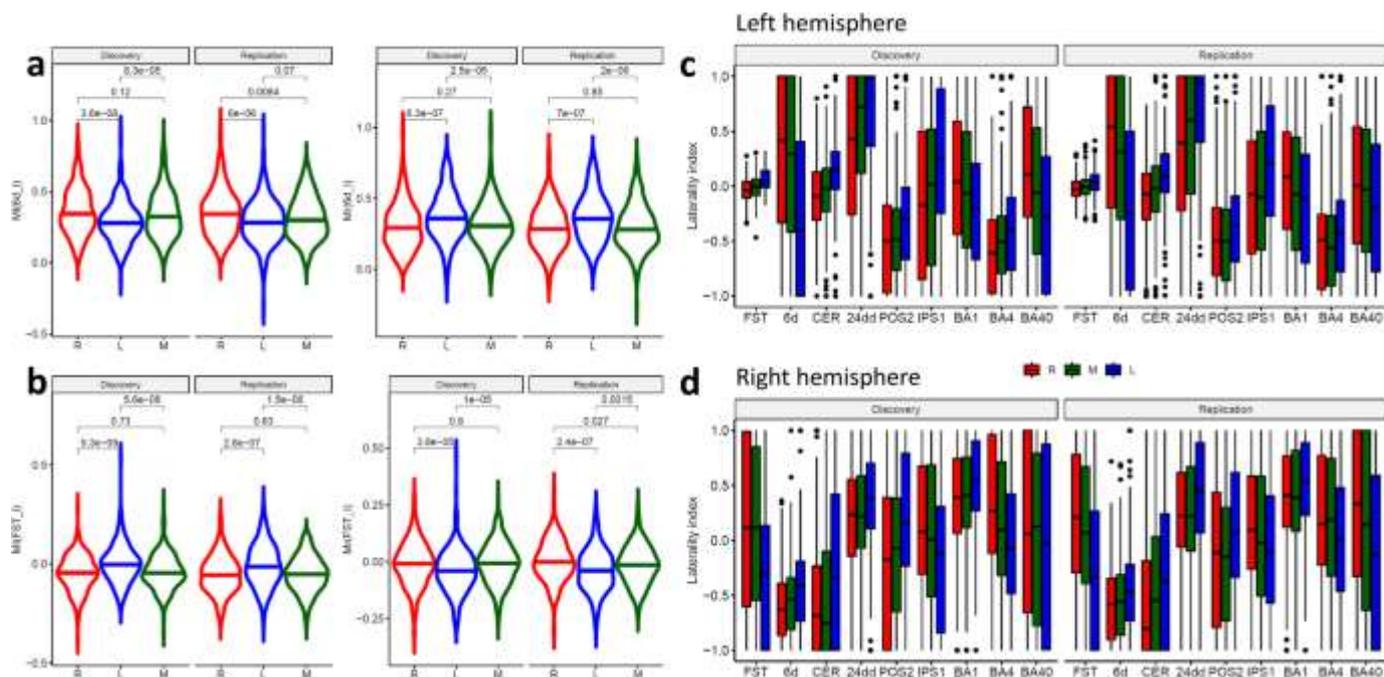


Statistiken (t-Score) für den Unterschied im Lateralitätsindex (Δ ; Gl. 2) zwischen Rechtshändern (R, $n = 600$) und Linkshändern (L, $n = 600$) und der Score eines funktionalen Spezialisierungsindex (siehe Text), überlagert auf aufgeblähte (a) und flache (b) Ansichten einer menschlichen Gehirnvorlage und 3 orthogonale MRT-Ansichten des menschlichen Gehirns (c). Statistisches Modell: Zweistichproben-T-Test (2-seitig). Ein FDR-korrigierter Schwellenwert $P_{FDR} < 0,05$ (2-seitig) wurde verwendet, um die statistischen Karten anzuzeigen. 6d: prämotorischer Bereich d; FST: Fundus des oberen temporalen visuellen Bereichs; CER: Kleinhirnlappen V und VIII; 24dd: mittleres Cingulum; POS2: parieto-occipitaler Sulcus, Bereich 2; IPS1: intraparietaler Sulcus, Bereich 1; Brodmann-Areale 1: somatosensorisch, 4: superior-motorisch, 6d: prämotorisch und 40: inferior-parietal. Die Quelldaten werden als Quelldatendatei bereitgestellt.

[Bild in voller Größe](#)

Die unterschiedliche Konnektivität mit den Handmotorbereichen (MI und Mr) variierte zwischen den Gruppen und reproduzierte sich in den Discovery- und Replication-Teilstichproben in allen ROIs (Abb. 6a, b und Abb. S7 – S10) und war ein wertvolles Instrument zur Interpretation der Gruppenunterschiede in der Konnektivität. Insbesondere zeigte die ROI-Analyse, dass Rechtshänder und Linkshänder beidseitig entgegengesetzte Δ in FST, IPS1 und BA 40 sowie in CER und Bereich 6d der linken Hemisphäre und BA4 in der rechten Hemisphäre aufwiesen (Abb. 6c, d). In allen ROIs wiesen Mischhänder mittlere Δ -Werte zwischen denen von Rechts- und Linkshändern auf, sodass Händigkeit mit ausgeprägten Δ -Abnahmen bei 6d, CER, 24dd und BA 1 sowie mit Δ -Zunahmen bei FST, IPS1 und BAs 4 und 40 sowohl in der linken als auch in der rechten Hemisphäre verbunden war (Abb. 6c, d). Der Einfluss der Händigkeit auf Δ war in den Discovery- und Replication-Teilstichproben hochgradig reproduzierbar (Abb. 6c, d).

Abb. 6: ROI-Analysen.



Violindiagramme zeigen, dass die durchschnittliche funktionelle Konnektivität im Ruhezustand (rsFC) des rechtshändigen (MI) Motorsamens im linken prämotorischen ROI (6d_L; **a**) niedriger und die des linkshändigen (Mr) Motorsamens höher für Links- (L, $n = 600$) im Vergleich zu Rechts- (R; $n = 600$) und Mischhändigern (M; $n = 600$) war. Umgekehrt war die durchschnittliche rsFC des MI-Samens im Fundus des oberen temporalen visuellen Bereichs (FST; **b**) ROI höher und die des Mr-Samens niedriger für L als für R oder M. Ergebnisse reproduziert in den Discovery- ($n = 909$) und Replication-Stichproben ($n = 891$). Verteilung des Lateralitätsindex (Gleichung 2) für verschiedene Gruppen und ROIs in der linken (**c**) und rechten (**d**) Hemisphäre. Die Box erstreckt sich vom unteren bis zum oberen Quartil (25. bis 75. Perzentil) der Daten, wobei die horizontale Linie den Median darstellt. Die Whiskers erstrecken sich bis zum 1,5-fachen Interquartilsabstand vom unteren und oberen Quartil, und Ausreißer außerhalb dieses Bereichs werden als einzelne Punkte dargestellt. Statistisches Modell: Zwei-Stichproben-T-Test (zweiseitig). CER: Kleinhirnlappen V; 24dd: mittleres Cingulum; POS2: Sulcus parieto-occipitalis, Bereich 2; IPS1: Sulcus intraparietalis, Bereich 1; Brodmann-Bereiche 1: somatosensorisch, 4: superior motorisch, 6d: prämotorisch und 40: inferior parietal. Fehlerbalken stellen Standardfehler der Mittelwerte dar. Quelldaten werden als Quelldatendatei bereitgestellt.

[Bild in voller Größe](#)

Spezialisierung

Um Unterschiede in Δ zwischen Rechts- und Linkshändern hinsichtlich der funktionellen Verarbeitungshierarchie zu charakterisieren, berechneten wir einen funktionellen Spezialisierungsindex auf Grundlage der multimodalen Parzellierung der menschlichen Großhirnrinde [26](#). Der funktionelle Spezialisierungsindex differenzierte zwischen unimodalen Kortexbereichen (z. B. visueller, auditorischer und sensorischer Kortex) mit einem hohen funktionellen Spezialisierungsindex ($> 0,5$) und heteromodalen Assoziationskortexbereichen (z. B. Inselrinde und dorsolateraler präfrontaler und inferiorer parietaler Kortex) mit niedrigerem Spezialisierungsindex (Abb. [5](#) und [S1](#)). Die meisten Cluster mit signifikanten Unterschieden in Δ zwischen Rechts- und Linkshändern befanden sich in heteromodalen Assoziationskortexen. Insbesondere lagen 85 % der Grauordinaten mit signifikanten

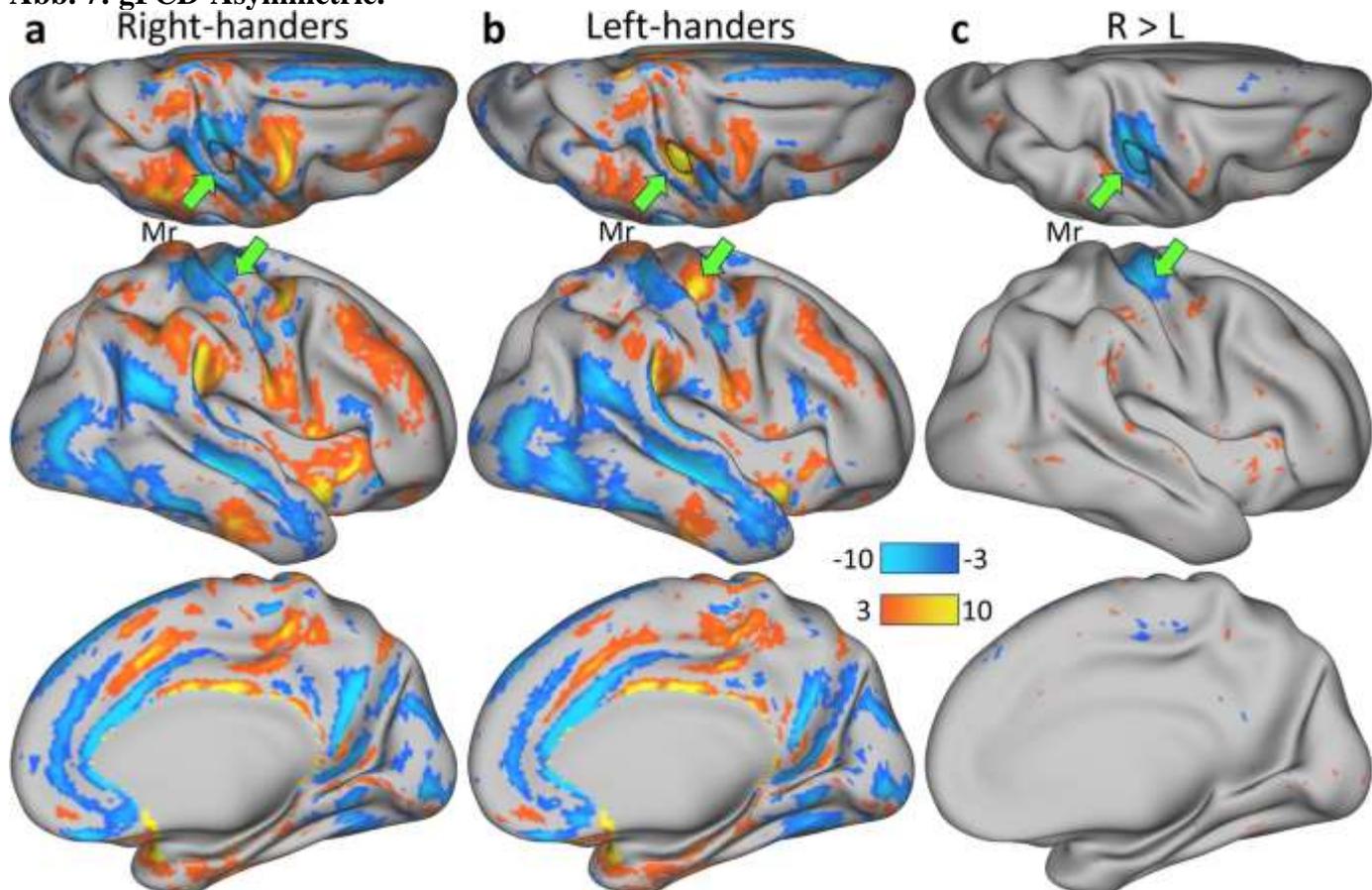
Unterschieden in der Lateralität zwischen Rechts- und Linkshändern, darunter die meisten Hauptcluster (Areale 40 und 24dd, POS2, FST, IPS1), in Regionen mit einem funktionellen Spezialisierungsindex von $< 0,5$ (Abb. 5).

gFCD-Asymmetrie

Wir untersuchten die Asymmetrie der funktionellen Konnektivität des Gehirns, indem wir für jedes Individuum die gFCD-Werte in der linken kortikalen Hemisphäre (LH) von den entsprechenden Graukoordinaten in der rechten Hemisphäre (RH) subtrahierten (gFCD-Asymmetrie = gFCD(RH) – gFCD(LH), sodass eine positive Asymmetrie eine Asymmetrie nach rechts und eine negative Asymmetrie eine Asymmetrie nach links widerspiegelte).

Bei Rechtshändern beobachteten wir, dass die linke Hemisphäre vorwiegend eine höhere gFCD in Regionen innerhalb des somatosensorischen und motorischen Kortex, des lateralen mittleren und inferioren temporalen Kortex, des anterioren cingulären und medialen präfrontalen Kortex zeigte, während sie in Regionen innerhalb der Inselrinde, des prämotorischen Kortex, des parazentralen lobulären Kortex und des mid-cingulären Kortex eine niedrigere gFCD aufwies ($PFDR < 0,05$; Abb. 7a). Bemerkenswerterweise fanden wir ein ähnliches und konsistentes Muster bei Rechtshändern, Linkshändern und Personen mit gemischter Händigkeitpräferenz (Dice-Koeffizient $> 0,71$; Abb. S11). Insbesondere unterschied sich bei Rechtshändern die gFCD im handmotorischen Bereich nicht zwischen der linken und rechten Hemisphäre (Abb. 7a). Im Gegensatz dazu zeigten Linkshänder eine ausgeprägte Rechtsasymmetrie im handmotorischen Bereich und eine signifikant höhere gFCD in der rechten Hemisphäre im Vergleich zur linken (Abb. 7b). Diese Unterschiede waren hochsignifikant und umfassten die gesamte Mr ROI (Abb. 7c).

Abb. 7: gFCD-Asymmetrie.



Statistische Unterschiede (t-Scores) in der globalen funktionellen Konnektivitätsdichte (gFCD) zwischen entsprechenden grauen Ordinaten in der rechten und linken Kortexhemisphäre für 600 rechtshändige (R; **a**) und 600 linkshändige (L; **b**) Kinder sowie die statistischen Gruppenunterschiede in der gFCD-Asymmetrie (**c**), überlagert auf superioren, lateralen und medialen Ansichten der rechten Großhirnhemisphäre. Der grüne Pfeil zeigt auf die Region von Interesse im motorischen Kortex der Hand (Mr; schwarze Kontur). Statistisches Modell: Einstichproben- (a und b) oder Zweistichproben- (c) T-Test (zweiseitig). Zur Darstellung der statistischen Karten wurde ein FDR-korrigierter Schwellenwert $P_{FDR} < 0,05$ (zweiseitig) verwendet. Quelldaten werden als Quelldatendatei bereitgestellt.

[Bild in voller Größe](#)

Bain-Struktur

Es gab keine signifikanten Auswirkungen der Händigkeit auf die Morphometrie des Gehirns (Sulkustiefe, kortikale Dicke und Krümmung) oder das kortikale Myelin (Abb. [S12](#)) sowie auf die Diffusionsmetriken der weißen Substanz (fraktionelle Anisotropie, FA, Mittelwert, MD, longitudinale, ID und transversale, tD, Diffusivitäten).

Wir untersuchten außerdem die Auswirkungen der Händigkeit auf die Gehirnasymmetrie, indem wir MRT-Messwerte (Sulkustiefe, Krümmung, kortikales Myelin und Dicke) und Messwerte der Diffusion der weißen Substanz (fraktionelle Anisotropie, FA, Mittelwert, MD, longitudinale, ID und transversale, tD, Diffusivitäten) zwischen der rechten und linken Hemisphäre verglichen, wie bei der gFCD-Asymmetrie. Sehr ähnlich den bei gFCD beobachteten Asymmetriemustern waren die Asymmetrien dieser Messwerte bei Rechtshändern, Linkshändern und Mischhändern mit Dice-Koeffizienten $> 0,86$ (Krümmung), 0,65 (Myelin), 0,93 (Sulkustiefe) und 0,78 (kortikale Dicke) sehr konsistent (Abb. [S13](#) – [S16](#)). Ebenso waren die Asymmetrien der DTI-Messwerte bei Rechtshändern, Linkshändern und Mischhändern sehr konsistent (Abb. [S17](#)). Die Muster der strukturellen Asymmetrie zeigten jedoch keine statistisch signifikanten Effekte der Händigkeit (Abb. [S18](#)). Auch die Asymmetrie der Diffusionsmetriken der weißen Substanz zeigte keine signifikanten Effekte der Händigkeit (Abb. [S19](#)).

Methoden

Teilnehmer

Bei der Studie zur kognitiven Entwicklung des Gehirns von Jugendlichen (ABCD) handelt es sich um eine Längsschnittuntersuchung, die an mehreren Standorten mit mehr als 11.800 Kindern im Alter von 9–10 Jahren durchgeführt wurde, deren demografische Merkmale für die breitere US-Bevölkerung repräsentativ sind ³⁹. Die in die Studie aufgenommenen Kinder verfügten über gute Englischkenntnisse und wurden ausgeschlossen, wenn bei ihnen medizinische, neurologische oder kognitive Erkrankungen vorlagen, schlechte Englischkenntnisse aufwiesen oder Kontraindikationen für MRT-Scans vorlagen ⁴⁰. Von den Eltern wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt, und auch die Kinder gaben ihre schriftliche Zustimmung zu ihrer Teilnahme. Die ABCD-Studie wurde vom Institutional Review Board (IRB) der University of California in San Diego genehmigt und erhielt die lokale IRB-Zulassung von 21 Datenerfassungsstandorten im ganzen Land ⁴¹.

Anhand der Werte des Edinburgh Handedness Inventory Short (EHIS)-Formulars haben wir eine Kohorte von 600 linkshändigen Kindern (L) aus der ABCD 2.0-Datenveröffentlichung [42](#) [ermittelt](#), für die Ruhezustands-fMRT-Daten im Connectivity Informatics Technology Initiative (CIFTI)-Format vorlagen (Tabelle [1](#)). Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, haben wir die Funktion `matchControls` des Pakets `e1071` R verwendet, um die Linkshänder mit 600 rechtshändigen (R) und 600 beidhändigen (M) Kindern aus der ABCD 2.0-Datenveröffentlichung zu paaren, die ebenfalls Ruhezustands-fMRT-Daten im CIFTI-Format hatten. Teilnehmer, die während Ruhezustands-fMRT-Scans übermäßige Kopfbewegungen zeigten ($> 50\%$ der Zeitpunkte mit einer bildweisen Verschiebung (FD) $< 0,5$ mm), wurden aus den L-, R- und M-Gruppen ausgeschlossen. Angesichts der Variabilität der Diffusionsmetriken zwischen den MRT-Scannern in der ABCD-Studie [43](#) beschränkte sich unsere Analyse der strukturellen Konnektivitätsmetriken auf eine Teilmenge von 1177 Teilnehmern (392 Linkshänder, 392 Rechtshänder und 393 Beidhändige), die MRT-Scans mit Siemens-Scannern unterzogen wurden. Davon ausgeschlossen waren 623 Teilnehmer, die MRT-Scans mit GE- ($N = 398$) oder Phillips-Scannern ($N = 225$) unterzogen wurden.

Händigkeit

Zur Gruppeneinteilung wurde der Händigkeitswert (1: Rechtshänder; 2: Linkshänder; 3: Beidhändig) aus dem ABCD Youth EHIS-Formular verwendet. Den durchschnittlichen Händigkeitswert berechneten wir als durchschnittliche Häufigkeit der Handnutzung beim Schreiben, Werfen sowie bei der Verwendung von Löffel und Zahnbürste (immer rechts: 100; normalerweise rechts: 50; beide Hände gleichmäßig: 0; normalerweise links: -50; immer links: -100) aus dem EHIS-Formular, das vom National Institute Mental Health Data Archive (NDA; <https://nda.nih.gov/>) heruntergeladen wurde.

MRT-Daten

Für die MRT wurden 3-T-MRT-Scanner (Siemens Prisma, Phillips und General Electric 750) verwendet, die mit Mehrkanal-Spulen in Erwachsenengröße ausgestattet waren und Multiband-Echo-Planar-Bildgebung (EPI) sowie harmonisierte Datenerfassungsprotokolle ermöglichten [43](#), [44](#). Für die strukturelle MRT wurden 3D-T1w-Inversions-präparierte, RF-verwöhnte Gradientenecho- und T2w-Fast-Spin-Echo-Pulssequenzen mit variablem Flip-Winkel und 1 mm isotroper Auflösung verwendet. Für die Diffusions-MRT-Erfassung wurde Multiband-Echo-Planar-Bildgebung (EPI) [45](#), [46](#) mit Schichtbeschleunigungsfaktor = 3, fünf b -Werten ($b = 0, 500, 1000, 2000$ und 3000 s/mm²), 96 Diffusionsrichtungen und 1,7 mm isotroper Auflösung verwendet [43](#). Zur Erfassung funktioneller MRI-Daten (fMRI) mit blutsauerstoffabhängigem Kontrast wurde T2*-gewichtete Multiband-EPI (TE/TR = 30/800 ms, 2,4 mm isotrope Auflösung, 60 Schichten, die das gesamte Gehirn abdecken, Schichtbeschleunigung = 6 und Flip-Winkel = 52°) verwendet [44](#).

Öffentlich verfügbare Datensätze aus der ABCD Brain Imaging Data Structure (BIDS) Community Collection (ABCC) (<https://collection3165.readthedocs.io/en/stable/>), die Ruhezustands-fMRI-Daten im CIFTI-Format [47](#) von 10.038 Kindern enthalten, die die Qualitätssicherung bestanden haben, wurden für die Analyse der funktionellen Konnektivität verwendet, Myelin-GIFTI-Formate, die aus dem Verhältnis der T1w/T2w-Bildintensitäten in den Voxeln zwischen der weißen und der Piaoberfläche berechnet und ohne räumliche Glättung auf die Oberfläche mittlerer Dicke abgebildet wurden [48](#), und Gehirnmorphometrie (kortikale Krümmung, Dicke und Sulcustiefe), die aus T1-gewichteten MRI-Scans mit FreeSurfer abgeleitet und in GIFTI-Formdateien konvertiert wurden [49](#). Die ABCD-BIDS-Pipelines minimierten unerwünschte Variabilität durch Unterschiede bei den MRI-Scannern

(GE, Phillips und Siemens). Für die Analyse der strukturellen Konnektivität haben wir von NDA tabellierte Diffusionsbildmetriken heruntergeladen und verwendet (fraktionelle Anisotropie, FA, Mittelwert, MD, longitudinale, ID und transversale, tD, Diffusivitäten) [43](#).

Reproduzierbarkeit

Die Teilnehmer wurden in zwei separate, demografisch übereinstimmende Untergruppen aufgeteilt: die Discovery-Stichprobe ($N = 909$, bestehend aus 303 Linkshändern, 303 Rechtshändern und 303 Mischhändern) und die Replication-Stichprobe ($N = 891$, bestehend aus 297 Linkshändern, 297 Rechtshändern und 297 Mischhändern). Diese Aufteilung wurde anhand der „Matched Group“-Bezeichnung der ABCC vorgenommen, die soziodemografische Faktoren berücksichtigt, die bekanntermaßen die Gehirnentwicklung beeinflussen, wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Klassenstufe, höchster Bildungsgrad der Eltern und Händigkeit [49](#). Wichtig ist, dass es zwischen den Discovery- und Replication-Untergruppen in den Kategorien Linkshänder (L), Rechtshänder (R) und Mischhänder (M) keine nennenswerten Diskrepanzen hinsichtlich Gehirnvolumen, Alter, rahmenweiser Verschiebung (FD) oder der Verteilung der MRT-Hersteller und rassischen/ethnischen Gruppen gab (Tabelle [1](#)).

MRT-Datenverarbeitung

Die ABCD-BIDS-Pipeline [49](#) ist wie die HCP-Pipeline. Sie führt jedoch die nichtlineare Registrierung im Standardatlas mit ANTS [50 durch](#), das andere nichtlineare Registrierungsmethoden [51 durchgängig übertrifft](#). Außerdem führen die fMRI-Vorverarbeitungsschritte in der ABCD-BIDS-Pipeline eine Standard-Rauschunterdrückung durch, indem sie zeitabhängige Kopfbewegungen, weiße Substanz und Liquorsignale sowie die globalen Signale, die Gruppenvergleiche beeinflussen können, [52, 53 herausregressieren](#) und fiktive, durch atmungsbedingte Magnetfeldänderungen hervorgerufene Bewegungen von echten Kopfbewegungen [54 trennen](#). Genauer gesagt führen 5 aufeinanderfolgende Pipelines die Gehirnextraktion, Rauschunterdrückung und Normalisierung struktureller Daten auf eine Standardvorlage (PreFreesurfer); Gehirnsegmentierung und Erstellung zerebraler Oberflächen (Freesurfer); Konvertierung struktureller Daten ins CIFTI-Format (PostFreesurfer); Registrierung der funktionellen Zeitreihen auf die volumetrische Standardvorlage (fMRIVolume); und Konvertierung funktioneller Zeitreihendaten in das CIFTI-Format (fMRISurface). Ein probabilistischer Ansatz für die automatische Segmentierung von Faserbahnen der weißen Substanz [55](#) unter Ausschluss von Voxeln der grauen Substanz (GM) und der zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) wurde verwendet, um die Diffusions-MRT-Metriken (fraktionelle Anisotropie, FA, und mittlere, MD, longitudinale, ID, und transversale, tD, Diffusivitäten) [43 zu quantifizieren](#). Insbesondere umfasste die Vorverarbeitung der Diffusions-MRT eine Wirbelstromkorrektur entlang der Phasenkodierrichtung [56, 57, 58, 59](#), eine Starrkörperregistrierung, eine Minimierung von räumlichen und Intensitätsverzerrungen [43](#), eine Registrierung von b0-Bildern auf T1w-Bildern und eine Neuabtastung bei 1,7 mm.

Qualitätssicherung (QS)

Die ABCD-Studie nutzte automatisierte Qualitätssicherungsverfahren [43](#). Insbesondere wurden die Bilder hinsichtlich scannerspezifischer Gradientenverzerrungen und Intensitätsinhomogenitäten korrigiert. Geschulte Prüfer überprüften die Bilder auf mangelhafte Qualität und Artefakte wie Unschärfe, Geisterbilder oder Ringing, die eine Gehirnsegmentierung verhindern könnten.

Kopfbewegung

Zeiträume mit übermäßiger Kopfbewegung ($FD > 0,5$ mm) wurden mithilfe von Bewegungszensurinformationen entfernt, die mit der ABCD-BIDS-Pipeline geschätzt wurden. Da Kopfbewegungen ein ernstes Problem bei strukturellen und funktionellen bildgebenden Verfahren bei Kindern darstellen [60](#), [61](#), [62](#), wurde in der statistischen Analyse zusätzlich die Tendenz der Probanden berücksichtigt, ihren Kopf zu bewegen, während sie im Scanner ruhten (siehe unten).

gFCD

Die Pearson-Korrelation wurde verwendet, um die gFCD-Stärke bei einer gegebenen Graukoordinate $x_0(t)$ aus einer bandpassgefilterten CIFTI-Zeitreihe mit 0,01 bis 0,10 Hz mit $N = 91.282$ Graukoordinaten [47](#) und maximal 1520 Zeitpunkten (20 Min.) abzubilden. Insbesondere wurde die gFCD als Logarithmus der Gesamtzahl der Kanten zwischen x_0 und allen anderen 91.281 Graukoordinaten im Gehirn [63](#) unter Verwendung einer Korrelation $R > 0,6$ [23](#), [64](#) berechnet. Diese Berechnung wurde für alle x_0 Graukoordinaten im Gehirn [65](#) unter Verwendung von Matlab Version R2023a (MathWorks, Inc., Natick, MA) und dem Beowulf-Cluster am [NIH](#) wiederholt.

rsFC

Die Konnektom-Workbench-Funktion `cifti-average-roi-correlation` wurde verwendet, um die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand (rsFC) der rechtshändigen (MI) und linkshändigen (Mr) Seeds, welche die stärksten Effekte der Händigkeit auf die gFCD zeigten, aus bewegungskorrigierten und 0,01–0,10 Hz bandpassgefilterten CIFTI-Zeitreihen abzubilden. Insbesondere wurden die zeitabhängigen fMRT-Signale unabhängig voneinander über graue Ordinaten innerhalb der Motorkortex-Seeds MI (mittlerer Knoten Nr. 7956, 10 mm Radius, linke Hemisphäre) und Mr (mittlerer Knoten Nr. 7985, 10 mm Radius, rechte Hemisphäre) gemittelt. Die Pearson-Korrelation und die Fisher-Transformation wurden verwendet, um normalisierte Korrelationskarten unabhängig voneinander für MI und Mr zu berechnen.

Regionen von Interesse (ROIs)

Um für jeden Teilnehmer durchschnittliche rsFC-Werte innerhalb von ROIs mit einem Radius von 10 mm zu extrahieren, wurden Gehirncluster ausgewählt, die die höchsten Gruppenunterschiede in der Lateralität der funktionellen Konnektivität des Handmotorikbereichs im Ruhezustand, Δ , zeigten (Tabelle [S1](#)). Die multimodale Parzellierung der menschlichen Großhirnrinde mit 360 kortikalen und 19 subkortikalen Partitionen, die Unterschiede in der Gehirnfunktion, Konnektivität und/oder Topographie widerspiegeln [26](#), wurde verwendet, um die Auswirkung der Händigkeit auf die rsFC zu interpretieren.

Funktionaler Spezialisierungsindex

Zur Bestimmung der allgemeinen funktionellen Spezialisierung der ROIs verwendeten wir das RGB-Farbschema in der multimodalen Parzellierung der menschlichen Großhirnrinde, das den Grad der Assoziation der ROIs mit 3 funktionell spezialisierten Domänen angibt: auditorisch (rot), sensorisch-motorisch (grün) und visuell (blau) [26](#). Insbesondere wurde der funktionelle Spezialisierungsindex anhand der absoluten Unterschiede in der Spezialisierung zwischen den Domänen S1 = auditorisch vs. somatosensorisch; S2 = auditorisch vs. visuell;

und $S3 = \text{somatosensorisch vs. visuell als funktioneller Spezialisierungsindex} = \frac{\max(S_i) - \text{Mittelwert}(S_i)}{\dots}$ definiert und über 379 Atlaspartitionen auf 1 normiert (Abb. [S1](#)).

Gehirnasymmetrie

Asymmetriekarten wurden durch Kontrastieren der Intensitätswerte in der rechten und linken Kortexhemisphäre (RH-LH) im CIFTI-Raum berechnet, unabhängig für jede Metrik (gFCD, Myelin, Kortexkrümmung, Dicke und Sulcustiefenkarten) und jedes Individuum.

Interhemisphärische Scheitelpunktkorrespondenz

Aussagekräftige Vergleiche zwischen den beiden Hemisphären erfordern eine hohe interhemisphärische Scheitelpunktkorrespondenz [33](#). Wir identifizierten 32.492 homologe Scheitelpunktpaare in der linken und rechten Hemisphäre, indem wir ihre kartesischen Koordinaten relativ zum Mittelpunkt des Begrenzungsrahmens ($x, y, z = 180 \text{ mm}, 218 \text{ mm}, 180 \text{ mm}$) bestimmten. Mittels Korrelationsanalyse überprüften wir die interhemisphärische Korrespondenz dieser Koordinaten und erzielten eine bemerkenswerte Genauigkeit von über 99 % ($R > 0,995$; Abb. [S20](#)).

Gehirnaktivierungsmuster bei Handbewegungen

Die Aktivierungsmuster des Human Connectome Project (HCP) für eine motorische Aufgabe, bei der die Probanden mit dem linken oder rechten Finger tippen, ihre linken oder rechten Zehen zusammenpressen oder ihre Zunge bewegen mussten [27, 66](#), wurden verwendet, um homologe motorische Bereiche in der linken und rechten Gehirnhälfte zu bestimmen. Konkret wurden die durchschnittlichen Cohen-d-Effektstärkenkarten des HCP S1200-Task-fMRI von 997 Probanden im CIFTI-Format aus der Brain Analysis Library of Spatial Maps and Atlases (<https://balsa.wustl.edu/>) heruntergeladen.

Statistische Analysen

Vor der vertexweisen statistischen Analyse entfernten wir standort- und scannerspezifische Unterschiede, regressierten die FD über alle Teilnehmer hinweg und entfernten unerwünschte Effekte im Zusammenhang mit Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit (weiß, afroamerikanisch, hispanisch, asiatisch, andere) unabhängig für die Gruppen L, R und M in Matlab. Der zweiseitige t-Test mit zwei Stichproben wurde verwendet, um gFCD/rsFC-Unterschiede zwischen Links- und Rechtshändern in Matlab abzubilden. Ein um die False Discovery Rate (FDR) korrigierter Schwellenwert $pFDR < 0,05$ wurde verwendet, um Mehrfachvergleiche über 91.282 Graukoordinaten in den CIFTI-Daten zu korrigieren. ROI-Analysen zur Bewertung von Gruppenunterschieden in Diffusions-MRT-Metriken und der Reproduzierbarkeit von Gruppenunterschieden in gFCD und rsFC wurden in R v4.0 unter Verwendung von ANCOVA mit 7 Kovariaten durchgeführt: Alter, Geschlecht, Rasse, Forschungsort und Hirnvolumen (Myelin, kortikale Dicke, Krümmung, Sulkustiefe, FA, MD, ID und tD), Scannerhersteller und FD (gFCD und rsFC). Eine Bonferroni-Korrektur (zweiseitig) für 42 wichtige weiße Substanzbahnen im AtlasTrack (<https://www.nitrc.org/projects/atlastrack>) wurde verwendet, um die Ergebnisse der weißen Substanzdiffusion für Mehrfachvergleiche zu korrigieren.

Berichtszusammenfassung

Weitere Informationen zum Forschungsdesign finden Sie in der mit diesem Artikel verknüpften [Zusammenfassung des Nature Portfolio Reporting](#).

Datenverfügbarkeit

ABCD-Daten sind öffentlich über das Datenarchiv des National Institute of Mental Health (nda.nih.gov) zugänglich. Die HCP S1200-Durchschnittskarten für die fMRT-Analyse nach Cohen's d-Effektstärke stehen in der Brain Analysis Library of Spatial Maps and Atlases (<https://balsa.wustl.edu/>) zum Download bereit. Sowohl die in dieser Studie generierten individuellen ROI- als auch die gruppengemittelten Bilddaten sind in der Quelldatendatei enthalten. [Die Quelldaten](#) sind in diesem Dokument enthalten.

Codeverfügbarkeit

Der MATLAB-Code zur Berechnung der gFCD-Karten in dieser Studie wurde in der Figshare-Datenbank unter dem Zugangscode [25314982](#) ⁶⁵ hinterlegt.

Referenzen in der [Originalpublikation](#)