

Aus der Nuklearmedizinischen Klinik
der Universitätsklinik Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Wilhelm Müller

Ereignis-korrelierte fMRT-Studie zu differentiellen Aktivierungen im
medialen Temporallappen bei unterschiedlichen Encodierungstiefen
in Abhängigkeit vom späteren Erinnerungserfolg

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Eva Sabine Pape

(2010)

Als Inaugural-Dissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. H.-W.Müller

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. M. Franz

Eidesstattliche Versicherung

Die vorliegende Dissertation wurde im Zeitraum von 2006-2009 unter der Betreuung von Prof. Dr. med. H-W. Müller und Dr. med. H. Hautzel, Nuklearmedizinische Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf, angefertigt. Die Experimente wurden auf dem Campus der Klinik im Forschungszentrum in Jülich durchgeführt.

Hiermit versichere ich, Eva Pape, geb. am 10.10.1980 in Essen, an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation „Ereignis-korrelierte fMRT-Studie zu differentiellen Aktivierungen im medialen Temporallappen bei unterschiedlichen Encodierungstiefen“ ohne fremde Hilfe verfasst wurde.

Ebenso versichere ich an Eides statt, dass die vorgelegte Dissertationsschrift nicht von einer anderen Universität abgelehnt worden ist.

Ort, Datum

Danksagung

Besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. H-W. Müller für die Themenvergabe und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes bedanken, und Dr. Hubertus Hautzel für die Möglichkeit, unter seiner Betreuung diese Dissertationsarbeit anzufertigen. Nicht zuletzt durch die freundliche und engagierte Betreuung hat mir diese Arbeit viel Freude bereitet.

Außerdem gilt mein Dank Hrn. Dr. med. Konstantin Kley, der mir freundlicherweise sein Zimmer samt Cafemaschine mit mir teilte, in Computerfragen immer hilfsbereit mit Rat und Tat zur Seite stand, sowie dem Informatiksupport im Forschungszentrum Jülich, insbesondere Hrn. Boers für die Hilfe bei der Programmierung des Paradigmas, und Hrn. Rieger für die Bereitstellung der notwendigen Programme. Für die Transporte nach Jülich möchte ich mich bei Fr. Dr. rer. med. Veronika Ermer bedanken, sowie für die willkommene Abwechslung und Zerstreuung in den Cafépausen.

Weiterer Dank gilt Hrn. PD Dr. med. M. Rufer, der mich, obwohl nicht direkt an der Dissertation beteiligt, als Vorgesetzter in Zürich dabei unterstützte, die Dissertation neben der Tätigkeit als Assistenzärztin fertigzustellen.

Ferner möchte ich mich herzlichst bei meinen Eltern bedanken, ohne deren finanzielle Unterstützung das Studium und die Dissertation nie möglich gewesen wären. Erwähnt sei auch ihre moralische und alimentäre Unterstützung in der zweiwöchigen Endphase der Fertigstellung, so dass ich mich vollends auf das Schreiben konzentrieren konnte.

Zu guter letzt sei meinen Freunden in Düsseldorf, Zürich und Berlin und meiner Schwester Susanne gedankt, die mich durch gute und schlechte Phasen der Dissertation begleitet haben, und sich besonders in zweiteren immer wieder als gute und geduldige Zuhörer und Motivatoren erwiesen haben.

Euch/Ihnen allen ein herzliches Dankeschön.

Eva Pape, März 2010, Zürich

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|---|------------|
| 1 | EINLEITUNG | 1 |
| 2 | THEORETISCHER HINTERGRUND | 19 |
| 2.1 | Allgemeine Grundlagen der MR-Bildgebung..... | 19 |
| 2.2 | Spezielle Ausführungen zum fMRT | 26 |
| 3 | PROBANDEN UND METHODE..... | 35 |
| 3.1 | Stichprobe | 35 |
| 3.1.1 | Rekrutierung der Stichprobe..... | 35 |
| 3.1.2 | Beschreibung der Stichprobe..... | 35 |
| 3.2 | Studiendesign und Paradigma..... | 36 |
| 3.3 | Versuchsdurchführung | 40 |
| 3.4 | Auswertung..... | 41 |
| 3.4.1 | Statistische Auswertung der behavioralen Daten..... | 41 |
| 3.4.2 | Bearbeitung und Auswertung der fMRT-Daten | 47 |
| 4 | ERGEBNISSE | 61 |
| 4.1 | Auswertung der behavioralen Daten..... | 61 |
| 4.1.1 | Genauigkeit (Accuracy) der Encoding-Daten | 61 |
| 4.1.2 | Auswertung der Häufigkeiten | 61 |
| 4.1.3 | Sensitivität und Spezifität..... | 65 |
| 4.1.4 | Auswertung der Reaktionszeiten im Encoding..... | 68 |
| 4.2 | Ergebnisse der fMRT-Auswertung..... | 70 |
| 4.2.1 | Bilder und Tabellen..... | 70 |
| 4.2.2 | Zusammenfassung der fMRI-Ergebnisse..... | 93 |
| 5 | DISKUSSION | 96 |
| 5.1 | Behaviorale Daten | 96 |
| 5.2 | fMRI-Daten | 99 |
| 6 | ANHANG | 116 |
| 6.1 | Literaturverzeichnis | 118 |
| 6.2 | Tabellenverzeichnis..... | 130 |
| 6.3 | Abbildungsverzeichnis..... | 131 |
| 6.4 | Curriculum vitae..... | 133 |
| 7 | ZUSAMMENFASSUNG..... | 136 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| BA | Brodmann-Areal |
| BIC-Modell | Binding-of-Item-and-Context-Modell |
| CS | Cluster Size (Anzahl der Voxel eines Clusters) |
| Deep | Engl. tief (steht für tief encodiert) |
| Dm-Effekt | <i>Differential neural activity based on memory-Effect</i> |
| fMRI | Functional Magnetic Resonance Imaging |
| fMRT | Funktionelle Magnetresonanztomographie |
| GLM | General Linear Model |
| Hrf | Haemodynamic Response Function |
| LOP | Level(s) of Processing |
| MNI | Montreal Neurological Institute |
| MTL | Medialer Temporallappen |
| Shall | Shallow: engl. oberflächlich (steht für oberflächlich encodiert) |
| SM-Effect | Subsequent-memory-effect |
| SPM | Statistical Parametric Map(ping) |
| TA | Talairach (auf den entsprechenden Atlas zurückgehendes Koordinatensystem) |
| TE | Time-to-Echo, Echozeit |
| TI | Time of Inversion, Inversionszeit |
| TR | Time of Repetition, Repetitionszeit |

Legende und Übersicht über die Konditionen im Versuchs-/Ergebnisteil

Im Encoding und Retrieval gezeigte („alte“) Bildkombinationen

Einzelkategorien

| | |
|----------------|--|
| <i>Oodeeps</i> | tief encodierte, mit hohem Konfidenzlevel wiedererkannte Bildkombinationen |
| <i>Oodeepu</i> | tief encodierte, mit niedrigem Konfidenzlevel wiedererkannte Bildkombinationen |

| | |
|-----------------|---|
| <i>Ondeepu</i> | tief encodierte, mit niedrigem Konfidenzlevel vergessene Bildkombinationen |
| <i>Ondeeps</i> | tief encodierte, mit hohem Konfidenzlevel vergessene Bildkombinationen |
| <i>Ooshalls</i> | oberflächlich encodierte, mit hohem Konfidenzlevel wiedererkannte Bildkombinationen |
| <i>Ooshallu</i> | oberflächlich encodierte, mit niedrigem Konfidenzlevel wiedererkannte Bildkombinationen |
| <i>Onshallu</i> | oberflächlich encodierte, mit niedrigem Konfidenzlevel vergessene Bildkombinationen |
| <i>Onshalls</i> | oberflächlich encodierte, mit hohem Konfidenzlevel vergessene Bildkombinationen |

Übergeordnete Kategorien

| | |
|-------------------------|---|
| <i>Ooall</i> | alle richtig wiedererkannten Bildpaare |
| <i>Onall</i> | alle vergessenen Bildpaare |
| <i>Ooalls</i> | sicher wiedererkannte Stimuli |
| <i>Oallu</i> | unsicher wiedererkannte Stimuli |
| <i>Onalls</i> | mit hohem Konfidenzlevel als neu beurteilte Bildpaare |
| <i>Onallu</i> | mit niedrigem Konfidenzlevel als neu beurteilte Bildpaare |
| <i>Oodeepall</i> | tief encodierte, erinnerte Stimuli |
| <i>Ondeepall</i> | tief encodierte, vergessene Stimuli |
| <i>Ooshallall</i> | oberflächlich encodierte, erinnerte Stimuli |
| <i>Onshallall</i> | oberflächlich encodierte, vergessene Stimuli |
| <i>Deep Misses</i> | unsicher wiedererkannte oder vergessene, tief encodierte Bildpaare |
| <i>Shall(ow) Misses</i> | unsicher wiedererkannte oder vergessene, oberflächlich encodierte Bildpaare |

Im Retrieval präsentierte rekombinierte („neue“) Bildkombinationen

| | |
|------------|--|
| <i>Nns</i> | sicher richtig als neu erkannte Bildpaare |
| <i>Nnu</i> | unsicher korrekt als neu erkannte Bildpaare |
| <i>Nos</i> | sicher falsch als bekannt eingeordnete Bildpaare |

| | |
|--------------|--|
| <i>Nou</i> | unsicher falsch als bekannt eingeordnete Bildpaare |
| <i>Nnall</i> | richtig als neu bezeichnete Bildpaare |
| <i>Noall</i> | falsch als bekannt bezeichnete Bildpaare |

Legende zu den Abkürzungen

1. Buchstabe: objektiver Bekanntheitsgrad des Stimulus

| | |
|-----------|--|
| <i>O-</i> | „old“, im Encoding und Retrieval gezeigtes Bildpaar |
| <i>N-</i> | „new“, nur im Retrieval präsentierte Bildkombination |

2. Buchstabe: subjektiver Bekanntheitsgrad des Stimulus

| | |
|------------|-------------------------------------|
| <i>-o-</i> | „old“, als bekannt eingeordnet |
| <i>-n-</i> | „new“, als rekombiniert eingeordnet |

Wortteil für die Encodierungsbedingung

(entfällt für die nur im Retrieval gezeigten Stimuli N-)

| | |
|----------------|---|
| <i>-deep-</i> | „tief“, semantische Encodierungsbedingung |
| <i>-shall-</i> | „oberflächlich“, oberflächliche Encodierungsbedingung |
| <i>- -</i> | ohne Angabe: beide Encodierungsbedingungen |

Letzter Buchstabe: Angabe des Konfidenzlevels

| | |
|-------------|------------------------------------|
| <i>-s</i> | „sure“, hohes Konfidenzlevel |
| <i>-u</i> | „unsure“, niedriges Konfidenzlevel |
| <i>-all</i> | beide Konfidenzlevel |

1. Einleitung

Gedächtnis beschreibt die Fähigkeit von Lebewesen, aufgenommene Informationen zu behalten, zu ordnen und wieder abzurufen. Die Speicherung von Informationen durch bewusste oder unbewusste Lernprozesse ist Ausdruck der Modulierbarkeit und Plastizität des neuronalen Systems.

Gedächtnis ist dabei kein homogenes Konstrukt, sondern setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen, die nicht nur evolutionsgeschichtlich uneinheitlich sind, sondern auch anatomisch in unterschiedlichen Hirnregionen lokalisiert sind, und bei umschriebenen Läsionen einzeln geschädigt werden können.

Eine übliche Einteilung der Gedächtnisfunktion erfolgt nach der Zeitdauer des möglichen Abrufs. So kann ein sensorisches, auch Immediatgedächtnis genannt, vom Kurzzeit- oder auch Arbeitsgedächtnis und vom Langzeitgedächtnis abgegrenzt werden. Im sensorischen Gedächtnis erfolgt eine Zwischenspeicherung der sensorischen Eindrücke für wenige Millisekunden. Das Kurzzeitgedächtnis besitzt die Fähigkeit, 7 ± 2 Informationseinheiten [91] über begrenzte Zeit (wenige Sekunden bis Minuten) zu behalten. Lerninhalte, die in das Langzeitgedächtnis überführt werden, bleiben dort wenige Minuten bis lebenslang. Seine Kapazität ist prinzipiell nicht limitiert.

Deklaratives und nicht-deklaratives Gedächtnis. Nach der Art der gespeicherten Information wird das Langzeitgedächtnis unterteilt in ein deklaratives und ein nicht-deklaratives Gedächtnis. Letzteres umfasst das prozedurale Gedächtnis, Priming und perzeptuelles Lernen, sowie die klassische Konditionierung [127]. Das nicht-deklarative Gedächtnis ist entscheidend zur Aneignung von Fertigkeiten, Verhaltensweisen und Handlungsabläufen, und ist in seiner Funktion eng an die Intaktheit subcorticaler Hirnzentren (Basalganglien) und des Cerebellums geknüpft. Lernen und Reproduktion des Gelernten erfolgen meist unbewußt.

Inhalte aus dem deklarativen Gedächtnis dagegen werden bewußt erinnert, können verbal reproduziert und explizit ausgedrückt werden. Sie sind in ihrer Abstrahierbarkeit flexibel anwendbar, d. h. modellhaft auf neue Situationen übertragbar. Der Begriff deklarativ umfasst das episodische und das semantische Gedächtnis. Das episodische Gedächtnis konsolidiert autobiographische Erinnerungen und Erlebnisse. Es gilt als beson-

ders menschenpezifisch, und leistet einen wichtigen Beitrag zur Persönlichkeitsentwicklung und Wahrung ihrer Integrität in der Zeit eines Lebens. Im Gegensatz zu dem semantischen Gedächtnis, das Fakten und Weltwissen wie z.B. Sprache, Regeln und Konzepte repräsentiert, ist dem Individuum gleichzeitig die situative Einbettung des Erlernen bewußt. Anatomische Kernlokalisationen der deklarativen Gedächtnisfunktionen sind der *mediale Temporallappen* (Abb. 1.1), Teile des präfrontalen/ frontalen Cortex und des Diencephalons.

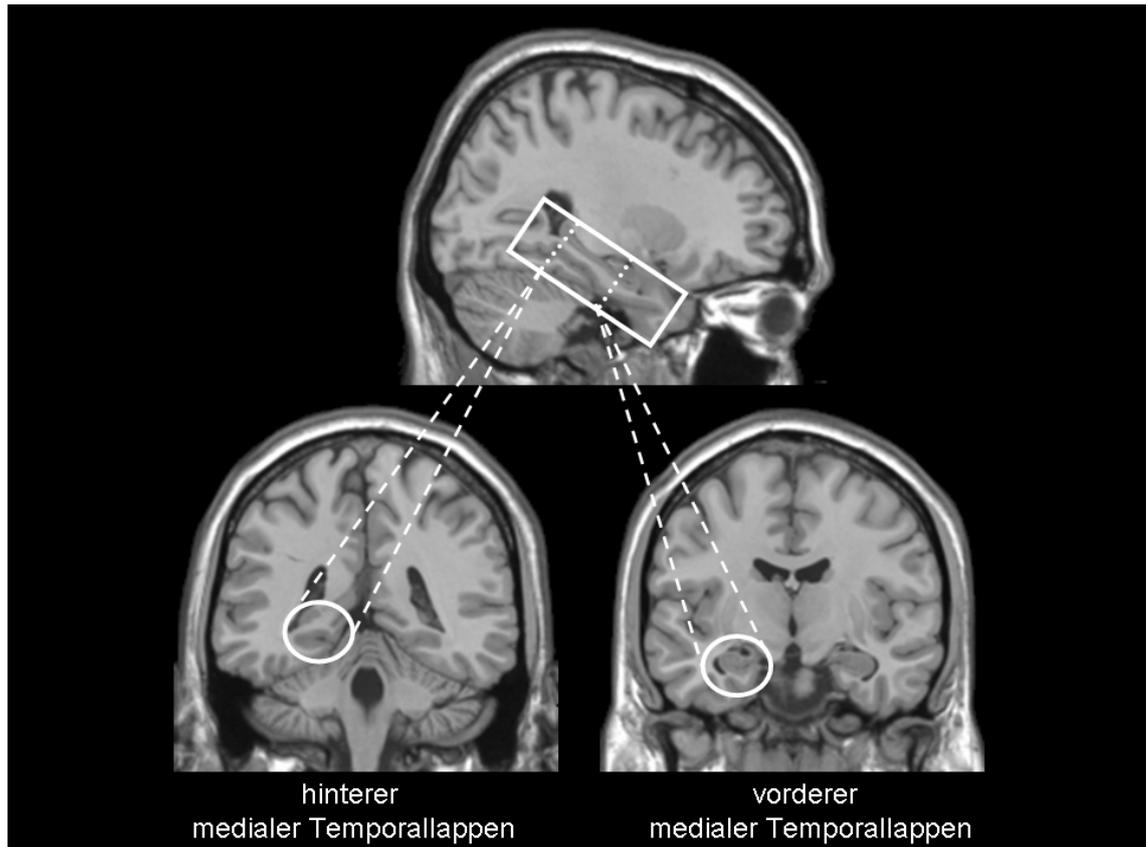


Abb 1.1: T1-gewichtete MRT-Aufnahme mit Markierung des medialen Temporallappens in sagittaler (oben) und coronarer Ansicht (unten links und rechts). Die Schnittebenen (im Bereich des anterioren und posterioren medialen Temporallappens) sind im Sagittalschnitt eingezeichnet. Im Kasten sichtbar sind Hippocampus und perirhinaler (vorne) bzw. Hippocampus und parahippocampaler Cortex (hinten) [151].

Aneignung und Abruf von Gedächtnismaterial. Grundsätzlich können Prozesse im Rahmen des Langzeitgedächtnisses in eine Lernphase (Encodierung, engl. Encoding), eine Konsolidierungsphase (engl. Storage), und eine Erinnerungs-/ Abrufphase (engl. Retrieval) unterteilt werden.

Encodierung: Sie entspricht der Wissensaneignung, dem Lernen, allgemein gesagt der Speicherung von Information. Sie kann absichtlich (intentional) oder unbeabsichtigt (inzidentuell) erfolgen.

Konsolidierung: benennt das Bewahren, Behalten der Information; sie kann durch Üben (bewusster zwischenzeitlicher Abruf und Zirkulation der Erinnerungsinhalte) willentlich herbeigeführt und verstärkt werden.

Erinnern als Abruf des Gelernten/ Erfahrenen in Form der Wiedererkennung (ja-/nein-Rekognition, Rekognition durch eine Wahl zwischen Alternativen) oder rekonstruierend/ frei reproduktiv (im engl. Free recall).

Beim Vergessen wird ein bewusster Informationsabruf durch Zerfall der Gedächtnisspuren oder durch anteroaktive bzw. retroaktive Interferenz mit anderen Materialien unmöglich. Vergessen scheint im Langzeitgedächtnis kein primäres Problem der Speicherkapazität zu sein.

Encodierungs- und Abrufphase sind am direktesten funktionellen Bildgebungsmethoden, wie der funktionellen MRT und der Positronenemissionstomographie zugänglich, da sie zeitlich eng mit der Präsentation neuer bzw. der Abfrage alter Stimuli korrelieren, und daher dem gemessenen Signal relativ genau zugeordnet werden können. So sind sie am besten untersucht. Aufgrund der Konzeption der vorgestellten Studie soll an dieser Stelle der Schwerpunkt auf dem Vorgang der Encodierung stehen. Er kann in zwei Phasen unterteilt werden: In der initialen Komponente erfolgt nach der Aufnahme der Information durch die sensorischen Eingangskanäle die Generierung einer internen Repräsentation durch die Transformation externer sensorischer Stimuli und die Aktivierung von verwandtem, bereits gelerntem oder erfahrenem Gedächtnismaterial. Als anatomische Repräsentationsorte dieses Arbeitsgedächtnisses werden dabei – gestützt durch Bildgebungsstudien [144, 14] und Laesionsstudien an Patienten [86] – vor allem temporoparietale (Gyrus angularis), sowie ventrolaterale und dorsolaterale Regionen des präfrontalen Cortex diskutiert [4] (siehe auch Anhang, Punkt I für genauere Informationen zum Arbeitsgedächtnis).

Im zweiten Schritt erfolgt die Bildung des Engramms, der Gedächtnisspur, durch die Verbindung der einzelnen Komponenten eines Ereignisses, was neben den sensorischen Eindrücken die Ergebnisse höherer kognitiver Verarbeitung wie Assoziation und Interpretation von Erfahrenem miteinbezieht.

Diese Funktion der Verknüpfung von verschiedenen Komponenten eines Lernereignisses durch Vernetzung neuronaler Aktivität in verstreuten, vor allem neocorticalen Hirnregionen und die Speicherung der Erregungsmuster, wird insbesondere dem Hippocampus und angrenzenden Strukturen des medialen Temporallappens zugeschrieben.

Deklaratives Gedächtnis und MTL. Die Bedeutung des medialen Temporallappens mit der Hippocampusformation für die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten rückte spätestens in den 50iger Jahren des 20. Jahrhunderts in das Blickfeld des wissenschaftlichen Interesses, nachdem bei dem Epilepsie-Patienten H.M. nach bilateraler Entfernung des inferioren medialen Temporallappens 1953 eine nahezu vollständige anterograde Amnesie auftrat [92, für eine Übersicht]. Erinnerungen, die bei dem Eingriff schon älter waren als ca. zehn Jahre allerdings blieben ihm; ebenso war die Funktion des Arbeitsgedächtnisses ungestört. Weiterhin war es H.M. bei all seinen Einschränkungen noch weiterhin möglich, Fertigkeiten und Handlungsweisen zu erlernen, auch wenn er sich an die Situation deren Erwerbs im Nachhinein nicht mehr erinnern konnte. Der mediale Schläfenlappen scheint also eine entscheidende, nicht zu kompensierende Rolle bei der Überführung von deklarativen Inhalten in das Langzeitgedächtnis hinein zu spielen, während der Abruf von Erinnerungen nach einer bestimmten Zeit hippocampusunabhängig erfolgen kann [126].

Man vermutet daher eine initial Hippocampus-vermittelte, später dann autonomisierte „letzte“ Speicherung der Engramme in Anteilen neocorticaler Assoziationszentren. Durch die Aktivierung des medialen Temporallappens bei der Darbietung von Stimuli und Gedächtnismaterialien erfolgt eine Ausbildung assoziativer Verbindungen der Einzelreize und –aspekte einer Situation oder eines Themenkomplexes, die multimodal sein können; d.h. der Hippocampus und der ihn umgebende temporale Neocortex bewirken eine zeitliche und räumliche Verknüpfung einzelner Eindrücke, und damit die Herstellung eines Kontextes, einer situativen Einbettung. Ein Ausschnitt/Teilaspekt des Erinnerungsmaterials kann dann für die Reproduktion der Situation/ des Themenkomplexes ausreichend sein. Diese Art der Wissensaneignung wird auch relationale Gedächtnisbildung bzw. Beziehungslernen genannt.

Anatomisches Korrelat ist eine komplizierte hierarchische Verschaltung des Hippocampus mit seinen drei angrenzenden Cortexanteilen.

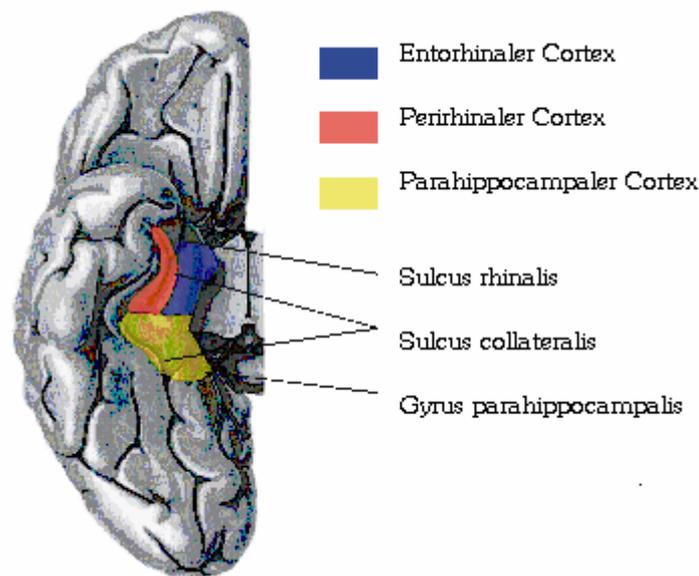


Abb. 1.2: Ansicht der MTL-Subregionen beim Menschen. Abbildung der rechten Großhirnhemisphäre mit Blick von ventral. Der entorhinale Cortex ist blau, der perirhinale Cortex rot, und der parahippocampale Cortex gelb markiert [152].

Anatomie des medialen Temporallappens. Der mediale Temporallappen setzt sich aus dem Hippocampus zusammen und den angrenzenden entorhinalen, perirhinalen und parahippocampalen Cortexanteilen (siehe dazu auch Abbildung 1.2), die gemeinsam den Großteil des Gyrus parahippocampalis ausmachen.

Die Hippocampusformation liegt der Medialwand des Seitenventrikelunterhorns an. Er läuft rostral im Pes hippocampi, einer tatzenartigen Struktur, aus. Nach dorso-caudal erstreckt er sich bis zum unteren Ende des Balkens, unterhalb dessen er sich über die Fimbria hippocampi als Faserstruktur, Fornix genannt, fortsetzt, die in den Corpora mammillaria endet [2]. Eine Untergliederung des Hippocampus erfolgt in die Felder CA1-CA4 (CA=Cornu ammonis), in den Gyrus dentatus und in das Subiculum. Er gehört zum phylogenetisch alten Archicortex und weist daher histologisch nur eine Dreischichtung auf [2]. Medial des Hippocampus und des rhinalen Sulcus liegt die Regio entorhinalis. Über sie mündet ein Großteil der Afferenzen in den Hippocampus ein. Lateral-anterior schließt sich ihr die Regio perirhinalis an. Die beiden werden manchmal als rhinaler Cortex zusammengefasst. Nach caudal wird der Hippocampus lateral vom Cortex parahippocampalis umgeben.

Schema: Verschaltung des medialen Temporallappens

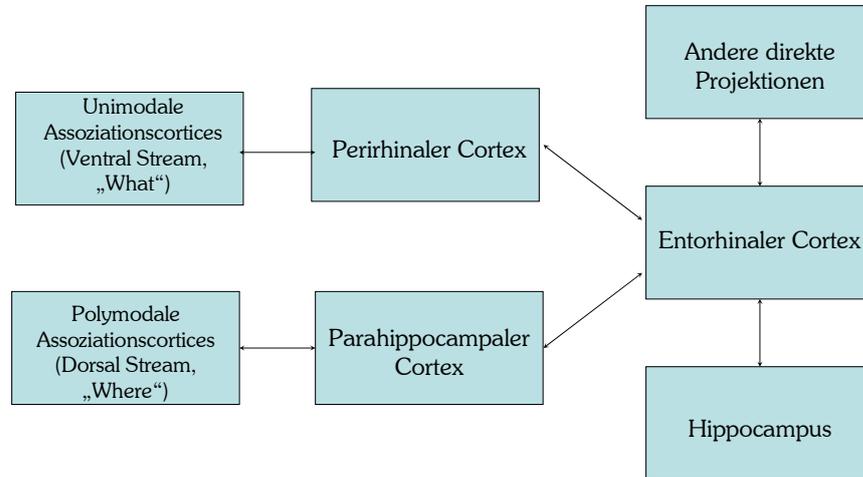


Abb. 1.3: Stark vereinfachte Darstellung der Organisation des medialen Temporallappens, das ursprünglich an Rhesusaffen [74] untersucht wurde, aber auch für den Menschen hypothetisiert wird [29, 37]. Abbildung übersetzt und graphisch verändert aus [74].

Verschaltung des medialen Temporallappens. (Siehe dazu auch Abb. 1.3, die die wichtigsten Verbindungen im medialen Temporallappen stark schematisiert darstellt.) Über den perirhinalen und den parahippocampalen Cortex laufen die Afferenzen in die Regio entorhinalis ein. Dabei erhält der perirhinale Cortex eine größere Zahl unimodaler Projektionen vom angrenzenden inferotemporalen visuellen Assoziationscortex, und zieht bevorzugt in die vorderen zwei Drittel des entorhinalen Cortex (Verarbeitung der Objekterkennung als Endpunkt des sog. „Ventral Posterior Stream“, entsprechend dem „Was“ der visuellen Information), während die Regio parahippocampalis hauptsächlich polymodalen Input aus dem sog. „Dorsal Superior Stream“ erhält, der sich aus Afferenzen occipitaler, postero-parietaler und frontaler Assoziationscortices zusammensetzt. Der parahippocampale Cortex projiziert bevorzugt in das hintere Drittel der Regio entorhinalis. Ihm wird eine bevorzugte Verarbeitung visuell-räumlicher Gedächtnisinhalte („Wo“), zugeschrieben [22, 139]. Zusätzlich existieren auch direkte Verschaltungen von polymodalen Assoziationszentren zum entorhinalen Cortex. Er bildet eine Art Tor zum Hippocampus, der den Ort des Zusammenflusses und der Integration der beiden Infor-

mationsflüsse bildet. Über einen temporoammonären trisynaptischen Leitungsbogen (Tractus perforans) inseriert ein Großteil der Afferenzen an den Granularzellen des Gyrus dentatus, deren Axone die sogenannten Moosfasern bilden, und zu den Pyramidenzellen der Region CA3 des Ammonhorns ziehen. Diese Neuronen unterhalten untereinander ein ausgedehntes Kollateralnetzwerk, das in engem Zusammenhang zum individuellen Verteilungs- und Ausdehnungsmuster neocorticaler Aktivierung bei einem Ereignis zu stehen scheint [107]. Außerdem senden sie die Schaffer-Kollateralen in die Sektion CA1 des Cornu ammonis, die zusätzlich auch direkten Input aus dem entorhinalen Cortex über einen direkten monosynaptischen Pfad erhält. CA 1 sendet einen Großteil seiner Efferenzen in das Subiculum, dessen Axone sich im Fornix fortsetzen. Zusätzlich ziehen Neuriten zurück zum entorhinalen Cortex. Die Efferenzen vom entorhinalen Cortex zum Hippocampus sind dergestalt angeordnet, dass seine lateralen Anteile eher zum hinteren Gyrus dentatus projizieren, während seine medialen Abschnitte zur vorderen Hälfte ziehen. Kombiniert mit der topographischen Anordnung der Afferenzen zur Regio entorhinalis führt dies zu einer unterschiedlichen Wichtung der parahippocampalen Einflüsse auf Cornu ammonis und Subiculum (für detailliertere Angaben und eine Übersicht [74]), die die neuroanatomische Grundlage für Modelle einer möglichen Segregation hippocampaler/parahippocampaler Funktionen darstellt [35, 36, 12, 39, 1, 29, 37].

Hervorzuheben sind außerdem die reziproken Verbindungen besonders der entorhinalen Region zum Stirnhirn [48]. Betont beim Vorgang des Retrievals (Hypothese: Überführung aus dem Langzeitspeicher ins Arbeitsgedächtnis) scheinen dem dorsalen präfrontalen und dem temporopolen Cortex, die durch den Fasciculus uncinatus eng miteinander in Verbindung stehen, wichtige Exekutivaufgaben innezuwohnen [70].

Generell sind alle Verbindungen der hippocampalen Schleife gleichzeitig auch reziprok, d.h. die Hippocampusformation enthält auf jeder Stufe auch efferente Verbindungen zu den parietalen, temporalen und frontalen Assoziationscortices, in denen die Langzeitveränderungen im Rahmen der Gedächtniskonsolidierung wahrscheinlich stattfinden.

Auf molekularer Ebene liegen der Bildung von Engrammen wahrscheinlich synaptische Modulationen durch Langzeit-Verstärkung (Long term potentiation – LTP) und Langzeit-Unterdrückung (Long term depression – LTD) zugrunde. Diese konnten in CA 1

und CA3, wo die Integration der Informationen vom Ventral und Dorsal Stream erfolgt [74], und in neocorticalen Assoziationszentren [15] nachgewiesen werden.

Langzeitpotentiale entstehen durch die zeitliche und räumliche Summation mehrerer exzitatorischer postsynaptischer Potentiale (EPSPs), und der damit verbundenen starken Depolarisation der postsynaptischen Membran. Gemäß der Hypothese nach HEBB: „Inputs that fire together wire together“ erfolgt die Stärkung von Synapsen durch mehrfach synchrone Erregungsüberleitungen, also z.B. von Synapsen zwischen Neuronen, die häufig zusammenauftretende Informationen codieren [7]. In CA1 und CA3 sind vermehrt NMDA-Rezeptoren zu finden, postsynaptische ionotrope Glutamatrezeptoren, die nur durch die Bindung des Neurotransmitters und einer gleichzeitigen Depolarisation der Zellmembran aktiviert werden, da im Ruhezustand ein Magnesiumion den Einstrom der Calciumionen blockiert. Diese induzieren nach Aktivierung intraneuronal weitreichende metabolische/enzymatische Veränderungen, u.a. durch Phosphorylierung an Zellproteinen und Einfluß auf ihre Genexpression, die lebenslang anhalten können. Analog verhält es sich bei der Langzeitdepression, der Schwächung synaptischer Effektivität bei asynchroner Erregung. Generell scheint die Modulierung von vorhandenen Synapsen eine größere Rolle zu spielen, als die Erschaffung neuer Verbindungen [7]. Ein wichtiges Schlagwort sind in diesem Zusammenhang die Anfang der 70er Jahre in Einzelzelleitungen nachgewiesenen „Place cells“ im Hippocampus von Ratten [97], die bei dem Orientierungslernen von Tieren im unbekanntem Raum durch spezifische Aktivierung je nach eingenommenem Platz eine wichtige Rolle spielen, auch wenn beim Menschen [80] der Nachweis solcher Place Cells bislang wahrscheinlich methodenbedingt noch nicht möglich war.

Die Funktion der Place Cells wurde von späteren Autoren [18, 36] übergreifender im Sinne der Repräsentation von allgemeinen relationalen, assoziativen Gedächtnisinhalten gefasst, da auch die Information zur räumlichen Umgebung über eine Serie von einzelnen Eindrücken wie Objekten des Orts, Gerüchen, Geräuschen, aber auch propriozeptiven Sensationen wie Geschwindigkeit, Zeit einer Laufstrecke etc. vermittelt wird.

Wichtige Verbindungen des Hippocampus mit anderen Hirnzentren (Schaltkreise). Bei der Überführung in das Langzeitgedächtnis sind zwei Schaltkreise des limbischen Systems von großer Bedeutung: 1.) der PAPEZ-Circuit, der über den Fornix den Hippocampus mit den Mamillarkörpern verbindet, weiter über den mamillothalamischen Trakt

zu den vorderen Kernen des Thalamus zieht, die Afferenzen zum cingulären Cortex senden, von wo aus schließlich wiederum Fasern zum Hippocampus geschickt werden. Der PAPEZ-Schaltkreis scheint eher für kognitive Aspekte der Informationsselektion verantwortlich zu sein [87], während der zweite basolateral-limbische Schaltkreis, der die anatomischen Kerngebiete Amygdala, mediodorsale Thalamuskern und Area subcallosa (im basalen Frontalhirn) miteinander verbindet, mehr für die emotionale Bewertung und Einordnung von Ereignissen zuständig ist [115]. Auch Schädigungen der diencephalen Strukturen des PAPEZ-Circuit können zu Amnesien und Zeitgitterstörungen (KORSAKOFF-Syndrom bei Thiaminmangel) führen.

Funktionelle Bildgebungsstudien zum deklarativen Gedächtnis. Mit der Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten der Positronenemissionstomographie und der Einführung der fMRT in den frühen 90iger Jahren erschloß sich neben Tierläsions-, Patienten- und elektrophysiologischen Studien eine neue Ressource zur Lokalisation von Hirnfunktionen, insbesondere auch im System des medialen Temporallappens. Während die ersten Versuche aus verschiedenen Ursachen (Suszeptibilitätsartefakte im Temporallappen, zu geringes Signal-zu-Rausch-Verhältnis im Hippocampus) frustriert verliefen [18], lässt sich mittlerweile auf eine immense Fülle von Bildgebungsstudien zurückgreifen, so dass die generelle Aktivierung im medialen Temporallappen lokalisierter Strukturen bei der Encodierung verbalen und bildlichen Gedächtnismaterial mittlerweile als nahezu unbestritten gilt [z.B. 117, 52, 18, 88]. Der Inhalt aktueller Studien befasst sich daher dezidiert mit der Subspezifizierung des medialen Temporallappens bei unterschiedlichen Qualitäten der Encodierung und des Erinnerns [112, 27].

1998 formulierten Lepage, Habib und Tulving nach einer Metaanalyse von 52 PET-Studien, die Enkodierungs- und Abrufprozesse im episodischen Gedächtnis untersuchten, das sogenannte HIPER-Modell (Hippocampal Encoding/Retrieval Model), das eine funktionelle Subspezifizierung des Hippocampus in der rostro-caudalen Achse postuliert [75]. Nach dem Modell sind rostrale Anteile der Formation vor allem bei der Encodierung von Gedächtnisinhalten aktiviert, während hintere Anteile vor allem in den Abruf von Gedächtnismaterial involviert sein sollen. Bei einer Re-Analyse unter Berücksichtigung zusätzlicher, einschließlich fMRI-Studien, konnten Schacter und Wagner [118] eine klare funktionale Aufteilung des Hippocampus in Bezug auf Encodierungs- und Erinnerungsprozesse nicht bestätigen. Sie postulierten eine Involvierung posteriorer An-

teile des medialen Temporallappens (des Hippocampus und des parahippocampalen Cortex) beim Enkodierungsvorgang, und verblieben aufgrund mangelnder Datenlage ohne Aussage zu Abrufungsprozessen.

Nach einem neueren Ansatz, dem „Binding of Item and Context“ (BIC)–Modell [für eine Übersicht und weitergehende Zitate 29, 37] führt eine selektive Aktivierung von Hippocampus und parahippocampalen Cortex beim Encodierungsvorgang zu einer späteren „Source Recollection“, d.h. einer kontextbezogenen Erinnerung des Ereignisses, während eine Durchblutungssteigerung des im vorderen Gyrus parahippocampalis lokalisierten perirhinalen Cortex die Wiedererkennung des Aufgenommenen unabhängig von der Einprägungssituation (Familiarity) begünstigt. Das zugrunde liegende „Drei-Komponenten-Modell“ von Eichenbaum wurde ursprünglich auf der Basis von behavioralen, neuropsychologischen und Bildgebungsstudien entwickelt. Es steht in engem Zusammenhang mit der Anatomie und dem Informationsfluß von perirhinalem, parahippocampalen, entorhinalen Cortex und Hippocampus. Dem perirhinalen Cortex wird dabei gemäß der Afferenzen v.a. aus visuellen Assoziationszentren des „Ventral Streams“ die Objektverarbeitung eines einzelnen Items („Was“), dem parahippocampalen Cortex, der vor allem Informationen des „Dorsal Stream“ enthält, die contextuelle Informationsverarbeitung (im Gegensatz zu anderen Modellen über die räumliche Prozessierung des „Wo“ hinaus) zugeschrieben, und der Hippocampus als integrativer Ort des Zusammenflusses beider Informationen gesehen. Andere Autoren [128] warnen vor einer Übersimplifikation und verweisen auf die teils uneindeutige Studienlage, da sowohl eine Aktivierung des perirhinalen Cortex beim Lernen assoziativen Gedächtnismaterials [33, 105, 125, 68, 129], als auch eine Beteiligung von Hippocampus und angrenzendem parahippocampalen Cortex beim Lernen einzelner Items [133, 142, 11, 98, 124] beobachtet werden konnte, so dass bislang kein einheitliches Modell der Spezifikation einzelner MTL-Anteile formuliert werden konnte.

Der LOP-Effekt. In älteren MRT-Studien zu Gedächtnisfunktionen wurde aufgrund eines größeren Signal-zu-Rausch-Verhältnisses das Blockdesign in der Stimuluspräsentation bevorzugt [30, 65]. Ebenso sind PET-Studien [52, 63] aus methodischen Gründen nur im Epochendesign verfügbar. Dadurch waren nur zwei Bedingungen miteinander vergleichbar, die im Durchschnitt signifikant unterschiedliche Erinnerungsleistungen evozierten. Damals hat sich die Variation des „Level of Processing“ zwischen unterschiedli-

chen Encodierbedingungen bewährt. Entsprechend dem „Level(s) of Processing Effect“ [19, 21] führt ein oberflächliches Encodierungsparadigma in einer anschließenden Retrievalphase zu einem geringeren Anteil richtig erinnerter Stimuli, ein tiefes Encodieren dagegen zu einer höheren Rate korrekt erinnerter Items. Die Tiefe des Encodierens wird im Experiment durch die Instruktionssaufgabe (z.B. strukturell versus semantisch) oder die Stimuli selbst (z.B. figurativ versus non-figurativ) variiert [104]. Schwierig bleibt die exakte Definition eines objektiven Indexes für die Tiefe des „Level of Processing“. In ihrem Essay beschreiben Craik und Lockhardt [21] sie als Kontinuum. Tiefes Encodieren betrifft die Analyse von Semantik, Bedeutung, Interferenz, Implikation und Kongruenz von Gedächtnisinhalten, während oberflächliches Encodieren mit der Beurteilung äußerlicher Merkmale wie Form, Struktur, Farbe, Lautstärke oder Helligkeit verbunden ist. Die Variation des „Level of Processing“ besteht in der Qualität der Verarbeitung des Gedächtnismaterials, und ist nicht allein durch eine längere Bearbeitungsdauer, oder einen höheren Anforderungslevel der Aufgaben erklärbar [20], was z.B. auch Otten und alteri [98] in einer mit unserer Studie eng verwandten Untersuchung zeigen konnten. Die tiefe Instruktionsbedingung evozierte trotz signifikant kürzerer Reaktionszeiten in einem verbalen Gedächtnisparadigma einen besseren Erinnerungserfolg im Retrieval.

Später fügte Craik zu diesem qualitativen Merkmal des Verarbeitungsprozesses das quantitative Merkmal der Elaboration, der Ausarbeitung des Gedächtnismaterials durch seine Assoziierung und Anreicherung mit anderen neuen oder vorhandenen Gedächtnisinhalten hinzu [21]. Der Kern des LOP-Effekts liegt dabei in einem höheren Potential zur Evozierung von Assoziationen. Die größere Anzahl an Assoziationen bewirkt eine vermehrte Stabilität des Gedächtnispfads über die Zeit. Gleichzeitig entstehen durch die Bildung eines Netzwerkes mehrere mögliche Zugangswege für einen Abruf des Gedächtnismaterials. An dieser Stelle werden Überschneidungen zum Begriff des relativen Gedächtnisses deutlich, das die Verbindung einzelner Aspekte/Elemente eines Erinnerungseignisses in den Vordergrund der hippocampalen Funktion [18, 36, 26, 29, 37] stellt. Diese Form des Beziehungs- oder relationalem Lernen hat ihrerseits engen Bezug zu älteren Theorien einer hippocampusabhängigen kontextbezogenen [56] oder konfigurativen Gedächtnisfunktion [134].

Der LOP-Effekt ist extrem robust, und besitzt auch im Einzelsubjekt eine hohe Reliabilität. Seine Existenz gilt daher als unbestritten. Noch nicht mit letzter Eindeutigkeit identifiziert sind die dem LOP-Effekt zugrunde liegenden neuronalen Netzwerke. Vandenberghe et al. beobachteten [140] in einer PET-Studie die Aktivierung eines semantischen Netzwerks, das sich vom linken Gyrus occipitalis superior über den unteren und mittleren temporalen Cortex bis zum Gyrus frontalis inferior erstreckt, und gleichermaßen in die semantische Encodierung von Worten und Bildern involviert ist. Verschiedene weitere bildgebende Studien haben sich mit der Untersuchung der neuronalen Grundlagen des LOP-Effekts befasst [63, 142, 49, 5, 98, 99, 8, 40, 104, 85, 109], die meisten unter Verwendung verbalen Stimulusmaterials [63, 142, 5, 98, 99, 40, 109], wobei die tiefe Encodierbedingung die Probanden zu einer semantischen Beurteilung der Worte/Wortpaare (Lebendigkeit, Grad der Erfreulichkeit, abstrakt versus konkret) instruierte, während die oberflächliche Aufgabe eine Einordnung nicht die Bedeutung betreffender Worteigenschaften wie Alphabethik, Phonetik, Großschrift/Kleinschrift oder Schrifttyp forderte. Am konstantesten ließen sich im Vergleich tiefer zu oberflächlicher Encodierbedingung eine Mehraktivierung des linken praefrontalen Cortex' nachweisen [63, 142, 5, 98, 99, 40]. Fast ebenso reliabel nachweisbar zeigte sich bei verbalem Paradigma die Aktivierung des linken Hippocampus bzw. des linken parahippocampalen Cortex [142, 98, 40, 109] (für eine ausführliche Darstellung siehe Diskussionsteil).

In jüngerer Zeit wurde es durch die Etablierung Ereignis-korrelierter funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) möglich, die zugrunde liegenden neuronalen Korrelate von Encoding und Retrieval für jeden Stimulus einzeln zu charakterisieren, und so nachträglich erhobene behavioriale Ergebnisse (z.B. erinnert vs. vergessen) in die Analyse miteinzubeziehen. Angeregt durch neurophysiologische Studien [102; für eine Übersicht: 43], die eine Korrelation unterschiedlicher ereignis-korrelierter Potentiale während des Encodierungsvorgangs von Stimuli zu dem Erinnerungserfolg der Items in einem darauf folgenden Retrieval fanden, erfolgten 1998 die ersten beiden fMRI-Studien, die diesen Dm-Effekt (*Differential neural activity based on memory*) für verbale [142] als auch pictorale Stimuli [11] nachweisen konnten. In ihrer Pionierstudie von 1998 zeigten Wagner et al. [142] beim inzidentellen Lernen verbaler Stimuli in einer tiefen (semantischen) Encodierbedingung, dass Worte, die in der nachfolgenden Abfrage mit hoher Sicherheit (Konfidenz) erinnert wurden, im Gegensatz zu den später vergessenen Wor-

ten eine ausgedehnte Mehrdurchblutung im linken parahippocampalen Cortex (BA 35/36) und im fusiformen Gyrus (BA 37) hervorriefen, übereinstimmend mit den Regionen, die im Blockdesign im Kontrast der tiefen zur oberflächlichen Encodierbedingung eine höhere Aktivierung zeigten. Zeitgleich fanden Brewer et al. [11] eine Vorhersagbarkeit des Erinnerungserfolgs bildlicher Stimuli und dessen Konfidenzlevel durch die Intensität der bilateralen parahippocampalen Aktivierung. Die Lateralisierung der temporalen Aktivität scheint also von der Art des Stimulusmaterials (verbal vs. bildlich) abhängig zu sein. Zahlreiche darauffolgende Studien bestätigten den prädiktiven Wert einer Aktivierung medialer Temporallappenanteile während des Encodierungsvorgang von Gedächtnismaterials für den darauffolgenden Erinnerungserfolg, der später meist SM (=Subsequent-memory-)Effekt genannt wurde, sowohl für einzelne Items, als auch assoziierte Stimuli in verbaler und pictoraler Präsentationsmodalität [u.a. 54, 67, 98, 40, 109; für eine Übersicht siehe 28].

Es existieren bereits Studien, die die beiden beschriebenen Ansätze –den Level-of-Processing-Effect und den Subsequent-Memory-Effect– in einem Paradigma vereinen [98, 5, 99, 40]. In einer der hier vorgestellten Studie ähnelnden Anordnung untersuchte Fletcher [40] zuerst den Einfluß des Prozessierungslevel und des Erinnerungserfolgs unabhängig voneinander, um im dritten Schritt Interaktionen und Überschneidungen der aktivierten Hirnregionen zu charakterisieren. Im Unterschied zu unserer Studie nutzten sie verbale Stimuli, die jeweils zur Hälfte semantisch und nicht-semantisch (anhand formaler Kriterien) encodiert wurden. Der Einfluß der Encodierungstiefe wurde mit Hilfe eines globalen Kontrastes, der alle semantisch encodierten und oberflächlich encodierten Items unabhängig vom nachfolgenden Erinnerungserfolg einschloß, untersucht.

Im Vergleich der tief encodierten mit den oberflächlich encodierten Items erhielten sie neben Aktivierungen im linken praefrontalen Cortex Aktivierungen im linken medialen Temporallappen (linker perirhinaler Cortex und Hippocampus). Auch beim Subtraktionskontrast aller vergessenen von allen erinnerten Items (unabhängig vom Encodierungslevel) zeigte sich eine Mehraktivierung im linken Hippocampus. Bei Berücksichtigung beider Aspekte (LOP und Lernerfolg) durch eine Differenz der Differenzen war keine signifikante Aktivierung im MTL nachzuweisen, was zu der Schlussfolgerung führte, dass in beiden Bedingungen der Zusammenhang zwischen Lernerfolg und Aktivierung des MTL ähnlich im Sinne der Intensität und Lokalisation ist. Damit unterstützen

sie die Ergebnisse der bereits erwähnten vorangehenden Studie von Otten et al. aus dem Jahre 2001 [98], in der ebenfalls Worte semantisch und alphabetisch inzidentell erlernt wurden. Zusätzlich zu der ebenfalls nachweisbaren Aktivierung des linken Hippocampus im Kontrast tief zu oberflächlich encodierter Items und innerhalb der beiden Encodierbedingungen in der Kontrastierung erinnerter zu vergessenen Items zeigte sich unter semantischer Instruktionskondition ein Prädiktionwert für den Erinnerungserfolg in einer Aktivierung des linken hinteren Hippocampus. Beide Studien führten, gestützt von der vorangehenden Studie von Wagner [142] zu der Hypothese, dass die für den nachfolgenden Erinnerungserfolg wichtigen Strukturen, v.a. der mediale Temporallappen und Teile des präfrontalen Cortex, eine Art Untereinheit der Regionen sind, die bei einer semantischen Aufgabe im Gegensatz zu einer non-semantischen Aufgabe aktiviert werden. Dieses Muster zeigte sich auch für den oberflächlichen, nicht-semantischen Encodierungsmodus. Diese Hypothese konnte in einer darauffolgenden Studie von Otten und Rugg [99], die eine Aufgabenabhängigkeit des "Subsequent-Memory-Effect"s zeigte, nicht bestätigt werden. Dort fanden sich in Bezug auf den Erinnerungserfolg prädiktive regionale Aktivierungen innerhalb der oberflächlichen Instruktionsbedingung (z.B. intraparietaler Sulcus, occipitale Cortexbereiche) ohne Bezug zu semantischen Netzwerken. Ein Problem innerhalb des Basiscontrastes, der pauschal die semantische und die oberflächliche Encodierungsbedingungen miteinander verglich, ist die Tatsache, dass sich unter den tief encodierten Stimuli deutlich mehr nachher wiedererkannte Stimuli befinden, so dass der Kontrast, wenn auch interkategoriell und diluiert, den Effekt eines nachfolgenden Erinnerungserfolg schon beinhaltet. Ziel wäre es daher, die tief und oberflächlich encodierten Stimuli vor der Kontrastierung nach dem Erinnerungserfolg zu kategorisieren, idealerweise weiter unterteilt nach dessen Konfidenzlevel, und die analogen Subkategorien voneinander zu subtrahieren, um den LOP-Effekt möglichst frei von dem späteren Erinnerungserfolg zu messen. In unserer Untersuchung soll daher der Schwerpunkt auf der Untersuchung eines eigenständigen Level-of-Processing-Effekts, unabhängig vom nachfolgenden Erinnerungserfolg, liegen.

So verwendeten wir in einer eigenen Pilotstudie ein ereigniskorreliertes fMRT-Design, um den Dm-Effekt in Bezug eines selbstständigen Effekts der Tiefe des Encodierens von bildlichem Stimulusmaterial auf das Aktivierungsmuster im Hippocampus bzw. des an-

grenzenden entorhinalen, perirhinalen und parahippocampalen Cortex weiter zu evaluieren.

Dabei konnte bei der Präsentation von Bildpaaren (Photographien von Hausansichten und Personen) eine vermehrte rechts lateralisierte hippocampale Aktivierung bei tiefer Encodierung und anschließender Subtraktion der nachfolgend falsch erinnerten Stimuli von den richtig erinnerten Stimuli nachgewiesen werden. Eine gleiche Analyse bei oberflächlich encodierten Stimuli zeigte keine hippocampale Aktivierung. Bei der Subtraktion tief encodierter erinnerten Stimuli von oberflächlich encodierten erinnerten Stimuli imponierte jedoch ebenfalls eine hippocampale/parahippocampale Aktivierung. Dieses Ergebnis würde für einen vom Dm-Effekt unabhängigen Einfluß des LOP-Effekts auf die Involvierung des medialen Temporallappens sprechen. In der Vorstudie fanden sich jedoch zwei Einschränkungen, die wir in der laufenden Studie berücksichtigten. So wurde nicht der Grad der subjektiven Sicherheit des korrekten Erinnerns während des Retrievals bei den Probanden abgefragt, so dass eine Beeinflussung der Ergebnisse durch unterschiedlich hohe Raten erratener, aber nicht sicher erinnerten Antworten nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wurde nun in der folgenden Studie in der Retrievalphase nicht nur abgefragt, ob der präsentierte Stimulus bekannt ist oder nicht, sondern auch der Grad der Sicherheit, mit dem der Proband meint, sich erinnern zu können. Dieses ist ein etabliertes und in anderen Arbeitsgruppen erprobtes Verfahren zur Reduktion des Anteils korrekt erratener Stimuli [142, 98, 110]. Damit ergibt sich in der weiteren Auswertung die Möglichkeit, die Analyse ausschließlich auf die vom Probanden bewusst im Sinne der „Recollection“ erinnerten Stimuli zu fokussieren und solche Stimuli, die korrekt erraten oder nur im Sinne der „Familiarity“ richtig erkannt wurden, von der Analyse auszuschließen. Zusätzlich bezogen wir die Reaktionszeiten der Probanden, die bei der tiefen Encodierbedingung hochsignifikant länger war, eine Beobachtung die schon von Henke et al. [52] bei Präsentation desselben Paradigmas gemacht worden war, direkt in die Auswertung mit ein, indem wir sie nicht nur als Covariate, sondern als effektive Stimulusdauer zugrunde legten, da erwartet werden darf, dass bei einem inzidentellen Erinnerungsparadigma eine anhaltende kognitive Beschäftigung mit dem Bild über den Abschluss der Instruktionssaufgabe hinaus unwahrscheinlich ist. Eine längere Stimulusdauer führt in der Modellierung der Blutflußantwort zu einer höheren Amplitude der „Hemodynamic-Response Function“ (Hrf) und einer verlängerten

Latenzzeit bis zum Erreichen des Maximums. Mit der Berücksichtigung der signifikant längeren Beschäftigungsdauer in der tiefen Encodierbedingung mit dem Stimulus sollte der Einfluß einer qualitativen Variation des Prozessierungslevels (Semantik, Assoziation) auf die untersuchten Aktivitäten im medialen Temporallappen gestärkt und artifiziell positive Ergebnisse aufgrund rein quantitativer Unterschiede in der Verarbeitungsdauer vermieden werden. In der Literatur finden sich verschiedene Beispiele, die die Individualisierung des statisch angelegten Versuchsdesign in der fMRI-Auswertung durch die Einbeziehung von Reaktionszeitdaten unterstützen [113, 59, 34, 16, siehe dazu auch Anhang, Punkt II].

Um den Grad der Verarbeitung (Level of Processing) im episodischen Gedächtnisspeicher systematisch variieren zu können, und für die weitere statistische und neurofunktionelle fMRT-Auswertung signifikant unterschiedliche Bedingungen zu generieren, wurden zwei qualitativ unterschiedliche Formen des Encodierens eingeführt, wobei ein Vorgang als tief(er), und der andere als oberflächlich(er) postuliert wurde. Dazu wurde ein von K.Henke und ihrer Arbeitsgruppe etabliertes und zur Verfügung gestelltes Bildparadigma eingesetzt [52]. Dieses besteht aus insgesamt 160 Bildkombinationen eines Personenportraits und einer Gebäudeansicht, beide in Form detailreicher photographischer Abbildungen, um eine Verbalisierung der Stimuli durch die Probanden zu erschweren. Im Retrievalteil zeigten wir 80 der Bildpaare unverändert, und präsentierten zusätzlich 80 rekombinierte Bildpaare, die aus den verbleibenden 80 Bildkombinationen der Encodierungsphase neu zusammengestellt wurden. Die Probanden wurden instruiert, nur bei Übereinstimmung der Kombination von Person und Gebäudeansicht das Bildpaar als bekannt einzustufen. Diese Anordnung erfolgte aufgrund der hohen Bildhaftigkeit und der damit einhergehenden Eingängigkeit der Stimuli, besonders der Personenportraits, die uns die Probanden in subjektiven Aussagen bestätigten, so dass eine Familiarität von einzelnen Elementen auch bei einer großen Anzahl der oberflächlich encodierten Bildpaare besteht, durch die die Ergebnisse aber nicht beeinflusst werden sollten.

Die oberflächliche Encodierungsbedingung bestand darin, ob es sich bei der gezeigten Abbildung um eine Kombination aus Mann und Außenansicht, bzw. aus Frau und Innenansicht handelte. In der als tief postulierten Einprägungskondition wurden die Probanden dahingehend instruiert, zu entscheiden, ob es sich bei der abgebildeten Person eher um einen Besucher oder einen Bewohner des zugeordneten Hauses/ Zimmers handeln könn-

te. Ziel war dabei neben einer tieferen Auseinandersetzung mit den Einzelabbildungen die semantische und inhaltliche Assoziation des Bildpaars durch Abgleich von subjektiv angelegten Kriterien. Typische Angaben nach der Sitzung bezogen sich dabei auf den Abgleich zwischen Alter, Geschlecht, vermutetem Sozialstatus und Kleidungsstil der Person, dem Einrichtungsstil, der Größe des Hauses oder der Wohnung, während die oberflächliche Encodierbedingung auf eine formale Analyse der Einzelbilder ohne Evozierung eines Zusammenhangs beschränkt war.

Im Datensatz der Retrievalphase wurden die Stimuli identifiziert, die korrekt und mit hoher subjektiver Sicherheit erinnert wurden. Diese Stimuli wurden dann im Encoding Durchgang selektiert und dann aufgrund des ereigniskorrelierten Designs separat weiter analysiert („Back sorting“). Dabei interessierten insbesondere die Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Aktivierung der medialen Temporallappenregion im Vergleich oberflächlich und tief encodierter Stimuli.

Zusammenfassend lag der Schwerpunkt auf der Prüfung der unten angegebenen drei Arbeitshypothesen. Das Hauptziel lag in der Untersuchung der Stabilität des LOP-Effekts aufgrund qualitativer Unterschiede des Level-of-Processing' (Maß der Elaboration nach Craik) nach Minimierung des Einflusses des späteren Erinnerungserfolgs und dessen Konfidenzlevels auf die Kontrastierung und quantitativer Differenzen im Modell durch Berücksichtigung der Bearbeitungsdauer.

Hypothese 1: Entsprechend dem „Level of processing“ Effekt kommt es beim korrekten tiefen Encodieren zu einer vermehrten Aktivierung in den Strukturen des medialen Temporallappens im Vergleich zum korrekten oberflächlichen Encodieren, auch wenn der Grad der Sicherheit, mit dem ein Stimulus erinnert wird, für beide Encodierungstiefen gleich ist, da allein die tiefe Encodierbedingung regelmässig eine semantische Verknüpfung zu evozieren vermag, während die oberflächliche Einprägungsbedingung nur „akzidentell“ zu einer semantischen Verbindung der Einzelbilder führt (alternativ wäre die Wiedererkennung einer Bildkombination aufgrund korrespondierender Farben oder Formen zu nennen, die keine inhaltliche Beschäftigung verlangt). Unserer Hypothese nach beeinflussen also nicht nur die quantitativen Eigenschaften der Assoziationsbildung (Konfidenzlevel) die Rekrutierung medialer Temporallappenanteile, sondern auch die qualitativen Eigenschaften (Elaboration).

Entsprechend dieses vom Subsequent-memory- Effekt unabhängigen LOP-Effekts zeigt sich analog auch bei alleiniger Kontrastierung des vergessenen Stimulusmaterials (vergessene tief encodierte Items als Aktivitäts-, und vergessene oberflächlich encodierte Bildpaare als Referenzbedingung) eine Mehraktivierung des medialen Temporallappens. Gemäß des BIC-Modells sollte der Haupteffekt in Strukturen des Hippocampus/parahippocampalen Cortex zu erwarten sein, da die tiefe Encodierungsbedingung im Gegensatz zur oberflächlichen vor allem eine semantische Inter-Item-Beziehung evoziert. Eine stärkere Involvierung von Strukturen des perirhinalen Cortex ist möglich, da die Instruktion der tiefen Encodierkondition auch in Bezug auf die einzelnen Bilder einer Kombination eine inhaltlich intensivere Auseinandersetzung hervorgerufen haben könnte.

Im Sinne einer dazu korrespondierenden Nullhypothese ist aus folgendem Grund auch ein gleichartiges Aktivierungsmuster im medialen Temporallappen unabhängig von der Encodierungstiefe möglich: Da der Grad der Sicherheit in der Retrieval Phase für die erinnerten Gedächtnisstimuli unabhängig von der Tiefe des Encodings gleich hoch ist, könnten sowohl beim oberflächlichen als auch beim tiefen Encodieren die gleichen neuronalen Prozesse abgelaufen, und somit die Aktivierungen im medialen Temporallappen gleich ausgeprägt sein. In der Gegenüberstellung des Aufgabenkontrastes später vergessener Bildpaare würde sich somit ebenfalls keine Differenz in der Aktivierung mediotemporaler Strukturen während des Encodierungsvorgangs zeigen.

Nachgeordnet sollen noch weitere Fragestellungen überprüft werden:

Hypothese 2: Die Regionen, deren Aktivierung sich intrakategoriell prädiktiv in Bezug auf den späteren Erinnerungserfolg erweist, sind eine Untermenge der Regionen, die für die Prozessierung bei der semantischen Encodierbedingung identifiziert werden konnten. Alternativ wäre eine abweichende cerebrale Lokalisation von Level-of-Processing-Effekt und dem Subsequent-memory-Effekt möglich, entweder nur für die oberflächliche Encodierbedingung [99], oder für beide Prozessierungstiefen.

Hypothese 3: Gemäß der szenischen Qualität der Bilder ist eine rechts-dominierende oder bilaterale Aktivierung von Hippocampus und parahippocampalen Cortex zu erwarten, da eine Verbalisierung des Bildinhaltes durch die Komplexität der Einzelbilder weitgehend unterdrückt wird [52].

2. Theoretischer Hintergrund

2.1. Allgemeine Grundlagen der MR-Bildgebung

Physikalische Grundphänomene

[Anmerkung: Da es sich bei den Ausführungen im folgenden Kapitel um allgemeingültige Aussagen handelt, die nicht konkret einem Autor zugeordnet werden können, wurde auf spezifische Zitate verzichtet. Als Quellen sei auf die Literaturstellen [60, 93, 116, 55, 64, 119] verwiesen.]

Kernmagnetisierung. Für das Phänomen der magnetischen Resonanz sind zwei Eigenschaften des Atomkerns entscheidend: eine ungerade Anzahl an Protonen, und eine insgesamt ungerade Anzahl an Nukleonen. Für die Magnetresonanztomographie an lebendigen Körpern ist vor allem das Proton wichtig. Das Proton dreht sich um sich selbst, dieser Eigendrehimpuls wird Spin genannt. Bei Bewegung der elektrischen Ladung entsteht in Analogie zur Spule Strom. Das Proton besitzt also ein magnetisches Dipolmoment.

Normalerweise sind die Spins nach dem Chaosprinzip verteilt ausgerichtet, daher geht vom menschlichen Körper kein nach außen meßbares magnetisches Feld aus. Bringt man ihn jedoch in ein starkes äußeres Magnetfeld, richten sich die Wasserstoffatome parallel und antiparallel entlang der Feldachse in einem temperaturabhängigen Gleichgewichtszustand aus. Der parallele Zustand weist dabei ein geringeres Energieniveau auf, und wird unter Standardbedingungen nach der BOLTZMANN-Verteilung geringfügig häufiger (1.000.005:1.000.000) eingenommen. Nur diese Differenz beider Zustände trägt zum äußerlich detektierbaren Magnetfeld bei.

Praezession, Praezessionsfrequenz und Larmorgleichung. Als weiteres Phänomen tritt die Praezession auf, d. h. die Protonen drehen sich nicht nur um die eigene (=Spin-) Achse, sondern werden zusätzlich auch in eine Rotationsbewegung um die Achse des Hauptmagnetfeldes gezwungen.

Ihre Bahnfrequenz wird auch Larmorfrequenz genannt, und mit gleichnamiger Gleichung beschrieben:

Larmorgleichung $\omega_L = \gamma \cdot B_0$,

wobei die Larmorfrequenz (ω_L in [MHz]) abhängig ist von dem gyromagnetischen Verhältnis (γ in [MHz/Tesla]) und dem äußeren Magnetfeld B_0 (in Tesla [T]).

Protonen besitzen mit 42,5 MHz/Tesla ein sehr hohes gyromagnetisches Verhältnis γ und damit eine hohe Sensitivität in der magnetresonanztomographischen Abbildung.

Die Praezession erfolgt stochastisch, das bedeutet, dass sich die Protonen zu einer Zeit an zufällig verteilten, beliebigen Positionen der Umlaufbahn aufhalten.

Kernmagnetische Resonanz: Hochfrequenzimpuls und der Zustand der Anregung: Makroskopische Magnetisierung und deren Gesamtvektor. Kernmagnetische Resonanz wird dadurch ausgelöst, dass Spulen Hochfrequenzimpulse mit der Larmorfrequenz der anzuregenden Kerne aussenden. Das resultierende, wesentlich schwächere Antwortsignal stellt eine Art Rohdatensatz der MR-Bildgebung dar.

Durch die Einstrahlung von Energie wechseln mehr Protonen in den energiereicheren, antiparallelen Zustand, man spricht hier von Anregung. Wenn die Exposition an elektromagnetischer Strahlung der Energiedifferenz zwischen parallelem und antiparallelem Zustand entspricht, wird das Spin-System gesättigt, die longitudinale Magnetisierung beträgt dann null.

Zudem erfolgt eine Synchronisierung der Wasserstoffkerne in ihrer Praezessionsbewegung, so dass sie sich nun in identischer Phase auf ihrer Rotationsbahn befinden.

Ausschlaggebend für das äußere Messsignal ist allein der Gesamtmagnetisierungsvektor. Longitudinal wird dieser nach der Anregung zu null, durch die eingestrahlte Energie liegen parallele und antiparallele Spins in gleicher Zahl vor. Dafür gewinnt die Praezessionsbewegung durch die Synchronisierung Einfluß auf die Ausrichtung des Vektors in der x- und y-Achse (Transversalmagnetisierung).

Nach Ende des Hochfrequenzsignals tritt die Relaxation ein: Während die Magnetisierung in z-Richtung regeneriert, nimmt sie transversal ab. Verantwortlich dafür sind zwei Phänomene, die gleichzeitig, aber unabhängig voneinander ablaufen:

Relaxation T1 und T2. Die T1-Relaxation beschreibt die Wiederzunahme der Längsmagnetisierung nach Beendigung des Hochfrequenzsignals. In ihrer Abhängigkeit von der Energieaufnahme des umgebenen Gewebes wird sie auch Spin-Gitter-Relaxation genannt. Die Zunahme erfolgt exponentiell.

Die T_1 -Zeit eines Gewebes ist dadurch definiert, dass 63% der Protonen in ihren Ausgangszustand M_0 ins Equilibrium zurückgekehrt sind.

Die T_2 -Relaxation wird auch Spin-Spin- oder transversale Relaxation genannt. Sie beschreibt die exponentielle Abnahme der Quermagnetisierung in x-, y-Ausrichtung zurück in den Gleichgewichtszustand. Direkt nach der Anregung durch das Hochfrequenzsignal präzedieren alle Spins in Phase. Durch Wechselwirkungen der Spins untereinander entkoppeln sie sich; die Phasenkohärenz zerfällt, $M_{x,y}$ fächert sich auf, die makroskopische Quermagnetisierung geht zurück auf null (Equilibrium). Berücksichtigt man nur diesen intrinsischen Effekt, so erhält man für jedes Gewebe die T_2 -Zeit, nach der 63% der Protonen demagnetisiert sind. Sie ist immer kürzer als T_1 . Bei steigender Beweglichkeit der Wasserstoffkerne nimmt sie zu, beispielsweise besitzen Flüssigkeiten eine lange T_2 -Zeit, weshalb sie in T_2 -gewichteten Bildern hell, also hyperintens, abgebildet werden.

Die tatsächliche T_2 -Zeit T_2^* (sprich: T_2 Stern) ist immer kürzer als die theoretische. Das angelegte Magnetfeld in einem Körper ist niemals vollständig homogen. Zusätzlich bilden sich durch unterschiedliche Magnetisierbarkeit angrenzender Gewebe Gradienten. Die Spins beginnen in geringgradig unterschiedlichen Larmorfrequenzen zu präzedieren. Dieser Effekt beschleunigt den Verlust der Phasenkohärenz, und verkürzt somit systemabhängig die T_2^* -Relaxation. Besonders ausgeprägt ist er beim Auftreten paramagnetischer Substanzen, wie z. B. dem Desoxyhaemoglobin. Dies kann zu Artefakten führen, aber bei T_2^* -gewichteten Sequenzen auch erwünscht sein. Das BOLD-Signal beruht auf solchen Suszeptibilitätsdifferenzen.

Räumliche Codierung

Die Verschlüsselung räumlicher Information stellt einen entscheidenden Schritt zum Schnittbildverfahren der Magnetresonanztomographie dar, das erhaltene Hochfrequenzsummensignal wird aufgefächert, und damit räumlich zugeordnet.

Drei Prinzipien werden dazu genutzt: die Schichtanregung, die Frequenzcodierung und die Phasencodierung. In z-Richtung wird mit Hilfe einer Gradientenspule ein Schichtselektionsgradient geschaltet, der sicherstellt, dass nur eine bestimmte Schicht durch den Radiowellenimpuls angeregt wird, die die Resonanzbedingung erfüllt.

Zur Codierung der x-Ebene wird während der Auslese des Signals ein Frequenzcodiergradient angelegt. Dieser bewirkt, dass die Voxel in x-Richtung unterschiedliche Rotationsfre-

quenzen besitzen, also jeweils eine andere Larmorfrequenz senden. Um eine Zuordnung entlang der y-Achse zu erhalten, wird kurz nach der Anregung ein Phasencodiergradient geschaltet: die Voxel entlang der y-Achse besitzen so - nach dem Anlegen des Auslesegradienten - zwar weiterhin die gleiche Larmorfrequenz, aber die unterschiedliche Phasenlage codiert ihre Position. Dieser Schritt ist der zeitlich aufwendigste, da für jeden Voxel in Phasencodierichtung erneut der Gradient angelegt werden muß. Während das Hauptmagnetfeld definitionsgemäß in z-Richtung geschaltet ist, können die beiden anderen angelegten Gradienten variiert werden, um die Messzeit zu verkürzen.

Bildrekonstruktion

k-Raum. Das empfangene Rohdatensignal wird mit Hilfe der inversen FOURIER-Transformation zu einem Bild umgewandelt. Zur Veranschaulichung lassen sich die frequenz- und phasencodierten Daten jeder Schicht im sogenannten k-Raum darstellen, einem zweidimensionalen Ortsfrequenzraum. In seine Koordinatenachsen k_x und k_y fließen die beiden Gradientenschaltungen (Frequenz- und Phasenkodierung) in x- und y-Richtung im Verhältnis zur Zeit ein. Die z-Richtung wird nicht verschlüsselt, da von jeder einzelnen Schicht solch ein Frequenzdatensatz existiert.

Der k-Raum wird –je nach verwendeter Sequenz– in einer bestimmten Reihenfolge gefüllt. Der Anfang der Aufzeichnung beginnt bei konventioneller Aufnahmetechnik mit dem Hochfrequenzsignal im Zentrum des reziproken Raumes, in dem noch alle Spins in Phase präzedieren; daher findet man dort die größte Intensität. Löscht man zentrumsnahe Daten des k-Raums so entspricht dies einem Hochpassfilter: Die niedrigen Frequenzen und mit ihnen der Kontrast gehen verloren, die Auflösung aber bleibt erhalten. Umgekehrt verhält es sich, wenn man in Form eines Tiefpassfilters die Daten der k-Raum-Peripherie unterschlägt.

Fourier-Transformation. Die umgekehrte Fourier-Transformation wandelt das Frequenzspektrum dieses Impulsraums in einen Ortsdatensatz um. Damit bündelt sie die Daten in der Frequenzdomäne zu einem Bild. k-Raum und MRT-Aufnahme erhalten daher die gleiche Information. Für ein intaktes MRT-Bild muß der k-Raum vollständig gefüllt sein. Die Umrechnung erfolgt rechnergestützt mit der diskreten Fast-Fourier-Transformation.

Kontrastwichtung und Pulssequenzen

Kontrastmechanismen und deren Wichtung: T1, T2 und Protonendichte. Ein MR-Bild zeigt eine breite Schattierung an Grautönen. Weiß dargestellte Bereiche weisen eine hohe Signalintensität auf, sie sind hyperintens. Schwarz abgebildete Regionen bilden das signalarme, hypointense Ende des Spektrums.

Dabei üben zwei Arten von Faktoren Einfluß auf die Signalintensität aus:

- ❖ interne, intrinsische Parameter: spezifische T1- und T2-Zeit der Gewebe, Protonendichte
- ❖ externe, extrinsische Sequenzparameterwahl (TR, TE, TI, Flip-Winkel)

Die erstgenannten Gewebeparameter sind bei festgelegten äußeren Bedingungen konstanten und als Grundlage der Kontrastgebung in der Magnetresonanztomographie zu verstehen. Modulierbar ist ihr Einfluß auf das Bild. Dazu arbeitet man mit sogenannten Wichtungen. Klassische Modalitäten sind die T1- und die T2-gewichtete Aufnahme, außerdem die protonengewichteten Bilder. Mit der Repetitionszeit (Time of repetition, TR), der Echozeit (Time to echo, TE), der Inversionszeit (TI) und dem Flip-Winkel (Rotationswinkel) stehen vier instrumentelle Variablen zur Verfügung, um den Einfluß der intrinsischen Parameter zu variieren.

Bei T1-gewichteten Bildern wird die TR, das Zeitintervall zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen, mittellang (400-800msec) gehalten. So sind Gewebe mit langer T1-Zeit bei Einwirkung des nächsten Radiosignals noch gesättigt, während Regionen mit kurzer longitudinaler Relaxationszeit sich wieder anregen lassen und sich hyperintens darstellen. Um den T2-Einfluß auf das Bild möglichst gering zu halten, wird die TE, der Zeitabstand zwischen der Anregung und der Mitte der Auslese des vom Patienten ausgesandten Echos, kurz gewählt, so dass die Quermagnetisierung noch nicht zerfallen ist.

Eine Maximierung des T2-abhängigen Kontrastes tritt bei moderater TE (70-150msec) auf, da die Protonen in Geweben mit langer T2-Zeit noch in Phase präzedieren, während in Geweben mit kurzer T2-Zeit die transversale Relaxation schon abgeschlossen ist. Auf diese Weise kann ein kontrastreiches Signal ausgelesen werden. Analog zu oben wird der T1-Einfluß mit einer langen TR-Zeit ($TR > T1$) ausgehebelt. Der Aufbau der Längsmagnetisierung ist dann auch in Volumina mit langer T1-Zeit abgeschlossen. Gewebe mit langer T2-Zeit, wie z.B. Flüssigkeiten stellen sich in T2W-Aufnahmen hell dar, während Regionen

mit kürzerer Spin-Spin-Relaxationszeit, zum Beispiel die graue Substanz, dunkler wiedergegeben werden.

Pulssequenzen. Eine Pulssequenz ist definiert als eine bestimmte zeitliche Abfolge von Hochfrequenzsignalen und Gradientenschaltungen. Das zeitliche Zusammenwirken von eingestrahlem Radiowellenimpuls, der Gradientenschaltungen in den drei Raumebenen und der Datenakquisition nehmen elementaren Einfluß auf die Kontrastdifferenzierung des erhaltenen Bildes. Wegen ihrer Bedeutung im funktionellen MR, in der sich die Kombination der beiden Sequenzen als Verfahren der Wahl etabliert hat, soll hier nur auf die GRE- und EPI-Sequenzen eingegangen werden.

Gradient-Recalled-Echo-Imaging (GRE). So genannt, weil GRE-Sequenzen im Gegensatz zu den klassischen SE-(Spin-Echo-)Sequenzen die Spins durch die Schaltung leistungsstarker Gradienten vor der Signalauslese rephasieren, um die Ausbeute zu erhöhen. Der Verzicht auf einen 180° –Rephasierungsimpuls bringt eine erhöhte T_2^* -Sensitivität mit sich, d.h. GRE-Sequenzen sind besonders sensitiv für Magnetfeldinhomogenitäten, und damit den BOLD-Kontrast [95, 96]. Optimales Timing besteht bei $TE=T_2^*$, relativ langer TR, aber kurzer Bildaufnahmedauer (Kombination mit EPI-Verfahren).

Echo-Planar-Imaging (EPI) stellt ein "Hochgeschwindigkeitsmessverfahren" mit verbesserter zeitlicher Auflösung dar, da in „single-shot“-Technik nach einem einzigen Hochfrequenzanregungsimpuls eine komplette Schicht gemessen wird. Bei den konventionellen Sequenzen ist dagegen für das Auslesen jeder Phasenraumzeile des k-Raums ein kompletter „Meßdurchgang“ erforderlich. Die Zeitdauer wird daher von der Anzahl der Voxel in Phasenkodierrichtung bestimmt, multipliziert mit der TR. Bei der EPI-Sequenz werden alle Zeilen der Phasenkodierrichtung hingegen innerhalb einer TR abgetastet. Der Zeitgewinn ist enorm, die Aufnahmedauer für ein vollständiges Bild beträgt ca. 40-150msec. Die Hardware-Anforderungen an die Leistungsfähigkeit der Gradientenspulen sind sehr hoch, ein Grund dafür, dass die breitere Nutzung von EPI-Sequenzen erst durch die verbesserte Hardware Ende der Achtziger Jahre möglich wurde. Die schnellen Gradientenschaltungen sind auch für die starke Geräuschbelastung des EPIs verantwortlich.

Grenzen der MR-Bildgebung

Artefakte und Phänomene im EPI. Verschiedene Eigenschaften machen die EPI-Sequenzen besonders anfällig für Aufnahmefehler. So geht das kontinuierliche Codierschema mit einer relativ niedrigen Auflösung im Frequenzraum entlang der Phasencodierrichtung von um die 30Hz/Pixel einher. Die niedrige Bandbreite begünstigt das *Chemical-Shift-Phänomen*, wobei es bei den relativ großen Voxel-Ausmessungen des EPIs durch eine geringfügig andere Larmorfrequenz an Kohlenstoff gebundener im Gegensatz zu an Sauerstoff gebundenen Protonen zu einer räumlichen Fehlzuordnung fettreicher Signal von mehreren Zentimetern kommen kann.

Durch die virtuose und hochamplitudige Gradientenvariation und die ausgedehnte Auslesezeit können in leitenden Oberflächen des MR-Scanners induzierte, auch nach dem Abschalten der Spule verbleibende Wirbelströme Einfluß auf das magnetische Feld nehmen, indem sie eine Phasenverschiebung der Spins in Phasencodierrichtung bewirken. Auf Abbildungsebene führt dies zum „*Ghosting-Artifact*“, systematischen Bildverschmierungen und -verdopplungen.

Metal- / Suszeptibilitätsartefakte. Während sich Wasser und die meisten organischen Substanzen diamagnetisch verhalten, treten auch wenige paramagnetische Stoffe (z.B. Ionen, Desoxyhaemoglobin) im Körper auf, in deren ungepaarten Hüllenelektronen ihrerseits durch das außen angelegte Magnetfeld eine Elektromagnetisierung induziert wird. In und um die Probe verändert sich der Feldlinienverlauf, je nach Suszeptibilität, d.h. Magnetisierbarkeit einer Substanz. Vor allem an Gewebegrenzen verursacht es Abbildungsverzerrungen. Typisch ist der Signalverlust von schädelnahen ventralen Anteilen des Frontallappens, und Regionen des unteren Lobus temporalis, da sie an die luftgefüllten Nasennebenhöhlensinus bzw. den äußeren Gehörgang grenzen. Ferromagnetische Substanzen, wie Metalle in Implantaten können große Auslöschungsareale verursachen. Aber auch der BOLD-Effekt als Grundlage der funktionellen MRT ist Folge der Suszeptibilität.

Bewegungsartefakte. Unvermeidbar treten während und vor allem zwischen den Aufnahmen der einzelnen Schichten Verschiebungen im dreidimensionalen Raum auf, durch Puls und Atmung, Blutfluß, aber auch durch unwillkürliche Bewegungen des Probanden an Kopf, Hals und Schulter, insbesondere bei langen Meßzeiten. Auch aufgaben-assoziierte Bewegungen können auftreten. Präventiv kann eine Fixation versucht

werden, zusätzlich erfolgt retrospektiv eine Bewegungskorrektur bei der Datenvorverarbeitung; über High-pass-filter können periodische Dislokationen eliminiert werden.

Sicherheit und gesundheitliche Risiken. Vor der MR-Untersuchung muß sichergestellt sein, dass sich keine ferromagnetischen Materialien im oder am Patienten/Probanden befinden, es besteht die Gefahr übermäßiger Erwärmung und u. U. lebensgefährlicher Dislokation. Dasselbe gilt für elektronische Geräte (z.B. ICD, Herzschrittmacher). Metallgegenstände im Untersuchungsraum können zu Geschossen werden. Um Verbrennungen zu vermeiden, sollten keine größeren Hautflächen des Patienten/Probanden in direktem Kontakt aneinander anliegen. Auch auf versteckte Metallpigmente (Tattoos, Schminke) ist zu achten. Gelegentlich kommt es unter Verwendung hoher Tesla-Feldstärken ($>3T$) bei schnellen Kopfbewegungen zum Auftreten von Lichtblitzen und Schwindel. Für klaustrophobe Patienten kann die Enge der MR-Röhre beängstigend sein.

Ansonsten sind nach heutigem Stand des Wissens bei Beachtung der Kontraindikationen und Sicherheitsbestimmungen keine direkten Nebenwirkungen der Magnetresonanztomographie bekannt, Langzeit- oder Folgeschäden durch starke Magnetfelder sind als sehr unwahrscheinlich einzuschätzen.

2.2. Spezielle Ausführungen zum fMRT

Geschichte und Entwicklung

Die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Haemoglobin -der Basis der funktionellen Magnetresonanztomographie- wurden von Pauling und Coryell bereits 1936 entdeckt [103]. Desoxyhaemoglobin verhält sich aufgrund der vier ungepaarten Hüllenelektronen des zweiwertigen Eisenatoms in der Haem-Gruppe paramagnetisch, d.h. die Spins des Moleküls richten sich parallel zum äußeren Magnetfeld aus. Dies bewirkt eine Verstärkung des Magnetfeldes im Material. Bei Beladung mit dem O_2 -Molekül bindet das Fe^{2+} -Atom die Elektronen des Sauerstoffs, daher reagiert Oxy-Haemoglobin diamagnetisch. Diamagnetismus führt so zu einer Abschwächung des Magnetfeldes in der Substanz. 1982 konnten Thulborn und Kollegen [136] den Zusammenhang zwischen Oxygenierungsgrad des Bluts und Signalintensität im MR in vitro zeigen. Mit Anstieg des Gehalts an oxygeniertem Haemoglobin verlän-

gert sich proportional die T₂-Relaxationszeit des Bluts, d.h. in einer T₂-gewichteten Aufnahme nimmt die Signalintensität mit steigender Oxy-HB-Konzentration zu, während die T₁-Zeit davon unbeeinflusst bleibt. Die Ausprägung dieses Effekts korreliert mit dem Quadrat der Feldstärke des angelegten äusseren magnetischen Feldes.

1990 schlägt OGAWA [94] erstmals den „Blood-oxygen-level-dependent“ (=BOLD)-Kontrast als Basis für das funktionelle MRT vor. In einer MR-Studie mit hoher Feldstärke (7 Tesla) an narkotisierten Ratten fand er auf den in Gradienten-Echo-Mode akquirierten Bildern in Abhängigkeit von der Modulation des Sauerstoffgehalts des Atemgases im cerebralen Cortex strahlenförmig angeordnete Demarkationslinien mit Signalverlust, korrespondierend mit corticalen Gefässen. Eine Erhöhung der Oxygen-Fraktion im Atemgas nivellierte diesen Signalverlust, unter anoxischen Bedingungen kontrastierten sich die Linien verstärkt. In einem zweiten Experiment [96] untersuchten sie den Einfluss der cerebralen Durchblutung (CBF=Cerebral Blood Flow) auf das BOLD-Signal. Es zeigte sich entgegen der ersten Hypothese eine Erhöhung des BOLD-Signals bei erhöhter neuraler Aktivität als Folge des komplexen Zusammenspiels von cerebraler Durchblutung, Sauerstoffangebot und -extraktion, ein Phaenomen, für das noch heute unterschiedliche Theorien existieren.

1992 bestätigen mehrere Gruppen unabhängig die Beobachtung eines Signalanstiegs in funktionell aktivierten Hirnregionen bei Verwendung T₂*-sensitiver Sequenzen am Menschen [6, 9, 42, 71, 95]. Seither erfolgte und erfolgt die stetige Verbesserung der Methode in zeitlicher und räumlicher Auflösung, die Entwicklung differenzierterer statistischer Auswertungsprogramme und nicht zuletzt weiterhin auch grundlagenorientierte Forschung zum Ursprung des BOLD-Signals. Das fMRT ist aus den modernen Neurowissenschaften zur Erforschung konzeptioneller und kognitiver Eigenschaften des Gehirns nicht mehr wegzudenken.

Grundlagen des BOLD-Signals

Der BOLD-Effekt im MRT beruht auf der Veränderung der magnetischen Eigenschaften des Haemoglobins abhängig von seiner Sauerstoffbeladung. Desoxygeniert besitzt es aufgrund seiner vier ungebundenen Hüllenelektronen paramagnetische Eigenschaften. Liegt es an Orten in hoher Konzentration vor, beschleunigt es durch seine Magnetfelddinhomogenisierung die T₂*-Relaxation durch Spindephasierung, ähnlich einem Suszeptibilitätsartefakt. Umgekehrt ausgedrückt nimmt die Signalintensität durch verminder-

ten Desoxy-Hb-Gehalt im Blut bei Verwendung T_2^* -sensitiver Sequenzen zu. Das BOLD-Signal in der fMRT-Messung beschreibt die Menge an Desoxyhaemoglobin pro Volumeneinheit (Voxel) zum Zeitpunkt der Schichtakquisition.

Die erste naheliegende Annahme, dass eine erhöhte Nervenzellaktivität mit erhöhter Sauerstoffextraktion, und damit durch die Zunahme von Desoxyhaemoglobin mit einer Abnahme des BOLD-Signals einhergeht, bestätigte sich, wie schon oben angedeutet, experimentell nicht. Das Gegenteil ist der Fall: Regionen mit neuronaler Aktivität zeigen eine –zeitlich verzögerte– Zunahme des BOLD-Signals. Grund dafür ist die Entkopplung von Sauerstoff- und Glucoseextraktion bei Erhöhung des cerebralen Blutflusses und des Blutvolumens. Es existieren unterschiedliche Erklärungsansätze für dieses Phänomen. Wie Fox und Raichle [41] in einer PET-Studie mit Messung von CBF, CMR_{Glu} (Cerebral metabolic Rate of Glucose) und $CMRO_2$ (Cerebral metabolic Rate of O_2) im okzipitalen Cortex zeigten, steigen bei Darbietung visueller Reize der Blutfluss und die Glucoseausschöpfung proportional an (um ca. 50%), während die O_2 -Extraktion sich nur um ca. 5% erhöht, was von ihnen als Vorherrschen der ineffektiven, aber schnellen anaeroben Glycolyse interpretiert wurde. Studien, die eine erhöhte Lactat-Konzentration im visuellen Cortex nach optischer Stimulation nachweisen, unterstützen dieses Erklärungsmodell [79].

Malonek und Grinwald [83] dagegen beobachteten in ihrer Versuchsanordnung, in der sie spektroskopisch die Oberfläche des visuellen Cortex von Katzen untersuchten, direkt nach Präsentation eines visuellen Stimulus die kurzfristige Zunahme der Desoxy-Haemoglobin-Konzentration in einem eng umschriebenen Gebiet der aktivierten Nervenzellen, was gegen ein Vorherrschen der anaeroben Glycolyse sprechen würde, und vereinbar wäre mit der (nicht konstanten) Beobachtung eines „Early Dip“ (Initial Dip) in der haemodynamischen Antwortkurve des BOLD-Signal. Die Zunahme der Oxy-Hb-Konzentration erfolgt etwas verzögert, mit deutlich grösserer Amplitude, einem Höhepunkt etwa 5 bis 6 Sekunden nach Beginn der Reizpräsentation und umfasst großflächig auch angrenzendes Hirngewebe, so dass die reaktive Perfusionssteigerung gegenüber dem metabolischen Sauerstoffbedarf sowohl im Ausmaß, als auch in der räumlichen Ausdehnung überproportional ist.

Die aus der Luxusperfusion mit vermehrter Oxy-Hb-Anflutung resultierende relative Abnahme der Desoxyhaemoglobin-Konzentration bewirkte dann den beobachteten Signalanstieg in aktivierten Neuronenbezirken.

Einen anderen, mit den Beobachtungen von Fox und Raichle [41] vereinbaren Ansatz zur Erklärung der Entkopplung von $CMRO_2$ und CMR_{Glu} vertritt das Astrocyten-Lactat-Shuttle-Modell, nach dem die Gliazelle kurzfristig die anaerobe Glykolyse zur Entfernung des nach Exzitation freigesetzten neurotoxischen Transmitters Glutamat nutzt, bevor sie auf aerobe Glucosemetabolisierung umstellt [121, 122]. Eine initiale kurzfristige Zunahme der Desoxyhaemoglobin-Konzentration im Sinne des „Early Dip“ gäbe es nach dem Modell nicht.

Eine dritte Theorie nach Buxton [13] lehnt das Vorhandensein einer anaeroben Glykolyse ab. Sie beschreibt die Steigerung des CBF als Folge der Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit, ohne dass es zu einer relevanten Rekrutierung einer größeren Kapillarenanzahl kommt. Eine überproportionale Abnahme der relativen O_2 -Extraktion zur Transitzeit würde die Entkopplung zwischen CBF und $CMRO_2$ (cerebrale Metabolisierungsrate für Oxygen) erklären. Die Glucoseausschöpfung wird ebenfalls als reduziert angenommen, aber diese Reduktion durch eine kompensatorische Steigerung der Metabolisierungsrate extrahierter Glucosemoleküle als nicht effektiv wirksam. Buxton ergänzte die Theorie mit dem Ballon-Modell, wonach sich in der Anfangsphase der neuronalen Aktivität durch die Steigerung des CBF eine positive Bilanz des Blutvolumens (Einfluss > Ausfluss) einstellt, das sich im venösen System sammelt, welches „ballonartig“ seine Kapazität erweitert. Durch die „Klärung“ des Desoxyhaemoglobin aus den Kapillaren und dessen vorübergehender Konzentrationserhöhung v.a. in kleinen Venolen, gäbe es ebenfalls einen „Initial Dip“ im BOLD-Signal, der anders als im Modell von Malonek und Grinwald [83] allerdings nicht spezifisch in der Region erhöhter neuronaler Aktivität lokalisiert wäre. Das Ballon-Modell stellt in letzter Konsequenz auch das räumliche Auflösungsvermögen des fMRI in Frage, da sich durch die Kumulation des nicht-extrahierten Oxyhaemoglobin im drainierenden venösen System ein erhöhtes BOLD-Signal über den venösen Leitern fände, das im Sinne einer neuralen Aktivität fehlinterpretiert werden könnte, was zugespitzt in der Frage „Brain or Vein“ zum Ausdruck kommt [76]. Um den „Large-vessel-effect“ innerhalb und um grosse Gefässe zu minimieren, werden Kombinationen aus Spin-Echo- und perfusionsgewichtete Sequenzen

eingesetzt, die allerdings gleichzeitig mit einer Schwächung des erwünschten intra-/perikapillären BOLD-Signals einhergehen, so dass ihre Anwendung abgewogen werden muß.

Um das BOLD-Signal in seiner Aussagekraft zu validieren und die fMRI-Ergebnisse angemessen zu interpretieren, erfolgte parallel die Untersuchung der Korrespondenz des BOLD-Signals mit Signalen der Neuronenaktivität etablierter neurophysiologischer Methoden [76, 77]. In der Kombination von fMRI und einer EEG-Ableitung mit Mikroelektroden im visuellen Cortex des Affen konnte die Korrelation des BOLD-Signals, v.a. mit den large field potential (LFP)-Werten gezeigt werden. Im Gegensatz zu den MUA (Multi-Unit-Activities), die das (vor allem exzitatorische) Ausgangssignal einer relativ kleinen Neuronengruppe darstellen, zeigen die lokalen Feldpotentiale Neuromodulationen exzitatorischer und inhibitorischer Netzwerke (EIN) grösserer Neuronenfelder als Folge intracorticaler Verarbeitung vor allem afferenter Informationen [76; für eine aktuelle Übersicht 78]. Das BOLD-Signal geht also nicht unbedingt mit einem Ausgangssignal (exzitatorische Spikes) einher, sondern bildet eher Eingangssignale aus anderen Gehirnregionen ab, und deren Verarbeitung in der grauen Substanz.

Zusammensetzung und Form der Hrf (Haemodynamic Response Function)

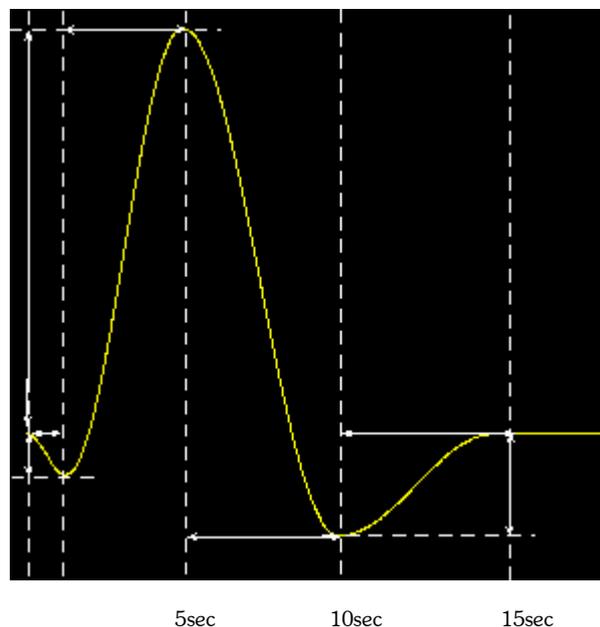


Abb. 2.1: Parametrisierte schematische Darstellung der Hrf-Kurve nach Präsentation eines Einzelstimulus mit Early Dip, Anstieg, Peak, Abfall und Undershoot [146].

Abbildung 2.1 zeigt schematisch den Verlauf der haemodynamischen Antwortfunktion nach einem Einzelreiz. Unmittelbar nach der Stimuluspräsentation zeigt sich der „Initial“ oder „Early Dip“ [90, 148, 57, 31], eine hypo-oxygene Phase mit Abnahme der Signalintensität um ca. 10% der Hrf-Maximalamplitude, resultierend aus einem erhöhten Sauerstoffbedarf durch die schon nach wenigen Millisekunden nach Stimuluspräsentation einsetzende Erregung corticaler Neurone (O_2 -Extraktion \uparrow) bei verzögert eintretender Erhöhung des CBF (=Cerebral Blood Flow). Vermutlich ist dieser räumlich spezifische Sauerstoffumsatz enger mit der neuronalen Aktivität verknüpft als die Blutperfusion [90]. Durch die enge räumliche Ausdehnung und die niedrige Amplitude scheint der zuverlässige Nachweis des Effekts eine hohe Magnetfeldstärke (3Tesla und mehr) zu erfordern. Wie oben bereits umrissen, wird das Vorhandensein des „Initial Dip“ kontrovers beurteilt, was u.a. an seiner nicht konsequenten Nachweisbarkeit liegt [z.B. 123].

Nach einer Verzögerung von 1-2 Sekunden zeigt sich ein Anstieg der Hrf-Kurve als indirektes metabolisches Äquivalent der Neuronenaktivität [6], was der Transitzeit des Blutes von den Arterien in die Kapillaren und drainierenden Venen entspricht [77]. Nach 5-6 Sekunden erreicht die hyper-oxygene Phase ihren Höhepunkt, der cerebrale Blutfluss und die Sauerstoffextraktion fallen auf das Ruhenniveau hinab bei noch erhöhtem Blutvolumen im cerebralen Gefäßsystem (normo-oxygene Phase). Der Abfall mit kurzfristiger Bildung eines „Undershoot“, einer Auslenkung des BOLD-Signals unter die Baseline, resultiert aus diesem im Gegensatz zum Blutfluß verzögerten Rückkehr des Blutvolumens auf Normalniveau und einer Ansammlung von Desoxy-Haemoglobin im kapillären venösen Gefäßsystem [84].

Im Falle eines länger gesetzten blockartigen Stimulus verläuft die haemodynamische Funktionskurve in denselben Abschnitten. Die mit der grösseren Dauer des dargebotenen Stimulus einhergehende längere neuronale Aktivität zeigt sich in einer grösseren Latenzzeit bis zum Erreichen des Peaks und im Übergang des Peaks in eine Plateauphase mit erhöhtem BOLD-Signal, entsprechend einer Verzögerung und Dispersion der Antwortkurve.

Für einen gegebenen Stimulus in einer festgelegten Hirnregion ist das Ausmaß der Amplitude auch im inter-individuellen Vergleich nicht abhängig von der Latenzzeit und der Zeit bis zum Peak, sondern steht im linearen Zusammenhang mit der Reizintensität (Scaling, Skalierung) [10].

Räumliche und zeitliche Auflösung des BOLD-Signals

Als wichtiger Parameter der räumlichen Auflösung wird die Voxelausmessung in ihren drei Dimensionen durch die Schichtdicke, das Field of View (Fläche einer Ebene) und die Matrixgröße (Anzahl der Phasen- und Frequenzcodierschritte) festgelegt. Oft sind sie kubisch (isotrop). Generell erscheint eine kleine Voxelgröße gerade bei der Identifizierung eng umschriebener Hirnregionen wünschenswert. Eine Einschränkung erfährt sie jedoch durch den mit ihr durch verlängerte Akquisitionszeiten verbundenen Verlust zeitlicher Auflösung, so dass eine Art Cut-off-Punkt, ein Kompromiß zwischen beiden Aufnahmeeigenschaften individuell je nach Experimentgestaltung und Fragestellung gefunden werden muß. Ein zweiter Nachteil ist die mit einem verringerten Signal-zu-Rausch-Verhältnis kleiner Voxel einhergehende Verminderung der Detektionswahrscheinlichkeit insbesondere kleinerer haemodynamischer Veränderungen.

Physiologisch wird die räumliche Auflösung absolut durch die Größe der kleinsten Kapillaren (ca. 0,1mm) begrenzt, und von der räumlichen Konkordanz der haemodynamischen Antwortfunktion mit der tatsächlichen Nervenzellaktivierung zusätzlich eingeschränkt.

Falsch positive Ergebnisse können sich, wie oben bereits beschrieben, in und um drainierende Venen finden. Eine weitere Reduzierung der Auflösung erfolgt in Vorverarbeitungsprozessen zur statistischen Auswertung (Normalisierung, Glättung).

Auch die zeitliche Auflösung wird durch einen physiologischen und einen technischen Faktor determiniert, das verzögerte Auftreten und die lange Dauer der haemodynamischen Antwort und die Wahl der Repetitionszeit TR. Latenz und Trägheit beeinflussen vor allem die absolute Bildauflösung, die relative Auflösung im Sinne der Messung des Zeitintervalls zwischen zwei neuronalen Aktivierungen kann im Bereich von Millisekunden liegen. Die TR liegt im fMRT üblicherweise bei 500-4000msec. Bei der Wahl sehr kleiner Repetitionszeiten geht ein verhältnismäßig geringer Informationszugewinn über die Form der Hr-Funktion mit einem reduzierten MR-Signal und einer schlechteren räumlichen Auflösung einher, da der Flip-Winkel zum Erreichen eines Gleichgewichtszustands nach jeder Anregung umso kleiner gewählt werden muß, und zusätzlich die Zahl akquirierter Schichten innerhalb einer TR abnimmt. Durch eine Stimuluspräsentation in gleichmäßig unterschiedlichen (interleaved) oder randomisierten Zeitabständen

(Jittering) ist auch bei längerer TR eine exakte Schätzung der Form der Hr-Funktion möglich.

Linearität des BOLD-Signals

Zwischen der Intensität des gesetzten Reizes und der Amplitude der Hr-Funktion besteht ein proportionaler Zusammenhang [10], so dass sich das Output (Intensität des BOLD-Signals) maßstabsgerecht zum Input (Intensität des Reizes mit entsprechender Modulation der neuronalen Aktivität) abbildet, eine wichtige Voraussetzung für die Errechnung von Subtraktionskontrasten unterschiedlicher Konditionen. Dieses Scaling und die Superposition, d.h. das Gesamtsignal mehrerer aufeinanderfolgender Stimuli entspricht der rein additiven Summation der Einzelantworten, sind Eigenschaften linearen Verhaltens. Der Anspruch an Linearität der Hr-Funktion ist essentiell für die Schätzung des BOLD-Signals in der zugrundegelegten Designmatrix, da die standardisierte Auswertung mit SPM (siehe Probanden und Methode) ein allgemeines lineares Modell zugrunde legt. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass sich die haemodynamischen Antwortkurven aufeinanderfolgender Stimuli annähernd linear addieren [z.B. 10, 23]. Eine Einschränkung der Superposition findet sich bei Stimulusintervallen zwischen 0-5sec. Die hier zusätzlich auftretende nicht-lineare Komponente drückt sich in einer kleineren Amplitude und einer grösseren Latenzzeit des BOLD-Signals bei wiederholter Aktivierung derselben Hirnregion aus, man spricht hier von Refrakterität des BOLD-Signals bei neuronalen Adaptationseffekten. Je kürzer das Interstimulusintervall, desto ausgeprägter scheint diese vorübergehende Unempfindlichkeit zu sein [58]. Bei Zeitintervallen von 5 Sekunden und mehr scheinen die nonlinearen Eigenschaften des BOLD-Signals vernachlässigbar klein zu sein. Eine Möglichkeit, die Nonlinearität in das zugrunde gelegte Modell der Hr-Funktionen in die Auswertung der Daten einzubeziehen, besteht in der Anwendung von Volterra-Kernels [44], die jedoch hohe Anforderungen an die Rechnerkapazität stellt.

Experimentelles Design

Es gibt zwei Grundtypen von fMRI-Designs: Blockdesign und ereigniskorreliertes (engl. event-related) Design. Im Blockdesign werden die verschiedenen Konditionen über längere Zeitintervalle präsentiert. Diese Konditionen werden in der Regel alternierend gezeigt. Aufgrund der langen Dauer der Stimuluspräsentation kommt es zu einem Plateau

der neuralen Aktivität mit maximaler Amplitude des BOLD-Signals. Blockdesigns wurden zu Beginn der Entwicklung von fMRI-Studien hauptsächlich eingesetzt, da sie aufgrund der grossen Variabilität des BOLD-Signals eine hohe Sensitivität (Detection power) für den generellen Nachweis von Nervenzellaktivität in einem Voxel zeigen. Nachteile sind die niedrige Aussagekraft über die Schätzung des zeitlichen Verlaufs der Aktivität in einem Voxel (Estimation power) und die Unempfindlichkeit gegenüber der Form der haemodynamischen Antwortkurve. Das ereigniskorrelierte Design zeigt einzelne Stimuli der verschiedenen Konditionen in meist (pseudo-)randomisierter Abfolge. Aufgrund der niedrigeren Amplitude der haemodynamischen Veränderungen besitzt es allgemein eine niedrigere Sensitivität zum Nachweis der Aktivität in einem Voxel, kann jedoch genauere Angaben zum zeitlichen Verlauf machen. Die Form der Hr-Kurve kann im ereigniskorrelierten Design gut geschätzt werden, besonders bei langen Interstimulus-Intervallen, in denen das BOLD-Signal auf die Grundlinie abfallen kann. Lange Interstimulus-Intervalle begrenzen jedoch aufgrund ihres Zeitbedarfs die Anzahl an Ereignissen und damit die experimentelle Power des Designs, während zu kurze Interstimulusintervalle zu einem Aktivitätsplateau führen, und die Identifizierung der einzelnen Hr-Funktionen unmöglich machen können. Wie oben bereits erwähnt, bietet das Jittering, d.h. die Randomisierung der Zeitintervalle zwischen den Stimuli eine gute Möglichkeit, bei relativ kurzem mittlerem Interstimulusintervall eine relativ hohe Power zu erhalten, und wurde daher auch in unserer Studie eingesetzt. Ein weiterer Vorteil des ereigniskorrelierten Designs ist die Flexibilität der Auswertung. Im Trial-Sorting können Stimuli z.B. anhand von erhobenen behavioralen Daten (z.B. Erinnerungserfolg, Reaktionszeit) nachträglich kategorisiert, und separat ausgewertet werden.

3. Probanden und Methode

3.1. Stichprobe

3.1.1. Rekrutierung der Stichprobe

Auf einen Emailaufruf über den Verteiler des Universitätsserver der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf meldeten sich ca. 80 Interessenten, von denen 15 Probanden ausgewählt wurden, die nach ausführlicher telephonischer Befragung alle Kriterien erfüllten. Einschlusskriterien waren dabei Alter zwischen 18 und 35 Jahre, Rechtshändigkeit und Deutsch als Muttersprache. Als Ausschlusskriterien galten schwere körperliche Erkrankungen, eine pathologische psychiatrische oder neurologische Anamnese, Substanzabhängigkeit (Nikotinabusus wurde geduldet), Einnahme zentralnervös wirksamer Medikamente und das Vorhandensein nicht-entfernbarer Metallteile im Körper oder ausgedehnter Tätowierungen. Außerdem sollte keine Platzangst vorliegen. Zwei aus Termingründen nachrekrutierte Probanden stammten aus der Probandenkartei des Forschungszentrum Jülich. Auch sie entsprachen den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Alle Teilnehmer erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

3.1.2. Beschreibung der Stichprobe

Insgesamt untersuchten wir eine Stichprobe von 17 Probanden. Neun von Ihnen waren weiblich, acht männlich. Der Altersdurchschnitt lag bei 28 ± 4 Jahren. Zehn von ihnen waren als Studenten der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf immatrikuliert, sieben hatten ein Studium an einer deutschen Universität abgeschlossen. Bei einer orientierenden Untersuchung wies keiner Symptome auf, die angegebenen Operationsanamnesen machten das Vorhandensein etwaiger ferromagnetischer Implantate unwahrscheinlich. Bei keinem der Probanden lag laut Eigenauskunft gegenwärtig oder anamnestisch eine psychiatrische oder neurologische Erkrankung vor.

3.2. Studiendesign und Paradigma

Die Studie teilte sich in zwei Abschnitte: dem Encodingvorgang folgte nach einer Pause von zehn Minuten die Abfrage der Bildpaare, das Retrieval. Das Encoding erfolgte dabei inzidentuell, d.h. die Probanden wurden über die nachfolgende Abfrage der Erinnerungsleistung nicht vorab informiert. Während beider Durchgänge erfolgten kontinuierliche fMRT-Messungen (zu den technischen Einzelheiten siehe unter Durchführung).

Den Probanden wurden im Encodiervorgang insgesamt 160 photographische Bildpaare gezeigt, bestehend aus einer Kombination eines Menschenportraits und der Abbildung der Innen- oder Außenansicht eines Gebäudes (für ein Beispiel siehe Abb. 3.1 und 3.2).



Abb. 3.1: Beispiel für eine Bildkombination der tiefen Encodierungsbedingung (Besucher/Bewohner)

Die Bilder wurden freundlicherweise von Fr. Prof. Katrin Henke zur Verfügung gestellt. Sie wurden bereits von der Arbeitsgruppe verwendet und die Ergebnisse international publiziert [52, 53]. Die einzelnen Abbildungen stammen aus amerikanischen Architektur- und Portraitbüchern und wurden von K. Henke im ausgeglichenen Verhältnis (gleich viele Männer- wie Frauenportraits, und Innen- wie Aussenansichten) ausgewählt

und kombiniert. Die Zusammenstellung des Paradigmas in seiner zeitlichen Abfolge und die Präsentation der Stimuli erfolgte mit Hilfe der Presentation Software (Presentation, Version 0.70 08.19.03).



Abb. 3.2: Beispiel für eine Bildkombination der oberflächlichen Encodierbedingung (vorangehende Instruktion: Mann und Außenansicht, also falsch)

Jedem Stimulus ging die zugehörige Instruktion voran, durch die die Tiefe der Encodierung dichotomisch variiert wurde. Die Abfolge der beiden Encodierbedingungen war pseudorandomisiert (d.h. zufällig verteilt, aber bei jedem Probanden identisch). Jede Instruktion wurde 500msec gezeigt, jeder Bildpaarstimulus 3sec. Das Zeitintervall zwischen Instruktion und Bildpräsentation war gejittert (Mittelwert 2015msec; Standardabweichung 281msec), ebenso das Zeitintervall zwischen dem Ende der Bildpräsentation zur nächsten Anweisung (Mittelwert 5098msec; Standardabweichung 3988msec). Das gesamte Trialintervall dauerte damit im Durchschnitt 10612 ± 4024 msec (Jittering des gesamten Intertrialintervalls um $11\text{sec} \pm 4\text{sec}$). Abbildung 3.3 verdeutlicht den Aufbau eines Encodierungstrial in der oberflächlichen und tiefen Encodierungsbedingung.

Die Randomisierung der Zeitintervalle erfolgte ebenfalls einmal für alle Probanden. In diesen Zwischenzeiten wurde dem Probanden ein weißes Fixationskreuz auf schwarzem Hintergrund gezeigt.

Schema eines Encodierungstrials



Abb. 3.3: Zeitlicher Ablauf eines Encoding-Trials; ITI=Intertrialintervall

Zur Qualität der Instruktionen: Bei der Hälfte der Bilder musste der Proband angeben, ob auf den Bildern ein Mann und eine Außenansicht bzw. eine Frau und eine Innenansicht kombiniert waren. Nur bei Erfüllung beider Bedingungen sollte der Proband zustimmen, sonst ablehnen (oberflächliche, formale Encodierbedingung). Bei 40 Abbildungen war die Instruktionsbedingung erfüllt, bei 10 stimmte das Geschlecht der abgebildeten Person nicht überein, bei weiteren 10 die Art der Gebäudeansicht, und bei den 20 weiteren stimmten beide Bedingungen nicht. Den anderen 80 Abbildungen stand die Instruktion „Besucher/Bewohner“ voran. An dieser Stelle sollte der Proband subjektiv beurteilen, ob er die abgebildete Person eher für einen Besucher oder Bewohner des nebenstehenden Hauses/der Wohnung hielt (tiefe, semantische Encodierbedingung). Seine Antworten machte er per Tastendruck definierter und vorher eingeübter Tasten deutlich.

Bildpaarassoziationen

50% alte Kombinationen (80x)
50% rekombinierte „neue“
Kombinationen (80x)

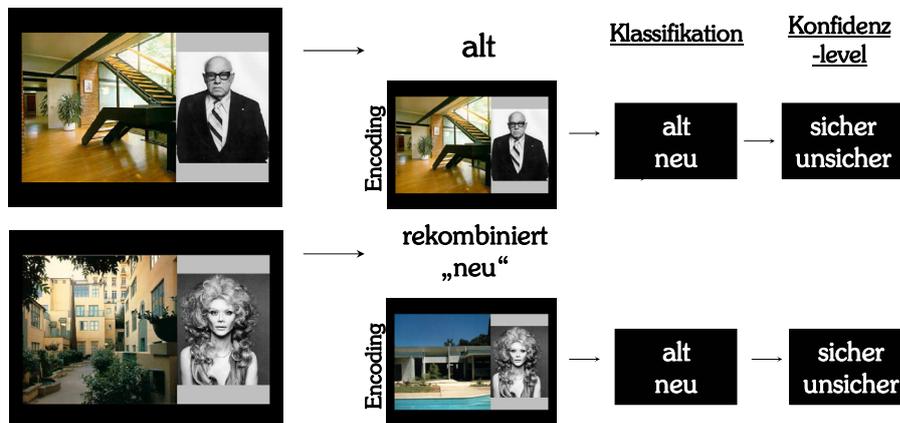


Abb 3.4: Darstellung eines Retrieval-Trials

Im Retrieval-Durchgang erfolgte ebenfalls eine Präsentation von 160 Abbildungskombinationen, bestehend aus der Innen- oder Außenansicht eines Hauses und der Photographie einer Frau oder eines Manns. Die Hälfte davon wurde per Zufallsprinzip unverändert aus dem Encoding-Vorgang übernommen (entsprechend „alten“ Bildpaarkombinationen), die anderen achtzig Stimuli wurden neu aus zwei vorher anders kombinierten Einzelkomponenten der 80 verbleibenden Bildkombinationen des Encoding-Vorgangs zusammengestellt (entsprechend „neuen“ Bildpaarkombinationen). Vor jeder Bildpräsentation erhielten die Probanden die stets gleichartige Instruktion „Alt / Neu“, sie sollten wieder mit Hilfe eines Tastendrucks rechts (Alt) oder links (Neu) entscheiden, ob ihnen die Bildkombination bekannt vorkam, oder ob sie sie für rekombiniert hielten. Die Präsentationsdauer der Stimuli betrug ebenfalls 3sec, die Instruktion 500msec, und die Darbietung erfolgte in pseudorandomisierter Reihenfolge mit gejitterten Zeitintervallen. Danach forderte die Instruktion „Sicher/Unsicher“, die ebenfalls 500msec dargeboten wurde, die Probanden zur Angabe des subjektiven Konfidenzlevel (sicher/unsicher) durch Betätigung des rechten respektive des linken Knopfes auf. Der Ablauf eines Retrievaltrials ist zur Illustration in Abbildung 3.4 dargestellt.

Alle Instruktionen wurden mit weißen Buchstaben auf schwarzem Hintergrund präsentiert.

3.3. Versuchsdurchführung

Die Untersuchungen fanden im Zeitraum von Februar bis Mai 2007 innerhalb des Forschungszentrum Jülich statt, nachdem sie von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf genehmigt worden waren. Die Messung der insgesamt 17 Normalprobanden erfolgte am Scanner „Trio“ (Siemens, Erlangen). Es handelt sich dabei um ein 3 Tesla-MR-Ganzkörperscanner. Das Gerät besitzt einen 15kW Radiofrequenzverstärker und ein Hochleistungsgradientensystem für EPI-Bildgebung mit einer maximalen Stärke von 25mT/m und einer minimalen Anstiegszeit von 150 μ s.

Nach Erhebung der Anamnese, einer orientierenden Untersuchung, Aufklärung und der Gabe einer schriftlichen Einverständniserklärung durch den Probanden erfolgte die Positionierung im Scanner. Der Proband hatte vorher die Instruktionsanweisung für den ersten Abschnitt, die Encodierung, erhalten.

Für das kategorielle Entscheidungsparadigma, bei dem er einordnen sollte, ob es sich bei dem gezeigten Bild um einen Mann und eine Außenansicht bzw. um eine Frau und eine Innenansicht handelte, wurde er angewiesen mit dem rechten Zeigefinger für eine Zustimmung, und mit dem linken für ein Nein zu drücken. Bei der zweiten Bedingung korrespondierte die Seite der Instruktionanweisung auf dem Bildschirm „Besucher (links) + Bewohner (rechts) mit der Tastenzuordnung. Über den zweiten Teil des Experiments, dem Retrieval-Teil, erfuhr er vorerst noch nichts (inzidentelles Encoding). Für die Aufnahme verwendeten wir eine Birdcage-Spule, die eine gleichzeitige Sende- und Empfangsspule darstellt. Der Kopf wurde zusätzlich mit Schaumstoffkeilen fixiert. Zu beiden Händen bekam der Proband eine MR-kompatible Lumitouch-Tastatur (Lumitouch; Lightwave Technologies, Surrey, BC) gereicht. Die Darbietung der Stimuli erfolgte dabei mit Hilfe der Presentation Software (Presentation, Version 0.70 08.19.03) und unter Nutzung eines TFT- Bildschirms, der über eine Spiegeloptik betrachtet werden konnte. Durch Triggerung der Präsentation durch das MR-Signal wurden Präsentationsprogramm und MR-Messungen synchronisiert, um für alle Probanden eine gleichartige zeitliche Koordination der Aufnahmen zu erhalten.

Nach der etwa 10minütigen dreidimensionalen MPRAGE-Messung (anatomische Aufnahme: T_1 -gewichtet; $TR=2250$ msec, $TE =3,03$ msec, Flip-Winkel $=9^\circ$) folgte die Encodierungsphase mit Präsentation der 160 Bildkombinationen, die ca. 28 min dauerte, und in der 780 Aufnahmen in T_2^* -gewichteter EPI-Sequenz angefertigt wurden. Die Repetitionszeit betrug 2200msec, die Echozeit 30msec und der Flip-Winkel 90° . Das Field of View (FOV) maß 200mm und in einer TR wurde das Hirnvolumen in 36 Schichten à 2mm aufgenommen bei einem Gap von 20%.

Danach erhielten die Probanden in einer 10-minütigen Pause die Instruktionen zum Retrievalteil, wobei sie im Scanner verblieben, um räumliche Verschiebungen zu vermeiden. Dabei wurden sie angewiesen, die Bildpaare mit dem linken Zeigefinger als „neu“ (Rekombination von zwei Bildelementen) und mit dem rechten als „alt“ (bekannte Kombination) während der dreisekündigen Präsentation der Photographien zu klassifizieren. Die darauffolgende Angabe des Konfidenzlevels „sicher/unsicher“ erfolgte ebenfalls durch Betätigung des rechten respektive des linken Knopfes. Um den Probanden die Zuordnung zwischen seiner Antwort und der ihr zugewiesenen Taste zu erleichtern, korrespondierte die Bildschirm- mit der Tastenseite. Eine genauere Definition für die Begriffe „sicher“ und „unsicher“ erfolgte nicht. Aufgrund der längeren Dauer durch die zusätzliche Konfidenzabfrage wurden im zweiten Abschnitt 950 EPI-Bilder (mit denselben technischen Daten wie im ersten Teil) angefertigt.

Es traten keine Schwierigkeiten auf. Kein Proband brach vorzeitig ab. Das Paradigma wurde schnell verstanden, und auch die relativ lange Liegezeit im MR-Tomographen (insgesamt ca. $1\frac{1}{2}$ Stunden) wurde gut toleriert. Ein nachher ausgefüllter Fragebogen ergab keinerlei subjektive Beeinträchtigungen durch die Messung.

3.4. Auswertung

3.4.1. Statistische Auswertung der behavioralen Daten

3.4.1.1. *Genauigkeit (Accuracy) der Encoding-Daten*

Die Angabe der Genauigkeit beschreibt die Anteile korrekt und falsch beantworteter Instruktionsbedingungen während des Encodierungsvorgangs. Sie ist nur für die oberflächlich encodierten Bildpaare möglich, da es bei der tiefen Encodierungsbedingung (Besucher/Bewohner) kein objektives Kriterium für richtig und falsch gab, und errechnet

sich aus dem Quotienten der Anzahl korrekt angegebener Stimuli durch alle Stimuli. Sie wurde für jeden Probanden errechnet, in der Gruppenanalyse erfolgte die Mittelung mit Angabe der Standardabweichung.

3.4.1.2. Häufigkeitsverteilung der Stimuli anhand des Back-Sorting

Die behavioralen Daten werteten wir mit Hilfe statistischer Standardtests (Mittelwert und Standardabweichung, t-Test) aus. Dabei lag besonderes Augenmerk auf den Unterschieden im Merkverhalten in Abhängigkeit von der Encodierungstiefe, signifikanten Abweichungen in den Reaktionszeiten zu beiden Bedingungen, und dem Zusammenhang zwischen Konfidenzlevel und Korrektheit der Erinnerung.

Um die Performance der Probanden beurteilen zu können, wurden auch die Retrieval-daten der 80 neu rekombinierten Bildpaare mit in die Analyse einbezogen.

Aus den 80 im Retrieval identisch wiederholten Stimuli bildeten wir 8 Kategorien nach drei Kriterien (siehe dazu auch Abkürzungsverzeichnis auf Seite V):

1. Art der Encodierung [tief (deep) versus oberflächlich (shallow)]
2. Wiedererkennung: retrospektiv erhobene Information, ob die Bildkombination im Retrieval-Vorgang vom Probanden als bekannt oder neu beurteilt worden ist [alt (old) versus neu (new)]
3. Konfidenzlevel: der vom Probanden angegebene Grad der Sicherheit, mit der er seine Aussage über Punkt 2.) trifft [sicher (sure) versus unsicher (unsure)]

Dadurch ergeben sich acht unterschiedliche Bedingungen:

- | | |
|--------------------|---------------------|
| 1.) <i>Oodeeps</i> | 5.) <i>Ooshalls</i> |
| 2.) <i>Oodeepu</i> | 6.) <i>Ooshallu</i> |
| 3.) <i>Ondeepu</i> | 7.) <i>Onshallu</i> |
| 4.) <i>Ondeeps</i> | 8.) <i>Onshalls</i> |

(Zur detaillierten Beschreibung der Zusammensetzung der Konditionsbezeichnungen siehe Legende im Abkürzungsverzeichnis.)

Zusätzlich ergab sich noch die Kategorie *O-failed*, d.h. Stimuli, bei denen keine Angabe (entweder zur Bekanntheit und/oder zum Konfidenzlevel) vom Probanden gemacht wurde.

Die Kategorien *Oodeeps* und *Ooshalls* fassten wir zusätzlich zur Kategorie *Oosall* zusammen, die alle sicher richtig erinnerten Stimuli enthielt, die Kategorien *Oodeeps* und *Oodeepu* bzw. *Ooshalls* und *Ooshallu* zu *Oodeepall* respective *Ooshallall*, d.h. allen

richtig erinnerten tief bzw. oberflächlich encodierten Bildereignissen. Alle richtig wieder-erkannten Stimuli ergaben die *Ooall* mit dem Counterpart *Onall* aller vergessenen Bildkombinationen.

Die 80 neu rekombinierten Bildkombinationen kategorisierten wir nach demselben Schema, wobei die Einteilung nach Encodierungstiefe aus ersichtlichen Gründen entfiel. Dabei ergaben sich 4 Subgruppen:

- | | |
|----------------|----------------|
| 1.) <i>Nns</i> | 3.) <i>Nou</i> |
| 2.) <i>Nnu</i> | 4.) <i>Nos</i> |

(Zur detaillierten Beschreibung der Zusammensetzung der Konditionsbezeichnungen sei nochmals auf die Legende im Abkürzungsverzeichnis verwiesen.)

Zusätzlich ergab sich analog zu *O-failed* die Kategorie *N-failed*, und als Überbegriffe *Nnall* (alle richtig neu erkannten) respective *Noall* (alle fälschlicherweise als bekannt bezeichneten Stimuli).

Für jede Kondition berechneten wir Mittelwert und Standardabweichung der Anzahl der zugehörigen Stimuli über die Gruppe der 17 Probanden.

Folgende Paare testeten wir in der Gruppenanalyse im gepaarten zweiseitigen Student´s t-Test darauf, ob sie aus zwei Grundgesamtheiten mit demselben Mittelwert stammten. Als Trennschwelle zur Ablehnung der Nullhypothese setzten wir $p < 0.05$:

Vergleich wiederholter („alter“) Stimuli:

Tab. 3.1: Übersicht über die 16 durchgeführten t-Tests (gepaart, 2-seitig) der Häufigkeiten „alter“ (im Retrieval identisch wiederholter) Stimuli; es wurde jeweils eine Eigenschaft (Erinnerungserfolg, Konfidenz) im Vergleich variiert.

| <u>Majorkontraste</u> | <u>Minorkontraste</u> |
|--|-------------------------------------|
| 1: Ooall versus Onall | 9: Oodeeps versus Ooshalls |
| 2: Ooalls versus Ooallu | 10: Oodeeps versus Oodeepu |
| 3: Ooalls versus Onalls | 11: Oodeeps versus Ondeeps |
| 4: Ooallu versus Onallu | 12: Ooshalls versus Ooshallu |
| 5: Oodeepall versus Ondeepall | 13: Ooshalls versus Onshalls |
| 6: Ooshallall versus Onshallall | 14: Oodeepu versus Ooshallu |
| 7: Oodeepall versus Ooshallall | 15: Oodeepu versus Ondeepu |
| 8: Ondeepall versus Onshallall | 16: Ooshallu versus Onshallu |

Vergleich neu kombinierter Stimuli:

Tab. 3.2: Übersicht über die 4 durchgeführten t-Tests (gepaart, 2-seitig) der Häufigkeiten „neuer“ (im Retrieval rearrangiert präsentierter) Stimuli; es wurde jeweils eine Eigenschaft (Erinnerungserfolg, Konfidenz) im Vergleich variiert.

| <u>Kontraste</u> | |
|-------------------------------|---------------------------|
| 17: Nnall versus Noall | 19: Nns versus Nos |
| 18: Nns versus Nnu | 20: Nnu versus Nou |

Vergleich neuer/alter Kombinationen:

Tab. 3.3: Übersicht über die 5 durchgeführten t-Tests (gepaart, 2-seitig) der Häufigkeiten alter (im Retrieval identisch gezeigter) und „neuer“ (im Retrieval rearrangiert präsentierter) Stimuli; Erinnerungslevel und Konfidenzlevel stimmen in den Vergleichen jeweils überein.

| <u>Kontraste</u> | |
|-------------------------------|------------------------------|
| 21: Nnall versus Ooall | 24: Nns versus Onalls |
| 22: Ooalls versus Nos | 25: Nnu versus Onallu |
| 23: Ooallu versus Nou | |

3.4.1.3. Sensitivität und Spezifität der Encodierungs- und Konfidenzlevel

In der Gedächtnisforschung ist die Angabe von Sensitivität und Spezifität zur Beschreibung der Diskriminationsleistung der Probanden üblich [149, für eine dezidierte Übersicht]. Grundlage ist die Vierfeldertafel (Siehe Tab. 3.4).

Bei der Berechnung der Wertepaare von Sensitivität und Spezifität und positivem und prädiktivem Vorhersagewert fassten wir die Leistungen aller 17 Probanden zusammen.

Formel Sensitivität: $Sensitivität = Oo / (Oo + On)$

(Anteil richtig erinnerter Stimuli an allen gezeigten; Wahrscheinlichkeit, dass ein altes Itempaar wiedererkannt wird)

Formel Spezifität: $Spezifität = Nn / (Nn + No)$

(Anteil korrekt als neu erkannter Stimuli an allen neuen Stimuli; Wahrscheinlichkeit, dass ein neues Bildpaar als solches erkannt wird)

Formel positiver prädiktiver Wert: $PPV = O_o / (O_o + N_o)$

(Anteil aller Stimuli an den als alt benannten; Wahrscheinlichkeit, dass ein als alt benannter Stimulus tatsächlich alt ist)

Formel negativer prädiktiver Wert: $NPV = N_n / (N_n + O_n)$

(Anteil tatsächlich neuer Itempaare an den neu genannten; Wahrscheinlichkeit, dass ein neu genanntes Bildpaar tatsächlich neu ist).

Diskriminierungsgrad d' : Sensitivität – (1-Spezifität)

(Maß für die Diskriminierung alter und neuer Stimuli, der Term: (1-Spezifität) entspricht dabei der sogenannten *Falschpositivenrate* = $N_o / (N_o + N_n)$)

Tab. 3.4: Vierfeldertafel aller Bildpaarkategorien als Grundlage für Spezifität und Sensitivität. Die linke Spalte benennt die Klassifikation durch die Probanden, 2. und 3. Spalte geben den tatsächlichen Befund wieder, die letzte Spalte bildet die horizontalen Summen, die letzte Reihe wird aus den vertikalen Summen gebildet. In der abgebildeten Vierfeldertafel sind Encodierungslevel und Konfidenzlevel nicht berücksichtigt. Für beide Konfidenzlevel wird eine eigenständige Vierfeldertafel gebildet, für den Einbezug der Encodierungsbedingung muß die Anzahl der bewerteten rekombinierten Bildpaare (N_{xall} minus N_{missed}) halbiert werden, da sie nicht weiter nach dem Prozessierungslevel klassifiziert werden können.

| Klassifikation des Probanden | Ist-Befund | | Summe |
|---|--|---|-----------------------|
| | <u>gezeigt im Encoding, „alt“</u> (O--) | <u>nicht gezeigt im Encoding, „neu“ (N--)</u> | |
| <u>– Angabe als bekannt (-o-), „alt“</u> | richtig positiv (Hits: Oo-) | falsch positiv (False Alarms: No-) | Oo- + No- |
| <u>– Angabe als rekombiniert, „neu“ (-n-)</u> | falsch negativ (False Alarms: On-) | richtig negativ (Hits: Nn-) | On- + Nn |
| <u>Summe</u> | Oo- + On- | No- + Nn- | Oo- + No- + On- + Nn- |

Für folgende Vierfeldertafeln wurden alle vier Werte berechnet:

- ❖ Ooall – Onall – Nnall – Noall
- ❖ Ooalls – Onalls – Nns – Nos
- ❖ Ooallu – Onallu – Nnu – Nou

Für die weiteren Wertepaare erfolgte nur die Berechnung der Sensitivität, da die neu rekombinierten Paare nicht nach ihrer Encodierbedingung aufgeteilt werden konnten, und die Spezifität sich daher nicht verändert:

- ❖ Oodeepall – Ondeepall
- ❖ Ooshallall – Onshallall
- ❖ Oodeeps – Ondeeps
- ❖ Oodeepu – Ondeepu
- ❖ Ooshalls – Onshalls
- ❖ Ooshallu – Onshallu

Alle Werte wurden für die einzelnen Probanden errechnet, und als Mittelwert über die Probanden mit Standardabweichung angegeben.

3.4.1.4. Auswertung der Reaktionszeiten

Anschließend erfolgte eine Untersuchung der **Reaktionszeiten (RT)** der Probanden im Encodingvorgang auf signifikante Abweichungen. Die Reaktionszeit umfasst den Zeitraum vom Beginn der Präsentation des Bildpaars bis zur Befolgung der Instruktionsbedingung durch Abgabe des Knopfdrucks, bei den oberflächlich encodierten Stimuli also die Zeit bis zur Einordnung der Übereinstimmung von Geschlecht/Art der Gebäudeansicht mit der Instruktionsbedingung bzw. bei den tief encodierten Bildkombinationen die Zuordnung der abgebildeten Person als Besucher oder Bewohner des dazugehörigen Gebäudes. Dazu ermittelten wir für jeden Probanden den Mittelwert der Reaktionszeiten der acht Kategorien und zusätzlich der summierenden Übergruppen *Ooall*, *Onall*, *Oodeepall*, *Ooshallall*, *Ondeepall*, *Onshallall*, *Ooalls* und *Ooallu* und testeten die Mittelwerte im zweiseitigen gepaarten t-Test auf Abweichungen (Tab. 3.5). Aus den probandenspezifischen Differenzen der einzelnen Vergleiche wurden die mittleren Zeitdifferenzen unter den Bedingungen und deren Standardabweichung ermittelt.

Aufgrund der möglichen Bedeutung der Reaktionszeiten für die fMRI-Analyse errechneten wir unter anderem die dort verwendeten Kontraste. Diese sind durch Fettdruck gekennzeichnet. Der Kontrast 5 ***Deepall versus Shallall*** testet dabei die Reaktionszeiten aller tief encodierten Stimuli gegen die aller oberflächlich encodierten Stimuli, unabhängig von Erinnerungserfolg und Konfidenzlevel. Im Kontrast 8 ***Oodeeps versus Deep Misses*** sind in der Kategorie der *Deep Misses* alle anderen, nicht sicher erinnerten Bildpaare der tiefen Encodierungsbedingung enthalten, d.h. auch unsicher wiedererkannte Stimu-

li. Analog verhält es sich in Kontrast 9 innerhalb der oberfächlich encodierten Bildkombinationen.

Tab. 3.5: Auswertung der Reaktionszeiten in gepaarten 2-seitigen t-Tests unter Variation von Encodierungsbedingung, nachfolgendem Erinnerungserfolg und Konfidenzlevel. Teilweise wurden in den Kontrasten mehrere Bedingungen (Encodierungslevel, Erinnerungserfolg, Konfidenzlevel) gleichzeitig variiert. Die zu den in der fMRI-Auswertung berechneten Subtraktionskontrasten korrespondierenden Vergleiche sind fett gedruckt.

| Vergleich der Reaktionszeiten im Encoding | |
|--|---|
| 1: RT (Ooall) versus RT (Onall) | 9: RT (Ooshalls) versus RT (Shall Misses) |
| 2: RT (Ooalls) versus RT (Ooallu) | 10: RT (Ooshallall) versus RT (Onshallall) |
| 3: RT (Ooalls) versus RT (Onall) | 11: RT (Oodeeps) versus RT (Ooshalls) |
| 4: RT (Ooallu) versus RT (Onall) | 12: RT (Oodeeps) versus RT (Ooshallall) |
| 5: RT (Deepall) versus RT (Shallall) | 13: RT (Oodeepu) versus RT (Ooshallu) |
| 6: RT (Oodeepall) versus RT (Ooshallall) | 14: RT (Oodeeps) versus RT (Oodeepu) |
| 7: RT (Ondeepall) versus RT (Onshallall) | 15: RT (Ooshalls) versus RT (Ooshallu) |
| 8: RT (Oodeeps) versus RT (Deep Misses) | |

3.4.2. Bearbeitung und Auswertung der fMRT-Daten

Die Weiterverarbeitung der erhobenen Bilddatensätze erfolgt standardisiert unter Verwendung der Statistical Parametric Mapping (SPM)-Software (SPM5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, London UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Sie lässt sich in zwei verschiedenen Arbeitsschritten unterteilen: Vorverarbeitung und statistische Analyse. Die folgenden Ausführungen fußen auf der Einführung von Friston [45] und dem SPM5 Manual [3], die beide auf der SPM-Homepage frei erhältlich sind (siehe auch dort für weitergehende Informationen). Nach einer kurzen Beschreibung der einzelnen Schritte und der ihnen zugrundeliegenden mathematischen Operationen finden sich die von uns verwendeten Einstellungen in der SPM-Analyse.

3.4.2.1. Vorverarbeitung der Daten (Preprocessing)

Nach der Konversion der Daten vom DICOM ins Analyze-Format und der Verwerfung der fünf ersten Scans jeder Zeitreihe, die methodisch bedingt Signalinstabilitäten enthalten, erfolgt das Preprocessing, das neben der Vorbereitung der Daten für die statistische Auswertung (so z.B. der Vorgang des Smoothing) mit dem Ziel eingesetzt wird, durch Entfernung nicht-Paradigma-assoziiertes Variabilität im fMRT das Signal-zu-Rausch-Verhältnis des BOLD-Signals zu verbessern, und damit die Sensitivität für die Detektierung Konditions-assoziierten Aktivierungen und Deaktivierungen.

Zeitliche Komponente (=Slice Timing). Je nach Repetitionszeit TR sind Unterschiede im Aufnahmezeitpunkt der einzelnen Schichten innerhalb eines Hirnvolumens von bis zu mehreren Sekunden möglich. Um eine zeitliche Korrelation aller Voxel zu erreichen, erfolgt eine Interpolation jeder Ebene (Slice) in Bezug zu einer Referenzschicht, meist des mittleren Scans, durch eine Phasenverschiebung der Sinuskurven des zugehörigen k-Raums, in dem jedes Signal durch eine lineare Kombination von Sinuskurven unterschiedlicher Frequenz und Phase repräsentiert wird.

Räumliche Komponente. 1. Realignment und Unwarping. Realignment beinhaltet den Ansatz, Bewegungen des Probanden in den sechs Raumebenen und -winkeln retrospektiv aus den Daten herauszurechnen. Die jeweils drei Translations- und Rotationsparameter werden dabei mit Hilfe einer affinen Starrkörpertransformation so geschätzt, dass die Summe der quadrierten Abweichungen jedes einzelnen Scans mit dem Referenzscan die kleinstmögliche Zahl ergibt. Durch die Unwarping-Funktion werden nach dem Realignment verbleibende Deformationen in den EPI-Bildern aufgrund bewegungsinduzierter Suszeptibilität anhand der noch vorhandenen Varianz und der sechs Raumparameter abgeleitet und entfernt, unter der Theorie, dass diese hauptverantwortlich für verbleibende bewegungsassoziierte Distorsionen ist. Als ergänzende Maßnahme können später die Bewegungsparameter als Regressoren verwandt werden.

2. Coregistrierung. Entweder alle funktionellen Aufnahmen oder ein Referenzscan eines Probanden werden mit einer in gleicher Sitzung erhaltenem strukturell-anatomischen Datensatz mit einer affinen Starrkörpertransformation in den sechs Raumebenen in der größtmöglichen Übereinstimmung aufeinander gelegt und coregistriert.

3. Normalisierung. Um bei der Lokalisierung von Aktivitäten interindividuelle Vergleichbarkeit zu erhalten, müssen die Gehirne der einzelnen Probanden normalisiert werden.

Dazu werden sie in einen stereotaktischen Raum transponiert. Die Templates, auf denen die in SPM verwendeten MNI-Koordinaten fußen, wurden vom Montreal Neurological Institute aus Mittelung der Scans von Normalprobanden entwickelt. Die Normalisierung in SPM5 beruht auf dem Template IBCM NIH P-20. Seine Koordinaten nähern sich denen des Standardatlanten von TAILARACH und TOURNOUX 1988 [135]. Das dazugehörige Koordinatensystem findet seinen Ursprung nahe der vorderen Commissur. Die Normalisierung vollzieht sich durch Coregistrierung mit einem oder mehreren standardisierten Templates derselben Aufnahmemodalität (EPI-Bild). Jedes Probandenhirn wird einzeln durch mathematische Quetschung, Dehnung und Verformung einzelner Regionen nach einem Algorithmus zur Schätzung der kleinsten Gesamtdeformation mit der Vorlage abgeglichen. Teilweise können starke Formveränderungen die Folge sein. Zusätzlich wird die Voxelgröße in diesem Schritt festgelegt.

4. Smoothing (Glättung). Über alle Aufnahmen wird ein GAUSS'scher Filter gelegt. Die Intensität jedes Voxels wird dabei nach der Normalverteilungsfunktion an umgebende Bildpunkte gestreut, die Reichweite hängt von der gewählten Weite ab. Die augenscheinliche Verschmierung der Aufnahmen dient der Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses; so werden unwahrscheinliche, falsch positive Signalerhöhungen einzelner Voxel nivelliert. Weiterhin können durch Smoothing verbleibende interindividuelle Formvariationen ausgeglichen werden.

Die Veränderungen, denen die EPI-Bilder beim Preprocessing (v.a. durch die Normalisierung) unterzogen werden, sind anhand eines Beispiels an Abb. 3.5 und 3.6 demonstriert.

In folgender Aufzählung finden sich die in der Vorverarbeitung der Studie verwendeten Parameter:

- ❖ **Slice Timing** Referenzschicht: Slice 18 (von 36)
- ❖ **Realignment** inclusive der Funktion Unwarping
- ❖ **Coregistrierung** mit der 3D-Aufnahme des Probanden; ohne Reslice
- ❖ **Normalisierung** mit dem EPI-Template IBCM NIH P-20; Voxelgröße
2x2x2mm
- ❖ **Smoothing:** Gaussian Kernel: FWHM (Full Width at Half Maximum)
= 8mm

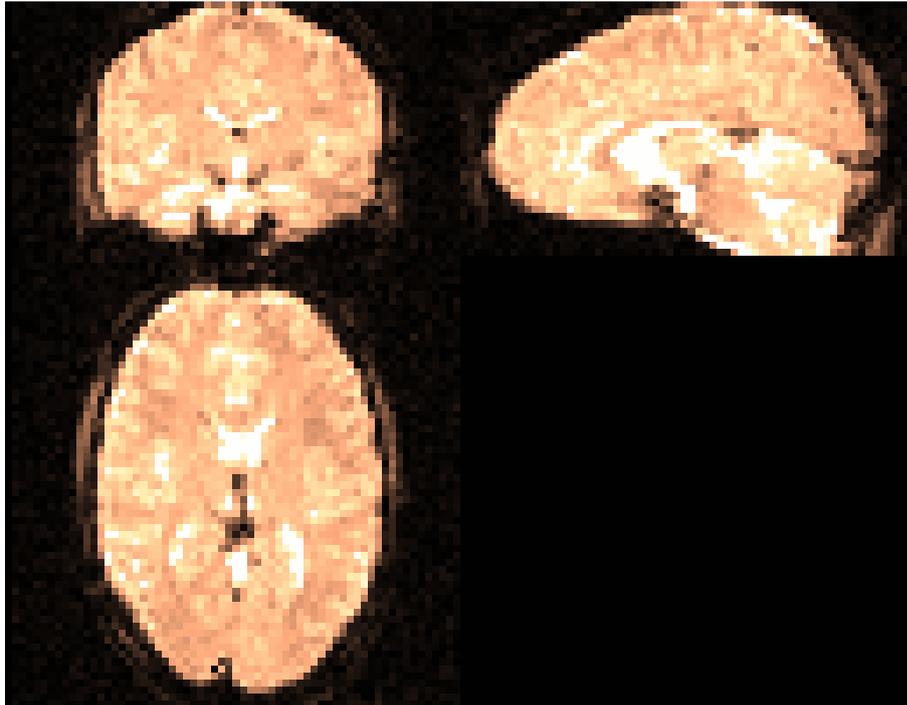


Abb. 3.5: EPI-Bild im Coronar- (Frontal-, links oben), Sagittal- (in diesem Fall Median-, rechts oben) und Horizontalschnitt (links unten) aus dem Encoding-Vorgang von Proband 3 vor dem Preprocessing.

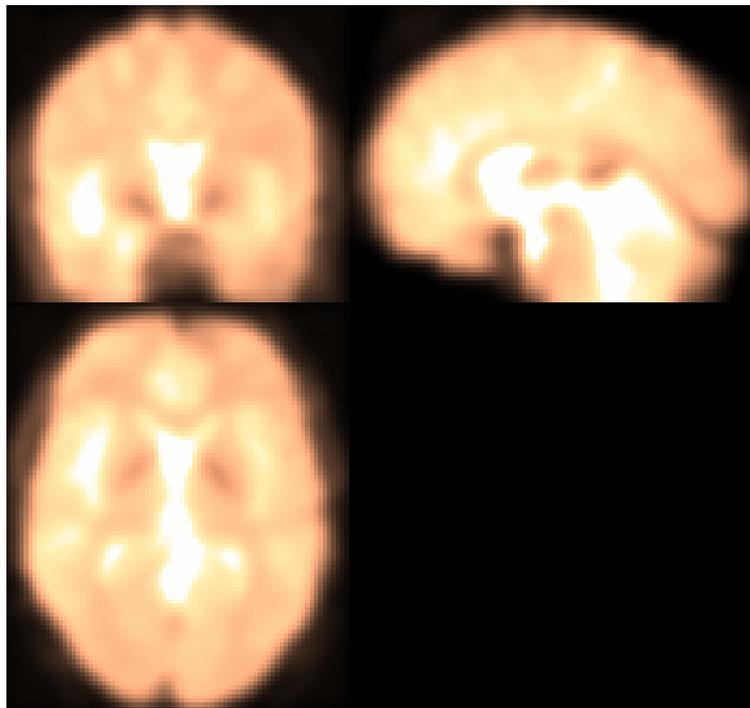


Abb. 3.6: Dasselbe EPI-Bild aus Abb. 3.5 von Proband 3 im Coronar-, Sagittal- und Horizontalschnitt nach dem Preprocessing.

3.4.2.2. Statistische Analyse: SPM

Sie unterteilt sich in zwei Schritte: Die First-Level-Analyse findet auf dem Single-Subject-Niveau statt, d.h. die Auswertung erfolgt einzeln für jeden Probanden. Auf Single-Subject-Ebene werden auch die interessierenden Kontraste errechnet. In der Second-Level-Analyse werden die Daten der Probanden zusammengefasst, und die Verteilung der Aktivierungen unter den Probanden selbst auf statistische Signifikanz geprüft. Dieser Ansatz nennt sich „Random-Effect-Analyse“, und enthält damit –im Gegensatz zur einschrittigen „Fixed-Effect-Analyse“, in der keine Berechnung auf Intra-Subject-Ebene erfolgt, sondern alle Scans zusammengenommen werden– eine Mittelung über das individuelle Subjekt, was sie weniger anfällig für Extremwerte einzelner Probanden macht. Daher erlaubt auch nur die Random-Effekt-Analyse die Formulierung allgemeingültiger Aussagen über die Population, aus der die Probanden stammen, während anhand der Fixed-Effect-Analyse nur Aussagen zur Menge der individuell gemessenen Personen getroffen werden dürfen.

Das Prinzip des SPM, des Statistical Parametric Mapping, ist auf beiden Ebenen die voxelweise Analyse, und die anschließende Zusammenfügung zu einem Ganzen. Zugrunde liegende mathematische Modelle sind in unserem einfachen Fall die Random-Field-Theorie und das Allgemeine Lineare Modell (General Linear Model).

Jeder Voxel wird also separat anhand eines univariaten statistischen Standardtests analysiert. Die erhaltenen statistischen Parameter (p -Werte) werden zu einem Bild assembliert, dem SPM: „Statistic parametric map“. Unter der Nullhypothese streuen die Voxelwerte nach einer bekannten Verteilungsdichte, meist der Normalverteilung.

Daher werden die SPMs im Hinblick auf das wahrscheinliche Verhalten unter der Theorie GAUSS'scher Felder („Zufallsfeldtheorie“) als räumlich ausgedehnte statistische Prozesse interpretiert. Dabei werden signifikante Abweichungen der SPMs als spezifische regionale Effekte gedeutet, und in Hinblick auf ihre Korrelation mit den experimentell manipulierten kognitiven oder sensomotorischen Prozessen untersucht [45].

Die experimentell veränderten Parameter werden im Schritt der „First-Level-Analyse“ in das SPM eingegeben, damit das Programm aus der Anzahl und dem zeitliche Auftreten der unterschiedlichen Versuchsbedingungen die Designmatrix erstellen kann. Mit Hilfe dieser Designmatrix schätzt SPM den Einfluß der Modellfaktoren auf die Varianz der Daten. Sie ist zweidimensional, die Modellparameter/Konditionen bestimmen die Anzahl

der Spalten, die Anzahl der Scans die Reihen (siehe dazu auch Abbildung 3.7). Voxelweise wird jetzt für jeden Effekt (Prädiktorvariable, Covariate) getrennt der Einfluß auf die Varianz des BOLD-Signals untersucht. Dabei werden alle Scans eines Voxels unter der bestimmten Bedingung zusammengefasst. Die Auflösung erfolgt gemäß des GLM, des General Linear Modelling, mit einer einfachen linearen Funktion, die so erstmal für eine Messung von Scan i gilt bei Vorliegen nur einer Bedingung:

$$Y(i) = \beta \cdot x(i) + y(i) + E(i),$$

wobei $Y(i)$ als abhängige Variable das gemessene Signal im fMRI angibt, β benennt die Steigung der Regressionsgeraden, die zu schätzen ist, x benennt die erklärende (Prädiktor-) Variable (Kondition, Regressor), $y(i)$ den zu berechnenden Ordinatenabschnitt der Regressionsgeraden, und E den verbleibenden Errorterm, der normal verteilt sein sollte. Zusätzlich ist das Hinzufügen weiterer Modellfaktoren oder Regressoren (z.B. Bewegungsparameter, Scannerdrift) möglich. Unter Berücksichtigung aller Messungen einer Versuchsablaufs ergibt sich dann in Matrizen ausgedrückt folgendes Modell:

$$Y = BX + E,$$

wobei Y als rCBF-Datenmatrix die fMRI-Signale der Messungen enthält mit einer Spalte für jeden Voxel und einer Spalte für jeden Scan, X die Designmatrix darstellt, d.h. das zugrundegelegte Modell, die zur Berücksichtigung des Ordinatenabschnitts y (siehe oben) bei der Umwandlung in Matrizen den konstanten Vektor 1 einschließt mit einer Zeile für jeden Scan und einer Spalte für jede Kondition/jeden Effekt, B enthält als Parametermatrix die zu schätzenden Steigungen β und Ordinatenabschnitte y der Regressionsgeraden für alle Konditionen/Regressoren und Matrix E enthält die verbleibenden Errorterme.

Mit Hilfe einer Kostenfunktion erfolgt eine Schätzung des β 's (der Steigungen der Regressionsgeraden für die einzelnen Konditionen/Regressoren), so dass sich insgesamt eine möglichst kleine Summe der quadrierten Errorterme der Einzelmessungen ergibt, d.h. dass sich umgekehrt ausgedrückt die Varianz größtmöglich aus den Regressionsgraden selbst herleitet.

Die Varianz der erhaltenen Funktion jeder Kondition und jeden Regressors wird in einem t-test gegen die Nullhypothese getestet, nach der β nicht signifikant unterschiedlich ist von null. Mit dem resultierenden t-Wert und dem dazugehörigen p-Wert werden Kenngrößen berechnet, die angeben, ob der hypothetisierte Effekt der zugrundegeleg-

ten Normalverteilung unterliegt, also nur zufällig ist, oder sich davon signifikant unterscheidet. In dem im SPM implementierten gläsernen Gehirn werden also die Voxel abgebildet, deren Werte mit einer durch Variation der Signifikanzschwelle variierbaren Wahrscheinlichkeit eher durch den angegebenen Effekt erklärbar sind, als dass sie innerhalb der Normalverteilung liegen, die ohne spezifischen Effekt angenommen wird.

Die Gleichungen der Regressionsgeraden werden für jeden einzelnen Probanden auf der Single-Subject-Ebene ermittelt. Dabei kann man Differenzen aus den Konditionen bzw. Regressoren bilden, oder eine Kondition mit einer errechneten Baseline vergleichen. Im zweiten Schritt, der Second-Level-Analyse (Inter-Subject) wird die Verteilung des Kontrastes unter den Subjekten selbst mit Hilfe eines t-Tests auf Signifikanz gegenüber der Nullhypothese (zufällige Verteilung) geprüft.

Aufgrund der Verwendung einer großen Anzahl statistischer Tests bei der Betrachtung der großen Menge an Voxeln ist eine Korrektur für multiple Vergleiche notwendig, die die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Grades (falsch positiver Ergebnisse) herabsetzt. Wir haben in unserer Auswertung auf eine prospektive eingesetzte Korrektur für multiple Vergleiche verzichtet, um eine möglichst hohe Sensitivität zu erhalten (siehe dazu unten).

3.4.2.3. First-Level-Analyse (Intra-subject-Analyse)

In der fMRT-Modellspezifikation erfolgt die Verbindung der behavioralen Daten mit den Bilddatensätzen intraindividuell. Gemäß unserer Fragestellung fanden nur die EPI-Bilder aus dem Encodingvorgang, und zur Coregistrierung die morphologische 3D-Aufnahme des jeweiligen Probanden Verwendung. Die Designmatrizen wurden für jeden Proband einzeln angelegt. Sie enthalten die verschiedenen Versuchsbedingungen, die durch Subtraktionsanalysen später miteinander verglichen werden sollen.

Zur Erstellung der Probanden-individuellen Designmatrizen erfolgte eine Kategorisierung der Stimuli analog zur Auswertung der behavioralen Daten nach Encodierungstiefe, Erinnerungserfolg und dessen Konfidenzlevel, woraus sich die acht unterschiedlichen Konditionen ergeben:

- | | |
|--------------|--------------|
| 1.) Oodeeps | 5.) Ooshalls |
| 2.) Oodeepu | 6.) Ooshallu |
| 3.) Ondeepeu | 7.) Onshallu |
| 4.) Ondeeeps | 8.) Onshalls |

Als Stimulusdauer wurde jedem einzelnen Bildereignis die individuelle Reaktionszeit aus den behavioralen Daten des Probanden zugeordnet. Um für alle Probanden dieselbe Designmatrix zu erhalten, obwohl bei Proband 2 keine Bildpaare der Bedingung *On-deepu*, bei Proband 6 der Bedingung *Ondeeps*, bei Proband 15 der Kondition *Ooshalls* und bei Proband 16 den Bedingungen *Ondeeps* und *Ooshalls* entsprachen, gaben wir an diesen Stellen Dummies ein, die in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Als Regressoren wählten wir die sechs Bewegungsparameter aus dem Realignment. Die Modellierung der haemodynamischen Antwortfunktion erfolgte mit der klassischen Hrf (= Canonical Haemodynamic Response Function) mit Zeitderivative. Durch diese werden zeitliche Abweichungen der klassischen Hrf-Kurve, die aus Messungen im visuellen Cortex erstellt wurde, bis zum Erreichen der maximalen Amplitude (time-to-peak) in der Variation von ± 1 Sekunde mitberücksichtigt. Als Einstellung des High-Passfilters diente der Default mit 128sec, das bedeutet, dass Störsignale mit einer Dauer länger als 128 sec (z.B. Gerätefehler: Scannerdrift) korrigiert werden. Zur Korrektur von Autoregressoren, d.h. seriellen fMRI-Signalkorrelationen über den Zeitverlauf, die von Biorhythmen (Puls, Atmung) und nicht im Modell enthaltender neuronaler Aktivität ausgehen können, wird die von SPM als Default vorgesehene AR1-Funktion angewandt. Diese errechnet und eliminiert derartige Einflüsse unter Berücksichtigung des zugrunde liegenden Modells, wobei für alle Voxel konditions- und regressorenunabhängig dieselbe Korrelation mit dem Autoregressor zugrunde gelegt wird.

Die erstellte Designmatrix enthält 23 Säulen, die sich aus den 8 Konditionen und der zugehörigen Zeitderivative, den 6 Bewegungsregressoren und der Konstante, mit der die konditions-/regressorunabhängige globale Signalintensität berücksichtigt wird, zusammensetzen, und als Reihen die 775 Scans des Probanden (Siehe Abb. 3.7).

Im nächsten Bearbeitungsschritt erfolgte die Berechnung der Kontraste mit Hilfe der Subtraktionsanalyse, bei der von der interessierenden Aktivitätsbedingung eine Referenzbedingung abgezogen wird. Insgesamt berechneten wir 7 Kontraste, in denen unterschiedliche Subbedingungen variiert wurden, mit den zugehörigen reversen Kontrasten, in denen Aktivitäts- und Referenzbedingung umgekehrt wurden.

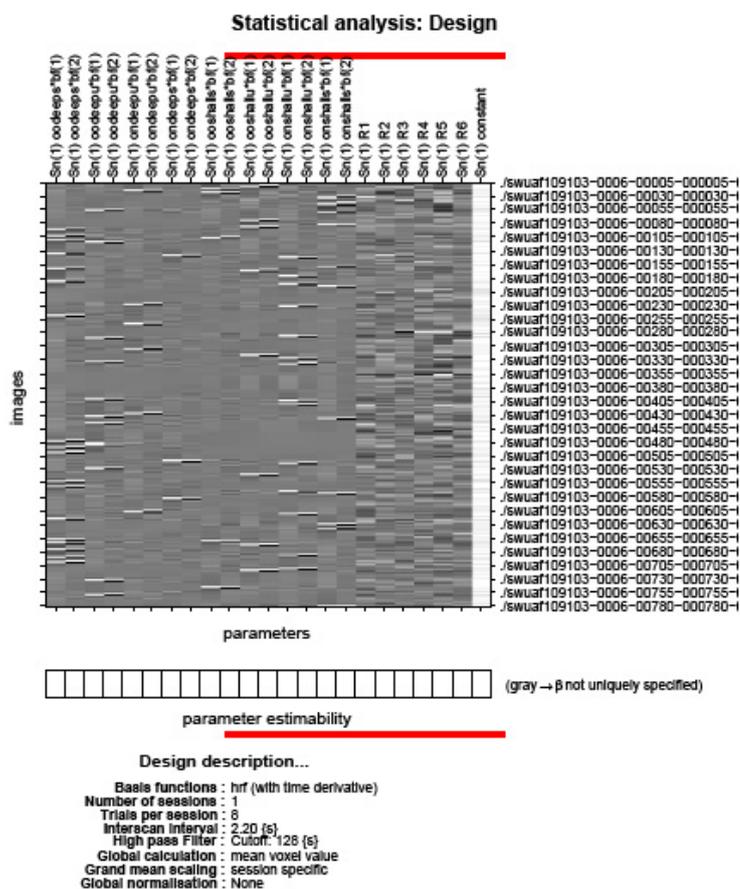


Abb. 3.7: Beispiel für eine Designmatrix vom Proband 4, die gleichartig für jeden Proband erstellt wurde. In den Spalten sind die 8 Bedingungen angegeben (Oodeeps, Oodeepu etc.), die zweite Spalte enthält jeweils die zugehörige Zeitderivative der Hrf. In den nächsten 6 Spalten befinden sich die im Realignment ermittelten Bewegungsparameter, die letzte Spalte enthält die Konstante 1 zur Berücksichtigung der von den x-Werten (Konditionen) unabhängigen y-Abschnitts der Regressionsgeraden, dessen Wert die Gesamtktivität des Voxels über die Messung widerspiegelt. Die Reihen sind den 755 Einzelmessungen des Encoding-Runs zugeordnet. Die Grautöne geben den zu erwarteten Beitrag durch die jeweilige Kondition/den jeweiligen Regressor auf das abgeleitete fMRI-Signal in arbiträren Einheiten an, wobei weiß die höchste zu erwartende Intensität, und schwarz das niedrigste zu erwartende Signal wiedergibt.

Einfluß des LOP-Effekts

❖ Kontrast 1:= Deepall minus Shallall

[(Oodeeps+Oodeepu+Ondeepu+Ondeeps) minus (Ooshalls+Ooshallu+Onshallu+Onshalls)]

Aktivitätsbedingung: alle tief encodierten Stimuli

Referenzbedingung: alle oberflächlich encodierten Stimuli

❖ Kontrast 2: Oodeepall minus Ooshallall

[(Oodeeps+Oodeepu) minus (Ooshalls+Ooshallu)]

Aktivitätsbedingung: alle tief encodierten, erinnerten Stimuli

Referenzbedingung: alle oberflächlich encodierten, erinnerten Stimuli

❖ Kontrast 2a: Oodeeps minus Ooshallall

[Oodeeps minus (Ooshalls+Ooshallu)]

Aktivitätsbedingung: alle tief encodierten, sicher erinnerten Stimuli

Referenzbedingung: alle oberflächlich encodierten, erinnerten Stimuli

❖ Kontrast 2b: Oodeeps minus Ooshalls

[Oodeeps minus Ooshalls]

Aktivitätsbedingung: alle tief encodierten, sicher erinnerten Stimuli

Referenzbedingung: alle oberflächlich encodierten, sicher erinnerten Stimuli

❖ Kontrast 3: Ondeepall minus Onshallall

[(Ondeepu+Ondeeps) minus (Onshallu+Onshalls)]

Aktivitätsbedingung: alle tief encodierten, vergessenen Stimuli

Referenzbedingung: alle oberflächlich encodierten, vergessenen Stimuli

Untersuchung des Subsequent-Memory-Effekts

❖ Kontrast 4: Oodeeps minus Deep Misses

[Oodeeps minus (Oodeepu+Ondeepu+Ondeeps)]

Aktivitätsbedingung: alle sicher erinnerten, tief encodierten Stimuli

Referenzbedingung: unsicher wiedererkannte oder vergessene, tief encodierte Stimuli

❖ Kontrast 5: Ooshalls minus Shall Misses

[(Ooshalls minus (Ooshallu + Onshallu + Onshalls))]

Aktivitätsbedingung: alle sicher erinnerten, oberflächlich encodierten Stimuli

Referenzbedingung: alle unsicher wiedererkannten und vergessenen, oberflächlich encodierten Stimuli

Anmerkung zur Auswahl der Kontraste: Ein großes Problem in der Kontrasteinteilung ergab sich durch die geringe Anzahl und die unregelmäßige Verteilung der Stimuli in der Kategorie Ooshalls unter den Probanden (Standardabweichung 6,0 bei einem Mittelwert von 8,1; 8 Probanden zählten ≤ 5 Stimuli), mit der nach Voruntersuchungen des Paradigmas außerhalb des Scanners an Klinikmitarbeitern so nicht gerechnet wurde. Aus statistischen Gründen konnte die Kategorie Ooshalls aus diesem Grund nur begrenzt als eigenständige Bedingung verwendet werden. Wir haben trotzdem die Kontraste 2b und 5 errechnet, die die Ooshalls als Referenz- bzw. Aktivitätsbedingung erhalten, sie werden auch kurz in die Diskussion Eingang finden, sind aber aus oben genannten Gründen nur begrenzt verwertbar. Da im Kontrast 5 und dessen reversen Kontrast wahrscheinlich aufgrund der die Auswertung stabilisierenden höheren Anzahl der Stimuli in der Referenzbedingung signifikante Aktivität gefunden werden konnte, wurde nur dem Kontrast 2b der Kontrast 2a zur Seite gestellt, in den neben den sicher erinnerten oberflächlich encodierten Bildpaaren die unsicher wiedererkannten (*Ooshallu*) mit in die Analyse einbezogen wurde, um eine statistisch stabile Auswertung zu erhalten. Dieses Vorgehen zieht leider eine Einschränkung der Aussagekraft mit sich, da nur die sicher wiedererkannten Stimuli einen positiven prädiktiven Wert besitzen, der signifikant von Chance abweicht {*Ooshalls*. Positiver prädiktiver Mittelwert (PPV): Mittelwert(Mw) \pm Standardabweichung(StAbw) = $0,63 \pm 0,11$; 95%-Konfidenzintervall(KI)_(n=15) = [0,57-0,68]. *Ooshallu*. PPV: MW \pm StAbw = $0,5 \pm 0,06$; 95%-Konfidenzintervall_(n=17) = [0,47-0,53]}.

Der Kontrast *Ondeepall minus Onshallall* vergleicht als Gegenstück die vergessenen Stimuli miteinander. Wir verzichteten an dieser Stelle auf einen Miteinbezug der unsicher wiedererkannten Bildpaare, um Überschneidungen mit dem Kontrast 2 zu vermeiden.

In der Analyse des SM-(Subsequent memory-)Effekts stellten wir den sicher wiedererkannten tief encodierten Bildpaaren alle „Misses“ gegenüber, worunter auch die unsi-

cher erinnerten fielen, da nur die *Oodeeps* in Sensitivität und positivem prädiktivem Wert eine signifikante Abweichung von Chance zeigten {*Oodeeps*. Sensitivität=0,78 ± 0,16; 95%-Kofidenzintervall $_{(n=17)}=[0,7-0,86]$; PPV=0,8 ± 0,11; 95%-KI $_{(n=17)}=[0,74-0,85]$. *Oodeepu*. Sensitivität=0,58±0,17; 95%-KI $_{(n=17)}=[0,5-0,66]$; PPV=0,49±0,13; 95%-KI $_{(n=17)}=[0,43-0,56]$ }. Dies Verfahren wurde bereits bei einer sehr ähnlichen Studie [98] mit Erfolg angewandt.

Um in den Kontrasten, in denen die Einzelbedingungen zu übergeordneten Bedingungen zusammengefasst wurden, jedem Stimulus innerhalb einer übergeordneten Bedingung dieselbe Wichtung zu wahren, setzen wir den Kontrast der Aktivitätsbedingung insgesamt als 1, und der Referenzbedingung in der Summe als -1. Die Wichtung der enthaltenden Einzelkonditionen erfolgte dann proportional zu ihrem Stimulusanteil innerhalb der übergeordneten Bedingung. So hat z.B. Proband 1 14 Itempaare der Kategorie *Oodeeps* und 12 der Kategorie *Oodeepu*, die entsprechend im Kontrast 2 (*Oodeepall minus Ooshallall*), in dem die Aktivitätsbedingung gleich 1 gesetzt wird, jeweils zu 7/13 und 6/13 dort eingehen. Da es sich um ein lineares System handelt, ist dies eine legitime Alternative zur Auswertung in getrennten Designmatrizen. Ohne diese Wichtungsfaktoren wäre die Erstellung von 5 Designmatrizen nötig gewesen (für 1, 2&3, 2a, 2b, 4&5), da die einzelnen Versuchsbedingungen in der Designmatrix zur Schätzbarkeit der Steigung der Regressionsgeraden β unabhängig voneinander sein müssen, d.h. keine Teil oder Untermengen voneinander darstellen dürfen. Durch die höhere Anzahl an Konditionen ergibt sich eine Einschränkung der Freiheitsgrade (1-sample-t-Test: Anzahl Freiheitsgrade = Anzahl der Probanden minus Regressoren; Konditionen entsprechen in dieser Terminologie Regressoren), wodurch das Verfahren etwas weniger sensitiv für die Ermittlung von Aktivierungen ist.

In der Einzelanalyse verzichteten wir auf das Anlegen einer ROI (=Region-of-Interest) und beschränkten uns auf die voxelbasierte unkorrigierte Ganzhirnanalyse mit einer Signifikanzschwelle von $p=0.001$.

3.4.2.4. Second-Level-Analyse

In der Second-Level-Analyse wurden die Kontraste der 17 Probanden zur Gruppenanalyse zusammengefaßt.

Als erstes führten wir eine Analyse des Gesamthirns durch. Um eine möglichst hohe Sensitivität zu erhalten, verzichteten wir in unserer Auswertung auf eine prospektiv ein-

gesetzte Korrektur für multiple Vergleiche. Zur Vermeidung falsch positiver Ergebnisse setzten wir ein p (unkorrigiert) < 0.001 und eine Voxelschwelle von mindestens 10 zusammenhängenden Voxeln in der Ganzhirnanalyse bzw. größer 6 Voxeln in der ROI-geleiteten Analyse, ein in ähnlich konstruierten Studien [z.B. 98, 99, 40] etabliertes Verfahren.

In der MTL-Analyse legten wir mit Hilfe des WFU-Pickatlas' ROIs über rechten und linken Hippocampus und bilateralen perirhinalen und parahippocampalen Cortex.

Erstellung der Maske. Die Erstellung der Maske erfolgte mit der WFU PickAtlas v2.3 Software als SPM Toolbox [81, 82]. Die fertige Maske umfasste den gesamten medialen Temporallappen und wurde aus den aal- (=Automated Anatomical Labeling [138])-Regionen des bilateralen Hippocampus und parahippocampalem Cortex unter Addition der Brodmann-Areale 27, 28, 34 (piriformer und vorderer/hinterer entorhinaler Cortex zur Erfassung vorderer Aktivierungen des Gyrus parahippocampalis), BA 35 zur Ergänzung perirhinaler Cortexanteile und BA 37 zur Untersuchung auf Aktivierungen im vorderen Gyrus fusiformis zusammengestellt. Die aal-Region des Hippocampus wurde zusätzlich um 5 Einheiten (=1cm) im 2D-(in-plane)-Modus dilatiert, um die Sensitivität für Aktivierungen im Randbereich zu verstärken, v.a. im postero-superioren Hippocampus. Die Maske wurde damit relativ großzügig angelegt (siehe Abb. 3.8).

Zur Ermittlung der lokalen Maxima innerhalb der angelegten Maske wählten wir einen unkorrigierten p -Wert < 0.001 , und einen Cluster-Size von mindestens 6 Voxeln, eine approbata Methode, um in fMRT-Studien bei Ganzhirnanalysen oder großen ROIs die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse zu verringern [147].

Zur Visualisierung, kritischen Überprüfung, und Einteilung der anatomischen Lage innerhalb des medialen Temporallappens projizierten wir die Aktivierungen auf ein anatomisches T1-gewichtetes MNI-Template des normalisierten Gehirns. Aktivierungen, deren Maxima eindeutig an den Hippocampus oder parahippocampalen Cortex angrenzenden Regionen zuzuordnen waren, wurden in der weiteren Auswertung nicht mehr berücksichtigt. Die wahrscheinlichste BA-Zugehörigkeit der in den Ganzhirnübersichten gemessenen Aktivierungsmaxima wurde basierend auf der Talairach-Daemon-Databa-

se[http://ric.uthscsa.edu/RIC_WWW.data/Components/talairach/talairachdaemon.html];

72] nach Überführung der MNI-Koordinaten in den Talairach'schen Raum durch die `icbm_spm2tal`-Transformation in Matlab [73] ermittelt.

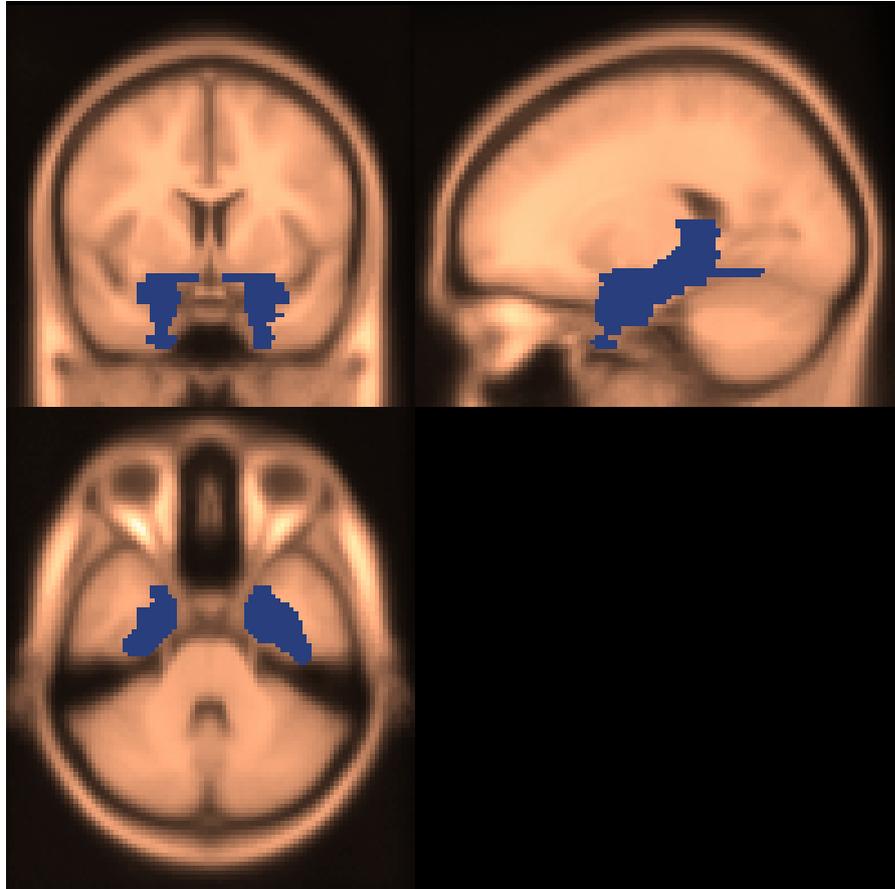


Abb.3.8: Maske des medialen Temporallappens auf SPM-Template (avg152T1). Erstellung mit Hilfe des wfu-Pickatlas' unter Einschluß der aal-Regionen Hippocampus_L+_R (2D-Dilatation um 1cm) und Parahippocampal Cortex_L+_R, sowie der Brodmann-Areale 27, 28, 34, 35 und 37 beidseits.

Für die anatomische Einordnung der in den reversen Kontrasten identifizierten Aktivierungen wurde dasselbe Vorgehen gewählt.

4. Ergebnisse

4.1. Auswertung der behavioralen Daten

4.1.1. Genauigkeit (Accuracy) der Encoding-Daten

Im Durchschnitt wurden 4,8 (Standardabweichung 3,7) der 80 oberflächlich encodierten Stimuli falsch oder nicht bewertet, das entspricht einer Genauigkeit von 94%. Die probandenspezifische Genauigkeit rangierte zwischen 81,3% und 100%. Auf die Eliminierung der falsch bewerteten Stimuli wurde verzichtet, da wir dem Einfluß der Korrektheit auf die von uns untersuchten Prozesse keine höhere Relevanz einräumten, und eine disproportionale Reduzierung der oberflächlich encodierten Stimuli vermeiden wollten.

4.1.2. Auswertung der Häufigkeiten

Tabelle 4.1 zeigt die Anzahl der im Retrieval wiederholten 80 Stimuli in den acht Subgruppen, und der 80 im Retrieval präsentierten rekombinierten Bildpaare in den vier relevanten Kategorien für alle Probanden. Die Mittelwerte und Standardabweichungen ergeben sich aus der jeweiligen Stimulushäufigkeiten über die 17 Probanden.

Tab. 4.1: Häufigkeiten der Stimuli-Subkategorien über alle Probanden mit Angabe von Mittelwert und Standardabweichung (StAbw). Die Legende zu den Abkürzungen befindet sich im Abkürzungsverzeichnis.

| Proband | Oodeeps | Oodeepu | Ondeepu | Ondeeps | Ooshalls | Ooshallu | Onshallu |
|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|
| 1 | 14 | 12 | 6 | 6 | 5 | 18 | 9 |
| 2 | 19 | 14 | 0 | 5 | 11 | 9 | 7 |
| 3 | 21 | 4 | 6 | 7 | 4 | 8 | 13 |
| 4 | 19 | 12 | 6 | 3 | 5 | 8 | 14 |
| 5 | 10 | 8 | 12 | 2 | 12 | 9 | 7 |
| 6 | 25 | 6 | 9 | 0 | 5 | 16 | 15 |
| 7 | 18 | 9 | 7 | 4 | 9 | 11 | 10 |
| 8 | 25 | 6 | 5 | 4 | 8 | 4 | 8 |
| 9 | 9 | 9 | 20 | 2 | 5 | 6 | 25 |

| Proband | Oodeeps | Oodeepu | Ondeepu | Ondeeps | Ooshalls | Ooshallu | Onshallu |
|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|
| 10 | 30 | 4 | 1 | 4 | 23 | 4 | 4 |
| 11 | 14 | 9 | 9 | 7 | 2 | 9 | 19 |
| 12 | 26 | 4 | 5 | 5 | 11 | 6 | 10 |
| 13 | 14 | 9 | 4 | 13 | 12 | 7 | 6 |
| 14 | 16 | 7 | 6 | 11 | 8 | 5 | 11 |
| 15 | 6 | 14 | 12 | 8 | 0 | 8 | 19 |
| 16 | 14 | 16 | 9 | 0 | 0 | 11 | 24 |
| 17 | 31 | 5 | 2 | 2 | 17 | 12 | 6 |
| Mw | 18,3 | 8,7 | 7,0 | 4,9 | 8,1 | 8,9 | 12,2 |
| StAbw | 7,3 | 3,8 | 4,8 | 3,6 | 6,0 | 3,9 | 6,3 |

| Proband | Onshalls | O-failed | Nns | Nnu | Nou | Nos | N-failed |
|---------|----------|----------|------|------|------|------|----------|
| 1 | 8 | 2 | 19 | 19 | 31 | 9 | 2 |
| 2 | 10 | 5 | 25 | 19 | 19 | 14 | 3 |
| 3 | 13 | 4 | 22 | 27 | 24 | 5 | 2 |
| 4 | 13 | 0 | 35 | 16 | 21 | 5 | 3 |
| 5 | 3 | 17 | 15 | 18 | 17 | 14 | 16 |
| 6 | 4 | 0 | 13 | 27 | 31 | 9 | 0 |
| 7 | 10 | 2 | 38 | 18 | 20 | 2 | 2 |
| 8 | 19 | 1 | 37 | 21 | 10 | 12 | 0 |
| 9 | 4 | 0 | 8 | 53 | 11 | 8 | 0 |
| 10 | 8 | 2 | 29 | 4 | 4 | 42 | 1 |
| 11 | 8 | 3 | 23 | 31 | 18 | 4 | 4 |
| 12 | 12 | 1 | 43 | 17 | 16 | 4 | 0 |
| 13 | 15 | 0 | 39 | 8 | 20 | 12 | 1 |
| 14 | 16 | 0 | 35 | 25 | 9 | 10 | 1 |
| 15 | 11 | 2 | 28 | 30 | 15 | 2 | 5 |
| 16 | 4 | 2 | 18 | 39 | 17 | 2 | 4 |
| 17 | 5 | 0 | 23 | 15 | 22 | 20 | 0 |
| Mw | 9,6 | 2,4 | 26,5 | 22,8 | 17,9 | 10,2 | 2,6 |
| StAbw | 4,7 | 4,0 | 10,2 | 11,5 | 7,1 | 9,6 | 3,8 |

Um die Signifikanz der Häufigkeitsunterschiede in den Kategorien zu untersuchen, rechnen wir paarweise verschiedene zweiseitige t-Tests:

Tab. 4.2: Gepaarte t-Test der Stimulihäufigkeiten ausgewählter Vergleiche. Angabe des p-Werts und der mittleren Differenz (erstgenannte Kategorie minus zweitgenannte) mit Standardabweichung.

| <u>Vergleich wiederholte Stimuli</u> | | |
|--------------------------------------|---------------|------------------|
| <u>Majorkontraste</u> | <u>p-Wert</u> | <u>Differenz</u> |
| 1: Ooall versus Onall | 0,05 | 10,3±20,1 |
| 2: Ooalls versus Ooallu | 0,04 | 8,8±16 |
| 3: Ooalls versus Onalls | 0,004 | 11,9±14,3 |
| 4: Ooallu versus Onallu | 0,55 | -1,6±10,6 |
| 5: Oodeepall versus Ondeepall | 0,00002 | 15,1±10,6 |
| 6: Ooshallall versus Onshallall | 0,13 | -4,8±12,5 |
| 7: Oodeepall versus Ooshallall | <0,00001 | 10,1±5,9 |
| 8: Ondeepall versus Onshallall | <0,00001 | -9,9±5,7 |
| <u>Minorkontraste</u> | | |
| 9: Oodeeps versus Ooshalls | <0,00001 | 10,2±5,9 |
| 10: Oodeeps versus Oodeepu | 0,001 | 9,6±10,1 |
| 11: Oodeeps versus Ondeeps | 0,00001 | 13,4±8,9 |
| 12: Ooshalls versus Ooshallu | 0,68 | -0,8±8,0 |
| 13: Ooshalls versus Onshall | 0,42 | -1,5±7,6 |
| 14: Oodeepu versus Ooshallu | 0,88 | -0,2±4,6 |
| 15: Oodeepu versus Ondeepu | 0,21 | 1,7±5,4 |
| 16: Ooshallu versus Onshallu | 0,08 | -3,3±7,2 |

| <u>Vergleich neu kombinierte Stimuli</u> | | |
|--|----------|-----------|
| 17: Nnall versus Noall | 0,0003 | 21,1±18,8 |
| 18: Nns versus Nnu | 0,44 | 3,7±19,4 |
| 19: Nns versus Nos | 0,0002 | 16,2±14,2 |
| 20: Nnu versus Nou | 0,17 | 4,8±13,7 |
| <u>Vergleich neue/alte Kombinationen</u> | | |
| 21: Nnall versus Ooall | 0,25 | 5,3±18,1 |
| 22: Ooalls versus Nos | <0,00001 | 16,1±7,9 |
| 23: Ooallu versus Nou | 0,80 | -0,4±5,6 |
| 24: Nns versus Onalls | <0,00001 | 12±6,8 |
| 25: Nnu versus Onallu | 0,005 | 3,6±4,5 |

Beim Blick auf die Tabelle 4.1 fallen die relativ hohen Standardabweichungen auf, was auf eine hohe Streuung der Performance unter den Probanden schließen lässt. So hat Proband 15 z.B. nur 6 der tief encodierten Bildpaare wiedererkannt, Proband 17 hingegen 31. Während die Probanden 15 und 16 gar keine der oberflächlich encodierten Bildpaare sicher wiedererkannt haben, hat Proband 10 23 Stimuli mit hohem Konfidenzlevel erinnert. Insgesamt ist die Zahl sicher erinnelter Bildpaare mit dem Mittelwert 8 deutlich niedriger als erwartet. Generell wurden durchschnittlich nur 17 Bildpaare nach oberflächlicher Instruktion im Retrieval erinnert.

Die durchschnittliche Differenz von 10 Stimuli erinnelter gegenüber vergessener Bildpaare (Kontrast 1) erweist sich im gepaarten t-Test als gerade noch signifikant, so dass die Leistung insgesamt über einem Ergebnis liegt, dass bei zufälliger Abstimmung zu erwarten wäre. Insgesamt sind signifikant mehr (im Durchschnitt 9) Stimuli sicher wiedererkannt worden, als unsicher (Kontrast 2). Bei den mit hoher Konfidenz eingeordneten Bildpaaren überwiegen die korrekt als alt eingeordneten signifikant gegenüber den fälschlicherweise als neu bezeichneten (Kontrast 3). Tief encodierte Itempaare werden hochsignifikant häufiger wiedererkannt als oberflächlich encodierte Itempaare (Kontraste 7 und 8), und sie werden hochsignifikant häufiger erinnert denn vergessen (Kontrast 5).

Wie aus dem Minorkontrasten 9 und 14 ersichtlich ergibt sich dies aus der größeren Anzahl sicher wiedererkannter Itempaare; der Anteil mit niedrigem Konfidenzlevel erinnerter Bildpaare unterscheidet sich nicht signifikant in Abhängigkeit von der Encodierungstiefe. Unter den mit hohem Konfidenzlevel eingeordneten Bildpaaren befindet sich unter der tiefen Encodierungsbedingung eine hochsignifikant höhere Anzahl erkannter im Gegensatz zu vergessenen Bildkombinationen (Kontrast 11), während bei den unsicher zugeordneten Abbildungspaaren diese Unterschiede nicht signifikant sind (Kontrast 15). Bei Beschränkung auf die oberflächlich encodierten Bildkombinationen unterscheidet sich die Anzahl erinnerter Bildpaare nicht signifikant von der vergessener Stimuli (Kontrast 6), auch die Subkategorisierung in unsicher und sicher erinnerte Photographiepaare ergibt keine signifikante Abweichung (Kontrast 13 und 16).

Im globalen Vergleich rearrangierter Bildpaare liegt die Erkennung der Bildkombinationen als neu hochsignifikant über einer zufälligen Verteilung (Kontrast 17; Differenz $21,1 \pm 18,8$), wobei gleichermaßen sichere und unsichere Bewertungen vorlagen (Kontrast 18). In der weiteren Aufspaltung der rekombinierten Bildpaare wird deutlich, dass nur Aussagen mit hohem Konfidenzlevel signifikant häufiger richtig als falsch (Kontrast 19 und 20) waren.

Im Vergleich alter und neuer Itempaare zeigen sich global keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit korrekter Einordnungen (Kontrast 21). Unter den mit hohem Konfidenzlevel als alt bezeichneten Bildpaare überwiegen die tatsächlich gezeigten hochsignifikant in der Häufigkeit (Kontrast 22), ebenso finden sich signifikant mehr tatsächlich rearrangierte Bildpaare unter den sicher als neu eingeordneten Bildpaaren (Kontrast 24). Bei den unsicher als neu erkannten Stimuli ist der Anteil tatsächlich neuer Stimuli ebenfalls signifikant größer (Kontrast 25), während sich bei den unsicher als bekannt angegebenen Bildpaaren genauso viele neue Bildkombinationen finden (Kontrast 23).

4.1.3. Sensitivität und Spezifität

Tabelle 4.3 gibt einen Überblick über die Sensitivität, die Spezifität, den positiven und negativen prädiktiven Wert und die Diskriminationsrate der Stimuli-Kategorien.

Insgesamt wurden 57% aller bereits präsentierten Bildkombinationen wiedererkannt, und 64% der rekombinierten Itempaare wurden von den Probanden korrekt als neu benannt. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Bildpaar bei (vermeintlicher) Wiedererken-

nung durch den Probanden tatsächlich gezeigt worden ist, beträgt 60%, und ebenfalls 60% der neu genannten Bilderpaare waren tatsächlich rekombiniert. Die Diskriminationsrate, die idealerweise bei 1 (100%), und bei einer zufälligen Verteilung bei 0 liegt, beträgt 20%. Insgesamt und noch deutlicher bei sicheren Abstimmungen liegen die Werte damit über einer zufälligen Entscheidung „by Chance“. Die korrekte Bezeichnung neuer Bildpaare (Spezifität) ist global und in der Unterteilung nach Konfidenzlevel (sicher/unsicher) höher als die Sensitivität, d.h. das richtige Erinnern alter Stimuli.

Tab. 4.3: Übersicht über Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Diskriminationsrate mit Angabe des Mittelwerts und der Standardabweichung über die 17 Probanden.

| | Sensitivität | Spezifität | PPV | NPV | Diskriminationsrate |
|-------------------------------|--------------|------------|----------|-----------|---------------------|
| Ooall - Onall - Nnall - Noall | 0,57±0,13 | 0,64±0,12 | 0,6±0,05 | 0,60±0,05 | 0,2±0,08 |
| Ooalls - Onalls - Nns - Nos | 0,64±0,17 | 0,73±0,17 | 0,75±0,1 | 0,66±0,09 | 0,37±0,15 |
| Ooallu - Onallu - Nnu - Nou | 0,50±0,13 | 0,54±0,14 | 0,5±0,08 | 0,54±0,07 | 0,04±0,1 |

Die unsicher zugeordneten Bildkombinationen bleiben in Sensitivität und Spezifität nahe einer zufälligen Verteilung, die Diskriminationsrate der unsicher zugeordneten Bilder liegt daher nahe Null. Es zeigt sich ein Trend bei niedrigem Konfidenzlevel Stimuli eher als neu zu klassifizieren.

Bei den sicher bewerteten Bildpaaren liegt die Rate wiedererkannter (65%) bzw. korrekt als neu benannter Stimuli (72%) deutlich über einer zufälligen Verteilung, dasselbe gilt für den positiven und negativen prädiktiven Wert und die Diskriminationsrate.

Fächert man die alten Stimuli weiter nach ihrer Encodierungsart auf, zeigen die tief encodierten Bildkombinationen, über die mit hohem Konfidenzlevel Aussagen gemacht wurden, die höchste Wiedererkennung- und Diskriminationsrate, während die oberflächlich encodierten und als unsicher bewerteten Stimuli mit allen Werten nahe bei der Zufallsschwelle liegen (Tab. 4.4). Der Boxplot in Abb. 4.1 stellt die Streuung der Diskriminationsrate mit Mittelwert und Standardabweichung graphisch dar, aufgeteilt nach Encodierungsart und Konfidenzlevel.

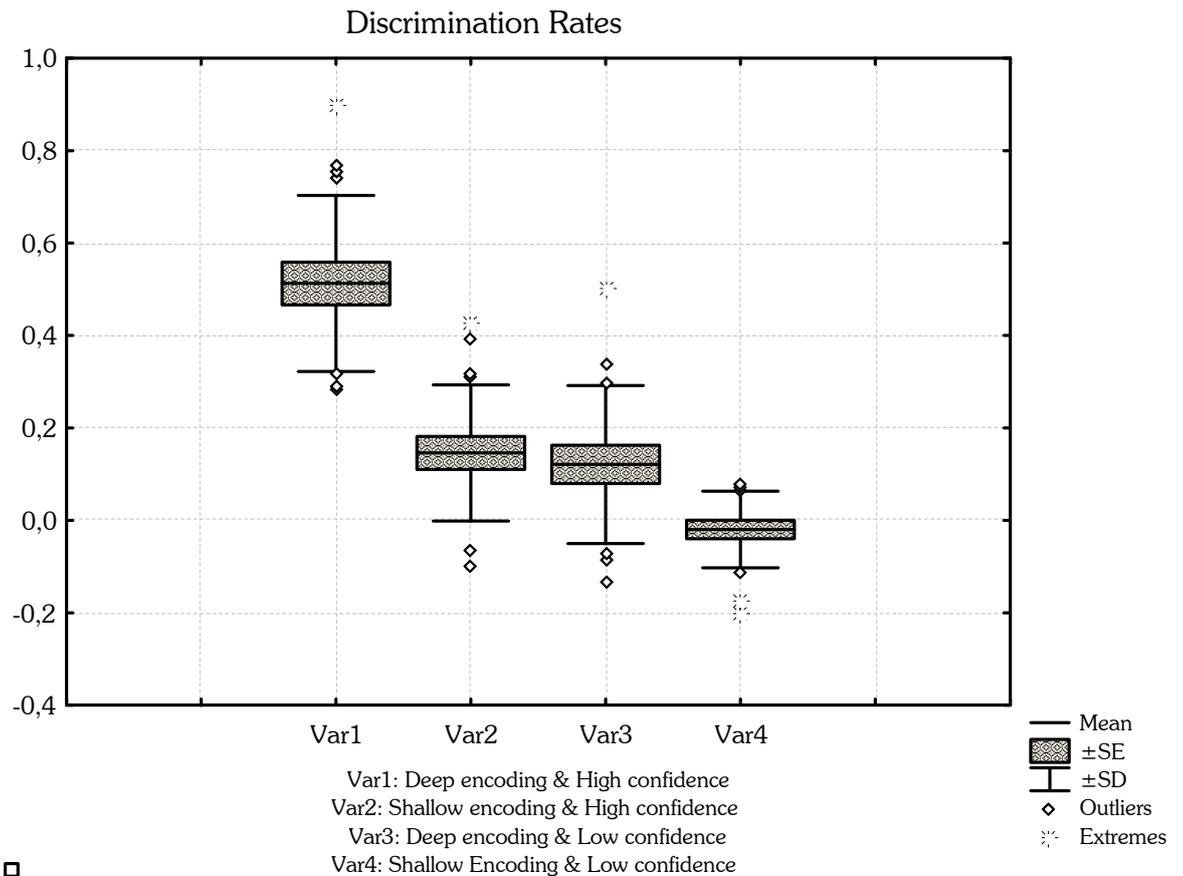


Abb. 4.1: Boxplot der Diskriminationsraten der 17 Probanden, aufgeteilt nach Encodierungsart und Konfidenzlevel. Der Strich markiert den Mittelwert, die Box den mittleren Fehler (Standard Mean Error) und die linearen Ausläufer die Standardabweichung.

Tab. 4.4: Mittelwerte und Standardabweichungen für die Sensitivität, die Falschpositivenrate (1-Spezifität) und die Diskriminationsrate (Sensitivität-Falschpositivenrate), aufgeteilt nach Encodierungsart und Konfidenzlevel in der Gesamtauswertung. Zur Streuung der Diskriminationsrate unter den Probanden siehe auch Abb. 4.1.

| <u>Encodierungs- und Konfidenzlevel</u> | <u>Sensitivität</u> | <u>Falschpositivenrate</u> | <u>Diskriminationsrate</u> |
|---|---------------------|----------------------------|----------------------------|
| Tief encodiert – hohes Konfidenzlevel | 0,78±0,16 | 0,27±0,17 | 0,51±0,19 |
| Tief encodiert – niedriges Konfidenzlevel | 0,58±0,17 | 0,46±0,14 | 0,12±0,17 |
| Oberflächlich encodiert – hohes Konfidenzlevel | 0,42±0,24 | 0,27±0,17 | 0,15±0,15 |

| <u>Encodierungs- und Konfidenzlevel</u> | <u>Sensitivität</u> | <u>Falschpositivenrate</u> | <u>Diskriminationsrate</u> |
|--|---------------------|----------------------------|----------------------------|
| Oberflächlich encodiert – niedriges Konfidenzlevel | 0,44±0,14 | 0,46±0,14 | -0,02±0,08 |
| Tief encodiert – beide Konfidenzlevel | 0,69±0,13 | 0,36±0,12 | 0,33±0,13 |
| Oberflächlich encodiert – Beide Konfidenzlevel | 0,44±0,16 | 0,36±0,12 | 0,08±0,08 |

4.1.4. Auswertung der Reaktionszeiten im Encoding

Tabelle 4.5 zeigt die Mittelwerte der Reaktionszeiten für die angegebenen Kategorien, sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen in der Gruppenauswertung. Mit gepaarten zweiseitigen Students´ s t-Tests untersuchten wir die interessierenden Zeitunterschiede auf Signifikanz (Tabelle 4.6).

Tab. 4.5 Mittelwerte der Reaktionszeiten über die 17 Probanden für die einzelnen Kategorien

| | | | | |
|-----------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|
| | Oodeeps | Oodeepu | Ondeepu | Ondeeps |
| Mittelwert (ms) | 2021 | 2110 | 2087 | 2096 |
| StAbw (ms) | 239 | 258 | 304 | 346 |
| | Ooshalls | Ooshallu | Onshallu | Onshalls |
| Mittelwert (ms) | 1445 | 1412 | 1414 | 1395 |
| StAbw (ms) | 348 | 255 | 211 | 258 |
| | Ooalls | Ooallu | Oodeepall | Ooshallall |
| Mittelwert (ms) | 1861 | 1761 | 2057 | 1429 |
| StAbw (ms) | 249 | 225 | 237 | 273 |
| | Ondeepall | Onshallall | Ooall | Onall |
| Mittelwert (ms) | 2104 | 1411 | 1838 | 1645 |
| StAbw (ms) | 271 | 222 | 256 | 213 |
| | Deep Misses | Shall Misses | Deepall | Shallall |
| Mittelwert (ms) | 2101 | 1415 | 2070 | 1418 |
| StAbw (ms) | 248 | 211 | 228 | 224 |

Tab. 4.6: Ergebnisse der p-Werte der gepaarten 2seitigen t-Tests der angegebenen Reaktionszeitvergleiche; die Spalte mittlere Differenz zeigt die Differenz der Mittelwerte der Reaktionszeiten in Millisekunden. Da Proband 15 und 16 keine Stimuli der Kategorie „Ooshalls“ hatten, enthalten die die betroffenen Kontraste 9, 11, 15 nur 15 Wertepaare.

| Kontraste | p-Wert | Mittlere Differenz \pm StAbw (msec) |
|---|---------|---------------------------------------|
| 1 RT (<i>Ooall</i>) versus RT (<i>Onall</i>) | <0,0001 | 193 \pm 152 |
| 2 RT (<i>Ooalls</i>) versus RT (<i>Ooallu</i>) | 0,06 | 100 \pm 200 |
| 3 RT (<i>Ooalls</i>) versus RT (<i>Onall</i>) | <0,0001 | 216 \pm 143 |
| 4 RT (<i>Ooallu</i>) versus RT (<i>Onall</i>) | 0,02 | 116 \pm 177 |
| 5 RT (<i>Deepall</i>) versus RT (<i>Shallall</i>) | <0,0001 | 652 \pm 182 |
| 6 RT (<i>Oodeepall</i>) versus RT (<i>Ooshallall</i>) | <0,0001 | 628 \pm 243 |
| 7 RT (<i>Ondeepall</i>) versus RT (<i>Onshallall</i>) | <0,0001 | 693 \pm 215 |
| 8 RT (<i>Oodeeps</i>) versus RT (<i>Deep Misses</i>) | 0,06 | -81 \pm 159 |
| 9 RT (<i>Ooshalls</i>) versus RT (<i>Shall Misses</i>) | 0,57 | 30 \pm 197 |
| 10 RT (<i>Ooshallall</i>) versus RT (<i>Onshallall</i>) | 0,64 | 17 \pm 149 |
| 11 RT (<i>Oodeeps</i>) versus RT (<i>Ooshalls</i>) | <0,0001 | 576 \pm 324 |
| 12 RT (<i>Oodeeps</i>) versus RT (<i>Ooshallall</i>) | <0,0001 | 592 \pm 261 |
| 13 RT (<i>Oodeepu</i>) versus RT (<i>Ooshallu</i>) | <0,0001 | 698 \pm 292 |
| 14 RT (<i>Oodeeps</i>) versus RT (<i>Oodeepu</i>) | 0,11 | -89 \pm 219 |
| 15 RT (<i>Ooshalls</i>) versus RT (<i>Ooshallu</i>) | 0,34 | 33 \pm 182 |

Die Ergebnisse zeigen den großen Einfluß der Encodierungsaufgabe auf die Reaktionszeit. Die Probanden benötigen für die Befolgung der tiefen Instruktion hochsignifikant ca. 650msec mehr Zeit (Kontrast 5), auch bei identischem späterem Erinnerungserfolg (Kontraste 6, 7 und 12) und Konfidenzgrad (Kontrast 11 und 13). Innerhalb der Encodierbedingungen selbst findet sich keine signifikante Abweichung der Reaktionszeiten erinnerter oder vergessener Stimuli, weder bei abweichendem Erinnerungserfolg (Kontrast 8, 9, 10), noch bei Variation des Konfidenzlevels (Kontrast 14, 15). Allerdings nähert sich der Vergleich der Oodeeps mit den Deep Misses (Kontrast 8) der Signifikanzgrenze ($p=0,056$), die später sicher erinnerten tief encodierten Bildpaare zeigen tendenziell eine 80ms kürzere Reaktionszeit.

Die im Mittel um ca. 200msec längere Reaktionszeit aller erinnerten gegenüber den vergessenen Stimuli erweist sich als hochsignifikant (Kontrast 1). Dabei erfordern sowohl sicher, als auch unsicher wiedererkannte Stimuli eine signifikant längere Reaktionszeit gegenüber den nachfolgend vergessenen Abbildungen (Kontrast 3 und 4). Zur Interpretation dieser Zahlen ist die Zusammensetzung der übergeordneten Bedingungen wichtig. So enthalten die im Durchschnitt 43 ± 10 (Mittelwert \pm Standardabweichung) pro Proband erinnerten Bildpaare ca. 27 ± 6 tief encodierte, und 17 ± 16 oberflächlich encodierte Bildpaare, während sich die im Mittel 34 ± 11 vergessenen Stimuli aus 12 ± 5 tief und 22 ± 7 oberflächlich encodierten Stimuli zusammensetzen. Unter den durchschnittlich 26 ± 12 mit hohem Konfidenzlevel wiedererkannten Bildpaaren finden sich 18 ± 7 tief encodierte, und nur 8 ± 6 oberflächlich encodierte, während das Verhältnis unter den unsicher erinnerten ausgeglichen ist (Oodeepu: 9 ± 4 ; Ooshallu 9 ± 4).

Die 100msec längere Reaktionszeit später sicher erinnelter Stimuli zu später unsicher wiedererkannten Bildkombinationen erweist sich im globalen Vergleich als gerade nicht mehr signifikant (Kontrast 2).

4.2. Ergebnisse der fMRT-Auswertung

4.2.1. Bilder und Tabellen

LOP-Effekt

Kontrast1: Deepall minus Shallall

Ganzhirnanalyse (Abb. 4.2 & Tab. 4.7)

In der orientierenden Ganzhirnanalyse mit einem unkorrigierten $p > 0,001$ und einer Mindestanzahl von 10Voxeln (VET=Voxel extent treshold) fanden sich u. a. Aktivierungen im frontalen Cortex in der BA 11 und 25 links, im Gyrus angularis rechts, im hinteren cingulären Cortex rechts. Es zeigten sich ausgedehnte Mehrdurchblutungen (Clustergrösse 365 Voxel rechts, 324 Voxel links) in den bilateralen parahippocampalen Cortices (BA 36). Im Diencephalon konnte in beiden Mamillarkörpern eine Aktivierung nachgewiesen werden.

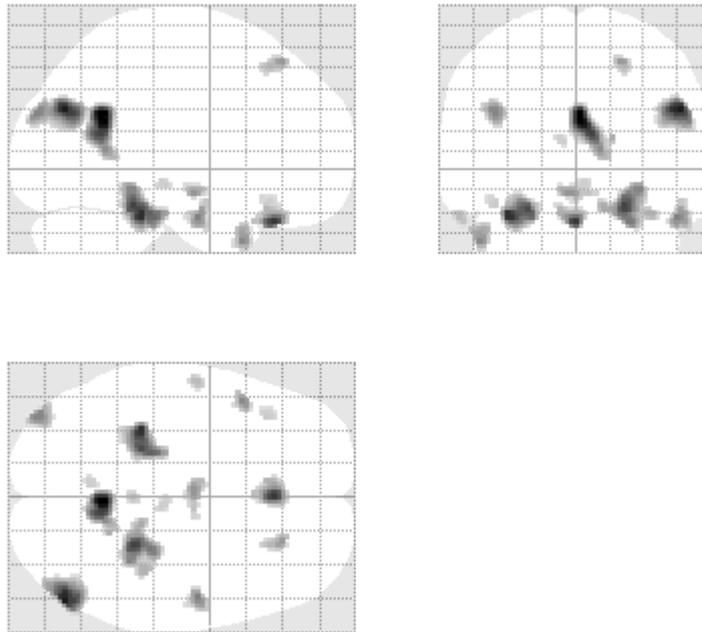


Abb. 4.2: SPM. Kontrast: Deepall minus Shallall; statistische Schwelle $T = 3.69$ $\{p < 0.001$ (unkorr.) $\}$; Voxelschwelle = 10 Voxel.

Tab. 4.7: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Deepall minus Shallall in MNI- und Talairach-Koordinaten mit $p < 0,001$ (unkorr.) und einer Mindestvoxelanzahl von 10 Voxeln. Angegeben ist neben dem Peak-T-Score (d.h. dem T-Wert des Voxels mit der höchsten Aktivierung) der Cluster-Size (CS=Anzahl an zusammenhängenden Voxeln). Dabei enthalten einige Cluster mehrere Aktivitätsmaxima. Die in Boldprint gedruckten Angaben von Clustersize und T-Wert sind dem Voxel mit der höchsten Aktivierung zugeordnet, die „Nebenmaxima“ sind in Normaldruck dargestellt. Zusätzlich ist das Brodmann-Areal (BA) angegeben, zu dem das Aktivierungsmaximum am wahrscheinlichsten zuzuordnen ist; „n.b.“ steht für „nicht benannt“ bei Regionen, die in der Brodmann-Klassifikation nicht aufgeführt sind.

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster-Size</u> | <u>Peak T-Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|--------------------------|------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| Lobus frontalis | | | | | | |
| Orbitofrontaler Cortex | 0 32 -26 | -1 30 -16 | 135 | 6,77 | links | 11 |
| Gyrus frontalis medialis | -2 22 -26 | -3 -21 -17 | 135 | 4,31 | links | 25 |
| Gyrus frontalis superior | 22 36 54 | 19 27 56 | 38 | 4,95 | rechts | 6 |
| Gyrus frontalis inferior | -40 28 -18 | -38 26 -10 | 18 | 4,07 | links | 47 |
| Lobus temporalis | | | | | | |
| Gyrus angularis | 52 -72 30 | 47 -72 25 | 315 | 7,27 | rechts | 39 |

| Region | MNI | Talairach | Cluster-Size | Peak T-Score | Lateralisierung | BA |
|-----------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-----------------|------|
| Gyrus temporalis medius | 50 -6 -24 | 46 -6 -17 | 69 | 5,44 | rechts | 21 |
| Gyrus temporalis superior | 52 -2 -16 | 47 -2 -10 | 69 | 4,19 | rechts | 13 |
| Gyrus temporalis superior | -48 16 -36 | -45 17 -27 | 58 | 5,25 | links | 38 |
| Gyrus temporalis medius | -58 -6 -24 | -54 -5 -19 | 24 | 4,37 | links | 21 |
| Lobus limbicus | | | | | | |
| Retrolymbischer cingulärer Cortex | 2 -54 26 | 0 -54 23 | 324 | 7,91 | zentral | 30 |
| Retrolymbischer cingulärer Cortex | 12 -52 10 | 10 -51 9 | 324 | 5,22 | rechts | 30 |
| Retrolymbischer cingulärer Cortex | 18 -50 16 | 15 -50 14 | 324 | 4,63 | rechts | 30 |
| Parahippocampaler Cortex | -34 -34 -24 | 32 -31 -21 | 324 | 6,91 | links | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | -24 -34 -20 | -23 -32 -17 | 324 | 6,39 | links | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | 24 -38 -18 | 21 -36 -15 | 365 | 6,52 | rechts | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | 30 -38 -10 | 27 -36 -8 | 365 | 5,38 | rechts | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | 26 -30 -26 | 23 -28 -21 | 365 | 5,57 | rechts | 36 |
| Posteriorer cingulärer Cortex | -8 -58 14 | -9 -57 11 | 11 | 4,02 | links | 30 |
| Lobus occipitalis | | | | | | |
| Gyrus occipitalis medianus, V3 | -40 -86 28 | -39 -84 21 | 82 | 5,32 | links | 19 |
| Hirnstamm | | | | | | |
| Mammillarkörper | -4 -8 -12 | -5 -8 -7 | 53 | 5,08 | links | n.b. |
| Mammillarkörper | 6 -8 -12 | 5 -8 -7 | 53 | 4,24 | rechts | n.b. |
| Nucleus ruber | 4 -24 -6 | 3 -24 -3 | 13 | 4,04 | rechts | n.b. |
| Cerebellum | | | | | | |
| Culmen | 0 -38 -14 | 1 -36 -12 | 10 | 4,31 | zentral | n.b. |

ROI-Analyse des medialen Temporallappens (Abb. 4.3 & Tab. 4.8)

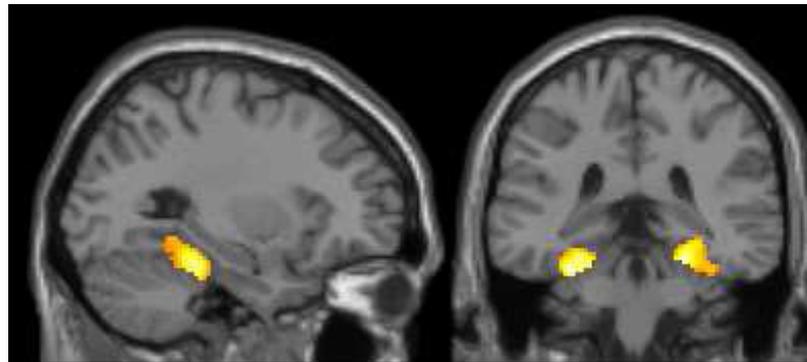


Abb. 4.3: Kontrast: Deepall minus Shallall. Aktivierungen innerhalb der MTL-Maske; Statistische Schwelle $T = 3.69$ ($p < 0.001$ (unkorr.)); Voxelschwelle = 6 Voxel. Projektion auf MNI-Template „T1w-Single-Subject“ in sagittaler ($x = -27$ (TA) bzw. -28 (MNI)) und coronarer Schnittebene ($y = -33$ (TA) bzw. -36 (MNI), bezogen auf einen z-Wert von -18 (TA) bzw. -21 (MNI)).

Tab. 4.8: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Deepall minus Shallall innerhalb der MTL-Maske in MNI- und Talairach-Koordinaten mit $p < 0,001$ (unkorrigiert) und einer Mindestvoxelanzahl von 6 Voxeln.

| Region | MNI | Talairach | Cluster-Size | Peak T-Score | Lateralisierung | BA |
|--------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-----------------|----|
| Parahippocampaler Cortex | -34 -34 -24 | -32 -31 -21 | 270 | 6,91 | links | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | -24 -34 -20 | -23 -32 -17 | 270 | 6,39 | links | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | 24 -38 -18 | 21 -36 -15 | 273 | 6,52 | rechts | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | 26 -30 -26 | 23 -28 -21 | 273 | 5,57 | rechts | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | 30 -38 -10 | 27 -36 -8 | 273 | 5,38 | rechts | 36 |

Innerhalb der Maske zeigte sich der ventro-posteriore Anteil des medialen Temporallappens beidseitig fast vollständig aktiviert (BA 36: parahippocampaler Cortex). Links findet sich dabei ein Cluster von 270 aneinanderhängenden Voxeln mit den Aktivierungsmaxima (Talairach-Koordinaten) $-32/-31/-21$ und $-23/-32/-17$, rechts von 273 mit den Koordinaten $21/-36/-15$, $23/-28/-21$ und $27/-36/-8$ als Aktivierungsmaxima bei T-Werten von 6,91 respektive 6,52.

Kontrast1-m: Shallall minus Deepall

Ganzhirnanalyse (Abb. 4.4)

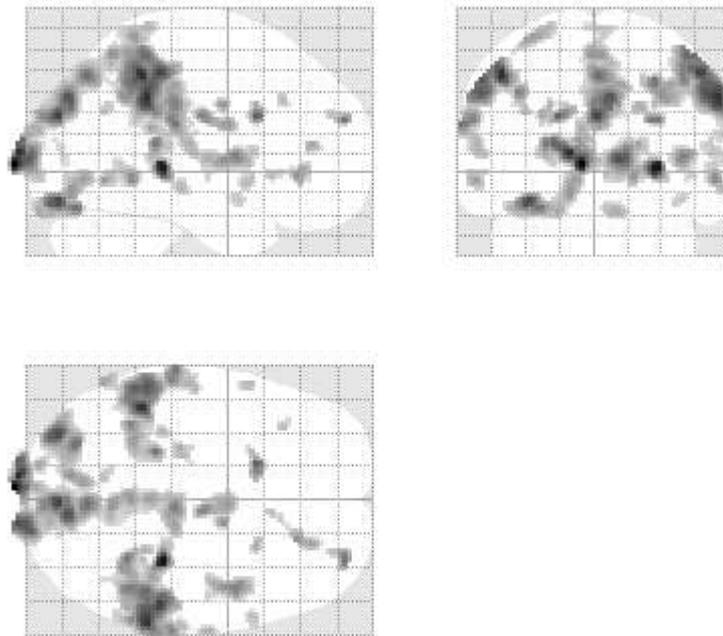


Abb. 4.4: SPM. Kontrast: Shallall minus Deepall; Statistische Schwelle $T = 3.69$ $\{p < 0.001$ (unkorr.) $\}$; Voxelschwelle = 10 Voxel.

Im Negativkontrast ($p < 0,001$; VET ≥ 10 Voxel) finden sich u. a. ausgeprägte beidseitige Aktivierungen im parietalen Cortex (v.a. BA 40) und im Occipitallappen im Cuneus links. Im Bereich des limbischen Cortex zeigt sich der Gyrus cingularis vorne und hinten gegenüber der Referenzbedingung aktiviert. In der ROI-Analyse des MTL zeigte sich im Randbereich der Maske neben einer Aktivierung in $[27 -32 4]$ mit 99 Voxeln und einem $T=7,69$, die in Abgleich mit dem T1-gewichteten anatomischen MNI-Template und der Talairach-Daemon-Datenbank eindeutig dem angrenzenden Pulvinar des Thalamus zuzuordnen war, eine Aktivierung mit einem T von 4,56 und einer Größe von 30 Voxeln in $[-23 -38 8]$ des Nucleus caudatus (Schwanzteil). Diese Cluster sind Anschnitte grösserer Cluster aus der Ganzhirnanalyse. In der Region des Hippocampus/parahippocampalen Cortex fanden sich keine Aktivierungen.

Kontrast 2: Oodeepall minus Ooshallall

Ganzhirnanalyse (Abb. 4.5 und Tabelle 4.9) und ROI-basierte Auswertung des MTL (Abb. 4.6 und Tabelle 4.10)

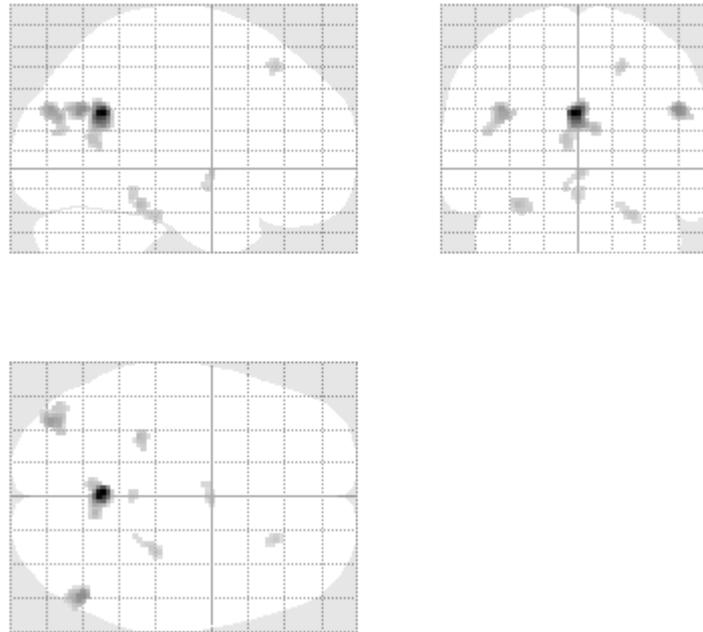


Abb. 4.5: SPM. Kontrast: Oodeepall minus Ooshallall; Statistische Schwelle $T = 3.69$ ($p < 0.001$ (unkorr.)); Voxelschwelle = 10 Voxel.

Tab. 4.9: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Oodeepall minus Ooshallall mit einer Mindestvoxelanzahl von 10 Voxeln.

| Region | MNI | Talairach | Cluster-Size | Peak T-Score | Lateralisierung | BA |
|----------------------------|------------|------------|--------------|--------------|-----------------|----|
| Lobus frontalis | | | | | | |
| Gyrus frontalis superior | 22 32 52 | 19 23 54 | 15 | 4,10 | rechts | 6 |
| Lobus temporalis | | | | | | |
| Gyrus temporalis medius | 50 -64 30 | 45 -64 26 | 62 | 5,21 | rechts | 39 |
| Gyrus temporalis medius | -38 -80 30 | -37 -79 23 | 81 | 4,93 | links | 19 |
| Gyrus temporalis medius | -46 -76 18 | -44 -74 13 | 81 | 4,09 | links | 39 |
| Lobus limbicus | | | | | | |
| Hinterer cingulärer Cortex | -2 -54 28 | -3 -55 25 | 188 | 8,03 | zentral | 31 |

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster-Size</u> | <u>Peak T-Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|----------------------------|-------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| Hinterer cingulärer Cortex | 8 -58 20 | 6 -58 17 | 188 | 4,50 | zentral/rechts | 23 |
| Hinterer cingulärer Cortex | -6 -58 14 | -7 -55 14 | 188 | 4,28 | zentral/ links | 23 |
| Parahippocampaler Cortex | -30 -36 -18 | -29 -34 -16 | 30 | 4,38 | links | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | 26 -30 -24 | 23 -28 -20 | 20 | 4,11 | rechts | 35 |
| Parahippocampaler Cortex | 20 -38 -18 | 18 -36 -15 | 20 | 3,81 | rechts | 36 |
| Sub-sortical | | | | | | |
| Thalamus | 2 0 -2 | 1 -2 2 | 12 | 4,19 | rechts | * |
| Hypothalamus | -6 -2 -10 | -6 -3 -5 | 12 | 3,88 | links | * |
| Cerebellum | | | | | | |
| Culmen | 0 -40 -14 | -1 -38 -12 | 14 | 4,05 | zentral | * |

In der Ganzhirnübersicht zeigt sich neben einer Aktivierung des posterioren cingulären Cortex (BA 23, 31 und 23) eine Aktivierung bilateraler Anteile des mittleren temporalen Gyrus. Es zeigen sich in der Übersicht und noch deutlicher in der ROI-Analyse (Abb. 4.6) bilaterale Mehraktivierungen im hinteren parahippocampalen Cortex (BA 36) während der tiefen Encodierungsbedingung.

Tab. 4.10: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Oodeepall minus Ooshallall innerhalb der MTL-Maske in MNI- und Talairach-Koordinaten mit $p < 0,001$ (unkorrigiert) und einer Mindestvoxelanzahl von 6 Voxeln.

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster-Size</u> | <u>Peak T-Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|--------------------------|-------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| Parahippocampaler Cortex | -30 -34 -18 | -29 -32 -15 | 24 | 4,28 | links | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | 28 -28 -24 | 25 -26 -19 | 15 | 4,09 | rechts | 36 |

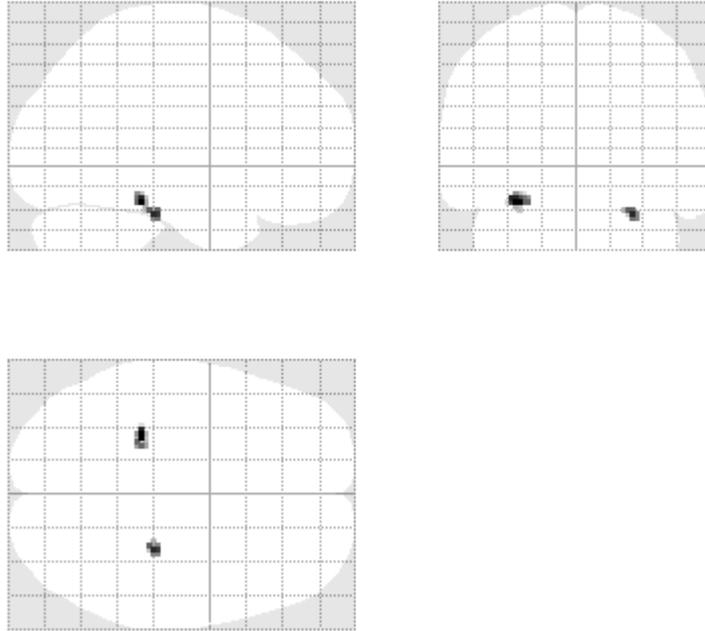


Abb. 4.6: SPM. Kontrast: Oodeepall minus Ooshallall. Aktivierungen innerhalb der MTL-Maske; Statistische Schwelle $T = 3.69$ $\{p < 0.001$ (unkorr.) $\}$; Voxelschwelle = 6 Voxel.

Kontrast 2-m: Ooshallall minus Oodeepall

Ganzhirnanalyse (Abb. 4.7) und ROI-basierte Auswertung des MTL

Im Umkehrkontrast (Abb. 4.7) zeigen sich ähnlich wie im Kontrast 1-m vor allem bilaterale hintere parietale (BA 7, 40) und occipitale Regionen aktiviert, und Anteile des cerebellären Cortex.

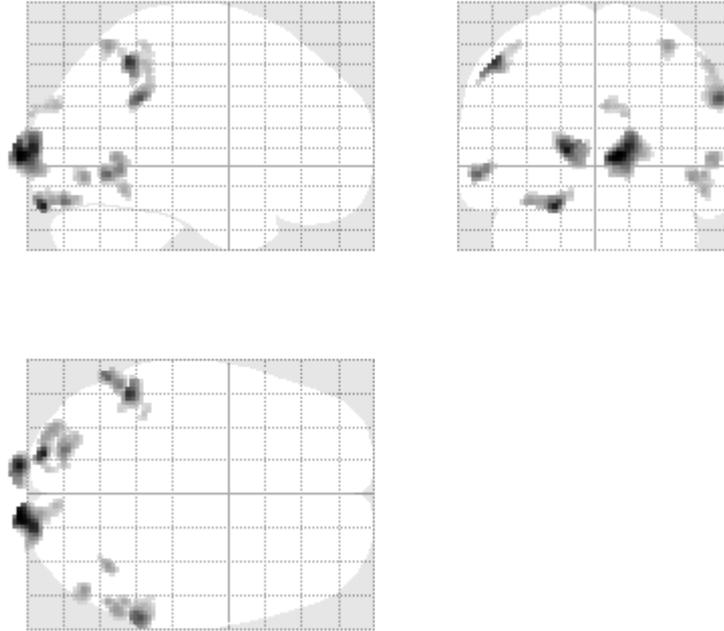


Abb. 4.7. SPM. Kontrast: Ooshallall minus Oodeepall; Statistische Schwelle $T = 3.69$ $\{p < 0.001$ (unkorr.) $\}$; Voxelschwelle = 10 Voxel.

Kontrast 2a: Oodeeps minus Ooshallall

Ganzhirnanalyse (Abb. 4.8 & Tab. 4.11)

Tab. 4.11: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Oodeeps minus Ooshallall in MNI- und Talairach-Koordinaten mit $p < 0,001$ (unkorrigiert) und einer Mindestvoxelanzahl von 10 Voxeln.

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster-Size</u> | <u>Peak T-Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|-------------------------------|------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| Lobus frontalis | | | | | | |
| Orbitofrontaler Cortex | 0 32 -26 | -1 30 -16 | 75 | 4,88 | links | 11 |
| Orbitofrontaler Cortex | -2 42 -22 | -3 39 -12 | 75 | 4,71 | links | 11 |
| Cortex praefrontalis inferior | -44 36 -8 | -42 33 -1 | 16 | 4,29 | links | 47 |
| Cortex praefrontalis inferior | -42 26 -12 | -40 24 -5 | 16 | 3,92 | links | 47 |
| Lobus temporalis | | | | | | |

| Region | MNI | Talairach | Cluster-Size | Peak T-Score | Lateralisierung | BA |
|--------------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-----------------|------|
| Gyrus angularis | 50 -70 30 | 45 -70 25 | 39 | 4,36 | rechts | 39 |
| Gyrus temporalis medius, V3 | -38 -82 28 | -37 -80 21 | 18 | 4,19 | links | 19 |
| Lobus limbicus | | | | | | |
| Hinterer dorsaler cingulaerer Cortex | 0 -56 24 | -1 -56 21 | 55 | 5,26 | zentral | 31 |
| Parahippocampaler Cortex | -30 -36 -18 | -29 -34 -16 | 86 | 4,96 | links | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | 28 -26 -24 | 25 -24 -19 | 14 | 4,08 | rechts | 36 |
| Sub-lobar | | | | | | |
| Caudatum | -4 2 -6 | -5 1 -1 | 43 | 4,76 | links | n.b. |
| Cerebellum | | | | | | |
| Culmen | 22 -40 -18 | 19 -38 -15 | 13 | 4,30 | rechts | 36 |

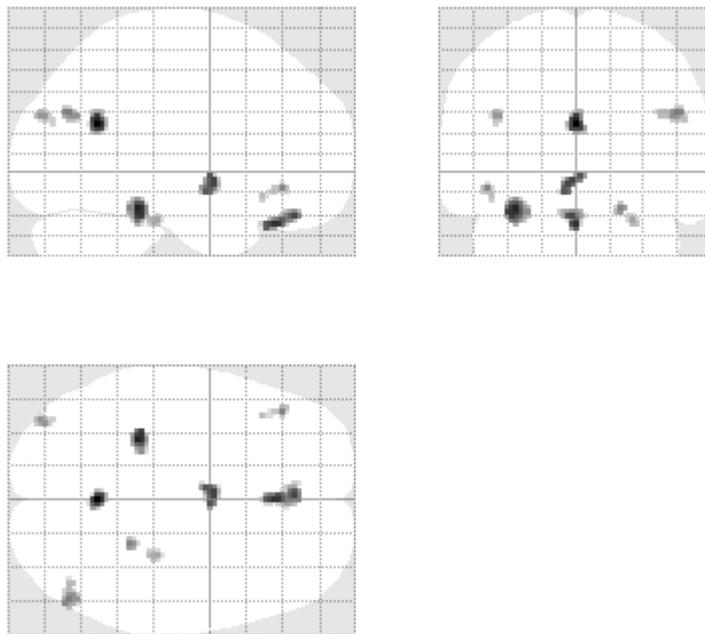


Abb 4.8: SPM. Kontrast: Oodeeps minus Ooshallall; Statistische Schwelle $T = 3.69$ ($p < 0.001$ (unkorr.)); Voxelschwelle = 10 Voxel.

Im Kontrast der tief encodierten sicher erinnerten Bildpaare zu den wiedererkannten oberflächlich encodierten findet sich bei einem unkorrigierten $p < 0,001$ und einem VET von 10 Voxeln neben Aktivierungen im linken orbito- und praefrontalen Cortex (BA 11 respective 47) und im rechten Gyrus angularis (BA 39 rechts) bilateral ein verstärktes BOLD-Signal in der BA 36 (parahippocampaler Cortex).

ROI-basierte Auswertung des MTL (Abb. 4.9 & Tab 4.12)

Tab. 4.12: Aktivierungsmaxima des Kontrasts Oodeeps minus Ooshallall innerhalb der MTL-Maske in MNI- und Talairach-Koordinaten mit $p < 0,001$ (unkorrigiert) und einer Mindestvoxelanzahl von 6 Voxeln.

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster-Size</u> | <u>Peak T-Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|--------------------------|-------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| Parahippocampaler Cortex | -30 -36 -18 | -29 -34 -16 | 85 | 4,96 | links | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | 28 -26 -24 | 25 -24 -19 | 14 | 4,08 | rechts | 35/36 |

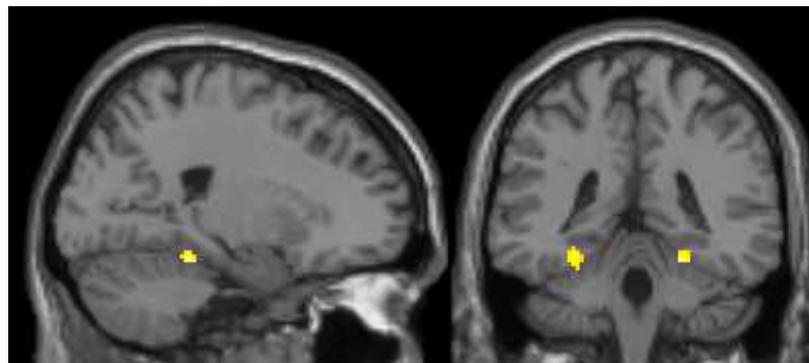


Abb. 4.9. Kontrast: Oodeeps minus Ooshallall. Aktivierungen innerhalb der MTL-Maske; Statistische Schwelle $T = 3.69$ ($p < 0.001$ (unkorr.)); Voxelschwelle = 6 Voxel. Projektion auf MNI-Template „T1w-Single-Subject“ in sagittaler ($x=19$ (TA) bzw. 22 (MNI)) und coronarer Schnittebene ($y=-38$ (TA) bzw. -40 (MNI), bezogen auf einen z-Wert von -15 (TA) bzw. -18 (MNI)).

Es zeigen sich die bereits in der Ganzhirnanalyse detektierte grössere Aktivierung des linken parahippocampalen Cortex und die kleinere Aktivierung der contralateralen Seite. Die Aktivierungsmaxima mit einem T von 4,96 (BA 36 links) und 4,08 (BA 35/36 rechts) liegen im Voxel mit der MNI-Koordinate [30/-36/-18] (Talairach: [-29/-34/-16]) und [28/-26/-24] (TA: [25/-24/-19]). Die bereits in der Ganzhirnübersicht detektierte

Aktivierung in [22/-40/-18] (TA: [19/-38/-15]) zeigt sich randständig in der Maske als Abschnitt eines grösseren Clusters und ist eher dem angrenzenden Cerebellum zuzuordnen.

Kontrast 2a-m: Ooshallall minus Oodeeps

Ganzhirnanalyse und ROI-basierte Auswertung des MTL (Abb 4.10)

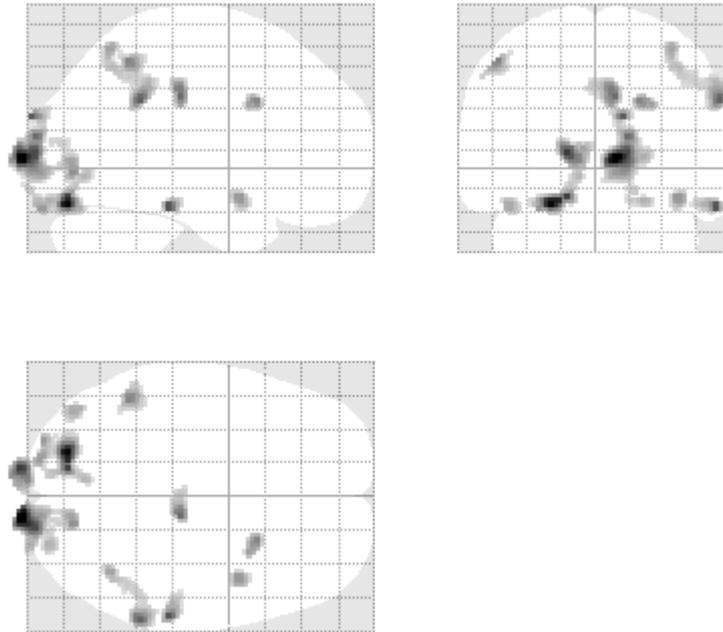


Abb. 4.10: SPM. Kontrast: Ooshallall minus Oodeeps; Statistische Schwelle $T = 3.69$ $\{p < 0.001$ (unkorr.) $\}$; Voxelschwelle = 10 Voxel.

Im Negativkontrast ($p < 0,001$; $VET > 10$ Voxel) können besonders ausgeprägte Aktivierungen im rechten Occipitallappen (Cuneus: $T = 7,53$; $VET = 614$ Voxel) und im rechten parietalen Cortex (BA 7 und 40) ausgemacht werden. Ferner zeigt sich ein erhöhtes BOLD-Signal im linken hinteren Lappen des Cerebellums, im rechten cingulären Cortex, und im linken Cuneus. Es findet sich auch nach Anlegen der Maske keine erhöhte Aktivität im medialen Temporallappen.

Kontrast 2b : Oodeeps minus Ooshalls &

Kontrast 2b-m: Ooshalls minus Oodeeps

Bei der insgesamt sehr geringen Event-Anzahl für die Bedingung Ooshalls und der damit einhergehenden eingeschränkten Statistik zeigen sich weder im Kontrast 2b, noch in dessen Umkehrkontrast 2b-m Mehraktivierungen einer Bedingung gegenüber der anderen. Auch die ROI-Analyse des MTL ergibt in beiden Kontrasten keinen Anhalt für Aktivierungen.

Kontrast 3: Ondeepall minus Onshallall

Ganzhirnanalyse (Abb. 4.11 & Tab. 4.13)

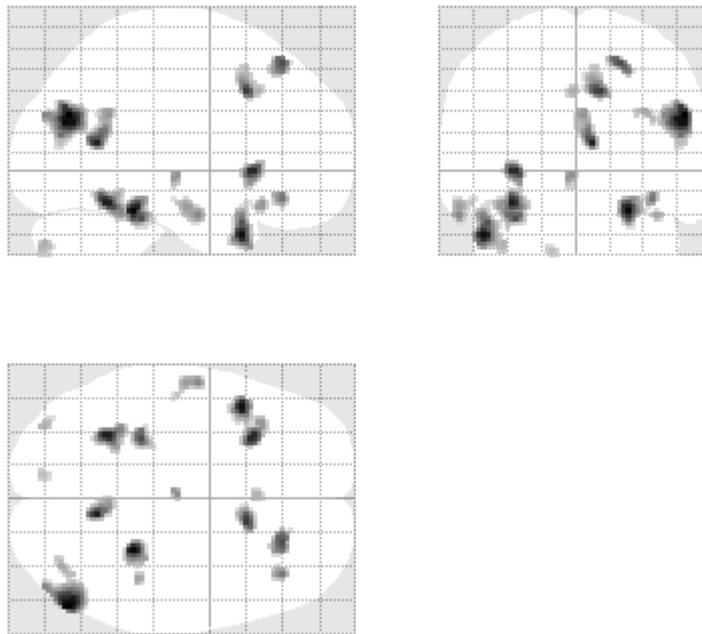


Abb. 4.11: SPM. Kontrast: Ondeepall minus Onshallall; Statistische Schwelle $T = 3.69$ $\{p < 0.001$ (unkorr.)}; Voxelschwelle = 10 Voxel.

Tab. 4.13: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Ondeepall minus Onshallall in MNI- und Talairach-Koordinaten mit $p < 0,001$ (unkorrigiert) und einer Mindestvoxelanzahl von 10 Voxeln.

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster-Size</u> | <u>Peak T-Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|-----------------------------|------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| Lobus frontalis | | | | | | |
| Gyrus prefrontalis inferior | -44 18 -16 | -42 17 -9 | 170 | 3,79 | links | 47 |

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster- Size</u> | <u>Peak T- Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|----------------------------------|-------------|------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|-----------|
| Gyrus frontalis superior | 10 18 52 | 8 10 52 | 89 | 4,13 | rechts | 6 |
| Gyrus frontalis superior | 22 36 54 | 19 27 56 | 45 | 5,74 | rechts | 6 |
| Gyrus prefrontalis inferior | 38 36 -14 | 34 33 -5 | 28 | 5,21 | rechts | 47 |
| Gyrus prefrontalis inferior | -36 26 -16 | -34 24 -8 | 24 | 4,68 | links | 47 |
| Lobus temporalis | | | | | | |
| Gyrus angularis | 54 -70 28 | 48 -70 24 | 346 | 6,95 | rechts | 39 |
| Gyrus temporalis medius-V3 | 44 -82 28 | 39 -81 23 | 346 | 4,97 | rechts | 19 |
| Gyrus temporalis superior | -46 16 -32 | -43 16 -24 | 170 | 6,62 | links | 38 |
| Gyrus temporalis medius | -58 -6 -22 | -54 -5 -17 | 63 | 4,89 | links | 21 |
| Gyrus temporalis medius | -52 -16 -16 | -49 -15 -12 | 63 | 4,07 | links | 21 |
| Gyrus temporalis inferior | 40 -36 -22 | 36 -34 -18 | 10 | 4,53 | rechts | 20 |
| Lobus limbicus | | | | | | |
| Hinterer cingulärer Cortex | 8 -56 14 | 6 -55 12 | 122 | 6,43 | zentral/rechts | 29 |
| Hinterer cingulärer Cortex | 4 -50 28 | 2 -51 25 | 122 | 4,74 | zentral/rechts | 23 |
| Vorderer cingulärer Cortex | 12 18 40 | 10 11 42 | 89 | 6,02 | rechts | 32 |
| Gyrus fusiformis | -32 -50 -16 | -31 -47 -15 | 144 | 6,43 | links | 37 |
| Parahippocampaler Cortex | 26 -38 -20 | 23 -36 -17 | 130 | 6,73 | rechts | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | -30 -34 -24 | -29 -31 -21 | 60 | 5,71 | links | 36 |
| Dorsoanteriöer cingulärer Cortex | -2 24 40 | -3 17 42 | 17 | 4,31 | links | 32 |

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster-Size</u> | <u>Peak T-Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|--------------------------|-------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| Lobus occipitalis | | | | | | |
| Precuneus | 34 -74 30 | 30 -73 25 | 346 | 4,52 | rechts | n.b. |
| Sub-lobar | | | | | | |
| Clastrum | -32 22 0 | -31 19 6 | 77 | 6,3 | links | n.b. |
| Thalamus | -2 -16 -2 | -3 -16 1 | 15 | 4,78 | links | n.b. |
| Cerebellum | | | | | | |
| Lobus posterior | -36 -82 -36 | 34 -75 -36 | 16 | 4,32 | links | n.b. |
| Lobus posterior | -12 -84 -40 | 12 -76 -39 | 11 | 4,17 | links | n.b. |

Im Vergleich der nicht erinnerten Bildpaare zeigen sich bei tiefer Encodierbedingung höhere Aktivierungen u. a. im praefrontalen Cortex (BA 47: links >>rechts), im rechten frontalen Cortex (BA 7), im rechten Gyrus angularis bei bilateral aktiviertem Gyrus temporalis medius und im rechten hinteren cingulären Cortex. Im Bereich des medialen Temporallappens wird beidseits in Teilen des Brodmann-Areals 36 (parahippocampaler Cortex) ein erhöhtes BOLD-Signal abgebildet.

ROI-basierte Auswertung des MTL (Abb. 4.12 & Tab.4.14)

Tab. 4.14: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Ondeevall minus Onshallall innerhalb der MTL-Maske in MNI- und Talairach-Koordinaten mit $p < 0,001$ (unkorrigiert) und einer Mindestvoxelanzahl von 6 Voxeln.

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster-Size</u> | <u>Peak T-Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|--------------------------|----------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| Parahippocampaler Cortex | 26 -36 -16 | 23 -34 - 13 | 452 | 8,41 | rechts | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | 34 -36 -24 | 31 -33 - 20 | 452 | 5,23 | rechts | 36 |
| Parahippocampaler Cortex | 24 -28 -26 | 21 -26 - 21 | 452 | 4,67 | rechts | 36 |
| Gyrus fusiformis | -32 -52 -16 | -31 -49 - 15 | 456 | 5,44 | links | 37 |
| Parahippocampaler | -28 -44 | -27 -42 - | 456 | 5,25 | links | 36 |

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster- Size</u> | <u>Peak T- Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|-----------------------------|----------------|------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|-----------|
| Cortex | -10 | 9 | | | | |
| Parahippocampaler Cortex | -28 -32 -22 | -27 -30 - 19 | 456 | 5,15 | links | 36 |

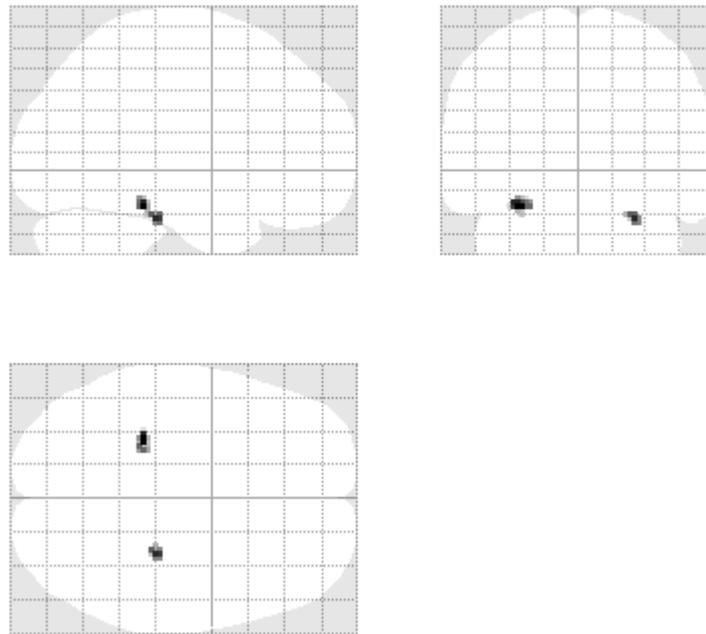


Abb. 4.12: SPM. Kontrast: Ondeevall minus Onshallall. Aktivierungen innerhalb der MTL-Maske; Statistische Schwelle $T = 3.69$ $\{p < 0.001$ (unkorr.) $\}$; Voxelschwelle = 6 Voxel.

Im rechten parahippocampalen Cortex findet sich bei einem $p < 0,001$ und einer VET von 6 Voxeln eine große Aktivierung (452 Voxel) mit drei lokalen Maxima in den Talairach-Koordinaten $[23/-34/-13]$ mit einem maximalen T-Wert von 8,41, in $[31/-33/-20]$ mit $T=5,23$, und in $[21/-26/-21]$. Links findet sich eine Aktivierung in ähnlicher Ausdehnung und Größe mit größter Intensität innerhalb des parahippocampalen Cortex' in $[-27/-42/-9]$ und in $[-27/-30/-19]$ mit einem T-Wert von 5,25 bzw. 5,15, die ihr größtes globales Maximum innerhalb des medialen Temporallappens im Gyrus fusiformis zeigt (BA 37).

Kontrast 3m: Onshallall minus Ondeepall

Ganzhirnanalyse (Abb. 4.13)

Neben bilateralen Aktivierungen im parietalen Cortex (v.a. BA 40: Teil des Gyrus supramarginalis) und im cingulären Gyrus (rechts: BA 23, 24, 31; links: BA 31) wird im occipitalen Cortex (Cuneus: V1, V2 und V3) ein erhöhtes BOLD-Signal gemessen. Weiter finden sich Aktivierungen in Insel und Kleinhirn.

ROI-basierte Auswertung des MTL

Die ROI-basierte Auswertung des medialen Temporallappens ergibt keine Aktivierungen im Bereich des Hippocampus oder des perirhinalen/parahippocampalen Cortex.

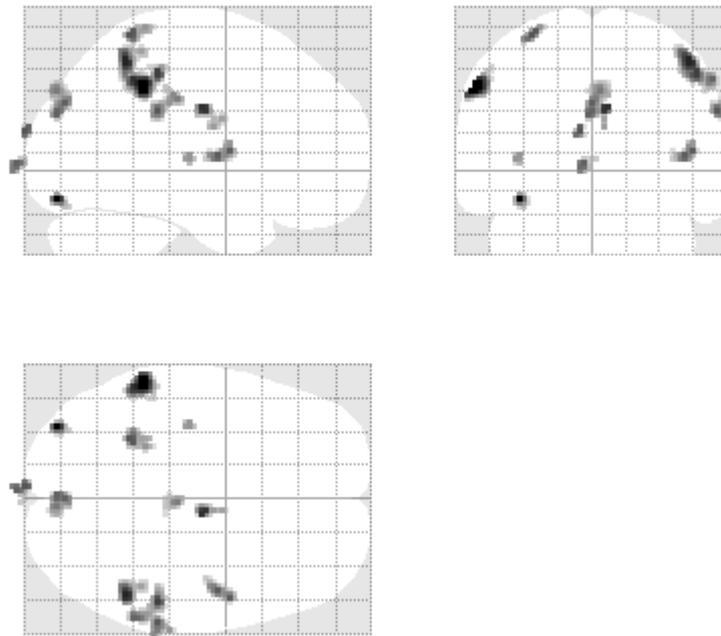


Abb. 4.13: SPM. Kontrast: Onshallall minus Ondeepall; Statistische Schwelle $T = 3.69$ ($\{p < 0.001$ (unkorr.)}); Voxelschwelle = 10 Voxel.

Subsequent-Memory-Effekt

Kontrast 4: Oodeeps minus Deep Misses

Ganzhirnanalyse (Abb. 4.14 & Tab.4.15) und ROI-Analyse des medialen Temporallappens (Abb. 4.15)

Tab. 4.15: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Oodeeps minus Deep Misses in MNI- und Talairach-Koordinaten mit $p < 0,001$ (unkorrigiert) und einer Mindestvoxelanzahl von 10Voxeln.

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster-Size</u> | <u>Peak T-Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|---------------|------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| Hippocampus | 36 -44 2 | 32 -43 3 | 10 | 5,21 | rechts | n.b. |

Bei einem $p < 0,001$ und einer Schwelle von zehn aneinanderhängenden Voxeln zeigt sich in der Ganzhirnanalyse nur eine kleine Aktivierung (10 Voxel) im Bereich des rechten oberen hinteren Hippocampus/parahippocampalen Cortex (Maximum: 36/-44/2 MNI bzw. 32/-43/3 Talairach) mit einem T von 5,21. Folgerichtig zeigt sich dieselbe Aktivierung auch in der ROI-Analyse des medialen Temporallappens.

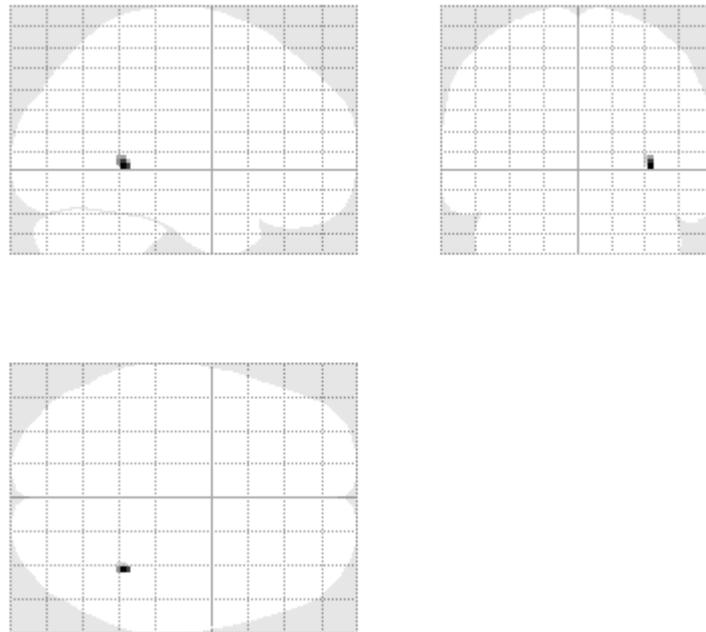


Abb. 4.14: SPM. Kontrast: Oodeeps minus Deep Misses; Statistische Schwelle $T = 3.69$ ($p < 0.001$ (unkorr.)); Voxelschwelle = 10 Voxel

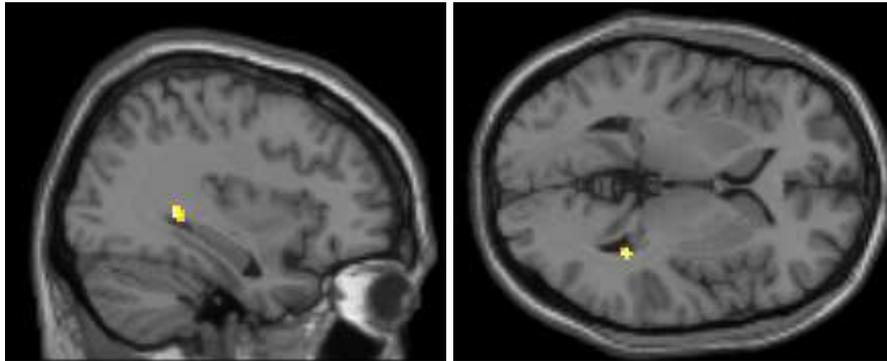


Abb. 4.15. Kontrast: Oodeeps minus Deep Misses. Aktivierungen innerhalb der MTL-Maske; Statistische Schwelle : $T = 3.69$ $\{p < 0.001$ (unkorr.) $\}$; Voxelschwelle = 6 Voxel. Projektion auf MNI-Template „T1w-Single-Subject“ in sagittaler ($x=41$ (TA) bzw. 46 (MNI)) und horizontaler Schnittebene ($z=2$ (TA) bzw. 3 (MNI), bezogen auf einen y -Wert von -43 (TA) bzw. -44 (MNI)).

Kontrast 4m: Deep Misses minus Oodeeps

Ganzhirnanalyse (Abb. 4.16 & Tab. 4.16) und ROI-Analyse des medialen Temporallappens

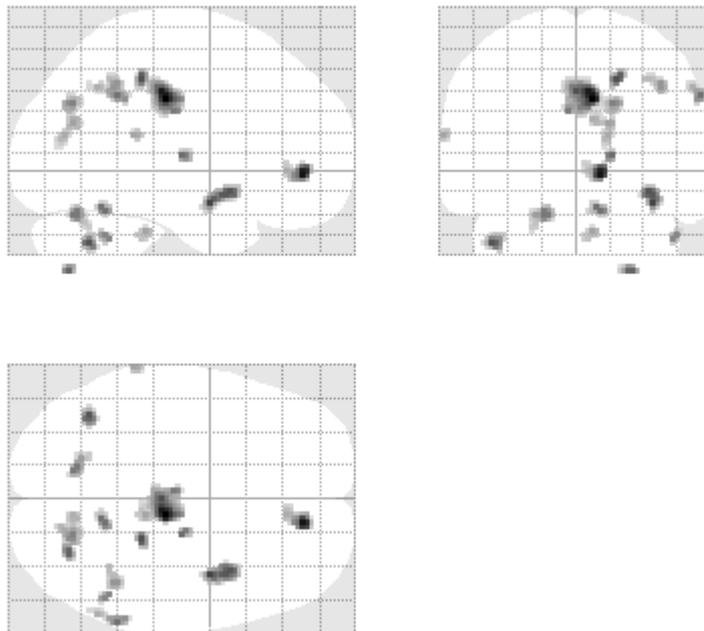


Abb. 4.16: SPM. Kontrast: Deep Misses minus Oodeeps; Statistische Schwelle $T = 3.69$ $\{p < 0.001$ (unkorr.) $\}$; Voxelschwelle = 10 Voxel.

Tab. 4.16: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Deep Misses minus Oodeeps in MNI- und Talairach-Koordinaten mit $p < 0,001$ (unkorrigiert) und einer Mindestvoxelanzahl von 10 Voxeln.

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster- Size</u> | <u>Peak T- Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|-----------------------------|------------|------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|-----------|
| Lobus parietalis | | | | | | |
| Gyrus supramarginalis | 62 -46 38 | 56 -48 35 | 42 | 4,74 | rechts | 40 |
| Lobulus parietalis inferior | 58 -56 42 | 52 -58 38 | 42 | 4,18 | rechts | 40 |
| Lobulus parietalis inferior | 42 -48 42 | 37 -50 38 | 35 | 4,40 | rechts | 40 |
| Lobus limbicus | | | | | | |
| Hinterer cingulärer Cortex | 8 -22 36 | 6 -25 34 | 339 | 5,89 | rechts | 31 |
| Hinterer cingulärer Cortex | 0 -24 40 | -2 -28 38 | 339 | 5,08 | zentral/links | 31 |
| Hinterer cingulärer Cortex | -4 -18 30 | -5 -21 29 | 339 | 4,67 | links | 23 |
| Vorderer cingulärer Cortex | 12 46 -2 | 10 41 7 | 76 | 5,63 | rechts | 32 |
| Vorderer cingulärer Cortex | 8 38 0 | 6 34 8 | 76 | 4,15 | rechts | 24 |
| Hinterer cingulärer Cortex | 20 -34 46 | 17 -38 42 | 26 | 5,05 | rechts | 31 |
| Lobus occipitalis | | | | | | |
| Cuneus | 18 -68 34 | 15 -68 29 | 119 | 3,61 | rechts | 7 |
| Precuneus | 16 -68 24 | 13 -67 20 | 119 | 3,44 | rechts | 31 |
| Precuneus | 8 -68 26 | 6 -67 21 | 119 | 3,39 | rechts | 31 |
| Sub-lobar | | | | | | |
| Clastrum | 38 0 -16 | 34 -1 -10 | 100 | 5,16 | rechts | n.b. |
| Clastrum | 36 10 -10 | 32 8 -3 | 100 | 5,02 | rechts | n.b. |
| Cerebellum | | | | | | |
| Tonsilla cerebellaris | -42 -60 | -40 -54 - | 40 | 5,02 | links | n.b. |

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster- Size</u> | <u>Peak T- Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|------------------|----------------|------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|-----------|
| | -36 | 34 | | | | |
| Culmen | 12 -52 -20 | 10 -49 -18 | 29 | 4,76 | rechts | n.b. |
| Nucleus dentatus | -16 -66 -22 | -16 -61 - 22 | 52 | 4,68 | links | n.b. |

Im Umkehrkontrast zeigen sich diverse Aktivierungen, u.a. im cingulären Cortex (BA 31 rechts; BA 23 links; BA 24 und 32 rechts), occipital im Cuneus und Precuneus rechts. Kleinere signalreiche Cluster finden sich im Claustrum, im rechten Lobus parietalis inferior (BA 40) und im Cerebellum. Bei der ROI-Analyse des medialen Schläfenlappens ist bei einem $p < 0,001$ und einer Voxelgehaltsschwelle von 6 keine Mehraktivierung detektierbar.

Kontrast 5: Ooshalls minus Shall Misses

Ganzhirnanalyse (Abb. 4.17 & Tab. 4.17) und ROI-Analyse des medialen Temporallappens

Tab. 4.17: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Ooshalls minus Shall Misses in MNI- und Talairach-Koordinaten mit $p < 0,001$ (unkorrigiert) und einer Mindestvoxelanzahl von 10 Voxeln.

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster- Size</u> | <u>Peak T- Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|--|------------|------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|-----------|
| Lobus limbicus | | | | | | |
| Parahippocampaler Cortex/ Gyrus fusiformis | 32 -46 -18 | 29 -43 -16 | 10 | 4,61 | rechts | 36/37 |

Im Bereich vom Übergang von rechtem parahippocampalen Cortex zum Gyrus fusiformis (BA 36/37) findet sich eine Aktivierung von 10 Voxeln, die sich innerhalb der MTL-Maske darstellt.

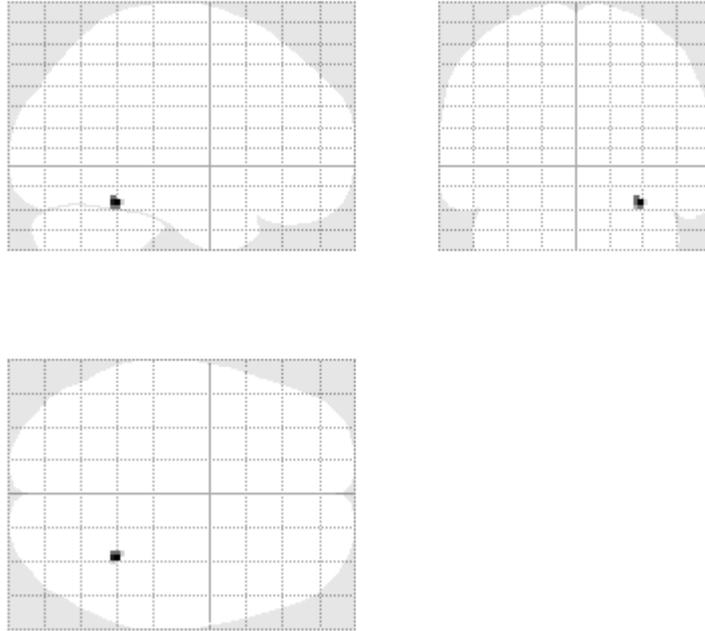


Abb. 4.17: SPM. Kontrast: Ooshalls minus Shall Misses; Statistische Schwelle $T = 3.69$ $\{p < 0.001$ (unkorr.)}; Voxelschwelle = 10 Voxel.

Kontrast 5m: Shall Misses minus Ooshalls

Ganzhirnanalyse (Abb. 4.18)

Im Reverskontrast finden sich Aktivierungen im retrolimbischen cingulären Cortex [6 -40 -7, $T = 4,58$, $CS = 10$; BA 30) und im oberen temporalen Gyrus (BA 22).

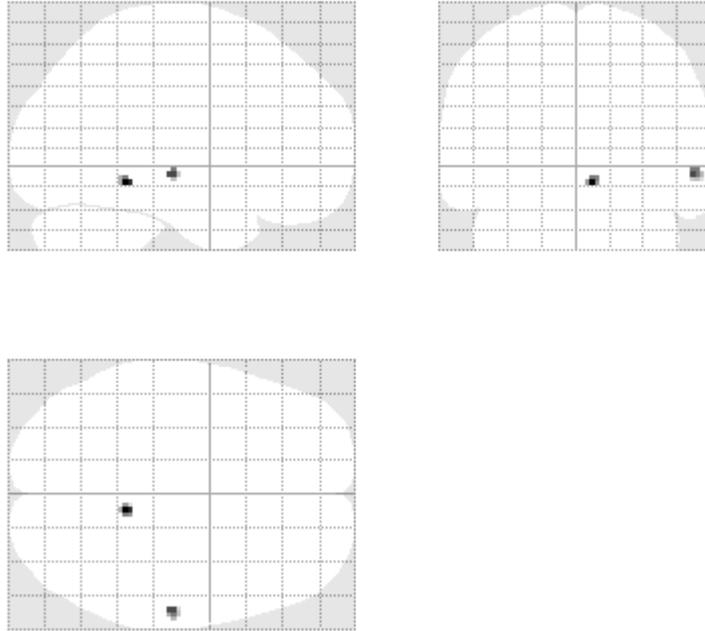


Abb. 4.18: SPM. Kontrast: Shall Misses minus Ooshalls; Statistische Schwelle $T = 3.69$ $\{p < 0.001$ (unkorr.)}; Voxelschwelle = 10 Voxel.

ROI-Analyse des medialen Temporallappens (Abb. 4.19 & Tab. 4.18)

Die ROI-Analyse des medialen Temporallappens zeigt eine kleine Aktivierung im vorderen hippocampalen Uncus.

Tab. 4.18: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Shall Misses minus Ooshalls innerhalb der MTL-Maske in MNI- und Talairach-Koordinaten mit $p < 0,001$ (unkorrigiert) und einer Mindestvoxelanzahl von 6 Voxeln.

| <u>Region</u> | <u>MNI</u> | <u>Talairach</u> | <u>Cluster- Size</u> | <u>Peak T- Score</u> | <u>Lateralisierung</u> | <u>BA</u> |
|---------------|------------|------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|-----------|
| Uncus | 24 -8 -36 | 22 -6 -28 | 6 | 4,22 | rechts | 36 |

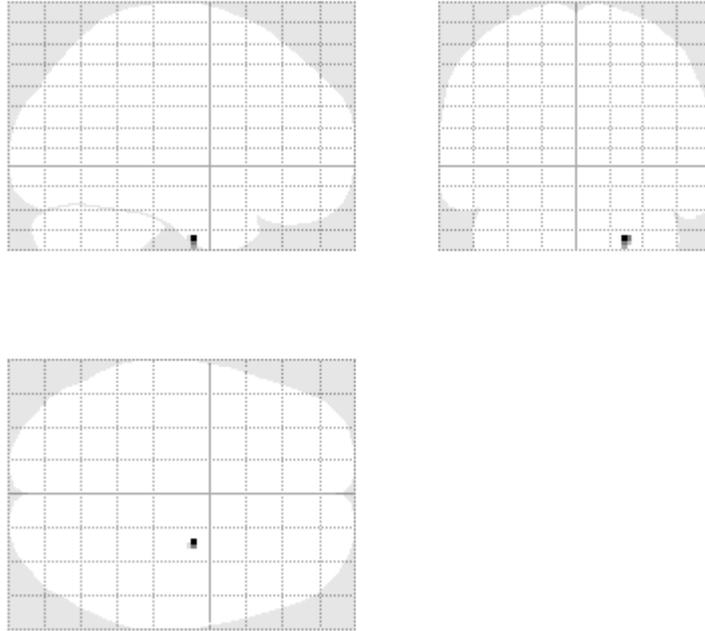


Abb. 4.19: SPM. Kontrast: Shall Misses minus Ooshalls. Aktivierungen innerhalb der MTL-Maske; Statistische Schwelle $T = 3.69$ $\{p < 0.001$ (unkorr.) $\}$; Voxelschwelle = 6 Voxel.

4.2.2. Zusammenfassung der fMRI-Ergebnisse

Aufgabenspezifische Differenzen (LOP-Kontraste)

Die tiefen und oberflächlichen Encodierungsbedingungen waren assoziiert mit unterschiedlichen Aktivitäten im linken präfrontalen Cortex, im bilateralen medialen und lateralen Temporallappen, im medialen präfrontalen Cortex und vorderem und hinterem cingulären Cortex (größer bei tiefer Encodierung) und in weiten Bereichen parietaler und occipitaler Rindengebiete (höher bei oberflächlicher Instruktionsbedingung). Dabei zeigten sich in vier der fünf aufgabenbezogenen Kontrasten (Kontrast 1, Kontrast 2, Kontrast 2a, Kontrast 3) sehr ähnliche Aktivierungsmuster. So konnte eine konstant nachweisbare bilaterale Verstärkung des BOLD-Signals im Bereich des parahippocampalen Cortex' (BA 36) gemessen werden, die im Subtraktionskontrast der vergessenen Bildpaare (Kontrast 3) sogar deutlicher ausfiel als im analogen Vergleich der erinnerten Bildpaare (Kontrast 2). Einzig beim Vergleich der sicher wiedererkannten Bildpaare beider Encodierungsbedingungen (Kontrast 2b) zeigte sich bei der angelegten statistischen Schwelle keinerlei Aktivierung, weder in der globalen Ganzhirnübersicht und in der maskengestützten ROI-Auswertung des medialen Temporallappens, noch im reversen

Kontrast (2b-m). Eine Interpretation im Sinne der Nullhypothese, die keinen eigenständigen LOP-Effekt postuliert, wäre möglich, erscheint angesichts der Ergebnisse der anderen beiden Kontraste und des im Ausführungsteil geschilderten statistischen Hintergrunds (zu geringe Anzahl sicher wieder erkannter oberflächlich encodierter Bildpaare) aber eher unwahrscheinlich. Wahrscheinlicher ist die Annahme eines Fehler 1. Grades. Die mesotemporale Aktivierung zeigte sich im globalen Vergleich aller Bildpaare (Deepall minus Shallall) gleichmässig bilateral, und erstreckte sich über das Gebiet des gesamten parahippocampalen Cortex' (BA 36) in fast übereinstimmender Lokalisation. Im Hippocampus selbst oder im angrenzenden perirhinalen Cortex konnten keine Aktivitätsmaxima gefunden werden, allein eine Aktivierung im Kontrast 2 mit dem Maximum in der Koordinate [25 -24 -19] lag im Grenzgebiet des parahippocampalen zum perirhinalen Cortex.

Im Detail ergibt sich bei Aufspaltung des Kontrasts bei alleiniger Berücksichtigung der erinnerten Bildpaare (Oodeepall minus Ooshallall) eine linksseitig betonte, deutlich geringere mediotemporale Aktivierung des parahippocampalen Cortex'. Noch deutlicher wird die Linkslateralisierung bei selektiver Einbeziehung sicher erinnerten semantisch encodierter Bildpaare (Kontrast 2a: 86 überschwellig aktivierte Voxel im linken parahippocampalen Cortex gegenüber gegenüber 27 in der BA 35/BA 36 der rechten Seite), während die Aktivierung des parahippocampalen Cortex im Kontrast der tief versus oberflächlich encodierten, im Retrieval dann vergessenen Bildpaare (Kontrast 3) eine rechtsseitige Dominanz aufweist.

In Bezug auf andere Hirnregionen findet sich im Globalkontrast (Kontrast 1: Deepall minus Shallall) eine großflächige Aktivierung mit Maxima im orbitofrontalen (BA 11) und frontomedialen präfrontalen Cortex, die sich in den Partialkontrasten unter der Aktivitätsbedingung der mit hohem Konfidenzlevel erinnerten Itempaare (Oodeeps minus Ooshallall) replizieren lässt. Ebenfalls linksseitig zeigt sich stabil über alle Vergleiche (Ausnahme: Kontrast 2) ein verstärktes BOLD-Signal im ventrolateralen präfrontalen Cortex (BA 47; Tabelle 4.7 und Abbildung 4.2).

Im lateralen Anteil des Temporallappens findet sich konstant unabhängig vom Erinnerungserfolg der einbezogenen Itempaare eine Aktivierung im rechten Gyrus angularis neben Mehrdurchblutungen in anterioren Bereichen des Gyrus temporalis superior und medius.

Im reversen Subtraktionskontrast der oberflächlichen abzüglich der semantischen Encodierbedingung zeigen sich ausgedehnte bilaterale Aktivierungen posteriorer parietaler und occipitaler Rindenfelder und des linken cerebellären Cortex. Im Scheitellappen stellen sich bilaterale Anteile des Gyrus supramarginalis (BA 40) und der somatosensorischen Assoziationscortices (BA 7) aktiviert dar, occipital des primären, und sekundären visuellen Cortex (BA 17, 18, 19). Cerebellär zeigt ein Teil des linken Kleinhirnwurms ein verstärktes BOLD-Signal. Weitere Aktivierungen zeigen sich im anterioren (BA 24) und vorderen Anteilen des posterioren cingulären Cortex' (BA 23).

Im Bereich der Frontallappen oder der medialen Temporallappen ist keine signifikante Mehraktivierung der oberflächlichen gegenüber der tiefen Encodierbedingung nachweisbar.

Regionale Aktivierungen mit Vorgersagewert für den nachfolgenden Erinnerungserfolg (SM-Kontraste)

Innerhalb der semantischen Encodierbedingung zeigt sich eine regionale Aktivierung, die prädiktiv ist in Bezug auf den Erinnerungserfolg im Retrieval. Sie liegt in der Gegend des rechten hinteren Hippocampus (Aktivitätsmaximum: TA [32 -43 3]. Der Umkehrkontrast zeigt ein rechtsbetontes Aktivierungsmuster hinterer Rindenanteile. Neben Anteilen des somatosensorischen Cortex' des Parietallappens (BA 40) findet sich eine Aktivierung des hinteren cingulären Cortex (BA 23 und 31) mit Übergang in den Occipitalappen (BA 31 dorsal und BA 7).

Analog findet sich unter oberflächlicher Encodierungsbedingung eine kleine Aktivierung im Brodmann-Areal 36/37 rechts, die prädiktiv in Bezug auf einen späteren, hochkonfidenten Erinnerungserfolg ist [TA: 29 -43 -16]. Im Umkehrkontrast zeigt sich eine Mehraktivierung im vorderen rechten Uncus. Dies ist die einzige Aktivierung des Hippocampus/parahippocampalen Cortex', die wir in einem reversen Kontrast detektieren konnten.

5. Diskussion

5.1. Behaviorale Daten

Faßt man die Ergebnisse der t-Tests auf Verteilungsunterschiede der Stimulushäufigkeiten und die Analyse der Diskriminationsparameter zusammen, zeigte sich wie erwartet eine deutliche Überlegenheit der tiefen Encodierbedingung in der Evozierung von Gedächtnisleistungen. Bildpaare der tiefen Einprägungsbedingung wurden hochsignifikant häufiger erinnert denn vergessen, und hochsignifikant öfters erinnert als oberflächlich encodierte Bildpaare. In der Ausprägung nicht erwartet war die geringe Sensitivität der oberflächlich encodierten Bildpaare. Im Durchschnitt erkannten die Probanden nur 8 ± 6 der 40 gezeigten Bildkombinationen sicher wieder, wobei die Verteilung unter den Probanden, wie anhand der großen Standardabweichung sichtbar, sehr ungleichmäßig war. So hatten beispielsweise 2 Probanden gar keine der oberflächlich encodierten Bildkombinationen sicher wiedererkannt, eine Tatsache, die die stabile Auswertung der Ergebnisse erschwerte (siehe Methodenteil). Dies war nach einer orientierenden Präevaluation an 5 Klinikmitarbeitern nicht erwartet worden, die deutlich höhere Raten sicher wiedererkannter oberflächlich encodierter Bildpaare aufwiesen. Wahrscheinlich war das Klientel nicht repräsentativ, und die Stichprobe zu klein, ferner wurden die Vortestungen nicht im Scanner durchgeführt.

Insgesamt zeigte sich so bei den oberflächlich encodierten Bildkombinationen keine statistisch relevante Wiedererkennungslleistung (keine Signifikanz der Häufigkeiten im gepaarten t-Test, Sensitivität $0,44 \pm 0,16$ bei einem Diskriminationsgrad d' von $0,08 \pm 0,08$).

Die Probanden zeigten damit eine schlechtere Performance als in der vorangegangenen Studie von K.Henke [52] mit den gleichen Stimuli (im Vergleich: Diskriminationsgrad d' der tief encodierten Bildkombinationen $0,33 \pm 0,13$ bei uns, $0,62 \pm 0,24$ bei K.Henke; bei den oberflächlich encodierten Bildkombinationen $0,08 \pm 0,08$ bei uns, $0,28 \pm 0,2$ bei K.Henke). Da die Zeitvariablen (Präsentation der Bilder für 3 sec) und die Art der Encodierung (inzidentell) identisch waren, lag der Grund wahrscheinlich in der doppelt so hohen Anzahl der Bildpaarkombinationen in unserer Studie (2mal 80 Bild-

paare im Encodierungsvorgang vs. 2mal 40). Auch die nachlassende Konzentration durch den vermehrten Zeitaufwand ist als mögliche Einflussvariable zu diskutieren, wobei aber hiergegen spricht, dass sich orientierend beim Studium der Designmatrices, ohne dass eine dahingehende statistische Auswertung erfolgte, kein Trend zu abfallender Erinnerungsleistung der Probanden im zeitlichen Verlauf des Encodierungsdurchgangs eruieren ließ.

Sehr deutlich wird in der behavioralen Analyse die deutlich bessere Auflösung der mit hohem Konfidenzlevel abgegebenen Beurteilungen. Die mit hoher subjektiver Sicherheit getroffenen Aussagen zeigten durchweg eine höhere Diskrimination und Korrektheit, als unsicher abgegebene Bewertungen, die unabhängig von der Encodiermethode nahe bei Chance lagen. So beträgt z.B. der positive Vorhersagewert (PPV) unter Einbezug beider Encodierungsbedingungen für die sicher wiedererkannten Bildkombinationen 75%, bei den unsicher erinnerten nur 50%. Während dieser Effekt bei der tiefen Encodierbedingung sich v.a. in einer deutlichen Differenz (0.2) der Sensitivität zwischen sicher und unsicher erinnerten Stimuli darstellt, zeigt sich bei den oberflächlich encodierten Bildpaaren unter niedrigem Konfidenzlevel gegenüber hohem eine deutliche Reduktion der Spezifität, also dem Erkennen der rekombinierten Bildpaare als solche (Falschpositivrate $0,27 \pm 0,17$ bei hohem Konfidenzlevel vs. $0,46 \pm 0,14$ bei niedrigem). Dadurch ist letztendlich auch der relativ bessere Diskriminationsgrad nicht-semantisch encodierter sicher wiedererkannter Stimuli ($0,15 \pm 0,15$) gegenüber dem d' der unsicher wiedererkannten ($-0,02 \pm 0,08$) bedingt, obwohl die Sensitivität bei beiden Konfidenzgraden nur geringfügig variiert ($0,42 \pm 0,24$ bei hoher Konfidenz vs. $0,44 \pm 0,14$ bei niedriger Konfidenz). Diese niedrige Sensitivität auch mit hoher subjektiver Sicherheit wiedererkannter Stimuli kommt wiederum durch die geringe Rate tatsächlicher wiedererkannter Bilder (Ooshalls; $M_w=8$) zustande, zumal die Anzahl sicher fälschlicherweise als rekombiniert benannter Bildkombinationen die der tatsächlich mit hoher Konfidenz wiedererkannten überstieg (Onshalls; $M_w=9,6$).

Dennoch belegen die Resultate zusammen mit vorhergehenden Studien [142, 98, 110] die Relevanz der Angabe des Konfidenzlevels, um die Verdünnung tatsächlich erinnelter Stimuli mit erratenen/erratenen zu vermeiden. Alternativ könnte die Einführung einer zusätzlichen Antwortmöglichkeit im Retrieval („Ich weiss nicht“) diskutiert werden, was

jedoch einen Ausschluss vieler Bildpaare bei ungenauerer Diskrimination mit sich führen würde.

Insgesamt zeigte sich bei den Probanden eher die Tendenz, wenn auch nicht statistisch signifikant ($p=0,25$ im gepaarten t-Test) ein Item als neu zu bewerten (83 insgesamt als rekombiniert bewertete Bildpaare versus 72 als gesehen bezeichnete; bei durchschnittlich 5 Stimuli wurde die Beurteilung verpaßt), und damit zusammenhängend global eine höhere Spezifität ($0,64\pm 0,12$) als Sensitivität ($0,57\pm 0,13$) bei identischem positivem respektive negativem Vorhersagewert ($60\%\pm 5\%$).

Reaktionszeiten

Die Probanden benötigten zur Erfüllung der Instruktion der tiefen Encodierbedingung im Durchschnitt 652 msec länger als zum Befolgen der oberflächlichen Aufgabe [2070 ± 228 msec vs. 1418 ± 224 msec]. Dieser Unterschied ist hochsignifikant, wobei die Differenz der Reaktionszeiten noch deutlicher ausfiel als in der Studie von K. Henke [52], in der die Reaktionszeit der tief encodierten Stimuli 1847 ± 168 ms, der oberflächlich encodierten 1510 ± 189 ms betrug (Differenz 337msec). Da keine Zunahme der Reaktionszeiten im Verlauf des Experiments beobachtet werden konnte, und der Mittelwert der Bearbeitungsdauer bei der oberflächlichen Encodierinstruktion sogar geringfügig kürzer gemessen wurde, ist eine mangelnde Konzentrationsfähigkeit der Probanden durch die oben beschriebene längere Experimentdauer als Ursache unwahrscheinlich. Spekulativ könnte das Engagement der Probanden, die sich sehr interessiert an den Photos und deren Herkunft zeigten, ein Grund für die detaillierte und zeitlich intensivere Auseinandersetzung mit der semantischen Encodierbedingung sein.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang von Erinnerungserfolg und/oder dessen Konfidenzlevel und Reaktionszeit konnte nicht nachgewiesen werden. In der Auswertung innerhalb der Encodierbedingungen näherte sich nur ein Vergleich der Signifikanzgrenze. Sicher wieder erkannte tief encodierte Stimuli (*Oodeeps*) zeigten ($p=0,06$) gegenüber den nur unsicher oder nicht wiedererkannten Stimuli eine ca. 80ms kürzere Reaktionszeit. Möglicherweise liegt die Ursache für diese Tendenz in der grösseren Eindeutigkeit der Zuordnung des Personen-/Gebäudeansichtpaares als besonders passend oder unpassend, die sich dadurch etwas schneller und besser eingprägten.

Wie in der Feinauswertung sichtbar wird, kommt die generell längere Bearbeitungsdauer der wiedererkannten Stimuli durch den höheren Anteil tief encodierter Stimuli zu-

stande, durch einen größeren Anteil der *Onshall* an den *Onall* ergibt sich eine kürzere Reaktionszeit gegenüber den unsicher erinnerten Stimuli, auch wenn diese relativ gleichmäßig tief und oberflächlich encodierte Stimuli erhalten.

Zusammenfassend scheint die Reaktionszeit neben individuellen Einflüssen also stark von der Encodierbedingung determiniert zu sein, während ein Einfluß der Reaktionszeit auf den späteren Erinnerungserfolg oder das Konfidenzniveau innerhalb einer Instruktionssituation nicht festgestellt werden kann.

5.2. fMRI-Daten

MTL-Aktivierung beim LOP-Effekt in Abhängigkeit vom späteren Erinnerungserfolg

Ein eigenständiger Level-of Processing-Effekt lässt sich sowohl bei der semantischen Verarbeitung erfolgreich encodierten (Kontrast 2, 2a), als auch frustriert encodierten Gedächtnismaterials (Kontrast 3) gegenüber nur oberflächlich encodierter Stimuli mit entsprechendem Erinnerungserfolg/-mißerfolg nachweisen. Dieser Effekt zeigte sich nicht nur im Sinne einer zu erwartenden Aktivierung typischer, mit der Prozessierung semantischer Inhalte assoziierter Hirnregionen, wie dem linken präfrontalen Cortex, linkem Gyrus temporalis medius und fusiformis [140], sondern auch in einer Aktivierung des medialen Temporallappens. Es ergeben sich damit in unserer Studie keine Hinweise auf eine prinzipiell unterschiedliche Verarbeitung in Abhängigkeit vom späteren Erinnerungserfolg. Leider war der ursprünglich geplante Miteinbezug des Konfidenzniveaus bei den erinnerten Bildpaaren aus statistischen Gründen (zu geringer Signal-zu-Rausch-Abstand) nicht aussagekräftig, da zu wenig oberflächlich encodierte Stimuli sicher richtig erinnert wurden. Der probatorisch errechnete Kontrast „Oodeeps minus Ooshalls“ ergab keine Aktivierung, weder im gesamten Gehirn, was ein Hinweis auf die nicht ausreichende statistische Basis dieses Kontrastes ist, noch speziell im Bereich des medialen Temporallappens. Dennoch erscheint es wahrscheinlich, dass unter besseren statistischen Bedingungen auch bei diesem Kontrast eine mediale Temporallappenaktivierung zu finden gewesen wäre, was leider hypothetisch bleiben muß. Es konnte aber eindeutig gezeigt werden, dass die Aktivierung medialer Temporallappenstrukturen im Vergleich tief zu oberflächlich encodierter Bildpaare keine Folge des „Subsequent-Memory-

Effects“ ist, da dessen Existenz bei den vergessenen Stimuli nicht anzunehmen ist. Das Verhältnis der Anteile unsicher und sicher falsch als neu bewerteter Bildpaare [Ondeepu : Ondeeps=1,4:1 (Tab. 4.1: 7 zu 4,9 Stimuluspaare); Onshallu : Onshalls=1,3:1 (Tab. 4.1: 12,2 zu 9,6 Bildpaaren) stimmt zwischen den beiden Encodierbedingungen zudem überein, so dass ein Bias zwischen den beiden verglichenen Datensets unwahrscheinlich erscheint.

Eine interessante Beobachtung ist die Lateralisierung der medialen Temporallappenaktivierung in den Teilkontrasten. In den Kontrasten tief prozessierter zu oberflächlich verarbeiteten Stimuli zeigt sich bei Betrachtung der T-Werte unter den erinnerten (besonders dann, wenn nur die sicher erinnerten tief encodierten miteinbezogen werden, Kontrast 2a: Oodeeps minus Ooshallall) eine bilaterale, aber linksakzentuierte Aktivierung des parahippocampalen Cortex, während sich der Effekt der Prozessierungstiefe zwischen den vergessenen Bildpaaren (Kontrast 3: Ondeepall minus Onshallall) in einer verstärkten rechts lateralisierten parahippocampalen corticalen Aktivierung darstellt. Eine mögliche Interpretation wäre eine vermehrte Verbalisierung der tief encodierten erinnerten Bildpaare in zusätzlicher Abhängigkeit vom Konfidenzlevel, da die Lateralisierung unter Einbezug aller erinnerten Bildpaare (Oodeepall minus Ooshallall) weniger deutlich zum Ausdruck kommt. Dagegen spricht, dass eine für den späteren Erinnerungserfolg der tief encodierten Bildpaare relevante Aktivierung in dieser Studie im rechtsseitigen Hippocampus (Kontrast 4) identifiziert wurde. Bei Betrachtung der Reaktionszeiten benötigten die Probanden für die später mit hohem Konfidenzlevel erinnerten tief encodierten Bildpaare eine tendenziell kürzere Zuordnungszeit, was eher für eine subjektiv leichtere Einordnung der Stimuli spricht, und fraglich gegen eine vermehrte Verbalisierung, also einer Transformation des bildlichen Stimulusmaterials in die verbale Domäne. Allerdings ist alternativ bei bestimmten, später dann sicher korrekt wiedererinnerten Bildpaaren eine erleichterte semantische Verknüpfung über spontan ablaufende und wenig elaborative Verbalisierungsmechanismen vorstellbar.

Leider wurde der Einfluß des LOP-Effekts bislang in der Literatur, soweit uns bekannt ist, nicht weiter auf diesen Zusammenhang untersucht. Möglicherweise können folgende Studien die Aussage zur Segregation von LOP-Effekten in Abhängigkeit vom späteren Erinnerungserfolg vervollständigen.

Aufgabenspezifische Differenzen im MTL

Wie hypothetisiert evoziert die semantische Encodierungsbedingung im Gegensatz zur oberflächlichen Kondition eine signifikante Aktivierung des medialen Temporallappens (Kontrast 1). Es zeigt sich eine ausgedehnte Aktivierung bilateraler midposteriorer Anteile des parahippocampalen Cortex mit Übergang in den Gyrus fusiformis (BA 36; Aktivierungsmaxima: [-32 -31 -21], [-23 -32 -17], [21 -36 -15], [23 -28 -21], [27 -36, -8]). Damit repliziert die Studie erwartungsgemäß Ergebnisse vorhergehender Untersuchungen, die ebenfalls eine Aktivierung im Bereich des medialen Temporallappens im Rahmen des LOP-Effekts nachweisen konnten. Dabei wurde entweder verbales [142, 98, 99, 40] oder bildliches Gedächtnismaterials [52, 8, 104, 85] eingesetzt, zwei Studien zeigten verbale und picturale Stimuli [140, 49]. Während sich bei der Encodierung verbalen Stimulusmaterials im Vergleich semantischer (z.B. dichotome Einteilung nach Lebendigkeit, Erfreulichkeit, Abstraktheit/Konkretheit) zu nicht-semantischer Encodierungsbedingung (dichotome Einteilung nach Alphabetik) [142, 98, 40] einheitlich der linke Hippocampus/ parahippocampale Cortex isoliert aktiviert darstellte, zeigte sich die Lateralisierung medialer Temporallappenaktivität bei der Untersuchung bildlichen Stimulusmaterials kontrovers. Generell gilt die Beteiligung des rechten Hippocampus bei Encodierungsprozessen pictoralen Gedächtnismaterials aufgrund zahlreicher Studien als belegt [eine Auswahl: 133, 137, 46, 114, 65]. Diese Aktivierung betrifft sowohl tiefe, als auch oberflächliche Encodierungsbedingungen. Daraus ergibt sich aber nicht zwingend, dass beide Hemisphären an der Vermittlung des LOP-Effekts beteiligt sind. Möglich wäre die Ausformung eines rein linkshemisphärisch lokalisierten semantischen Netzwerkes für Worte und Bilder, wie z.B. von Vandenberghe [140] postuliert. Die Studienlage ist uneinheitlich. In zwei der oben genannten Studien findet sich [52, 49] analog zu unseren Ergebnissen eine bilaterale Aktivierung des parahippocampalen Cortex bzw. des Hippocampus. In der PET-Untersuchung von K.Henke [52], bei der dasselbe Bildmaterial und die identischen Instruktionsbedingungen wie in unserer Studie angewendet wurde, evozierte die Besucher vs. Bewohner-Bedingung im Kontrast zur oberflächlichen Kondition eine vermehrte Durchblutung von rechtem parahippocampalen Cortex (BA 36 [32 -16 -20]), Hippocampus [30 -26 -12] und vorderem linken Gyrus fusiformis (BA 36 [-30 -34 -16]). Die Autorin selbst führte die Aktivierung des MTL eher auf den assoziativen Lernprozeß zurück, als auf den Level-of-Processing-Effekt, was sie mit einer

älteren PET-Studie von Kapur [63] begründete, die bei semantischer Encodierung einzelner Worte keinen LOP-Effekt im medialen temporalen Cortex nachweisen konnte. Da mittlerweile aber mehrfach eine vermehrte Aktivierung medialer Temporallappenstrukturen auch bei der semantischen Encodierung einzelner Worte [z.B. 98, 40] gezeigt werden konnte, lässt sich eine solche Trennung schwer aufrechterhalten, zumal die Evozierung externer und interner Assoziationen Teil des LOP-Konzepts ist. Weiter war die Studie von Kapur et al. mittels PET durchgeführt worden, welches aufgrund der strahlenexpositionsbedingt limitierten Wiederholbarkeit der Messungen weniger sensitiv für MTL-Aktivierungen ist als das in den neueren Studien eingesetzte fMRI. Es spricht daher eher für die Stabilität des LOP-Effekts und der Zuverlässigkeit des eingesetzten Gedächtnisparadigmas, dass in der ebenfalls mit der PET-Technik durchgeführten Studie von K.Henke eine deutliche mesotemporale Aktivierung darstellbar war.

Grady [49] verglich ebenfalls in einer PET-Studie inzidentelles semantisches Lernen von Skizzen und Worten mit inzidentellem nicht-semantischem und intentionalem Lernen. [Als Anmerkung sei hier erwähnt, dass das akzidentelle semantische Lernen zu einem höheren Anteil erinnertes Abbildungskombinationen führte als das intentionale Lernen, ein Beispiel für die Effektivität des LOP-Effekts auf behavioraler Ebene.] Skizzen und Worte zeigten unter semantischer Encodierungsinstruktion beide eine vermehrte bilaterale Aktivierung des parahippocampalen Cortex, wobei die Skizzen insbesondere in Bezug auf den rechten parahippocampalen Cortex eine stärkere Aktivierung hervorriefen. Der tiefere Prozessierungslevel führte also sowohl bei verbalem, als auch bei bildlichem Material zu einer bilateralen Aktivierung, die sich entsprechend des Modus (Bild rechts >links, Worte links>rechts) asymmetrisch präsentierte.

In anderen Untersuchungen mit bildlichem Stimulusmaterial wurde nur eine linksseitige Aktivierung des medialen Temporallappens gefunden, so z.B. bei der Studie von Mandzia et al. [85], bei der Photos von Menschen, Tieren und Objekten unter einer tiefen und einer oberflächlichen Instruktionsbedingung präsentiert wurden. Der tiefe Encodiervorgang evozierte dabei eine linksseitig lokalisierte perirhinale Aktivierung im Gyrus hippocampi. Die Autorin selbst begründet dies mit der einfacheren Verbalisierung einzelner Objekte im Gegensatz zu komplexen Szenen. In den Studien von Vandenberghe [140] und Petersson [104], in denen schematisierte Skizzen als Stimuli verwendet wurden, blieb die Aktivierung des medialen Temporallappens ebenfalls auf den linken vor-

deren Hippocampus, bzw. den linken parahippocampalen Cortex beschränkt. Aufgrund der starken Schematisierung und der Verwendung von Einzelobjekten ohne szenische Qualität könnte an dieser Stelle ebenfalls eine automatisierte Verbalisierung der Stimuli während der Encodierung durch die Probanden hypothetisiert werden. Dies würde bedeuten, dass das Objekt nach einer kurzen Phase des Erkennens wortähnlich als „Begriff“ weiterverarbeitet wird, ohne engeren Bezug zu der konkret präsentierten Abbildung, so z.B. bei der Frage nach „Animacy“ („Lebendigkeit“) neben der Abbildung eines Hundes. Eine Evaluation dieser Verbalisierung könnte durch die Darstellung verwandter, ähnlicher Stimuli im Retrieval-Vorgang erfolgen.

Andererseits konnte in der oben zitierten Studie von Grady [49], die ebenfalls schematisierte Linienzeichnungen von Einzelobjekten als Stimuli einsetzte, eine bilaterale mediotemporale Aktivierung gezeigt werden. In der Studie von Bernstein et al. [8], in der der LOP-Effekt an Gesichtern untersucht wurde, die als schwierig zu verbalisieren gelten, konnte beidseitig keine hippocampale/parahippocampale Aktivität nachgewiesen werden, es fand sich jedoch im Zusammenhang mit der emotionalen Bewertung der Gesichter durch die Probanden eine Aktivierung der linken Amygdala. Andererseits spricht der Nachweis eines rechten/ bilateralen „Subsequent-Memory-Effect“'s [67, 62, 68, unsere Studie] für eine Beteiligung des rechten Hippocampus und perihippocampalen Cortex, zumal die für den nachfolgenden Erinnerungseffekt maßgeblichen Regionen als eine Untermenge der am Level-of-processing beteiligten Strukturen hypothetisiert werden [142, 98, 40].

Neben der unterschiedlichen Evozierung einer Verbalisation könnte eine weitere Ursache die große Variabilität von Stimulusmaterial und Instruktionsbedingungen sein, die bildhaftes Gedächtnismaterial in ausgeprägterem Maß betrifft als verbales. So ergibt sich in der Zusammenschau der Literatur eine relativ klare Tendenz zur verstärkten links-hemisphärischen Aktivierung mediotemporaler Strukturen bei der Verarbeitung semantisch encodierter verbaler Stimuli, während die Lateralisierung bei der tiefen Prozessierung bildhaften Materials uneinheitlicher ist, und möglicherweise von der Komplexität des Stimulusmaterials beeinflusst wird. Da sich selbst bei der Encodierung sehr szenisch-komplexen Stimulusmaterials ohne zusätzlichen Einsatz verbaler Assoziationen (die sonst oft, z.B. bei der Encodierung von Gesichtern mit Namen [105, 125, 150] praktiziert wird, und vermehrte links auftretende mediotemporale Aktivierung derartiger Stu-

dien erklären kann), eine verstärkte Beteiligung bilateraler hippocampaler/parahippocampaler Strukturen zeigt [52, unsere Studie], scheint eine Partizipation des linken medialen Temporallappen an der Vermittlung des LOP-Effekts wahrscheinlich.

Aufgabenspezifische Differenzen in anderen Hirnregionen

Wie bereits erwähnt postulierte Vandenberghe [140] ein gemeinsames semantisches Netzwerk für Worte und Bilder, das sich ausschließlich über die linke Hemisphäre erstreckt und Teile des parieto-temporalen Junktionscortex, der Region zwischen Gyrus fusiformis und inferioren temporalem Cortex, ferner mittleren temporalen Gyrus und inferioren frontalen Gyrus, einschließt. Die Aktivierung dieser für die Generierung und Erfassung von Worten wichtigen Regionen konnte sowohl in Studien, die verbale Stimuli nutzen [142, 5, 98, 40] als auch in Untersuchungen, die Bildmaterial einsetzen [8, 104, 85], um den LOP-Effekt zu untersuchen, repliziert werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei uns im globalen Kontrast 1: *Deepall minus Shallall* eine rechtsbetonte Aktivität im temporalen Cortex und im frontalen Cortex. So zeigte sich z.B. der rechte Gyrus angularis (BA 39) aktiviert, ebenso rechter oberer und mittlerer temporaler Cortex. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte analog zu obigen Ausführungen sein, dass in den oben angegebenen Studien meist weniger komplexes Bildmaterial benutzt wurde, so z.B. schematische Zeichnungen [140, 104] oder Photos einzelner Objekte [85], die eine Verbalisierung des Gedächtnismaterials implizieren können. Ferner konnte bei einer der genannten Studien [8], die den LOP-Effekt anhand der Encodierung von Gesichtern untersucht hat, ebenfalls rechtsseitige Aktivität des hinteren cingulären Cortex' nachgewiesen werden. In einer anderen der angegebenen Untersuchungen, die Skizzen als Gedächtnismaterial präsentierte [104], fand sich neben einer Aktivierung von linken inferioren Temporallappenanteilen auch ein erhöhtes BOLD-Signal im rechten Gyrus angularis, im oberen/mittleren Gyrus temporalis, und im rechten Gyrus frontalis superior. Welche konkrete Rolle die bei uns identifizierten Regionen bei den Encodierungsprozessen komplexen Gedächtnismaterials spielen, ist innerhalb der hier durchgeführten Studie nicht weiter zu differenzieren.

Übereinstimmend mit der Literatur [142, 40, 104, 85] sind bei uns Regionen im linken orbitofrontalen und ventrolateralen präfrontalen Cortex während der tiefen Encodie-

rungsbedingung aktiviert, die wahrscheinlich mit der Überführung semantischen Gedächtnismaterials in das Langzeitgedächtnis assoziiert sind. Im Gegensatz zu den oben zitierten Studien zeigte sich bei uns nur eine gering verstärkte Aktivierung während der tiefen Encodierung der Bilder. Dies könnte durch eine insgesamt verstärkte Aktivierung dieser Region während beider Aufgaben bedingt sein. Angeregt durch die Szenenhaftigkeit der Photographien könnte auch bei einigen der oberflächlich encodierten Bildpaare eine semantische Elaboration induziert worden sein mit damit verbundenen ähnlichen Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis wie in der tiefen Encodierungsbedingung [85]. Im reversen Subtraktionskontrast (Kontrast 1-m: Shallow minus Deep) konnte keine Mehraktivierung innerhalb des medialen Temporallappens gemessen werden. Dies repliziert die Funde vorausgehender Studien [98, 99, 40, 104], die darüber hinaus zu anderen Hirnregionen teils uneinheitliche Ergebnisse liefern. Das bei uns gefundene Muster bilateraler hinterer parietaler, occipitaler und cerebellärer Aktivierung stimmt weitgehend mit dem bei Otten et al. [99] mit einem verbalen Gedächtnisparadigma ermittelten Aktivierungsmuster überein. Die konstantesten Befunde ergeben sich in der Literatur für bilaterale hintere parietale Cortexbereiche (BA 40, Gyrus supramarginalis: [98, 99, 104, 85]), die sich bei uns ebenfalls stark aktiviert zeigten (siehe dazu unten).

Subsequent Memory Effekt und LOP-Effekt

Innerhalb der tiefen Encodierungsbedingung evozieren die später mit hohem Konfidenzlevel erinnerten Bildpaare eine Mehraktivierung innerhalb des hinteren rechten Hippocampus/parahippocampalen Cortex [32 -43 3]. Damit repliziert unsere Studie Ergebnisse vorangegangener Studien [142, 98], die unter Verwendung verbaler Stimuli fast identische Aktivierungsmaxima im linken Hippocampus für den Subsequent-memory-Effect in der tiefen Encodierungsbedingung [142: [-31 -46 -12]; 98: [-30 -42 0]] gefunden haben. Die gegensätzliche Lateralisierung begründet sich dabei wahrscheinlich durch die Art der verwandten Stimuli (bildlich versus verbal) [65, 49]. In ganz ähnlicher Lokalisation findet sich während der Encodierungsphase der oberflächlichen Instruktionbedingung eine für den Erinnerungserfolg mit hohem Konfidenzlevel assoziierte Aktivierung im rechten parahippocampalen Cortex/vorderen fusiformen Gyrus [29 -43 -16]. Bei Otten et al. [98] wurde zusätzlich eine mediale Temporallappenaktivierung im vorderen Abschnitt des Hippocampus [-27 -15 -12] gefunden. Fletcher [40] zeigte in seiner ganz ähnlich konstruierten Studie einen Subsequent-memory-Effect in der Region des mittleren tem-

poralen parahippocampalen Cortex/Hippocampus [-26 -20 -8] für tiefe und oberflächliche Encodierung. Anders als in den beiden genannten Studien und der Studie von Wagner [142] war in unserer Studie die für den späteren Erinnerungserfolg prädiktive Aktivierung (Kontrast 4) nicht im Kontrast der beiden Encodierungsbedingungen enthalten (Kontrast 1), in dem sich eine ausgedehnte bilaterale midposteriore Aktivierung des parahippocampalen Cortex zeigte. Wagner, Otten, Baker und Fletcher [142, 98, 5, 40] folgerten aus ihren Beobachtungen, die für den Subsequent-Memory-Effect relevanten Hirnregionen seien als eine Art Teilmenge des semantischen Netzwerkes zu verstehen, das sich bei hoher Prozessierungstiefe vermehrt aktiviert zeigt. Es wird angenommen, dass die bei der semantischen Prozessierung von Gedächtnismaterial beteiligten Regionen an allen episodischen Gedächtnisprozessen teilnehmen, wobei die bei nicht-semantischer Prozessierung beteiligten regionalen Aktivierungen als eine Art schwächeres Abbild der bei semantischer Verarbeitung ablaufenden Prozesse hypothetisiert werden. Die Unterschiede zwischen den Aufgabentypen seien also viel mehr quantitativer denn qualitativer Natur. Übereinstimmend mit dieser Hypothese vermutet eine ältere, aus behavioralen Daten abgeleitete Theorie, dass nicht-semantische Encodierungsaufgaben partiell einen Zugriff auf semantische Informationen ermöglichen, die ihrerseits eine (wenn auch insgesamt quantitativ geringere) erfolgreiche Encodierung unterstützen [106].

Die Ergebnisse unserer Studie konnte diese Hypothese nicht direkt bestätigen. Eine mögliche Erklärung liegt in der begrenzten räumlichen Auflösung des fMRT. Die für den SM-Effekt prädiktiven Regionen liegen in beiden Aufgaben nahe der Aktivierung des Deep-minus-Shallow-Kontrastes. Eine weitere, wahrscheinlichere Möglichkeit, die nicht geprüft werden kann, da die Einzelkontraste der jeweiligen Bedingung gegen die Baseline nicht errechnet wurden, ist die gleichartige Involvierung der für den Erinnerungserfolg prädiktiven parahippocampalen bzw. hippocampalen Region in die Prozessierung beider Aufgaben, so dass zwischen den Encodierungsbedingungen keine qualitative, sondern nur eine quantitative Differenz der Aktivierung besteht. Dies wäre möglich, da bei uns auch die oberflächliche Encodierungsbedingung allein durch die Wahl des Bildmaterials im Vergleich zu anderen LOP-Paradigmen „relativ semantisch“ ist, und zur Bildung von Assoziationen im geringen Maße anregen kann. Gegen dieses Argument spricht die behaviorale Datenlage, sowohl aufgrund der deutlich kürzeren Reaktionszei-

ten, als auch wegen des geringen Erinnerungserfolgs der oberflächlich encodierten Bildpaare im Retrieval, der unabhängig vom Konfidenzniveau kaum über Chance lag. Da jedoch nur die Assoziation zwischen Portrait und Hausansicht abgefragt wurde, ist andererseits eine Evozierung eines höheren Erinnerungserfolgs für die *einzelnen* Bilder des Stimuluspaares durchaus gut denkbar.

Auf die alternative Hypothese, dass für semantische und strukturelle Aufgaben separate, aufgabenspezifische Regionen prädiktiv in Bezug auf den späteren Erinnerungserfolg sind [99, 100], ergeben sich in unserer Studie keine Hinweise, da die beiden einzigen in Bezug auf den späteren Erinnerungserfolg detektierten Aktivierungen der tiefen und oberflächlichen Encodierungsbedingung örtlich sehr nah beieinander lagen, und auch in der oberflächlichen Encodierungskondition nicht Teil der „aufgabenspezifisch aktivierten“ (parietalen und occipitalen) Areale waren [wie z.B. in 99]. Inwiefern dies von der Wahl der Stimuli (verbal vs. bildlich), oder der Art der Aufgabenstellung (Evozierung semantischer Attribute auch unter der oberflächlichen Encodierungsinstruktion) beeinflusst wird, werden weitere Studien, die den SM-Effekt in Bezug zum LOP-Effekt in Zusammenhang mit bildhaften Stimuli untersuchen, klären.

Lokalisation des SM-Effekts im Hippocampus

Während sich beim LOP-Effekt eine Involvierung des parahippocampalen Cortex zeigte und sich auch in der oberflächlichen Instruktionsbedingung die Aktivierung einer parahippocampalen Region als prädiktiv für den Erinnerungserfolg erwies, war im Gegensatz dazu der SM-Effekt für die semantische, assoziative Aufgabe im Hippocampus selbst lokalisiert. Die hippocampale Aktivierung in der tiefen Encodierungsbedingung könnte also unabhängig vom LOP-Effekt in den parahippocampalen Cortices spezifisch prädiktiv für ein besonders stabiles relationales Lernen sein, das sich auf behavioraler Ebene in dem hohen Konfidenzlevel, mit der die Kombination der Photographien erinnert wurde, ausdrückt. Verschiedene Studien in der Literatur sprechen für eine spezifisch hippocampale Funktion bei der Einprägung von komplexem, assoziativem, und später mit hohem Konfidenzlevel erinnertem Gedächtnismaterial [für eine Übersicht: 28]. Ein dem BIC-Modell verwandtes Modell, das auf frühere Arbeiten von Eichenbaum [35] und Aggleton und Brown zurückgeht [1,12] postuliert den Hippocampus als spezifischen Ort relationaler und kontextueller Gedächtnisbildung, während dem perirhinalen Cortex in Analogie zum BIC-Modell (siehe Einleitung) eine wichtige Beteiligung an der Encodie-

rung einzelner Abbildungskombinationen und dem parahippocampalem Cortex bei der Einprägung räumlicher Kontexte zugeschrieben wird (im Unterschied zum BIC-Modell, das von darüber hinausgehenden Funktionen des parahippocampalen Cortex ausgeht, und ihn mit in die relationale Gedächtnisbildung einbezieht). Nach dieser Hypothese könnte der bei uns beobachtete Subsequent-Memory-Effekt im rechten Hippocampus Ausdruck der erfolgreichen Assoziationsbildung zwischen beiden Bildern sein. Die parahippocampale Aktivierung des „Deepall minus Shallall“-Kontrastes (Kontrast 1) wäre dann eher im Sinne einer intensiveren Auseinandersetzung unter der tiefen Encodierungsbedingung mit den szenischen Bildern zu sehen, und damit einhergehenden erhöhten visuospatialen Anforderungen. Tatsächlich wurden z.B. hintere parahippocampale SM-Effekte im Sinne der „Parahippocampal place area“ [38] häufiger bei der Encodierung szenischen Gedächtnismaterials gefunden [133, 11, 67]. Dies könnte auch erklären, warum in der oberflächlichen Encodierungsaufgabe der SM-Effekt eher im parahippocampalen Cortex liegt, als im Hippocampus selbst, da die Verbindung zwischen den beiden Bildern hier nur akzidentell evoziert wurde, und möglicherweise häufiger auf oberflächlichen, perzeptuellen Merkmalen (z.B. Farb – Formenähnlichkeit bei Frisur, Dach, Kleidung, Tapete etc.) basiert. Dennoch hat auch an dieser Stelle assoziatives Lernen stattgefunden, weshalb die Interpretation nicht vollkommen befriedigend ist. Eine weiterer Widerspruch unserer Ergebnisse zu dem Modell liegt in der Betonung der Bedeutung vorderer hippocampaler Anteile, während bei uns in beiden Kontrasten eine hintere hippocampale bzw. parahippocampale Aktivität gefunden wurde. Der Ursprung zu dieser Annahme liegt in einer Meta-Analyse älterer Bildgebungsstudien von Schacter und Wagner [118], in der eine Verbindung von assoziativem Lernen mit einer Aktivierung anteriorer Hippocampusanteile postuliert wurde. Neuroanatomisch wird die Theorie durch das Vorliegen unterschiedlicher afferenter und efferenter Projektionen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus unterstützt [145]. So besteht eine enge neuroanatomische Verbindung des vorderen Hippocampus zum entorhinalen Cortex, und damit indirekt zu Afferenzen aus unimodalen Assoziationscortices, v.a. visueller Regionen [141]. Klinische Evidenz ergibt sich durch die Beobachtung, dass Laesionen des in diesem Abschnitt lokalisierten Tractus perforans bei Morbus Alzheimer zu einer frühen Beeinträchtigung der assoziativen Gedächtnisleistung [61] führen. Die Funde verschiedener neuerer Studien, die den Subsequent-memory-Effect in Bezug auf die

Encodierung relationaler Gedächtnisinhalte unter Verwendung unterschiedlichen Stimulusmaterials (Wortpaare: [62] Word-Triplets [26]; Gesichter und Namen: [125], [17]; Worte und Farbe: [129]) untersuchten, fanden ebenfalls vordere hippocampale Aktivierungen, die sich prädiktiv für den späteren Erinnerungserfolg in Bezug auf die Verbindung zwischen den Bildkombinationen zeigten. Im Unterschied zu unserer Untersuchung wurde in diesen Studien explizit die Assoziation zwischen den Bildkombinationen abgefragt, und ein Kontrast gebildet zwischen den korrekt wiedererkannten, und den falsch als rekombiniert wiedererkannten Paaren/Triplets (d.h. die Einzelitems wurden korrekt als gezeigt beurteilt, die Kombination aber fälschlicherweise als neu), so dass eine Dilution des assoziativen SM-Effekts mit dem Single-Item-SM-Effekt vermieden wurde, die bei uns nicht ausgeschlossen werden kann. Ebenfalls im Sinne dieser These zeigen einige Studien, die einen SM-Effekt in Bezug auf einzelne Items untersucht haben, oft eine Aktivierung hinterer hippocampaler/parahippocampaler Anteile [133, 142, 11, 67, 98]. Andere Autoren warnen daher vor einer Übersimplifikation der medialen Temporallappenfunktion [128], sowohl in Bezug auf eine Arbeitsteilung entlang der Logitudinalachsen, als auch auf eine Segregation von perirhinalem/entorhinalem, parahippocampalen Cortex und Hippocampus. Neben klinischen Befunden, die bei Patienten mit Hippocampusläsionen eine gleichartige Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung für einzelnes und assoziatives Material nachweisen [130, 131] konnten, finden sich, übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, ebenfalls posterior lokalisierte Aktivität von Hippocampus/parahippocampalen Cortex während der erfolgreichen Encodierung assoziativen Materials. [Anm.: Die beiden Strukturen werden an dieser Stelle zusammengekommen, da die meisten Bildgebungsstudien bedingt durch Auflösung (v.a. in longitudinaler Ebene, Schichtdicke bei 5mm [z.B. 125, 62, 17]) und die zur statistischen Auswertung notwendigen Vorverarbeitungsschritte zur Gruppenanalyse, insbesondere der Normalisierung, aber auch des Smoothing, mit Ausnahme hochauflösender Techniken [150] keine exakte Differenzierung zwischen Hippocampus und parahippocampalem Cortex erlauben [132]]. So fanden Kirwan und Stark [68] bei der Encodierung der Verbindung unbekannter Namen und Gesichter neben einer Aktivierung im perirhinalen Cortex eine Rekrutierung rechter parahippocampaler Cortexanteile [25 -29 -22], eine andere Studie [66] wies beim Lernen der Verknüpfung von Bildern und Worten mit einer Beurteilung durch den Probanden ebenfalls neben vorderen Hippocampusanteilen eine

hintere Aktivierung nach [45 -24 -19]. Bei der Studie von Prince et al. [109] zeigte sich ein SM-Effekt sowohl bei einer perzeptuellen, als auch bei einer semantischen Verknüpfung verbalen Materials im hinteren hippocampalen Abschnitt [27 -26 -5], in einer weiteren Studie [112] konnte auf elegante Weise eine Assoziation des nachfolgenden Erinnerungserfolg der Verbindung von Worten und Schriftfarbe im posterioren Hippocampus [26 -30 -4] und parahippocampalen Cortex [30 -40 -16] nachgewiesen werden. Die beiden beobachteten Aktivierungsmaxima liegen sehr nah an den in unserer Untersuchung erhobenen. Ebenso fand sich in einer weiteren Studie [26] während der konjunkionalen Encodierung von Wort-Triplets im Vergleich zur oberflächlichen Encodierungsaufgabe (inneres Wiederholen der drei Worte) eine rechts-hippocampale Aktivierung [24 -26 -4]. Ein SM-Effekt für die tiefe Encodierungsbedingung, bei der die Worte durch die Probanden nach ihrer Attraktivität/Erwünschtheit geordnet werden sollten, zeigte sich sowohl im vorderen linken, als auch im hinteren linken Hippocampus [MNI: -24 -30 -9].

Aufgrund dieser Kontroversen erscheint eine funktionale Einteilung des Hippocampus entlang der longitudinalen Achse fraglich, unsere Studie unterstützt diese Einteilung nicht. Mit dem BIC-Modell (engl. Binding-of-Item-and-Context-Model) [für eine Übersicht: 29, 37] sind unsere Ergebnisse hingegen gut vereinbar. Die hoch konfidente Erinnerung der Abbildungskombinationen, die das Erlernen der Bildpaarassoziation voraussetzte, ist sowohl bei den tief encodierten, wie auch bei der oberflächlich Instruktionsbedingung erlernten Bildpaare im Sinne der „Recollection“ einzuordnen, im Unterschied zur „Familiarity“, bei der einzelne Items mit geringem Sicherheitsgrad oder unabhängig vom Präsentationskontext erinnert werden. Nach dem Dreikomponenten-Modell ist der Begriff der „Recollection“ eng mit der Struktur von Hippocampus und parahippocampalen Cortex verknüpft, während Aktivierungen im perirhinalen Cortex prädiktiv sind bezüglich eines Erinnerungserfolgs im Sinne von „Familiarity“. Die hippocampale bzw. parahippocampale Mehraktivierung bei den später mit hohem Konfidenzlevel erinnerten Stimuli spiegelt somit einen assoziativen, kontextuellen Lernvorgang wieder.

Die vermehrte parahippocampale Aktivierung während der tiefen Encodierungsbedingung im Gegensatz zur oberflächlichen ist ebenfalls gut durch die verstärkte Evozierung einer Assoziation zwischen dem abgebildeten Menschen und der gezeigten Wohnung/dem gezeigten Haus erklärbar, also mit einer Tendenz zur „Recollection“, zum

kontext-bezogenen Lernen, während für die Befolgung der oberflächlichen Encodierungsinstruktion die Herstellung einer Beziehung zwischen den Bildern nicht notwendig war, und allenfalls akzidentell hervorgerufen wurde.

SM-Effekt in Bezug auf andere Hirnregionen und Diskussion der reversen Kontraste

Außerhalb des medialen Temporallappens konnten in beiden Encodierungskonditionen keine weiteren, mit dem Erinnerungserfolg assoziierten Hirnregionen gefunden werden. Dies verwundert am meisten in Bezug auf das Areal des dorsolateralen präfrontalen Cortex (BA 47), dem eine Rolle als „semantisches Arbeitsgedächtnis“ in der vorübergehenden Speicherung und Bearbeitung der semantischen Attribute aufgenommener Informationen zugesprochen wird [47]. Zahlreiche Bildgebungsstudien konnten eine Involvement des linken unteren frontalen Gyrus (LIFG-Left inferior frontal gyrus) beim SM-Effekt verbalen und bildhaften Stimulusmaterials nachweisen [142, 11, 67, 5, 98, 99, 25, 125].

Möglicherweise liegt in unserer Studie eine Art Sättigung des BOLD-Signals durch die hohen Anforderungen der komplexen Stimuli an das Arbeitsgedächtnis vor, so dass sich in den Kontrasten keine zusätzlichen Differenzen ergeben. Eine Studie mit verbalem assoziativem Gedächtnisparadigma konnte ebenfalls trotz Aktivierung des LIFG durch die assoziative Aufgabe gegenüber der Baseline bei der zuerst angelegten statistischen Schwelle ($p < 0,001$ unkorrigiert, entsprechend unserer Studie) keine präfrontale Aktivierung im Kontrast erinnerter zu vergessenen Stimuli nachweisen [62].

Unter der tiefen Encodierungsinstruktion zeigt sich im reversen Kontrast nicht erinnerter zu erinnerten Items ein Aktivierungsmuster hinterer corticaler Hirnregionen, unter anderem im rechten ventrolateralen Parietallappen (BA 40), vorderem und hinterem cingulärem Cortex und Precuneus (BA 24, 23, 31, 7) und cerebellärer Anteile, das dem Aktivierungsmuster der aufgabenspezifischen Mehraktivierung bei oberflächlicher Encodierung ähnelt (Kontrast 1-m). Interessanterweise wurde eine Aktivierung des ventrolateralen parietalen Cortex (BA 40) und midposteriorer Areale (hinterer cingulärer Cortex, Precuneus) mit einem negativen, reversen Subsequent-Memory-Effekt in Zusammenhang gebracht, auch bezeichnet als „Subsequent-forgetting-“ (SF-)[32] oder reverser Dm-Effekt (revDm). Otten und Rugg [101] regten 2001 mit ihrem Paper, in dem sie eigene Daten aus [98] und [99] auf derartige Effekte untersuchten, erstmalig die Analyse von Regionen an, die unter den nachher erinnerten Stimuli im Vergleich zu den verges-

senen eine Deaktivierung zeigten, also prädiktiv in Bezug auf ein späteres Vergessen waren. Sie fanden neben einer bilateralen präfrontalen dorsolateralen Deaktivierung, die bei uns nicht repliziert werden konnte, Deaktivierungen im hinteren cingulären Cortex (BA 23), im bilateralen parietalen Cortex (BA 40), und im Precuneus (BA 7), die eng benachbart zu den bei uns identifizierten Regionen mit verminderter Aktivität bei später erinnerten Items lagen (Tab. 5.1 im Anhang). Verschiedene darauffolgende Studien, die teilweise vorhandenes Datenmaterial in Bezug auf den SF-Effekt reanalysierten [143: Daten aus [142] und [25]], bestätigten diese Befunde [143, 24, 32, siehe Tabelle 5.1]. In [101, 143 (Daten aus [142]), 24, 32] wurden zusätzlich zu den in der Tabelle 5.1 aufgeführten Regionen neben vereinzelt, nicht replizierbaren Deaktivierungen, reverse Dm-Effekte im präfrontalen Cortex gefunden. Obwohl die Studien allesamt verbale Gedächtnisparadigmen einsetzten, findet sich eine große Übereinstimmung zu den von uns in den reversen Kontrasten 1-m und 4-m ermittelten Deaktivierungsmustern. In der oberflächlichen Encodierungskondition zeigten sich ebenfalls zwei reverse Dm-Effekte im hinteren cingulären Cortex (BA 30: [6 -40 -7]; T=4,58; CS=10) und oberen temporalen Gyrus (BA 22: [53 -18 0; T=4,32; CS=12), die eng benachbart zu den oben genannten Regionen BA 23 bzw. BA 40 sind.

Während Otten und Rugg [101] die Aktivierungsunterschiede zwischen den erinnerten und den vergessenen Stimuli als dem Erinnerungserfolg abträgliche Mehraktivierungen im cingulären und parietalen Cortex unter den später nicht erinnerten Worten interpretierte, im Sinne einer Ressourcenverteilung zugunsten von Prozessen ohne Nutzen für den späteren Erinnerungserfolg (z.B. Wechsel der Aufgaben), zeigten Daselaar et al. [24] in ihrer Studie in Kontrasten gegen eine Baseline, dass es sich bei den im präfrontalen, parietalen und hinteren cingulären Cortex lokalisierten differentiellen Aktivierungen nicht um Mehraktivierungen unter den F-(forgotten-) Items, sondern um Deaktivierungen während der Encodierung der R-(remembered)-Items handelte. Aufgrund dieser Funde interpretierten sie diese Deaktivierungen als der Gedächtnisbildung zuträgliche Ressourcenverteilung unter Bezugnahme auf das Modell des „Default“-Netzwerks [111, 50] im Sinne Aufgaben-assoziierter Deaktivierungen (Task-associated-deactivations, TADs [89]). In verschiedenen Studien [u.a. 120, 111, 89] konnten während der Bearbeitung unterschiedlicher kognitiver Aufgaben eine selektive Deaktivierung eng umschriebener Hirnregionen beobachtet werden, unter anderem von Anteilen des

hinteren cingulären und temporoparietalen Cortex. Es wird angenommen, dass dieses Netzwerk in Ruhe eine tonische Aktivität [„Default-Mode“] besitzt, und ihm eine wichtige Rolle in der kontinuierlichen Erfassung der inneren und äusseren Umwelt zukommt, im Sinne einer ruhigen Wachsamkeit auf mögliche Alarmzeichen, die einen Handlungsbedarf erfordern könnten [51]. Durch die Anforderungen höherer kognitiver Prozesse kommt es zu einer Ressourcenumverteilung, und damit zu einer relativen Deaktivierung der am Default-Netzwerk beteiligten Strukturen, die wahrscheinlich mit der Anforderung des kognitiven Prozesses korreliert [89]. Eine Korrelation der Deaktivierung dieser Strukturen nicht nur mit den quantitativen Anforderungen (Schwierigkeitsgrad), sondern auch mit qualitativen Attributen der Aufgabe (Potenz zur Evozierung semantischer Attribute) wäre inhaltlich gut denkbar und könnte eine plausible Erklärung für die nicht nur in unserer Studie (siehe unten) identifizierten Mehraktivierungen parietaler und hinterer cingulärer corticaler Regionen im Kontrast oberflächlicher Encodierungsaufgaben zu semantischen (Kontrast 1-m) darstellen. Leider sind in den meisten Studien, die den LOP-Effekt untersuchten, aufgrund anderer Fragestellungen diese Hirnregionen nicht explizit aufgeführt [142, 98, 99]. Dennoch wird aus den Abbildungen in [98, 99] eine relative Mehraktivierung im Sinne eines „reversen LOP-Effektes“ hinterer parietaler Cortextbereiche sichtbar. Mandzia [85] beschreibt in ihrer LOP-Studie ebenfalls eine mit der oberflächlichen Encodierungsinstruktion assoziierte Mehraktivierung im rechten Gyrus supramarginalis (BA 40) Petersson [104] eine relative bilaterale Aktivierung von Precuneus (BA 7) und BA 40, und Baker [5] eine beidseitige Aktivierung der BA 40 und der linksseitigen Precuneusregion bei nicht-semantischer versus semantischer Prozessierung. Sollte es sich bei diesen „aufgabenspezifischen“ Aktivierungen eines oberflächlichen Prozessierungsniveaus in parietalen Cortexanteilen also in Wirklichkeit um dem LOP-Effekt zuträgliche Deaktivierungen des tiefen Encodierungslevel handeln, wären Subsequent-Memory-Effekte in diesen Regionen -auch für die nicht-semantische Aufgabe- nicht zu erwarten. Tatsächlich wurde in der Literatur nur sehr vereinzelt (in zwei der zahlreichen hier zitierten Studien [67, 99]) über SM-Effekte im intraparietalen Sulcus [67, 99] und bilateralem posterioren cingulären Cortex [67] berichtet. Sollte die relative Aktivierung parietaler und hinterer zentraler Hirnanteile im Vergleich nicht-semantischer zu semantischen Aufgaben tatsächlich durch eine verminderte Abnahme der tonischen Grundaktivität des Default-Netzwerkes aufgrund geringerer semantischer Anforderungen

bedingt sein, wäre dies in Bezug auf die genannten Regionen gegenläufig zur Theorie einer Aufgabenspezifität, z.B. von Anteilen des parietalen Cortex (BA 40), wie sie in [99] postuliert werden. Der dort identifizierte SM-Effekt in dieser Region widerspräche der Default-Hypothese in Bezug auf den Level-of-Processing-Effekt. Bei uns findet sich im Kontrast 2: Oodepall minus Ooshallall eine Mehraktivierung einer hinteren cingulären Cortexregion (BA 23 und 31) während der tiefen Encodierungsinstruktion, was als eher gegenläufig zur oben genannten Hypothese interpretiert werden muß, zumindest in Bezug auf den hinteren cingulären Cortex. Mehraktivierungen der posteroparietalen Regionen (BA 40) innerhalb der tiefen Encodierungsbedingung konnten wir nicht identifizieren. In der weiteren Untersuchung reverser LOP-Effekte sollte daher ein Hauptaugenmerk auf diese Region gelegt werden.

Weitere Studien, die sich gezielt mit dieser Fragestellung beschäftigen, auch aus unserem Datenmaterial, könnten diese Hypothese weiter erörtern; so auch inwieweit Deaktivierungen mit in die Theorie eines semantischen Netzwerkes einbezogen werden müssen.

Zusammenfassung

Unsere Studie bestätigt die vermehrte Involvierung von Anteilen des medialen Temporallappens in Abhängigkeit vom semantischen Prozessierungslevel. Der Nachweis einer verstärkten Aktivierung bilateraler Anteile des parahippocampalen Cortex auch in der selektiven Analyse später vergessener Bildpaare bestätigt einen eigenständigen Einfluß eines tieferen Verarbeitungsniveaus auf die Involvierung medialer Temporallappenanteile unabhängig von der Evozierung eines höheren nachfolgenden Erinnerungserfolg.

Subsequent-Memory-Effekte finden sich für beide Aufgaben im hinteren rechten Hippocampus/parahippocampalen Cortex, die in der Literatur gemäß dem BIC-Modell [29, 37] als besonders spezifisch für die relationale/kontextuelle Gedächtnisbildung postuliert werden. Hingegen unterstützen unsere Ergebnisse die Hypothese einer bevorzugten Involvierung vor allem vorderer Hippocampusanteile, wie sie von anderen Autoren postuliert wird [39, 1, 12], nicht.

Aufgrund der Selektivität der Aktivierung und der engen räumlichen Nähe der in Bezug auf den nachfolgenden Erinnerungserfolg prädiktiven Aktivierungen für beide Prozessierungslevel ergab sich kein Hinweis auf eine aufgabenspezifische Dissoziation des SM-Effekts. Anders als in zwei vorhergehenden Studien [98, 40], die den Level-of-

Processing-Effekt in Bezug auf verbales Stimulusmaterial untersucht haben, zeigte sich die Lokalisation des SM-Effekts rechtsseitig, was für eine spezifische hemisphärische Beteiligung des MTL in Abhängigkeit vom Stimulusmaterials spricht, und nicht als Teilmenge der beim LOP-Effekt (Kontrast Deep>Shall) aktivierten Hirnregionen.

Bei der Betrachtung der reversen Kontraste ergab sich die interessante Beobachtung einer Überlappung reverser aufgabenspezifischer (Shall>Deep) und reverser Dm-Effekte in Bereichen des ventrolateralen parietalen Cortex (BA 40) und des hinteren cingulären Cortex (BA 23, 31), die schon in einigen vorhergehenden Studien [101, 143, 24, 32] repliziert werden konnten, und mit dem SM-Effekt zuträglichen Deaktivierungen in Bereichen eines für eine ungerichtete Aufmerksamkeit auf die Umwelt wichtigen Default-Netzwerks [32] in Verbindung gebracht wurden. Inwiefern diese bislang als aufgabenspezifische Mehraktivierungen oberflächlicher Encodierungsaufgaben interpretierten differentiellen Aktivierungsmuster tatsächlich dem LOP-Effekt zuträgliche Deaktivierungen darstellen, muß in weiteren Studien geklärt werden.

6. Anhang

I: Nach dem Modell des Arbeitsgedächtnisses von Baddeley und Hitch [4] reguliert und kontrolliert eine übergeordnete Instanz (zentrale Exekutive) drei untergeordnete „Sklavensysteme“ (Slave systems): Die phonologische Schleife ist zuständig für die Weiterverarbeitung verbaler Informationen. Sie besitzt eine sehr begrenzte Kapazität. Ihr wird als Kernlokalisierung der linke temporo-parietale Cortex [69] zugeordnet. Der visuell-räumliche Skizzenblock prozessiert visuell-räumliche Information. Seine Funktion wird durch Schädigung des rechten temporo-parietalen Cortex' beeinträchtigt [69]. Als dritter, kurzzeitiger Speicher dient der episodische Puffer. Er umfasst multimodale Informationen, integriert den Input aus den beiden anderen Subsystemen miteinander, und verknüpft sie mit Inhalten des Langzeitgedächtnisses, so dass seine Funktion über eine reine Speicherung von Informationen hinausgeht. Er wird zusammen mit der zentralen Exekutive im rechten dorsolateralen präfrontalen Cortex (BA 46) vermutet [144].

II: So zeigten Richter et al. [113] 1997 in einer Objekt-Rotationsaufgabe, dass die Aktivierungen im superioren parietalen Cortex, einer mit der mentalen Drehung komplexer Elemente verknüpften Region, eng mit der jeweiligen Reaktionszeit korrelierte. Nach Lösung der Aufgabe sistierte die Aktivität im superioren parietalen Cortex trotz weiterer Präsentation des zu rotierenden Objekts. Zu einer vergleichbaren Aussage kamen Huettel und Kollegen in ihrer Studie [59], in der die Probanden Unterschiede zwischen zwei Bildvorlagen detektieren sollten. Nach Lösung der Aufgabe erlosch die Aktivität in den mit der visuellen Suche assoziierten Hirnarealen. Auch eine neuere Studie [34], die ebenfalls eine Rotationstransformation von Objekten untersucht hat, zeigt eindrucksvoll die Desynchronisierung perzeptioneller (während der gesamten Präsentation des Objekts) und kognitiver (bis zum Abschluß der mentalen Drehung, indiziert durch die Reaktionszeit) Prozesse. Eine weitere individuelle Zuordnung der Reaktionszeit als Stimulusdauer findet sich in [16].

| Region | BA | | 1 | 2 | 3a | 3b | 4 | 5 | 6a | 6b | 7 |
|--------------------------------------|----------|---|-----------|------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|------------|
| Ventrolateraler parietaler Cortex | BA 40 | L | | -44 -45 43 | -54 -54 36 | | | -54 -39 24 | -52 -59 10 | | -50 -54 39 |
| | | | | -53 -42 35 | | | | | | | |
| | | | | -53 -48 40 | | | | | | | |
| | | R | 56 -48 35 | 56 -43 35 | 63 -45 27 | 54 -42 48 | 50 -49 34 | 57 -30 21 | 60 -43 -30 | 49 -49 48 | |
| | | | 52 -58 38 | 46 -38 47 | | 63 -33 42 | 56 -43 34 | | | | |
| | | | 37 -50 38 | 50 -41 41 | | | 50 -43 46 | | | | |
| Ventraler hinterer cingulärer Cortex | BA 23 | | -5 -21 29 | 4 -15 28 | 0 -18 39 | 3 -21 27 | | 12 -18 48 | -4 -13 39 | 4 -20 40 | |
| Dorsaler hinterer cingulärer Cortex | BA 31 | | 6 -25 34 | | | | 3 -43 40 | | -11 -46 34 | 8 -46 24 | |
| | | | -2 -28 38 | | | | 12 -43 40 | | | | |
| | | | 17 -38 42 | | | | -6 -40 40 | | | | |
| Precuneus | BA 31, 7 | | 13 -67 20 | -30 -50 60 | -3 -75 36 | 9 -66 51 | -6 -65 34 | -6 -66 -27 | | | 12 -63 39 |
| | | | 6 -67 21 | | | | | | | | |
| | | | 15 -68 29 | | | | | | | | |

Legende

- 1: Unsere Studie; Kontrast 4-m: Deep Misses minus Oodeeps
- 2: Unsere Studie, Kontrast 1-m: Shallall minus Deepall
- 3: [101] Re-Analyse von Daten aus (a) [98] und (b) [99]; jeweils semantische verbale Encodierungsbedingung; F>R (=Forgotten>Remembered)
- 4: [143]; Re-Analyse aus Daten aus [142]; semantische verbale Encodierungsbedingung
- 5: [143]; Daten aus [25]; nicht-semantische verbale Encodierungsbedingung; F>R
- 6: [24] (a) semantische und (b) perzeptuale verbale Encodierungsbedingung; F>R
- 7: [32] semantische verbale Encodierungsbedingung; F>R für junge und ältere Probanden

Tab. 5.1: Übersicht über in unserer (1) und anderen Studien [101, 142, 24, 32] beobachteten vermehrten Aktivierungen, im Kontrast vergessener zu erinnerten Stimuli (reverse Dm-Effekte) in Gegenüberstellung zum Kontrast 1-m (Shallall minus Deepall).

6.1. Literaturverzeichnis

- [1] AGGLETON JP, BROWN MW. Interleaving brain systems for episodic and recognition memory.
Trends in Cognitive Sciences 10: 455-463 (2006)
- [2] AKERT K. Limbisches System, 607-615
In: DRENCKHAHN D, ZENKER W(Hrgs): Benninghoff Anatomie, Band 2
15.Auflage, Urban & Schwarzenberg, 1994
- [3] ASHBURNER J. Temporal Processing, Spatial Processing, 13-51
In: SPM 5 Manual. The FIL Methods Group.
Functional Imaging Laboratory, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of
Neurology, University College London, London UK (frei erhältlich auf
<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual.pdf>)
- [4] BADDELEY A. The episodic buffer: a new component of working memory?
Trends in Cognitive Sciences 4: 417-423 (2000)
- [5] BAKER JT, SANDERS AL, MACOTTA L, BUCKNER RL. Neural correlates of verbal memory
encoding during semantic and structural processes.
Neuroreport 12: 1251-1256 (2001)
- [6] BANDETTINI PA, WONG EC, HINKS RS, TIKOFSKY RS, HYDE JS: Time course EPI of
human brain function during task activation.
Magnetic resonance in medicine 25: 390-397 (1992)
- [7] BEAR MF, CONNORS BW, PARADISO MA. Molecular Mechanism of Learning and Mem-
ory, 776-807
In: BEAR MF, CONNORS BW, PARADISO MA (Hrsg.): Neuroscience – Exploring the brain
2.Auflage, Lippincott Williams and Wilkins, 2001
- [8] BERNSTEIN LJ, BEIG S, SIEGENTHALER AL, GRADY CL. The effect of encoding strategy
on the neural correlates of memory for faces.
Neuropsychologia 40: 86-98 (2002)
- [9] BLAMIRE A, OGAWA S, UGURBIL K, ROTHMAN D, McCARTHY G, ELLERMANN JM,
HYDER F, RATTNER Z, SHULMAN RG. Dynamic mapping of the human visual cortex by high-
speed magnetic resonance imaging.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 89: 11069-11073 (1992)
- [10] BOYNTON GM, ENGEL SA, GLOVER GH, HEEGER DJ. Linear system analysis of func-
tional magnetic resonance imaging in human V1.
Journal of Neuroscience 16: 4207-4221 (1996)
- [11] BREWER JB, ZHAO Z, GLOVER GH, GABRIELI JDE. Making memories: Brain activity
that predicts whether visual experiences will be remembered or forgotten.
Science 281: 1185-1187 (1998)
- [12] BROWN MW, AGGLETON JP. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal
cortex and hippocampus?
Nature reviews. Neuroscience 2: 51-61 (2001)

- [13] BUXTON RB, FRANK LR. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation.
Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 17: 64-72 (1997)
- [14] CABEZA R, NYBERG L. Neural base of learning and memory: Functional neuroimaging evidence.
Current Opinion in Neurology 13: 415-421 (2000)
- [15] CHEN WR, LEE S, KATO K, SPENCER DD, SHEPHERD GM, WILLIAMSON A. Long-term modifications of synaptic efficacy in the human inferior and middle temporal cortex.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 93: 8011-8015 (1996)
- [16] CHRISTOFF K, PRABHAKARAN V, DORFMAN J, ZHAO Z, KROGER JK, HOLYOAK KJ, GABRIELI JD. Rostrolateral prefrontal cortex involvement in relational integration during reasoning.
Neuroimage 14: 1136-1149 (2001)
- [17] CHUA EF, SCHACTER DL, RAND-GIOVANNETTI E, SPERLING RA. Evidence for a specific role of the anterior hippocampal region in successful associative encoding.
Hippocampus 17: 1071-1080 (2007)
- [18] COHEN NJ, RYAN J, HUNT C, ROMINE L, WSZALEK T, NASH C. Hippocampal system and declarative (relational) memory: summarizing the data from functional neuroimaging studies.
Hippocampus 9: 83-98 (1999)
- [19] CRAIK FI, LOCKHART RS. Levels of processing: a framework for memory research.
Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour 11: 671-684 (1972)
- [20] CRAIK FI, TULVING E. Depth of processing and the retention of words in episodic memory.
Journal of Experimental Psychology 104: 268-294 (1975)
- [21] CRAIK, FI. Levels of processing: past, present and future?
Memory 10: 305-318 (2002)
- [22] CREEM SH, PROFFITT DR. Defining the cortical visual systems: "What", "Where" and "How".
Acta Psychologica (Amsterdam) 107: 43-68 (2001)
- [23] DALE AM, BUCKNER RL. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI.
Human Brain Mapping 5: 329-374 (1997)
- [24] DASELAAR S, PRINCE SE, CABEZA R. When less means more: deactivations during encoding that predict subsequent memory.
Neuroimage 23: 921-927 (2004)
- [25] DAVACHI L, MARIL A, WAGNER AD. When keeping in mind supports later bringing to mind: neural markers of phonological rehearsal predict subsequent remembering.
Journal of Cognitive Neuroscience 3: 1059-1070 (2001)
- [26] DAVACHI L, WAGNER AD. Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning.
Journal of Neurophysiology 88: 982-990 (2002)

- [27] DAVACHI L, MITCHELL J, WAGNER AD. Multiple routes to memory: distinct medial temporal lobe processes build up item and source memories.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 100: 2157-2162 (2003)
- [28] DAVACHI L. Item, context and relational episodic encoding in humans.
Current Opinion in Neurobiology 16: 693-700 (2006)
- [29] DIANA RA, YONELINAS AP, RANGANATH C. Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model.
Trends in Cognitive Neuroscience 11: 379-386 (2007)
- [30] DOLAN RJ, FLETCHER PC. Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding.
Nature 388: 582-585 (1997)
- [31] DUONG TQ, KIM DS, UGURBIL K, KIM SG. Localized cerebral blood flow response at submillimeter columnar resolution.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 98: 10904-10909 (2001)
- [32] DUVERNE S, MOTAMEDINIA S, RUGG MD. The Relationship between aging, performance, and the neural correlates of successful memory encoding.
Cerebral Cortex 19: 733-744 (2009)
- [33] DÜZEL E, HABIB R, ROTTE M, GUDERIAN S, TULVING E, HEINZE HJ. Human hippocampal and parahippocampal activity during visual associative recognition memory for spatial and nonspatial stimulus configuration.
Journal of Neuroscience 23: 9439-9444 (2003)
- [34] ECKER C, BRAMMER MJ, DAVID AS, WILLIAMS SC. Time-resolved fMRI of mental rotation revisited--dissociating visual perception from mental rotation in female subjects.
Neuroimage 32: 432-444 (2006)
- [35] EICHENBAUM H, SCHOENBAUM G, YOUNG B, BUNSEY M. Functional organization of the hippocampal memory system.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 93: 13500-13507 (1996)
- [36] EICHENBAUM H. The hippocampus and mechanism of declarative memory.
Behavioural Brain Research 103: 123-133 (1999)
- [37] EICHENBAUM H, YONELINAS AP, RANGANATH C. The medial temporal lobe and recognition memory.
Annual Review of Neuroscience 30: 123-152 (2007)
- [38] EPSTEIN R, HARRIS A, STANLEY D, KANWISHER N. The parahippocampal place area: recognition, navigation, or encoding?
Neuron 23: 115-125 (1999)
- [39] FERNÁNDEZ G, TENDOLKAR I. The rhinal cortex: 'gatekeeper' of the declarative memory system.
Trends in Cognitive Sciences 10: 358-362 (2006)
- [40] FLETCHER PC, STEPHENSON CM, CARPENTER TA, DONOVAN T, BULLMOREL ET. Regional brain activations predicting subsequent memory success: an event-related fMRI study of the influence of encoding tasks.
Cortex 39: 1009-1026 (2003)

- [41] FOX PT, RAICHLE ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 83: 1140-1144 (1986)
- [42] FRAHM J, BRUHN H, MERBOLDT KD, HANICKE W. Dynamic MR imaging of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *Journal of magnetic resonance imaging* 2: 501-505 (1992)
- [43] FRIEDMANN D, JOHNSON R *jr*: Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: a selective review. *Microscopy Research and Technique* 51: 6-28 (2000)
- [44] FRISTON KJ, JOSEPHS O, REES G, TURNER R. Nonlinear event-related responses in fMRI. *Magnetic resonance in Medicine* 39: 41-52 (1998)
- [45] FRISTON K, Introduction.
In: FRACKOWIAK RSJ, FRISTON K, FRITH C (Hrgs.): *Human Brain Function* 2.Auflage, Elsevier Ltd, Oxford (2003)
- [46] GABRIELI JDE, BREWER JB, DESMOND JE, GLOVER GH. Separate neural bases of two fundamental memory processes in the human medial temporal lobe. *Science* 276: 264-266 (1997)
- [47] GABRIELI JDE, POLDRACK RA, DESMOND JE. The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 95: 906-913 (1998)
- [48] GOLDMANN-RAKIC PS, SELEMON LD, SCHWARTZ ML. Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience* 12: 719-743 (1984)
- [49] GRADY CL, McINTOSH AR, RAJAH MN, CRAIK FIM. Neural correlates of the episodic encoding of pictures and words. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 95: 2703-2708 (1998)
- [50] GREICIUS MD, KRASNOW B, REISS AL, MENON V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 100: 253-258 (2003)
- [51] GUSNARD DA, RAICHLE ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews. Neuroscience* 2: 685-694 (2001)
- [52] HENKE K, BUCK A, WEBER B, WIESER HG. Human hippocampus establishes associations in memory. *Hippocampus* 7: 249-256 (1997)
- [53] HENKE K, TREYER V, WEBER B, NITSCH RM, HOCK C, WIESER HG, BUCK A. Functional neuroimaging predicts individual memory outcome after amygdalohippocampektomy. *Neuroreport* 14: 1197-1202 (2003)

- [54] HENSON RNA, RUGG MD, SHALLICE T, JOSEPHS O, DOLAN RJ. Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study.
Journal of Neuroscience 19: 3962-3972 (1999)
- [55] HENTSCHEL F. Radiologische Bildgebung in der Psychiatrie, 16-35
In: STOPPE G, HENTSCHEL F, MUNZ DL, BECKER T, BECKER W, BLANZ B: Bildgebende Verfahren in der Psychiatrie
Thieme, Stuttgart (2000)
- [56] HIRSH R. The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: a theory.
Behavioral Biology 12: 421-444 (1974)
- [57] HU X, LE TH, UGURBIL K. Evaluation of the early response in fMRI in individual subjects using short stimulus duration.
Magnetic Resonance in Medicine 37: 877-884 (1997)
- [58] HUETTEL SA, McCARTHY G. Evidence for a refractory period in the hemodynamic response to visual stimuli as measured by MRI.
Neuroimage (11): 547-553 (2000)
- [59] HUETTEL SA, GUEZELDERE G, MC CARTHY G. Dissociating the neural mechanisms of visual attention in change detection using functional MRI.
Journal of Cognitive Neuroscience 13: 1006-1018 (2001)
- [60] HUETTEL SA, SONG AW, MCCARTHY G.
Functional Resonance Imaging
Sinauer Associates, Inc Palgrave Macmillan, Sunderland, Massachusetts (2004)
- [61] HYMAN BT, VAN HOESEN GW, KROMER LJ, DAMASIO AR. Perforant pathway changes and the memory impairment of Alzheimer's disease.
Annals of neurology 20: 472-481 (1986)
- [62] JACKSON O 3rd, SCHACTER DL. Encoding activity in anterior medial temporal lobe supports subsequent associative recognition.
Neuroimage 21: 456-462 (2004)
- [63] KAPUR S, CRAIK FIM, TULVING E, WILSON AA, HOULE S, BROWN GW. Neuro-anatomical correlates of encoding in episodic memory: levels of processing effect.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 91: 2008-2011 (1994)
- [64] KAUFFMANN G., WUNSCH C., SCHNEIDER B. Röntgendiagnostik, 103-117
In: KAUFFMANN GW, MOSER E, SAUER R (Hrgs.).
Radiologie
2. Auflage, Urban&Fischer Verlag (2001)
- [65] KELLEY WM, MIEZIN FM, MCDERMOTT KB, BUCKNER RL. Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding.
Neuron 20: 927-936 (1998)
- [66] KENSINGER EA, SCHACTER DL. Amygdala activity is associated with the successful encoding of item, but not source, information for positive and negative stimuli.
Journal of Neuroscience 26: 2564-2570 (2006)

- [67] KIRCHHOFF BA, WAGNER AD, MARIL A, STERN CE. Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory.
Journal of Neuroscience 20: 6173-6180 (2000)
- [68] KIRWAN CB, STARK CEL. Medial temporal lobe activation during encoding and retrieval of novel face-name pairs.
Hippocampus 14: 919-930 (2004)
- [69] KOLB B, WHISHAW IQ. Neuropsychologie
2. Auflage, Springer, Heidelberg, Berlin, Oxford. 1996
- [70] KROLL NE, MARKOWITSCH HJ, KNIGHT RT, VON CRAMOND Y. Retrieval of old memories: the temporofrontal hypothesis.
Brain 120: 1377-1399 (1997)
- [71] KWONG KK, BELLIVEAU JW, CHESLER DA, GOLDBERG IE, WEISSKOFF RM, PONCELET BP, KENNEDY DN, HOPPEL BE, COHEN MS, TURNER R, CHENG H-M, BRADY TJ, ROSEN BR. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 89: 5675-5679 (1992)
- [72] LANCASTER JL, WOLDORFF MG, PARSONS LM, LIOTTI M, FREITAS CS, RAINEY L, KOCHUNOV PV, NICKERSON D, MIKITEN SA, FOX PT. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping.
Human Brain Mapping 10: 120-131 (2000)
- [73] LANCASTER JL, TORDESILLAZ-GUTIÉRREZ D, MARTINEZ M, SALINAS F, EVANS A, ZILLES K, MAZZIOTTA JC, FOX PT. Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template.
Human Brain Mapping 28: 1194-1205 (2007)
- [74] LAVENEX P, AMARAL DG. Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity.
Hippocampus 10: 420-430 (2000)
- [75] LEPAGE M, HABIB R, TULVING E. Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model.
Hippocampus 8: 313-322 (1998)
- [76] LOGOTHETIS NK, PAULS J, AUGATH M, TRINATH T, OELTERMANN A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal.
Nature 412: 150-157 (2001)
- [77] LOGOTHETIS NK. The underpinnings of the BOLD Functional magnetic resonance imaging signal.
The Journal of Neuroscience 23: 3963-3971 (2003)
- [78] LOGOTHETIS NK. What we can do and what we cannot do with fMRI.
Nature 453: 869-878 (2008)
- [79] MAGISTRETTI PJ, PELLERIN L. Cellular mechanism of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging.
Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences 354: 1155-1163 (1999)

- [80] MAGUIRE EA, BURGESS N, DONETT JG, FRACKOWIAK RS, FRITH CD, O'KEEFE J. Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science* 280: 921-924 (1998)
- [81] MALDJIAN JA, LAURIENTI PJ, BURDETTE JH, KRAFT RA. An Automated Method for Neuroanatomic and Cytoarchitectonic Atlas-based Interrogation of fMRI Data Sets. *Neuroimage* 19: 1233-1239 (2003)
- [82] MALDJIAN JA, LAURIENTI PJ, BURDETTE JH. Precentral Gyrus Discrepancy in Electronic Versions of the Talairach Atlas. *Neuroimage* 21: 450-455 (2004)
- [83] MALONEK D, GRINVALD A. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: Implications for functional brain mapping. *Science* 272: 551-554 (1996)
- [84] MANDEVILLE JB, MAROTA JJ, KOSOFSKY BE, KELTNER JR, WEISSLEDER R, ROSEN BR, WEISSKOPF RM. MRI measurement of the temporal evolution of relative CMRO(2) during rat forepaw stimulation. *Magnetic Resonance in Medicine* 42: 944-951 (1999)
- [85] MANDZIA JL, BLACK SE, McANDREWS MP, GRADY C, GRAHAM S. FMRI differences in encoding and retrieval of pictures due to encoding strategy in the elderly. *Human Brain Mapping* 21: 1-14 (2004)
- [86] MARKOWITSCH HJ, KALBE E, KESSLER J, VON STOCKHAUSEN H-M, GHAEMI M, HEISS W-D. Short-term memory deficit after focal parietal damage. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 21: 784-796 (1999)
- [87] MARKOWITSCH HJ. Neuroanatomy of memory, 465-484
In TULVING E, CRAIK FIM (Hrsg): *The Oxford Handbook of memory*
1. Auflage, Oxford, 2000
- [88] MAYES AR, MONTALDI D. Exploring the neural bases of episodic and semantic memory: the role of structural and functional neuroimaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 25: 555-573 (2001)
- [89] McKIERNAN KA, KAUFMAN JN, KUCERA-THOMPSON J, BINDER JR. A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *Journal of Cognitive Neuroscience* 15: 394-408 (2003)
- [90] MENON RS, OGAWA S, HU X, STRUPP JP, ANDERSON P, UĞURBIL K. BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magnetic Resonance in Medicine* 33: 453-459 (1995)
- [91] MILLER GG. The magical number seven plus minus two. Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review* 63: 244-247 (1956)
- [92] MILNER B. The medial temporal-lobe amnesic syndrome. *The Psychiatric Clinics of North America* 28: 599-611 (2005)

- [93] MOONEN CTW, BANDETTINI (Hrgs.).
Functional MRI
Springer, Berlin Heidelberg (1999)
- [94] OGAWA S, LEE TM, KAY AR, Tank DW. Brain magnetic Resonance Imaging with contrast dependent on blood oxygenation.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 87: 9868-9872 (1990)
- [95] OGAWA S, LEE TM, NAYAK AS, GLYNN P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields.
Magnetic Resonance in Medicine 14: 68-78 (1990)
- [96] OGAWA S, LEE TM. Magnetic Resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation.
Magnetic Resonance in Medicine 16: 9-18 (1990)
- [97] O'KEEFE J, DOSTROVSKI J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat.
Brain Research 34: 171-175 (1971)
- [98] OTTEN LJ, HENSON RN, RUGG MD. Depth of processing effects on neural correlates of memory encoding: relationship between findings from across- and within-task comparisons.
Brain 124: 399-412 (2001)
- [99] OTTEN LJ, RUGG MD. Task-dependency of the neural correlates of episodic encoding as measured by fMRI.
Cerebral Cortex 11: 1150-1160 (2001)
- [100] OTTEN LJ, RUGG MD. Electrophysiological correlates of memory encoding are task-dependent.
Cognitive Brain Research 12: 11-18 (2001)
- [101] OTTEN LJ, RUGG MD. When more means less: neural activity related to unsuccessful memory encoding.
Current Biology 11: 1528-1530 (2001)
- [102] PALLER KA, KUTAS M, MAYES AR. Neural correlates of encoding in an incidental learning paradigm.
Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 67: 360-371 (1987)
- [103] PAULING L, CORYELL C. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxy-hemoglobin and carbonyl hemoglobin.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 22: 210-216 (1936)
- [104] PETERSSEN KM, SANDBLOM J, ELFGREN C, INGVAR M. Instruction-specific brain activations during episodic encoding: a generalized level of processing effect.
Neuroimage 20: 1795-1810 (2003)
- [105] PIHLAJAMÄKI M, TANILA H, HÄNNINEN T, KÖNÖNEN M, MIKKONEN M, JALKANEN V, PARTANEN K, ARONEN HJ, SOININEN H. Encoding of novel picture pairs activates the perirhinal cortex: an fMRI study.
Hippocampus 13: 67-80 (2003)

- [106] POSTMAN L, KRUESI E. The influence of orienting tasks on the encoding and recall of words.
Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior: 353-369 (1977) [Abstract]
- [107] PRESTON AR, WAGNER AD. Medial Temporal Lobe and Memory, 305-337
In: KESNER RP, MARTINEZ JL (Hrsg.): Neurobiology of Learning and Memory
2.Auflage, Elsevier, 2007
- [108] PRICHARD J, ROTHMAN D, NOVOTNY E, PETROFF O, KUWABARA T, AVISON M, HOWSEMAN A, HANSTOCK C, SHULMAN R.. Lactate rise detected by 1H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 88: 5829-5831 (1991)
- [109] PRINCE SE, DASELAAR SM, CABEZA R. Neural correlates of relational memory: successful encoding and retrieval of semantic and perceptual associations.
Journal of Neuroscience 25: 1203-1210 (2005)
- [110] QUAMME JR, FREDERICK C, KROLL NE, YONELINAS AP, AND DOBBINS, IG. Recognition memory for source and occurrence: the importance of recollection.
Memory & Cognition 30: 893-907 (2002)
- [111] RAICHLE ME, MacLEOD AM, SNYDER AZ, POWERS WJ, GUSNARD DA, SHULMAN GL. A default mode of brain function.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 98: 676-682 (2001)
- [112] RANGANATH C, YONELINAS AP, COHEN MX, DY CJ, TOM SM, D'ESPOSITO M. Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes.
Neuropsychologia 42: 2-13 (2004)
- [113] RICHTER W, UGURBIL K, GEORGOPOULOS A, KIM SG. Time-resolved fMRI of mental rotation.
Neuroreport 8: 3697-3702 (1997)
- [114] ROMBOUITS SA, MACHIELSEN WC, WITTER MP, BARKHOF F, LINDEBOOM J, SCHELTENS P.
Visual association encoding activates the medial temporal lobe: A functional magnetic resonance imaging study.
Hippocampus 7: 594-601 (1997)
- [115] SAKURAI Y. Cell-assembly coding in several memory processes.
Neurobiology of Learning and Memory 70: 212-225 (1998)
- [116] SCHACHNER H.
Kleine Theorie zur Kernspintomographie
Lehmanns Media
Berlin (2005)
- [117] SCHACTER DL, ALPERT NM, SAVAGE CR, RAUCH SL, ALBERT MS. Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 93: 321-325 (1996)
- [118] SCHACTER DL, WAGNER LD. Medial temporal lobe activation in fMRI und PET studies of episodic encoding and retrieval.
Hippocampus 9: 7-24 (1999)

- [119] SHAH NJ, STEINHOFF S. Grundlagen der Magnetresonanztomographie, 39-50
In: KRAUSE BJ, MÜLLER-GÄRTNER H-W. Bildgebung des Gehirns und Kognition
Ecomed, Landsberg (2003)
- [120] SHULMAN GL, FIEZ JA, CORBETTA M, BUCKNER RL, MIEZIN FM, RAICHLE ME, PETERSEN SE. Common blood flow changes across visual tasks: 2. Decreases in cerebral cortex.
Journal of Cognitive Neuroscience 9: 648-663 (1997)
- [121] SHULMAN RG, ROTHMAN DL. Interpreting functional imaging studies in terms of neurotransmitter cycling.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 95: 11993-11998 (1998)
- [122] SHULMAN RG, HYDER F, ROTHMAN DL. Biophysical basis of brain activity: implications for neuroimaging.
Quarterly Reviews of Biophysics 35: 287-325 (2002)
- [123] SILVA AC, LEE SP, IADECOLA C, KIM SG. Early temporal characteristics of cerebral blood flow and deoxyhemoglobin changes during somatosensory stimulation.
Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 20: 201-206 (2000)
- [124] SMALL SA, NAVA AS, PERERA GM, DeLaPAZ R, MAYEAUX R, STERN Y. Circuit mechanisms underlying memory encoding and retrieval in the long axis of the hippocampal formation.
Nature Neuroscience: 4: 442-449 (2001)
- [125] SPERLING R, CHUA E, COCCHIARELLA A, RAND-GIOVANNETTI E, POLDRACK R, SCHACTER DL, ALBERT M. Putting names to faces: successful encoding of associative memories activates the anterior hippocampal formation.
Neuroimage 20: 1400-1410 (2003)
- [126] SQUIRE LR, ZOLA-MORGAN S, CAVE CB, HAIST F, MUSEN G, SUZUKI WA. Memory: organization of brain systems and cognition.
Cold Spring Harbor Symposia of Quantitative Biology 55: 1007-1023 (1990)
- [127] SQUIRE LR. Memory Systems of the brain: A brief history and current perspective.
Neurobiology of Learning and Memory 82: 171-177 (2004)
- [128] SQUIRE LR, STARK CEL, CLARK RE. The medial temporal lobe.
Annual Review of Neuroscience 27: 279-306 (2004)
- [129] STARESINA BP, DAVACHI L. Differential encoding mechanisms for subsequent associative recognition and free recall.
Journal of Neuroscience 26: 9162-9172 (2006)
- [130] STARK CE, BAYLEY PJ, SQUIRE LR. Recognition memory for single items and for associations is similarly impaired following damage to the hippocampal region.
Learning and Memory 9: 238-242 (2002)
- [131] STARK CE, SQUIRE LR. Hippocampal damage equally impairs memory for single items and memory for conjunctions.
Hippocampus 13: 281-292 (2003)

- [132] STARK CEL, OKADO Y. Making memories without trying: medial temporal lobe activity associated with incidental memory formation during recognition.
Journal of Neuroscience 23: 6748-6053 (2003)
- [133] STERN CE, CORKIN S, GONZALEZ RG, GUIMARAES AR, BAKER JR, JENNINGS PJ, CARR CA, SUGIURA RM, VEDANTHAM V, ROSEN BR. The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 93: 8860-8865 (1996)
- [134] SUTHERLAND RJ, RUDY JW. Configural association theory: the role of the hippocampal formation in learning, memory and amnesia.
Psychobiology 17: 129-144 (1989)
- [135] TALAIRACH J, TOURNOUX P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain.
Thieme, New York, Stuttgart, 1988
- [136] THULBORN KR, WATERTON JC, MATTHEWS PM, RADDA GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field.
Biochimica et Biophysica Acta 714: 265-270 (1982)
- [137] TULVING E, MARKOWITSCH HJ, CRAIK FIM, HABIB R, HOULE S. Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval.
Cerebral Cortex 6: 71-79 (1996)
- [138] TZOURIO-MAZOYER N, LANDEAU B, PAPATHANASSIOU D, CRIVELLO F, ETARD O, DELCROIX N, MAZOYER B, JOLIOT M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain.
Neuroimage 15: 273-289 (2002)
- [139] UNGERLEIDER LG, HAXBY JV. "What" and "where" in the human brain.
Current Opinion in Neurobiology 4: 157-165 (1994)
- [140] VANDENBERGHE R, PRICE C, WISE R, JOSEPHS O, FRACKOWIAK RSJ. Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures.
Nature 383: 254-256 (1996)
- [141] VAN HOESEN GW. The parahippocampal gyrus.
Trends in Neuroscience 5: 345-350 (1982)
- [142] WAGNER AD, SCHACTER DL, ROTTE M, KOUTSTAAL W, MARIL A, DALE AM, ROSEN BR, BUCKNER RL. Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity.
Science 281: 1188-1191 (1998)
- [143] WAGNER AD, DAVACHI L. Cognitive neuroscience: forgetting of things past.
Current Biology 11: R964-R967 (2001)
- [144] WICKELGREN I. Getting a grasp on working memory.
Science 275: 1580-1582 (1997)
- [145] WITTER MP, WOUTERLOOD FG, NABER PA, VAN HAEFTEN T. Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network.
Annals of the New York Academy of Sciences 911: 1-24 (2000)

- [146] WOOLRICH MW, JENKINSON M, BRADY JM, SMITH SM. Fully Bayesian spatio-temporal modelling of fMRI data.
Homepage (University of Oxford, FMRI Centre; Department of Clinical Neurology; Analysis Group: <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis>)
TR03MW2 (2003)
- [147] XIONG J,GAO J-H,LANCASTER JL,FOX PT. Clustered pixels analysis for functional MRI activation studies of the human brain.
Human Brain Mapping 3: 287-301 (1995)
- [148] YACOUB E, HU X. Detection of the early decrease in fMRI signal in the motor area.
Magnetic Resonance in Medicine 45: 184-90 (2001)
- [149] YONELINAS AP. Recognition memory ROCs for item and associative information: The contribution of recollection and familiarity.
Memory and Cognition 25: 747-763 (1997)
- [150] ZEINEH MM, ENGEL SA, THOMPSON PM, BOOKHEIMER SY. Dynamics of the hippocampus during encoding and retrieval of face-name pairs.
Science 299: 577-580 (2003)

Abbildungsquellen:

- [151] Abbildung entnommen von der Homepage der Ruhr-Universität Bochum:
<http://www.pm.ruhr-uni-bochum.de/pm2006/msg00414.htm> ohne Quellenangabe.
- [152] Abbildung entnommen aus:
PLONER, CJ. Okulomotorische Studien zum räumlichen Arbeitsgedächtnis des Menschen.
Habilitationsschriften der Humboldt-Universität Berlin.
<http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen> (2001)

6.2. Tabellenverzeichnis

3 Probanden und Methoden

- Tab. 3.1: Übersicht über die 16 durchgeführten t-Tests der Häufigkeiten „alter“ Stimuli
- Tab. 3.2: Übersicht über die 4 durchgeführten t-Tests der Häufigkeiten „neuer“ Stimuli
- Tab. 3.3: Übersicht über die 5 durchgeführten t-Tests (gepaart, 2-seitig) der Häufigkeiten „alter“ und „neuer“ Stimuli
- Tab. 3.4: Vierfeldertafel aller Bildpaarkategorien als Grundlage für Spezifität und Sensitivität.
- Tab. 3.5: Auswertung der Reaktionszeiten in gepaarten 2-seitigen t-Tests
- Tab. 4.1: Häufigkeiten der Stimuli-Subkategorien über alle Probanden mit Angabe von Mittelwert und Standardabweichung

4 Ergebnisse

- Tab. 4.2: Ergebnisse der gepaarten t-Tests über die Stimulihäufigkeiten
- Tab. 4.3: Ergebnisse: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Diskriminationsrate nach Konfidenzlevel
- Tab. 4.4: Ergebnisse: Sensitivität, Falschpositivenrate und Diskriminationsrate nach Encodierungsbedingung und Konfidenzlevel
- Tab. 4.5: Mittelwerte der Reaktionszeiten über die 17 Probanden für die einzelnen Kategorien
- Tab. 4.6: Ergebnisse der Reaktionszeitvergleiche (gepaarte 2-seitige t-Tests)
- Tab. 4.7: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Deepall minus Shallall, Ganzhirn
- Tab. 4.8: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Deepall minus Shallall, MTL
- Tab. 4.9: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Oodeepall minus Ooshallall, Ganzhirn
- Tab. 4.10: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Oodeepall minus Ooshallall, MTL
- Tab. 4.11: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Oodeeps minus Ooshallall, Ganzhirn
- Tab. 4.12: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Oodeeps minus Ooshallall, MTL
- Tab. 4.13: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Ondeepall minus Onshallall, Ganzhirn
- Tab. 4.14: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Ondeepall minus Onshallall, MTL
- Tab. 4.15: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Oodeeps minus Deep Misses, Ganzhirn
- Tab. 4.16: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Deep Misses minus Oodeeps, Ganzhirn
- Tab. 4.17: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Ooshalls minus Shall Misses, Ganzhirn
- Tab. 4.18: Aktivierungsmaxima des Kontrastes Shall Misses minus Ooshalls, MTL

5 Diskussion

- Tab. 5.1: Aktivierungsmaxima reverser Dm-Effekte in Gegenüberstellung zu Ergebnissen anderer Studien

6.3. Abbildungsverzeichnis

1 Einleitung

- Abb. 1.1: T1-gewichtete MRT-Aufnahme mit Markierung des medialen Temporallappens in sagittaler und coronarer Ansicht.
- Abb. 1.2: Ansicht der MTL-Subregionen beim Menschen.
- Abb. 1.3: Schema der Organisation des medialen Temporallappens

2 Theoretischer Hintergrund

- Abb. 2.1: Parametrisierte schematische Darstellung der Hrf-Kurve nach Präsentation eines Einzelstimulus

3 Probanden und Methode

- Abb. 3.1: Beispiel für eine Bildkombination der tiefen Encodierungsbedingung (Besucher/Bewohner)
- Abb. 3.2: Beispiel für eine Bildkombination der oberflächlichen Encodierungsbedingung
- Abb. 3.3: Zeitlicher Ablauf eines Encoding-Trials
- Abb. 3.4: Darstellung eines Retrieval-Trials
- Abb. 3.5: EPI-Bild im Coronar-, Sagittal- und Horizontalschnitt vor dem Preprocessing
- Abb. 3.6: EPI-Bild aus Abb. 3.5 im Coronar-, Sagittal- und Horizontalschnitt nach dem Preprocessing
- Abb. 3.7: Beispiel für eine Designmatrix
- Abb. 3.8: Maske der ROI des MTL auf SPM-Template

4 Ergebnisse

- Abb. 4.1: Boxplot der Diskriminationsraten der 17 Probanden
- Abb. 4.2: SPM. Kontrast: Deepall minus Shallall, Ganzhirnübersicht.
- Abb. 4.3: Kontrast: Deepall minus Shallall, MTL-Maske. Aktivierungen projiziert auf anatomisches Template
- Abb. 4.4: SPM. Kontrast: Shallall minus Deepall, Ganzhirnübersicht.
- Abb. 4.5: SPM. Kontrast: Oodeepall minus Ooshallall, Ganzhirnübersicht
- Abb. 4.6: SPM. Kontrast: Oodeepall minus Ooshallall, MTL-Maske
- Abb. 4.7: SPM. Kontrast: Ooshallall minus Oodeepall, Ganzhirnübersicht
- Abb. 4.8: SPM. Kontrast: Oodeeps minus Ooshallall, Ganzhirnübersicht
- Abb. 4.9: Kontrast: Oodeeps minus Ooshallall, MTL-Maske. Aktivierungen projiziert auf anatomisches MR-Bild
- Abb. 4.10: SPM. Kontrast: Ooshallall minus Oodeeps, Ganzhirnübersicht
- Abb. 4.11: SPM. Kontrast: Ondeepall minus Onshallall, Ganzhirnübersicht
- Abb. 4.12: SPM. Kontrast: Ondeepall minus Onshallall, MTL-Maske

- Abb. 4.13: SPM. Kontrast: Onshallall minus Ondeepall, Ganzhirnübersicht
- Abb. 4.14: SPM. Kontrast: Oodeeps minus Deep Misses, Ganzhirnübersicht
- Abb. 4.15: Kontrast: Oodeeps minus Deep Misses, MTL-Maske. Aktivierungen projiziert auf anatomisches MR-Bild
- Abb. 4.16: SPM. Kontrast: Deep Misses minus Oodeeps, Ganzhirnübersicht
- Abb. 4.17: SPM. Kontrast: Ooshalls minus Shall Misses, Ganzhirnübersicht
- Abb. 4.18: SPM. Kontrast: Shall Misses minus Ooshalls, Ganzhirnübersicht
- Abb. 4.19: SPM. Kontrast: Shall Misses minus Ooshalls, MTL-Maske

6.4 Curriculum Vitae

PERSÖNLICHE DATEN

| | |
|--------------|--|
| Name | Eva Pape |
| Anschrift | Flühgasse 36 CH-8008 Zürich <u>Heimatadresse:</u> Hülchrather Strasse 12 DE-40221 Düsseldorf |
| Tel./ e-Mail | +41-76-3692345 eva.pape@gmx.org |
| Geburtsdatum | 10.Oktober 1980 |
| Geburtsort | Essen, Deutschland |

BERUFLICHER WERDEGANG

| | |
|---------------------|--|
| Seit 10/2009 | Assistenzärztin (100%) am Schweizerisches Epilepsiezentrum Zürich (Ärztlicher Direktor Dr. med. G. Krämer) |
| Seit 10/2008 | kognitiv-behavioral ausgerichtete Psychotherapieausbildung am Institut für Verhaltenstherapie und Methodenintegration Bern (AVM-CH) |
| 07/2008-09/2009 | Assistenzärztin (100%) an der Poliklinik für Psychiatrie/Psychotherapie des Universitätsspitals Zürich in stationärer und ambulanter Tätigkeit (Klinikdirektor: Prof. Dr. med. U. Schnyder) |
| Seit 10/2006 | Dissertation: „Ereignis-korrelierte fMRT-Studie zu differentiellen Aktivierungen im medialen Temporallappen bei unterschiedlichen Encodierungstiefen in Abhängigkeit vom späteren Erinnerungserfolg“ bei Prof. Dr. med. H.-W. Müller an der Nuklearmedizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Forschungszentrum Jülich. Eingereicht am 25.05.2009 |
| 03/2008 bis 06/2008 | Assistenzärztin (100%) an der Klinik für Alterspsychiatrie der Psychiatrischen Universitätsklinik (PUK) Zürich (Chefarzt Prof. Dr. med. C.Hock) |

STUDIUM

| | |
|------------------|--|
| 10/2000- 04/2007 | Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität in Marburg (1 Semester), Charité in Berlin (acht Semester), am AKH in Wien (ein Semester) und an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf (PJ); abgeschlossen mit dem Staatsexamen; Gesamtnote: „sehr gut“ (1,33) |
| 08/2002 | Ärztliche Vorprüfung an der Charité (Note „gut“; 2,0) |
| 08/2003 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Charité (Note „gut“; 2,0) |
| 09/2005 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Charité (Note „sehr gut“; 1,33) |
| 04/2007 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der HHU Düsseldorf (Note „sehr gut“; 1,0) |
| 06/2007 | Erteilung der Approbation durch die Bezirksregierung Düsseldorf |

FAMULATUREN UND PJ

| | |
|------------|---|
| 03/2003 | Ein Monat Famulatur auf der onkologischen Radiologie (Strahlenmedizin) an der Charité, Campus Virchow-Klinikum |
| 03-04/2004 | Sechs Wochen Famulatur auf der haematologisch-onkologischen Station der Inneren Medizin der Charité |
| 03/2005 | Ein Monat Famulatur in der onkologisch-gastroenterologischen Gemeinschaftspraxis von Dr. Stefan Mauss in Düsseldorf |

AUSLANDSAUFENTHALTE WÄHREND DES STUDIUMS

| | |
|-------------------|---|
| 08/2004 | Ein Monat Famulatur im neurologischen Department des „Ospedale San Giovanni“ in Rom, Italien |
| 09/2004 - 03/2005 | Auslandssemester an der Medizinischen Universität Wien in Österreich im Rahmen des ERASMUS-Austauschprogramms |

SCHULBILDUNG

- 1991 - 2000 Besuch des städtischen Görres-Gymnasiums Düsseldorf,
2000 Abitur
- 1985 -1989 Besuch der evangelischen Martin-Luther-Grundschule in Düsseldorf

SPRACHKENNTNISSE

- Englisch: Gut
- Italienisch: Basiskenntnisse
- Französisch: Schulkenntnisse
- Deutsch: Muttersprache
- Latein: Leistungskursniveau

Zürich, März 2010

7. Zusammenfassung

In einer ereigniskorrelierten fMRI-Studie wurden die neuronalen Korrelate des Level-of-Processing (LOP)-Effekts mit Hilfe eines bildhaften Paradigmas untersucht. Ziel war es, die Eigenständigkeit des LOP-Effekts auf die Aktivierung medialer Temporallappenanteile unabhängig von der Encodierungstiefe der Gedächtnisstimuli zu zeigen. Dazu wurde das Prozessierungslevel mit Hilfe zweier unterschiedlicher Encodierungsinstruktionen bei gleichartigem Stimulusmaterial variiert, und die Stimuli mit Hilfe des Back-Sorting anhand der im Retrieval erhaltenen Erinnerungsleistungen weiter unterteilt. Der Nachweis einer verstärkten Aktivierung bilateraler Anteile des parahippocampalen Cortex' auch in der selektiven Analyse später vergessener Bildpaare bestätigt einen eigenständigen Einfluß eines tieferen Verarbeitungsniveaus auf die Involvierung medialer Temporallappenanteile.

Ein Subsequent-Memory(SM)-Effekt finden sich für beide Aufgaben im hinteren rechten Hippocampus/parahippocampalen Cortex, die in der Literatur gemäß dem BIC- (Binding-of-Item-and-Context)-Modell als besonders spezifisch für die relationale/kontextuelle Gedächtnisbildung im Sinne der „Recollection“ postuliert werden. Die rechte Lateralisierung spricht für eine Hemisphärendominanz in Abhängigkeit vom Stimulusmaterial (verbal vs. pictoral).

Es ergab sich kein Hinweis auf eine aufgabenspezifische Dissoziation des SM-Effekts in Abhängigkeit von der Prozessierungstiefe, wie sie in der Literatur vorgeschlagen wurde. Die für den Erinnerungserfolg prädiktiven Aktivierungen zeigten sich allerdings auch nicht als Untermenge des LOP-assozierten Netzwerkes, wie anderweitig postuliert.

Bei der Betrachtung der reversen Kontraste ergab sich eine Überschneidung reverser aufgabenspezifischer (Shallow>Deep) und reverser Differential-memory(revDm)-Effekte in Bereichen des parietotemporalen Cortex und hinteren cingulären Cortex. Die revDm-Effekte wurden schon mehrfach in der Literatur repliziert und mit dem SM-Effekt zuträglichen Deaktivierungen in Bereichen des mit ungerichteter Aufmerksamkeit assoziierten „Default-Netzwerks“ in Verbindung gebracht.

Möglicherweise handelt es sich daher analog bei den bislang als aufgabenspezifischen Aktivierungen nicht-semantischer Prozesse interpretierten differentiellen Aktivierungen im parietotemporalen und hinteren cingulären Cortex tatsächlich um dem LOP-Effekt zuträgliche Deaktivierungen bei tiefem Encodierungsniveau.

Univ.-Prof. Dr. med. H.-W. Müller

Klinikdirektor der Nuklearmedizinische Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf