

**Die Verarbeitung neuer Stimuli**  
-  
**Neuronale Grundlagen und  
Gedächtniseffekte**

**Dissertation**  
**zur Erlangung des akademischen Grades**  
**doctor rerum naturalium**  
**(Dr. rer. nat.)**

genehmigt durch die Fakultät für Naturwissenschaften  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von Dipl. Psych Nico Bunzeck  
geb. am 9.3.1979 in Magdeburg

Gutachter: Prof. Dr. med. Emrah Düzel  
Prof. Dr. med. Thomas Münte  
Prof. Dr. rer. nat. Lutz Jäncke

eingereicht am 25.10.2005  
verteidigt am 10.2.2006

## Danksagung

Ich danke meinem Betreuer Prof. Dr. med. Emrah Düzel für die fachliche Unterstützung, die hilfreichen Anregungen und die kollegiale Zusammenarbeit während der gesamten Zeit meiner Promotion. Ich danke Prof. Dr. med. Thomas Münte und Prof. Dr. rer. nat. Lutz Jäncke für die Bereitschaft der Begutachtung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt all jenen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Neurologie II und des ZENIT, die dazu beitrugen, dass diese Arbeit in einer wissenschaftlich anregenden, unterstützenden und freundschaftlichen Atmosphäre durchgeführt werden konnte. Insbesondere gilt mein Dank Sebastian Guderian, der durch hilfreiche Diskussionen in den letzten Zügen der Fertigstellung dieser Arbeit zu einer wichtigen Unterstützung wurde, Dr. Hartmut Schütze und Nico Böhler, deren Hilfe bei der Programmierung unschätzbar wertvoll war, Dr. Michael Scholz und den Mitarbeitern der Kernspintomographie, für die Unterstützung hinsichtlich verschiedener (f)MRT-Fragestellungen und den Korrekturlesern Gesa Scharf, Bianca Wittmann und Hartmut Schütze. Darüber hinaus bin ich den Menschen dankbar, die nicht Mitarbeiter/innen der Klinik für Neurologie II / ZENIT sind und diese Arbeit trotzdem positiv beeinflussten.

Ich danke meinen Eltern für ihre Unterstützung bei der Verwirklichung meiner Ziele und Gesa Scharf für ihre Liebe, Geduld und Hilfe.

*“Packed into the kilogram or so of neural wetware between the ears is everything we know: a compendium of useful and trivial facts about the world, the history of our lives, plus every skill we’ve ever learned, from riding a bike to persuading a loved one to take out the trash. Memories make each of us unique, and they give continuity to our lives. Understanding how memories are stored in the brain is an essential step toward understanding ourselves.”*

Greg Miller (2005)

## Zusammenfassung

Aus bildgebenden und physiologischen Studien ist bekannt, dass Neuheit in dopaminergen Mittelhirnregionen, Strukturen des medialen Temporallappens (MTL), in präfrontalen Arealen und stimuluspezifischen Regionen des ventralen visuellen Systems verarbeitet wird. In diesem Zusammenhang ergeben sich verschiedene Fragen, die im Rahmen dieser Dissertation untersucht wurden. Erstens ist unklar, welche neuronalen Mechanismen präfrontal vermittelte Verhaltenseffekte in impliziten Bahnungsaufgaben (Priming-Aufgaben) beeinflussen und ob die präfrontalen Neuheitseffekte mit Neuheitseffekten in der Substantia nigra (SN) bzw. der Area tegmentalis ventralis (ATV) funktionell in Beziehung stehen. Zweitens ist nicht geklärt, ob die SN/ATV des Menschen tatsächlich auf Stimulusneuheit per se und nicht auf generelle Salienz reagiert. Drittens sind die Mechanismen der Verarbeitung von Stimulusneuheit durch SN/ATV und MTL und expliziter Gedächtnisbildung ungeklärt. In Experiment 1 wurde mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) gezeigt, dass präfrontal vermittelte Antwortverbesserungen in einer impliziten Repetition-Priming-Aufgabe für Gesichter und Szenen stimuluspezifisch organisiert sind. Die Ergebnisse werden als kompatibel mit stimuluspezifischen Lernmechanismen interpretiert und sprechen gegen einen generellen präfrontal vermittelten Lernmechanismus in Repetition-Priming-Aufgaben. Eine Beteiligung der SN/ATV in dieser Form der impliziten Verarbeitung von Neuheit konnte nicht nachgewiesen werden. In Experiment 2 wurde mittels fMRT gezeigt, dass SN/ATV spezifisch Stimulusneuheit und nicht kontextuelle Devianz, emotionale Valenz oder die Identifizierung eines Zielreizes verarbeitet. Aktivierungen anderer Mittelhirnareale und limbischer Strukturen wurden von diesem Aktivierungsmuster dissoziiert. In einer weiteren fMRT- (Experiment 3A) und zwei Verhaltensstudien (Experiment 3B und 3C) wurde die Verarbeitung von Stimulusneuheit durch SN/ATV, Hippokampus und parahippokampaler Region und damit verbundener expliziter Lernleistung untersucht. Obwohl tierexperimentelle Studien eine adaptive Verarbeitung von Stimulusneuheit nahe legen, konnte dies nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse belegen eine wiederholungsbedingte Abnahme hämodynamischer Antworten in den genannten Regionen und eine kontextbedingte funktionelle Unterscheidung zwischen SN/ATV, Hippokampus und perirhinalem Kortex, die mit expliziter Gedächtnisleistung in Zusammenhang gebracht wurde. Die durchgeführten Experimente geben neue Einblicke in die aufgabenabhängigen neuronalen Grundlagen der Verarbeitung neuer Stimuli und damit verbundener Gedächtniseffekte.

# Inhaltsverzeichnis

<b>0 Gegenstand und Aufbau der Arbeit .....</b>	<b>1</b>
<b>I Einleitung.....</b>	<b>2</b>
<b>1 Lernen und Gedächtnis – Grundlegende Konzepte.....</b>	<b>2</b>
1.1 Deklaratives vs. nichtdeklaratives Langzeitgedächtnis.....	2
1.2 Neuroanatomische Grundlagen des Langzeitgedächtnisses.....	5
1.2.1 Das explizite Gedächtnis und der mediale Temporallappen (MTL).....	5
1.2.2 Neuroanatomie des impliziten Gedächtnisses.....	7
<b>2 Die Verarbeitung neuer Stimuli.....</b>	<b>9</b>
2.1 Stimulusneuheit.....	9
2.1.1 Repetition-Suppression .....	10
2.1.1.1 Tierexperimentelle Untersuchungen .....	10
2.1.1.2 Bildgebende Studien .....	11
2.1.1.3 Repetition-Suppression vs. Adaptation .....	12
2.1.2 Stimuluswiederholung und Priming.....	13
2.1.3 Repetition-Priming: theoretische und methodische Konzepte .....	14
2.2 Kontextuelle Neuheit.....	16
2.3 Assoziative Neuheit.....	19
2.4 Verbesserte Gedächtnisleistung für neue Stimuli .....	19
2.5 Neuromodulatorische Mechanismen.....	21
2.5.1 Dopamin (DA) und Lernen .....	22
2.5.1 Acetylcholin (ACh) und Lernen.....	26
<b>3 Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) .....</b>	<b>28</b>
3.1 Kernspin und Larmofrequenz.....	28
3.2 Kernmagnetresonanz.....	30
3.3 Relaxation.....	31
3.4 Bildkodierung.....	33
3.5 Aufbau eines MR-Tomographen.....	34
3.6 Der BOLD-Effekt.....	34
3.6.1 Differenzen zwischen Bedingungen.....	35
3.7 Methoden der Datenverarbeitung.....	36
3.7.1 Datenvorverarbeitung.....	36
3.7.1.1 Akquisitionszeitkorrektur (Slice timing).....	37
3.7.1.2 Bewegungskorrektur (Realignment) .....	37
3.7.1.3 Räumliche Normalisierung .....	38
3.7.1.4 Räumliche Glättung (Smoothing) .....	38
3.7.2 Statistische Datenanalyse .....	39
3.7.2.1 Das Allgemeine Lineare Modell (ALM).....	39
3.7.2.2 Statistische Kontrolle multipler Tests .....	40
3.7.2.3 Individuelle Analyse und Gruppenanalyse .....	41
3.7.3 Die fMRT-Datenverarbeitung der Experimente 1, 2 und 3A.....	41

<b>II Empirische Datenerhebung.....</b>	<b>43</b>
<b>4 Experiment 1: Neuronale Grundlagen verbesserter Stimulusidentifikation in Repetition-Priming-Aufgaben.....</b>	<b>43</b>
4.1 Einleitung .....	43
4.2 Fragestellungen und Hypothesen .....	45
4.3 Material und Methoden .....	46
4.4 Ergebnisse .....	50
4.5 Diskussion .....	58
<b>5 Experiment 2: Die Verarbeitung von Stimulusneuheit in dopaminergen Mittelhirnregionen .....</b>	<b>62</b>
5.1 Einleitung .....	62
5.2 Fragestellungen und Hypothesen .....	64
5.3 Material und Methoden .....	65
5.4 Ergebnisse .....	68
5.5 Diskussion .....	74
<b>6 Experimente 3A-3C: Die kontextabhängige funktionelle Interaktion zwischen dopaminergem Mittelhirn, MTL und expliziter Gedächtnisbildung .....</b>	<b>77</b>
6.1 Einleitung .....	77
6.2 Fragestellungen und Hypothesen .....	78
6.3 Material und Methoden .....	79
6.4 Ergebnisse .....	82
6.5 Diskussion .....	88
<b>III Abschließende Diskussion und Zusammenfassung .....</b>	<b>91</b>
<b>7 Repetition-Suppression-Effekte in präfrontalen Arealen und verbesserte Verhaltensleistungen in Repetition-Priming-Aufgaben - Experiment 1.....</b>	<b>92</b>
<b>8 Selektive Verarbeitung von Stimulusneuheit in SN/ATV - Experiment 2.....</b>	<b>94</b>
<b>9 Kontextuelle Effekte von Stimulusneuheit und damit verbundene explizite Gedächtnisbildung - Experimente 3A-3C .....</b>	<b>95</b>
<b>10 fMRT und die Detektion hämodynamischer Antworten innerhalb des Mittelhirns .....</b>	<b>97</b>
<b>11 Klinische Anwendungsbereiche .....</b>	<b>97</b>
<b>IV Literaturverzeichnis .....</b>	<b>99</b>
<b>V Softwareverzeichnis.....</b>	<b>128</b>
<b>VI Curriculum Vitae.....</b>	<b>129</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACh</b>	Acetylcholin
<b>ALM</b>	Allgemeines lineares Modell
<b>AG</b>	Arbeitsgedächtnis
<b>ANOVA</b>	Varianzanalyse
<b>ATV</b>	Area tegmentalis ventralis
<b>BOLD</b>	Blood Oxygenation Level Dependency
<b>BA</b>	Brodman Areal
<b>COMT</b>	Catechol-O-Methyltransferase
<b>DA</b>	Dopamin
<b>EEG</b>	Elektroencephalographie
<b>EKP</b>	Ereigniskorreliertes Potential
<b>EPI</b>	echo planar imaging (echoplanare Bildgebung)
<b>FA</b>	Falscher-Alarm-Rate
<b>FFA</b>	Fusiform Face Area
<b>fMRT</b>	funktionelle Magnetresonanztomographie
<b>HRF</b>	Hämodynamische Antwortfunktion
<b>HR</b>	Trefferrate
<b>ISI</b>	Interstimulus-Intervall
<b>LOC</b>	lateraler okzipitaler Komplex
<b>LTP</b>	Langzeitpotenzierung
<b>LTD</b>	Langzeitdepression
<b>LZG</b>	Langzeitgedächtnis
<b>MEG</b>	Magnetoencephalographie
<b>MET</b>	Methionin
<b>MNI</b>	Montreal Neurological Institute
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MT</b>	magnetization transfer
<b>MTL</b>	medialer Temporallappen
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>NBM</b>	Nucleus basalis Meynert
<b>PPA</b>	Parahippocampal Place Area
<b>ROI</b>	Region of Interest

<b>RT</b>	Reaktionszeit
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SN</b>	Substantia nigra
<b>SPM99</b>	Statistical Parametric Mapping (Version 1999)
<b>TE</b>	Echozeit
<b>TI</b>	Inversionszeit
<b>TMS</b>	Transkranielle Magnetstimulation
<b>TR</b>	Wiederholungszeit
<b>Val</b>	Valin

## **0 Gegenstand und Aufbau der Arbeit**

Die Detektion und Verarbeitung neuer Stimuli sowie die damit verbundene effiziente Anpassung an neue Umweltsituationen sind entscheidende Überlebensmechanismen vieler Organismen. Wie das menschliche Gehirn neue Informationen detektiert und verarbeitet, ist Gegenstand dieser Dissertation. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Interaktion zwischen den neuronalen Grundlagen der Verarbeitung neuer Stimuli und den damit verbundenen Gedächtniseffekten. In Kapitel I wird eine Einführung in grundlegende Konzepte des Langzeitgedächtnisses und die zugrunde liegende neuronale Korrelate gegeben. Anschließend werden verschiedene Formen von Neuheit (Stimulusneuheit, kontextuelle Neuheit und assoziative Neuheit) erläutert, die wichtigsten Arbeiten der letzten Jahrzehnte zu diesem Thema erörtert und ein Überblick über die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) gegeben. In Kapitel II werden die durchgeführten empirischen Untersuchungen einzeln beschrieben. Dabei folgen einer kurzen Einleitung die Fragestellungen und Hypothesen. Anschließend werden die Methoden erläutert, die Ergebnisse präsentiert und auf die in der Einleitung erläuterten Studien bezugnehmend diskutiert. Im dritten Kapitel werden die Arbeiten abschließend diskutiert und zusammengefasst.

# I Einleitung

## 1 Lernen und Gedächtnis – Grundlegende Konzepte

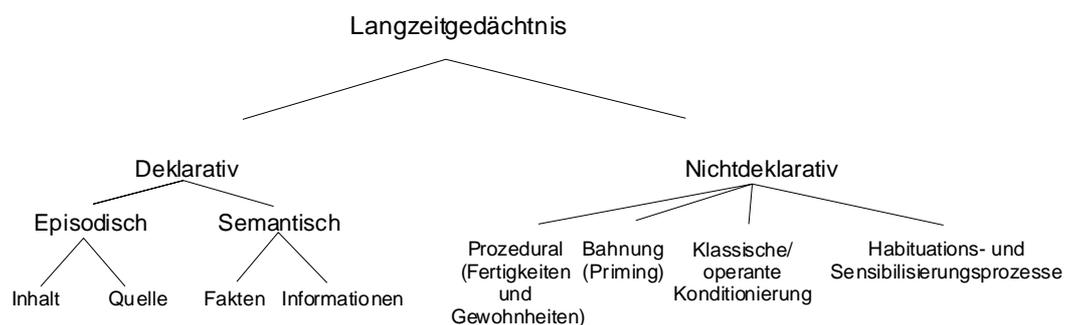
Das menschliche Gedächtnis ist an einer Vielzahl kognitiver Funktionen beteiligt, die auf mehreren Dimensionen charakterisiert werden können. Entsprechend wurde es in mehrere Subsysteme unterteilt, die in ihren Charakteristika und neuronalen Grundlagen variieren. Durch Interaktion tragen die Gedächtnissysteme dazu bei, dass das menschliche Gehirn einzigartige Fähigkeiten vollbringt (Nyberg et al., 2002; Poldrack et al., 2001; Poldrack & Rodriguez, 2004; Tulving & Schacter, 1990). Eine grundlegende Systematik unterscheidet zwischen dem Arbeitsgedächtnis (AG) und dem Langzeitgedächtnis (LZG). Das AG bezieht sich auf ein System, das kleine Mengen an Informationen ( $7\pm 2$  Einheiten) für relativ kurze Zeit speichert, aufrechterhält und manipuliert (Baddeley, 2003). Die Informationen des AG werden genutzt, um eine Vielzahl kognitiver Prozesse auszuführen. Zum Beispiel beim Lösen einer Rechenaufgabe ohne schriftliche Hilfe (z.B.  $123 + 674$ ) ist das AG in verschiedene Schritte involviert: es speichert die Aufgabe selbst, einzelne Zwischenergebnisse und das Endergebnis. In den letzten Jahren wurde eine Reihe an theoretischen Überlegungen und empirischen Untersuchungen zum Thema des Arbeitgedächtnisses dargelegt, ein Überblick findet sich in Baddeley (2003). Im Rahmen dieser Arbeit wird darauf nicht näher eingegangen.

Im Gegensatz zum AG ist das LZG durch überdauernde und lang anhaltende Gedächtnisinhalte und große Speicherkapazität gekennzeichnet. Im LZG werden einerseits explizit zugängliche Informationen gespeichert (z.B. verschiedene Sprachen, sensorische Informationen wie Geschmäcker und Farben oder Faktenwissen) und andererseits Informationen, die nicht notwendigerweise bewusst abgerufen werden, unser tägliches Leben jedoch stark beeinflussen (z.B. kognitive oder motorische Routinehandlungen wie Fahrradfahren). Die verschiedenen Formen des Langzeitgedächtnisses werden im Folgenden näher erläutert.

### **1.1 Deklaratives vs. nichtdeklaratives Langzeitgedächtnis**

Brenda Milner, eine Mitarbeiterin des bedeutenden Neurochirurgen Wilder Penfield, entdeckte in den frühen fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts, dass das menschliche Langzeitgedächtnis aus zahlreichen Gedächtnissystemen besteht (Milner, 1985), die zueinander in Beziehung gesetzt werden können (Tulving, 1987). Abbildung 1.1 zeigt eine

klassische Unterteilung in *deklaratives* und *nichtdeklaratives* LZG. Das deklarative LZG<sup>1</sup> umfasst zum einen *episodische* Informationen (z.B. biographisches und autobiographisches Wissen) und zum anderen *semantische* Informationen (z.B. allgemeines Faktenwissen oder grammatische bzw. arithmetische Kenntnisse). Während episodische Gedächtnisinhalte mit zusätzlichen kontextuellen Informationen über Ort und Zeit assoziiert sind und der Abruf dieses Wissens eine Generierung räumlicher und zeitlicher Informationen beinhaltet, bezieht sich das semantische Gedächtnis auf generelles Wissen, das nicht mit einem bestimmten Ort oder einer bestimmten Zeit assoziiert ist. So sind z.B. Informationen über den letzten Kinobesuch im episodischen Gedächtnis gespeichert und erfordern den Abruf zeitlich und örtlich definierter Ereignisse. Die Information, um das Wort ‚Kino‘ zu buchstabieren, wird hingegen aus dem semantischen Gedächtnis abgerufen und erfordert die Generierung des Alphabets. Es erfordert jedoch nicht den Abruf des Wissens wann und wo man das Alphabet erlernt hat. Auf alle Informationen des deklarativen LZG (episodisch und semantisch) kann direkt bzw. auf bewusster Ebene zugegriffen werden. Die Informationen sind ‚deklarierbar‘.



**Abb. 1.1.** Eine Taxonomie verschiedener Formen des Langzeitgedächtnisses (modifiziert aus Squire et al., 2004a)

Das nichtdeklarative LZG<sup>2</sup> umfasst Gedächtnisinhalte bzw. -systeme, auf die unbewusst zugegriffen wird. Das sind verschiedene motorische und kognitive *Prozeduren oder Fertigkeiten* (engl. ‚Skills‘, z.B. Schlittschuhlaufen oder Spiegelschriftlesen), *klassische und operante Konditionierung*, *Bahnung (Priming)* und *Habituations- und Sensibilisierungsprozesse* (Kupfernagel & Kandel, 1995). Obwohl einige dieser Fähigkeiten deklarativ abgerufen werden können, erfolgt die Ausführung meist automatisch bzw. prozedural.

<sup>1</sup> Synonyme sind explizites oder bewusstes LZG.

<sup>2</sup> Synonyme sind implizites oder unbewusstes LZG.

Die *klassische Konditionierung* ist eine der einfachsten Lernformen und wurde Anfang des 20. Jahrhunderts durch den russischen Physiologen Ivan Pawlow in die Lernforschung eingeführt (Kupfernagel & Kandel, 1995). Dabei wird meist ein Stimulus, der eine natürliche Reaktion hervorruft, mit einem neutralen Reiz gepaart. Nach wiederholter Darbietung ruft der einst neutrale Reiz selbst die Reaktion hervor. Das Schulbeispiel der klassischen Konditionierung ist der Pawlowsche Hund: Normalerweise reagiert ein Hund auf einen neutralen Reiz, wie z.B. einen Pfeifton, nicht mit vermehrtem Speichelfluss, wohl aber, wenn man ihm Futter zeigt. Bekommt der Hund vermehrt mit der Futterdarbietung den Pfeifton zu hören, bilden sich zwischen beiden Stimuli Assoziationen. Der ursprünglich neutrale Reiz wird zum bedingten oder konditionierten Reiz und löst allein die Reaktion hervor (Speichelfluss), die der ursprünglich unkonditionierte Stimulus (Futter) hervorrief.

Die *operante Konditionierung* wurde von Edward Thorndike (1874-1949) entdeckt und insbesondere von B.F. Skinner systematisch untersucht (Kupfernagel & Kandel, 1995). Während in der klassischen Konditionierung das eher passive Erlernen einer Beziehung zwischen zwei Stimuli im Mittelpunkt steht, geht es in der *operanten Konditionierung* um das Lernen einer Beziehung zwischen einem Reiz und dem aktiven Verhalten des Organismus. Zeigt der Organismus eine Vielzahl an Verhaltensweisen, kann ein bestimmtes Verhalten durch Belohnung verstärkt (engl. reinforced) werden, indem ein angenehmer Reiz, z.B. Futter folgt (positive Verstärkung). Folgt dem Verhalten ein unangenehmer Reiz, z.B. ein Elektroschock, ist es möglich, das gezeigte Verhalten zu unterbrechen (negative Verstärkung). Solche Verhaltensweisen, die durch positive Verstärkung angenehme Folgen für den lernenden Organismus haben, werden mit erhöhter Wahrscheinlichkeit wiederholt. Verhaltensweisen die unangenehme (oder keine) Folgen haben, werden mit geringerer Wahrscheinlichkeit wiederholt (Kupfernagel & Kandel, 1995).

Wird die Verarbeitung von Reizen als Folge vorheriger Darbietung von Informationen erleichtert, spricht man von *Bahnung* bzw. *Priming* (im Folgenden wird der aus dem englisch stammenden, jedoch auch in der deutschsprachigen Literatur gebräuchliche Begriff *Priming* benutzt) (Schacter, 1987; Tulving & Schacter, 1990). Ein bewusstes Erinnern an die initiale Informationsverarbeitung ist nicht nötig bzw. tritt dabei nicht auf. Psychologisch äußert sich Priming als verringerte Reaktionszeit oder erhöhte Trefferrate in verschiedenen impliziten Tests, wie z.B. Wortidentifikationstest oder Wortkomplettierung. Im Verlauf der Arbeit wird näher auf Priming eingegangen.

*Habituation* (Reizgewöhnung) beschreibt die Abnahme der Stärke einer Reaktion auf einen wiederholt auftretenden ‚gutartigen‘ Reiz (Groves & Thompson, 1970; Kupfernagel &

Kandel, 1995). Der Organismus lernt, irrelevante Reize zu ignorieren, und unnötige, energieverbrauchende Reaktionen werden vermieden. Löst zum Beispiel der beginnende Lärm einer Bohrmaschine noch eine ‚Schreckreaktion‘ aus, gewöhnt man sich während der Arbeit schnell an das Geräusch. Bei der *Sensitivierung* (engl. Sensitization), auch Pseudokonditionierung genannt, steigert sich die Empfindlichkeit auf einen Reiz, nachdem zuvor ein besonders intensiver oder schädlicher Reiz dargeboten wurde (Groves & Thompson, 1970; Kupfermangel & Kandel, 1995). Wird beispielsweise ein Tier durch Darbietung eines schmerzhaften Reizes (Kneifen) sensitiviert, reagiert es auf eine nachfolgende leichte Berührung sehr viel empfindlicher als ohne Sensitivierung. Zudem kann der Habituationseffekt durch Sensitivierung eliminiert werden - dieser Vorgang wird als ‚Dishabituation‘ bezeichnet. Wird ein Tier auf einen Reiz habituiert, der am Beginn der Darbietung eine bestimmte Reaktion auslöst, kann durch Sensitivierung diese Reaktion wieder hervorgerufen werden.

## **1.2 Neuroanatomische Grundlagen des Langzeitgedächtnisses**

### **1.2.1 Das explizite Gedächtnis und der mediale Temporallappen (MTL)**

Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts glaubten die meisten Neurowissenschaftler, dass das Gedächtnis eine Funktion ist, die nicht einzelnen neuroanatomischen Strukturen zugeordnet werden kann (Kupfermangel & Kandel, 1995). Diese Ansicht wurde in den letzten Jahrzehnten widerlegt. Basierend auf den Arbeiten von Scoville und Milner (1957) wurde klar, dass vor allem der mediale Temporallappen (MTL) an der Enkodierung expliziter Gedächtnisinhalte beteiligt ist. Der von ihnen untersuchte Patient H.M., dem aufgrund eines schweren epileptischen Anfallsleidens der mediale Teil beider Temporallappen chirurgisch entfernt wurde, litt nach der Operation an anterograder Amnesie, d.h., er war in der Lage vor dem Eingriff erworbene Informationen aus dem Gedächtnis abzurufen, konnte aber keine neuen expliziten Gedächtnisinhalte im LZG speichern. Unbeeinträchtigt blieben unter anderem sein Arbeitsgedächtnis und verschiedene implizite Gedächtnisleistungen. In einer Reihe von Läsionsstudien und elektrophysiologischen Untersuchungen an Tieren und Menschen wurde die funktionelle Bedeutung des medialen Temporallappens für das explizite Gedächtnis untermauert und in jüngster Zeit durch bildgebende Verfahren beim Menschen weiter untersucht (Gabrieli, 1998; Squire et al., 2004b). Neuroanatomisch bezieht sich der

Begriff auf den Hippokampus proper (inklusive CA-Regionen<sup>3</sup>, Gyrus dentatus und Subikulum) und die parahippokampale Region (dazu zählen der perirhinale, entorhinale und parahippokampalen Kortex). Aus hodologischer Sicht lässt sich festhalten, dass der Hippokampus Afferenzen aus verschiedenen unimodalen und polymodalen Arealen des gesamten Kortex, der Amygdala, des Thalamus und verschiedenen Regionen des Mittelhirns erhält. Ein Großteil dieser Afferenzen projiziert zu einer oder mehreren Unterregionen der parahippokampalen Region (entorhinaler, perirhinaler und parahippokampaler Kortex). Diese sind einerseits miteinander verbunden und schicken andererseits efferente Fasern zu Subdivisionen des Hippokampus, Gyrus dentatus, CA3, CA1 und dem Subikulum. Innerhalb des Hippokampus gibt es zahlreiche divergierende und konvergierende Verbindungen. Die meisten Efferenzen des Hippokampus laufen über die parahippokampale Region zu verschiedenen kortikalen und subkortikalen Regionen (z.B. Amygdala oder Dienzephalon) (einen Überblick geben Nieuwenhuys et al., 1998; Suzuki & Amaral, 1994, 2004).

Da Patienten mit MTL-Läsionen neben der anterograden Amnesie oft eine retrograde Amnesie mit zeitlichem Gradienten aufweisen<sup>4</sup> (Eichenbaum, 2000), wird angenommen, dass der Hippokampus eine zeitlich limitierte Rolle im LZG spielt (Kupfermagel & Kandel, 1995). Für eine dauerhafte Speicherung überträgt der Hippokampus die Information vermutlich in kortikale Areale. Eine andere Hypothese besagt, dass der Hippokampus lediglich die im inferioren temporalen Kortex verarbeiteten Informationen an andere Regionen des Hirns vermittelt und keine Informationen direkt speichert (Kupfermagel & Kandel, 1995).

Obwohl eine funktionelle Beteiligung an expliziten Gedächtnisfunktionen für jede der MTL-Strukturen nachgewiesen wurde (ein Überblick findet sich in Squire et al., 2004b), sind nicht alle Einzelheiten vollständig verstanden. So wurden funktionelle Dissoziationen zwischen Erinnerung („Rekollektion“) und Bekanntheit („Familiarität“) (Tulving, 1985) bzw. assoziativem Gedächtnis und Gedächtnisleistung für einzelne Stimuli („single-item memory“) teilweise berichtet. Eine klare funktionell-anatomische Unterscheidung zwischen hippokampaler Region und angrenzenden kortikalen Gebieten kann derzeit jedoch nicht getroffen werden (einen Überblick geben Squire et al., 2004b). Weniger umstritten konnten Läsionsstudien zeigen, dass spezifische Defizite nach unilateralen Läsionen für verbales (links) und nichtverbales (rechts) Stimulationsmaterial auftreten (Milner, 1971). Bilaterale

---

<sup>3</sup> CA – Das Cornu ammonis (Ammonshorn) besteht aus den vier Regionen CA1-CA4, die vorwiegend aus großen Pyramidenzellen bestehen.

<sup>4</sup> Die retrograde Amnesie weist in den meisten Fällen einen zeitlichen Gradienten auf. Das bedeutet, dass Gedächtnisinhalte umso stärker beeinträchtigt sind, je kürzer der zeitliche Abstand zur Läsion bzw. Operation und daraus resultierender Amnesie ist.

Läsionen hingegen resultieren für gewöhnlich in globaler Amnesie für verbale und nichtverbale Information (Gabrieli et al., 1988).

### 1.2.2 Neuroanatomie des impliziten Gedächtnisses

Im Gegensatz zum expliziten Gedächtnis basieren implizite Gedächtnisfunktionen nicht auf Strukturen des medialen Temporallappens. Verhaltensstudien zeigten, dass bei amnestischen Patienten (Milner, 1962) und Alzheimer-Patienten (Gabrieli et al., 1993) motorische Fertigkeiten, wie z.B. das Spiegelschriftschreiben, trotz beeinträchtigter expliziter Gedächtnisfunktionen erhalten bleiben. Patienten mit Läsionen der Basalganglien hingegen leiden oft unter motorischen Defiziten bei solchen Aufgaben (Gabrieli et al., 1997; Heindel et al., 1989; Stebbins et al., 1995). Basierend auf diesen Befunden und Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren (Doyon et al., 1996; Grafton et al., 1992; Hazeltine et al., 1997; Karni et al., 1995) wird angenommen, dass den Basalganglien, insbesondere dem Striatum, eine entscheidende Bedeutung für verschiedene implizite motorische, aber auch implizite perzeptuelle und kognitive Fertigkeiten zukommt (Gabrieli, 1998).

Zwei Evidenzen weisen darauf hin, dass Priming ebenfalls neuroanatomisch vom expliziten Gedächtnis getrennt werden kann. Erstens zeigten amnestische Patienten mit umschriebenen Läsionen des MTL keine Defizite in einer Vielzahl von Priming-Aufgaben, inklusive der Wortidentifikation („word identification“) (Cermak et al., 1985), der Wortstammerngänzung („word-stem completion“) (Graf et al., 1984), der Vervollständigung von Wortfragmenten („word-fragment-completion“) (Vaidya et al., 1995), der Bildbenennung („picture-naming“) (Cave & Squire, 1992; Verfaellie et al., 1996), der Generierung von Wortassoziationen („word-association generation“) (Shimamura & Squire, 1984) und der Generierung von Kategorien („category-exemplar generation“) (Graf et al., 1985). Zweitens weisen bildgebende Untersuchungen darauf hin, dass vor allem späte sensorische bzw. frühe motorische Areale, jedoch nicht MTL-Strukturen an Priming-Aufgaben beteiligt sind (Henson & Rugg, 2003). Beide Punkte sprechen für eine funktionelle Bedeutung des Neokortex, jedoch nicht des MTL in Priming-Aufgaben. Im Verlauf der Arbeit wird näher auf die neuronalen Grundlagen des Priming eingegangen.

Die neuronalen Grundlagen der Konditionierung wurden umfassend sowohl an Tieren als auch am Menschen untersucht (Gabrieli, 1998). Die Studien deuten darauf hin, dass diese Form des impliziten Lernens ebenfalls nicht auf MTL-Strukturen basiert. In klassischen Konditionierungsexperimenten wird ein neutraler Ton mit einem Luftstoß, der in das Auge

appliziert wird und einen Lidschlagreflex hervorruft, gepaart. Nach einigen gemeinsamen Durchgängen löst der einst neutrale Ton die konditionierte Reaktion (das Blinzeln) hervor und wird zum konditionierten Stimulus. Elektrophysiologische Studien zeigten, dass die Ausbildung der konditionierten Reaktion mit zunehmender Aktivierung des Cerebellum (McCormick & Thompson, 1984) und des Hippokampus verbunden ist (Disterhoft et al., 1986). Allerdings verhinderte nur die Läsion des Cerebellum die Ausbildung einer klassisch konditionierten Reaktion (Gabrieli, 1998). Nach Läsionen des Hippokampus bei Tieren (Schmaltz & Theios, 1972), bei amnestischen Patienten mit MTL-Läsionen (Gabrieli et al., 1995a) oder bilateralen Thalamusläsionen (Daum & Ackermann, 1994) und Chorea Huntington-Patienten mit Läsionen der Basalganglien (Woodruff-Pak & Papka, 1996) war die klassische Konditionierung nicht beeinträchtigt. Bildgebende Untersuchungen stützen die funktionelle Relevanz des Cerebellum für die klassische Konditionierung (Blaxton et al., 1996; Logan & Grafton, 1995).

Wird die klassische Konditionierung mit aversiven Stimuli, wie z.B. Elektroschocks oder unangenehmen Tönen durchgeführt, scheinen andere neuronale Mechanismen involviert zu sein. Insbesondere der Amygdala wird eine funktionelle Bedeutung zugesprochen. Das belegen Untersuchungen an Ratten (Davis et al., 1987), Mäusen (Seidenbecher et al., 2003) und Läsionsstudien an Menschen (Bechara et al., 1995; LaBar et al., 1995). Bei gesunden Probanden bewirkte die assoziative Darbietung eines unangenehmen Reizes (Ton), der eine Erhöhung des Hautleitwiderstandes hervorrief und eines neutralen visuellen Reizes eine konditionierte Reaktion (Erhöhung des Hautleitwiderstandes). Bei einem Urbach-Wiethe-Patienten<sup>5</sup> (Bechara et al., 1995) und einem Patienten mit Amygdalaresektion hingegen blieb diese Konditionierung trotz erhaltener explizierter Gedächtnisfunktionen aus (LaBar et al., 1995). Amnestische Patienten, deren Amygdala nicht geschädigt war, zeigten keine Auffälligkeiten bei aversiver Konditionierung (Bechara et al., 1995). Folglich wird angenommen, dass die Amygdala eine zentrale Rolle bei aversiver Konditionierung spielt. Neuere Untersuchungen weisen auf eine Interaktion zwischen Amygdala und Hippokampus bei aversiver Konditionierung (Buchel et al., 1999; Seidenbecher et al., 2003) hin, die jedoch bislang unvollständig verstanden ist.

Habituation und Sensitivierung werden als nichtassoziatives Lernen bezeichnet, da der Organismus nur einmal oder mehrfach mit einem einzelnen Reiztypus konfrontiert wird, aber eine zeitliche Relation zwischen verschiedenen Stimuli nicht entscheidend ist (Kupfermayer &

---

<sup>5</sup> Das Urbach-Wiethe-Syndrom ist eine in der frühen Kindheit beginnende autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der es unter anderem zu einer Verkalkung (Ablagerung hyaliner Glykolipoteine) der Amygdala kommt.

Kandel, 1995). Die neuronalen Grundlagen dieser einfachsten Lernformen wurden vor allem an der Meerschnecke (*Aplysia*) untersucht und ergaben, dass spezifische präsynaptische Modifikationen in Neuronensystemen mit wenigen Zellverbindungen stattfinden (Birbaumer & Schmidt, 1996; Black et al., 1987; Hawkins & Kandel, 1984; Kandel, 1995; Qinn, 1984; Woody, 1982). Wird die *Aplysia* am Saugrohr (Siphon) gereizt, kontrahieren sich Siphon, Mantelgerüst und Kiemen. Nach mehrfacher Reizung nimmt der Reflex ab und bleibt nach ca. zehn Reizungen aus. Dabei nimmt die Ausschüttung von Neurotransmittern durch das sensorische Neuron an den Synapsen des Motoneurons ab. Diese Reduktion wiederum ist auf eine Abnahme des  $\text{Ca}^{++}$ -Einstroms in die sensorische Synapse mit jedem neuen Aktionspotential zurückzuführen (die Menge des ausgeschütteten Transmitters wird durch die Höhe des  $\text{Ca}^{++}$ -Einstroms bestimmt). Langzeithabituation, die über mehrere Wochen oder Monate anhält, wird durch Abnahme der Zahl aktiver Zonen der Transmitterfreisetzung in der Synapse (Vesikel) bestimmt (Birbaumer & Schmidt, 1996). Bei der Sensitivierung ist der Mechanismus umgekehrt. Durch aversive Stimulation erhöht sich die ausgeschüttete Transmittermenge durch die Synapse der sensorischen Interneurone am Motoneuron.

## 2 Die Verarbeitung neuer Stimuli

Neuheit ist kein einheitliches Phänomen. Man unterscheidet zwischen ‚Stimulusneuheit‘, ‚kontextueller Neuheit‘ und ‚assoziativer Neuheit‘. Die Bedeutung jeder dieser Formen von Neuheit wird im Folgenden erklärt. Zudem wird im Hinblick auf die in Kapitel III folgenden empirischen Untersuchungen eine Zusammenfassung der wichtigsten Studien der letzten Jahrzehnte und der damit verbundenen Fragen gegeben.

### **2.1 Stimulusneuheit**

Neuronale Effekte und Verhaltenseffekte, die durch einen neuen Stimulus hervorgerufen werden, können untersucht werden, indem der Stimulus wiederholt wird und die Eigenschaften, die mit initialer und wiederholter Darbietung einhergehen, verglichen werden. Während sich Stimuluswiederholung biologisch in Form von reduziertem neuronalen Antwortverhalten äußern kann, führt es auf der Verhaltensebene zu Priming (Henson, 2003). Im Folgenden werden beide Phänomene näher beschrieben. Zudem folgt eine Erläuterung der ‚Sharpening-Theorie‘ (Wiggs & Martin, 1998), die neuronale und Verhaltenseffekte der

Stimuluswiederholung integriert, und die Beschreibung einer methodischen Anwendung der Stimuluswiederholung („fMRT-Adaptation“) (Grill-Spector & Malach, 2001).

### 2.1.1 Repetition-Suppression

Ein biologisches Merkmal von Stimuluswiederholung ist die oftmals (jedoch nicht immer) beobachtete Abnahme neuronaler Aktivität in kortikalen und subkortikalen Regionen (Henson, 2003; Henson & Rugg, 2003; Ringo, 1996). Dieses Phänomen ist in der Literatur unter verschiedenen Bezeichnungen wie ‚*response suppression*‘ (Desimone, 1996), ‚*decremental response*‘ (Brown & Xiang, 1998), ‚*repetition-related response reduction*‘ (Zago et al., 2005) oder ‚*repetition suppression*‘ (Wiggs & Martin, 1998) bekannt. Im Folgenden wird der Begriff ‚*Repetition-Suppression*‘ verwendet. Bei der Interpretation des Effekts sollte bedacht werden, dass die neuronale Abnahme bei Stimuluswiederholung einer erhöhten neuronalen Aktivität für neue Stimuli äquivalent ist (Habib, 2001). Die systematischen Verhaltens- und neuronalen Unterschiede zwischen erster und zweiter Stimulusdarbietung können daher entweder als Wiederholungseffekte oder als Stimulusneuheitseffekte betrachtet werden (Ranganath & Rainer, 2003).

#### 2.1.1.1 Tierexperimentelle Untersuchungen

Historisch wurden neuronale Repetition-Suppression-Effekte erstmals in inferio-temporalen, mediotemporalen sowie präfrontalen Regionen mittels Zellaufzeichnung nachgewiesen (Brown & Xiang, 1998; Li et al., 1993; Ringo, 1996; Wiggs & Martin, 1998). Dabei zeigten sich verschiedene neuronale Eigenschaften des Effekts: Erstens tritt der Effekt bei verschiedenen Aufgaben auf, inklusive Identifikationsaufgaben („Delayed Matching-To-Sample Task“) (Baylis & Rolls, 1987; Miller et al., 1996; Rainer et al., 1999; Riches et al., 1991), Klassifikationsaufgaben (Sobotka & Ringo, 1994), passivem Betrachten oder sogar unter genereller Anästhesie (Miller et al., 1991). Zweitens sind die Repetition-Suppression-Effekte stimulusspezifisch, da die beteiligten Neurone bei Stimuluswiederholung weniger feuern, wohingegen dieselben Neurone bei Darbietungen eines neuen Stimulus mit der ursprünglichen Intensität reagieren (Ranganath & Rainer, 2003). Drittens kann der Effekt kurzlebig (einige Sekunden) (Brown & Xiang, 1998; Miller et al., 1991) und lang anhaltend sein (Stunden bis Tage) (Asaad et al., 1998; Brown & Xiang, 1998; Chen & Wise, 1995; Fahy et al., 1993; Li et al., 1993; Rolls et al., 1989). Dabei nimmt die Stärke des Effekts typischerweise von anterior nach posterior innerhalb des Gehirns ab (Brown & Xiang, 1998).

Viertens, da der Repetition-Suppression-Effekt Informationen über kürzlich dargebotene Stimuli enthält, wurde vermutet, dass er ein passiver Mechanismus des Kurzzeitgedächtnisses ist (Baylis & Rolls, 1987; Miller & Desimone, 1994).

### 2.1.1.2 Bildgebende Studien

fMRT-Studien am Menschen zeigten folgende Übereinstimmungen mit tierexperimentellen Untersuchungen (Henson & Rugg, 2003): Eine durch Wiederholung bedingte Reduktion des BOLD<sup>6</sup>-Signals wurde in präfrontalen, mediotemporalen und inferior-temporalen Regionen (Grill-Spector & Malach, 2001; Kourtzi & Kanwisher, 2000; Ranganath & D'Esposito, 2001; Ranganath et al., 2000) sowie verschiedenen sensorischen Arealen (Epstein & Kanwisher, 1998; Gauthier et al., 2000; Huk et al., 2001; Tolias et al., 2001) nachgewiesen. Aufgrund der engen Korrelation zwischen BOLD-Signal und neuronaler Aktivität (Logothetis, 2002; Logothetis et al., 2001) wird angenommen, dass die reduzierte BOLD-Antwort zumindest teilweise auf denselben neuronalen Mechanismen beruht, wie die oben beschriebenen Tierstudien vermuten lassen (Henson & Rugg, 2003). Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass das BOLD-Signal nicht nur durch lokale Aktivität, sondern auch andere Mechanismen, wie intrakortikale Rückkopplung, bestimmt wird. Da das BOLD-Signal stärker mit lokalen Feldpotentialen korreliert als mit neuronaler Spike-Aktivität<sup>7</sup> (Logothetis et al., 2001), könnten sich modulatorische Einflüsse in der BOLD-Reaktion stärker niederschlagen als die Spike-Aktivität (Logothetis, 2002). Neben fMRT-Untersuchungen wurde der Repetition-Suppression-Effekt mittels Positronenemissionstomographie (PET) (Badgaiyan et al., 1999, 2001; Buckner et al., 1995; Buckner & Tulving, 1995), Elektroencephalographie (EEG) (Gruber et al., 2004; Puce et al., 1999; Rugg et al., 1995) und Magnetoencephalographie (MEG) (Dale et al., 2000; Noguchi et al., 2004) nachgewiesen.

Die mittels bildgebender Verfahren beobachteten Eigenschaften des Repetition-Suppression-Effektes korrespondieren mit tierexperimentellen Untersuchungen. Es konnte gezeigt werden, dass der Effekt für gewöhnlich in Arealen auftritt, die auch an der entsprechenden Stimulusverarbeitung beteiligt sind (Schacter & Buckner, 1998), und dass die Repetition-Suppression-Effekte in verschiedenen Hirnregionen auftreten. Daraus wurde geschlossen, dass Stimuluswiederholung einen Einfluss auf verschiedene Phasen der Stimulusverarbeitung haben kann (Henson, 2004b). Welche Phasen bzw. anatomischen Regionen unmittelbar an verbesserter Verhaltensleistung beteiligt sind, ist derzeit unklar. Die

---

<sup>6</sup> BOLD – Blood Oxygen Level Dependency (siehe Kapitel 3.6)

<sup>7</sup> Während lokale Feldpotentiale zum überwiegenden Teil den synaptischen Input einer Region reflektieren, stellt die Spike-Aktivität den neuronalen Output einer Region dar.

„Component Process of Priming“-Theorie postuliert, dass die Höhe des Verhaltenseffektes von den überlappenden Verarbeitungsmechanismen des anfänglich dargebotenen Stimulus („Prime“) und des darauf folgenden Teststimulus („Target“) abhängt (Henson, 2003; Witherspoon & Moscovitch, 1989). Drei kürzlich veröffentlichte fMRT-Studien weisen darauf hin, dass insbesondere linke präfrontale Regionen eine entscheidende Rolle an der Reaktionszeitverbesserung in Priming-Aufgaben spielen (Dobbins et al., 2004; Maccotta & Buckner, 2004; Wig et al., 2005). Auf diese Studien und die damit verbundene Fragestellung der neuronalen Mechanismen einer verbesserten Verhaltensleistung in Priming-Aufgaben wird im Verlauf der Arbeit näher eingegangen (folgende Kapitel und Kapitel III, Experiment 1). Ebenfalls übereinstimmend mit tierexperimentellen Untersuchungen zeigten bildgebende Studien, dass nicht alle Regionen, die an der Stimulusverarbeitung beteiligt sind, auch Repetition-Suppression-Effekte. Insbesondere frühe visuelle und späte motorische Areale zeigen den Effekt nicht (Henson, 2003).

### **2.1.1.3 Repetition-Suppression vs. Adaptation**

Adaptation beschreibt eine Antwortabnahme kortikaler Neurone als Folge andauernder Reizdarbietung (Maffei et al., 1973; Movshon & Lennie, 1979). Vor kurzem publizierte Untersuchungen lassen vermuten, dass es offenbar einen gemeinsamen grundlegenden zellulären Mechanismus (ein kalziumabhängiger Kaliumstrom) für Adaptation und Repetition-Suppression gibt (Sanchez-Vives et al., 2000; Sohal & Hasselmo, 2000). Da Repetition-Suppression eher außerhalb primär sensorischer und motorischer Areale beschrieben wurde (Brown & Aggleton, 2001; Henson & Rugg, 2003; Schacter & Buckner, 1998) und sich Adaptationsprozesse in frühen sensorischen Arealen zeigten (Movshon & Lennie, 1979; Muller et al., 1999), wurden beide Effekte bezüglich ihrer Funktion unterschiedlich interpretiert. Während Repetition-Suppression mit Gedächtnisbildung in Zusammenhang gebracht wurde (Baylis & Rolls, 1987; Henson, 2003; Miller & Desimone, 1994; Ranganath & Rainer, 2003), ist Adaptation einerseits mit verschiedenen visuellen Illusionen (z.B. dem Nachkippeffekt bzw. dem „Tilt-After-Effect“) und andererseits mit veränderter Informationstransmission im visuellen Kortex (Muller et al., 1999) assoziiert. Das heißt also, dass ein und derselbe biophysische Mechanismus an unterschiedlichen Orten im Gehirn stattfindet und in Abhängigkeit davon zu mindestens zwei Verhaltensphänomenen beiträgt (Ranganath & Rainer, 2003). Der Mechanismus reflektiert demzufolge eine inhärente Eigenschaft kortikaler Neurone und keine aufgabenspezifische Funktion (Ranganath & Rainer, 2003).

## 2.1.2 Stimuluswiederholung und Priming

Der Begriff Priming (im deutschen Bahnung) beschreibt die effizientere Verarbeitung wiederholter Stimuli ohne die Notwendigkeit des expliziten Erinnerns an eine vorhergehende Erfahrung mit dem Stimulus (Graf et al., 1984; Schacter, 1987; Tulving & Schacter, 1990; Warrington & Weiskrantz, 1974). Priming-Aufgaben sind für gewöhnlich indirekte Gedächtnisaufgaben (Richardson-Klavehn & Bjork, 1988). Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass eine unbeabsichtigte Interaktion zwischen implizitem und explizitem Gedächtnisabruf möglich ist (Henson, 2003; Richardson-Klavehn & Gardiner, 1995; Schott et al., 2005).

Priming-Untersuchungen können in zwei Kategorien unterteilt werden: *perzeptuelles* und *konzeptuelles* Priming (Roediger & McDermott, 1993; Toth, 2000). Perzeptuelles Priming ist durch *perzeptuelle* oder *physische* Assoziationen zwischen dem Abrufreiz (‚Retrieval Cue‘) und dem Zielreiz gekennzeichnet (Schacter, 1987). Ein klassisches Beispiel für eine solche Aufgabe ist die Wortstammergänzung (Toth, 2000). Dabei werden den Probanden in einem ersten Teil des Experiments Wortlisten präsentiert. In der darauf folgenden Testphase werden die ersten drei Buchstaben präsentierter und nicht präsentierter Wörter dargeboten (Wortstamm) und die Probanden werden gebeten, das erste Wort zu nennen, das ihnen einfällt (Graf & Mandler, 1984). In solchen Tests ist Priming durch eine erhöhte Tendenz, die Wortstämme mit bereits präsentierten Wörtern zu ergänzen, angezeigt. Verwandte Aufgaben sind lexikalische Entscheidungstests (Forbach et al., 1974) und Wortidentifikationstests (Feustel et al., 1983). Konzeptuelles Priming ist durch *konzeptuelle* oder *inhaltliche* Assoziationen zwischen Abrufreiz und Zielreiz gekennzeichnet. Bei Aufgaben, die beispielsweise eine Generierung eines Oberbegriffes erfordern (‚category-generation-task‘), nennen die Probanden Kategorien zu vorher präsentierten und nicht präsentierten Wörtern (z.B. SPATZ – VOGEL) (Graf et al., 1985). Priming zeigt sich, wenn mehr Kategorien zu vorher gesehenen als zu nicht gesehenen Wörtern generiert werden.

Zur Untersuchung von Stimulusneuheit werden häufig Priming-Aufgaben verwendet, in denen identische Stimuli wiederholt werden (Habib, 2001). Man spricht daher von Wiederholungsbahnung oder ‚*Repetition-Priming*‘. Ein klassisches Beispiel für Repetition-Priming ist die wiederholte Darbietung von Gesichtern, bei denen die Probanden entscheiden, ob es sich um weibliche oder männliche Personen handelt (Goshen-Gottstein & Ganel, 2000; Henson et al., 2003; Henson et al., 2002). Priming zeigt sich, wenn wiederholte Gesichter schneller klassifiziert werden und/oder die Fehlerrate für solche Stimuli im Vergleich zu einmal präsentierten Stimuli sinkt.

Studien, die Stimuluswiederholung in Priming-Aufgaben und damit verbundene Repetition-Suppression-Effekte untersuchten, deuteten auf eine besondere Funktion des linken präfrontalen Kortex bei jenen Priming-Aufgaben hin, die eine semantische Verarbeitung sowohl des initial als auch des wiederholt dargebotenen Stimulus erfordern (Demb et al., 1995; Wagner et al., 1997; Wagner et al., 2000a; Wagner et al., 2000b). Dabei sind die Repetition-Suppression-Effekte im präfrontalen Kortex offensichtlich unabhängig von der Stimulusmodalität (Henson, 2003). Die genaue Funktion dieser Struktur bei Priming ist allerdings noch nicht genau geklärt. Wagner et al. (2000a) zeigten, dass anteriore und posteriore Regionen innerhalb des linken präfrontalen Kortex mit unterschiedlichen Reaktionsmustern assoziiert sind: Während die anteriore Region aufgabenspezifische Repetition-Suppression-Eigenschaften aufwies, zeigte sich ein aufgabenunabhängiger Repetition-Suppression-Effekt in einer posterioren Region (Wagner et al., 2000a). Neuere Untersuchungen belegten einen korrelativen bzw. regressiven Zusammenhang zwischen individueller Reaktionszeitverbesserung und Abnahme des BOLD-Signals im präfrontalen Kortex (Dobbins et al., 2004; Maccotta & Buckner, 2004). Sie deuten somit darauf hin, dass diese Region unmittelbar an der mit Priming assoziierten Reaktionszeitverbesserung beteiligt ist. Bestätigt wurde diese Annahme in einer fMRT/TMS<sup>8</sup> Studie, die einen kausalen Zusammenhang zwischen den Verhaltensverbesserungen und Repetition-Suppression-Effekten in Priming-Aufgaben nahe legt (Wig et al., 2005). In visuellen Priming-Aufgaben wurde der Repetition-Suppression-Effekt neben dem präfrontalen Kortex auch in höheren visuellen Arealen beobachtet, insbesondere in stimulselektiven Regionen wie der ‚fusiform face area‘ (FFA) (Dobbins et al., 2004; Eger et al., 2004; Henson et al., 2000; Henson et al., 2002; Zago et al., 2005).

### 2.1.3 Repetition-Priming: theoretische und methodische Konzepte

Eine wegweisende Theorie, die Ergebnisse aus bildgebenden Verfahren, Zellaufzeichnungen und Verhaltensstudien vereint, ist die von Wiggs und Martin (1998) postulierte ‚Sharpening-Theorie‘<sup>9</sup>. Sie erweitert Desimones‘ (1996) theoretische Ansätze und beschreibt als Kernaussage ein ‚Schärfen‘ der kortikalen Repräsentation eines Stimulus bei wiederholter Stimulusverarbeitung. Dabei feuern Neurone, die für eine Stimulusverarbeitung unnötige Eigenschaften kodieren, bei wiederholter Darbietung weniger. Daraus resultiert eine reduzierte mittlere Feuerrate der Neuronenpopulation, die mit verringerter BOLD-Antwort

---

<sup>8</sup> TMS - Transkranielle Magnetstimulation

<sup>9</sup> ‚Sharpening‘ (engl.) kann als ‚schärfen‘ übersetzt werden.

einhergeht. Wiggs und Martin (1998) zufolge erlaubt die ‚spärlichere‘ (‚sparser‘) Repräsentation des Stimulus eine effizientere Stimulusverarbeitung, die in Priming-Effekten (verringerte Reaktionszeit oder Fehlerrate) resultieren kann.

Trotz des sinnvollen Versuchs einer Verknüpfung der verschiedenen Ergebnisse aus Verhaltens- und bildgebenden Studien lässt die ‚Sharpening-Theorie‘ Fragen offen bzw. kann nicht alle in Beziehung stehenden Beobachtungen klären (Henson, 2003). Insbesondere die Verknüpfung zwischen der Abnahme der neuronaler Antwort und der damit in Verbindung gebrachten Verhaltensänderung in Priming-Studien ist nicht vollständig geklärt. Die Theorie macht demnach keine genauen Aussagen darüber, wie eine ‚spärlichere‘ kortikale Repräsentation zu einer Verhaltensänderung führt. Wie oben bereits erwähnt, zeigten drei kürzlich veröffentlichte Studien, dass nicht alle im Kortex beobachteten Repetition-Suppression-Effekte in Repetition-Priming-Aufgaben direkt mit der Verhaltensverbesserung in Verbindung gebracht werden können (Dobbins et al., 2004; Maccotta & Buckner, 2004; Wig et al., 2005). Vielmehr scheint der linke präfrontale Kortex in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu haben. Die funktionellen Eigenschaften der Repetition-Suppression-Effekte im präfrontalen Kortex für verbesserte Verhaltensleistungen werden in Experiment 1 (Kapitel III) untersucht. Weiterhin ist unklar, warum Repetition-Suppression-Effekte z.B. in okzipito-temporalen Regionen bei Menschen und Affen unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Während der Effekt beim Menschen mehrere Minuten bzw. über mehrere intervenierende Stimuli anhält, ist er bei nichtmenschlichen Primaten wesentlich kürzer (Henson, 2003). Darüber hinaus leistet die Theorie keinen Beitrag zur Klärung der Frage, warum in einigen Priming-Studien trotz positiver Verhaltenseffekte keine Abnahme (Henson et al., 2002) oder sogar eine Zunahme (‚Repetition-Enhancement‘) (Dolan et al., 1997; George et al., 1999; Henson et al., 2000) der neuronalen Antwort innerhalb stimulusrepräsentativer kortikaler Areale (z.B. FFA) beobachtet wurde. Henson (2004b) vermutete, dass Repetition-Suppression immer dann auftritt, wenn bei initialer und wiederholter Stimulusdarbietung derselbe Prozess stattfindet, wohingegen ein neuer Prozess zu erhöhter neuronaler Antwort führt. Repetition-Suppression ist zudem keine automatische Konsequenz wiederholter Stimuluswahrnehmung (Henson et al., 2002), wie von Wiggs und Martin (1998) postuliert, sondern scheint von Variablen wie der Art der Aufgabe abzuhängen (implizite vs. explizite Tests). Eine ausführlichere Diskussion der Kritikpunkte findet sich in Henson und Rugg (2003).

Neben ihrer Verwendung bei impliziten Gedächtnistests dienen Stimuluswiederholungen als Grundlage eines methodischen Werkzeuges namens ‚fMRT-

Adaptation' (Grill-Spector & Malach, 2001). Der Methode liegt folgende theoretische Annahme zugrunde: Zeigt eine kortikale Region ‚R‘ einen Repetition-Suppression-Effekt für einen Stimulus, der sich in der Dimension ‚D‘ (z.B. Ansichtswinkel oder Luminanz) von einem anderen Stimulus unterscheidet, dann sind die in Region ‚R‘ stattfindenden neuronalen Prozesse sensitiv für die Dimension ‚D‘. Die Methode wird seit einigen Jahren insbesondere zur Erforschung der neuronalen Korrelate der Objektverarbeitung (Grill-Spector et al., 2001) genutzt, da sie eine höhere räumliche Auflösung bietet als die üblichen Subtraktionsmethoden (Grill-Spector et al., 1999; Naccache & Dehaene, 2001). Grundannahme dieser erhöhten räumlichen Auflösung ist, dass ein gemessener Voxel eine Vielzahl an Neuronenpopulationen enthält, die bezüglich verschiedener Eigenschaften selektiv sein können. Obwohl die räumliche Verteilung der neuronalen Antwort innerhalb des Voxels zwischen Stimuluseigenschaften unterscheidet, trifft das gemessene mittlere Aktivierungssignal keine Aussage darüber. Adaptieren jedoch die Neurone bzw. zeigen sie eine neuronale Suppression aufgrund von Stimuluswiederholung, ändert sich das Aktivierungsniveau und kann mittels fMRT detektiert werden (Henson, 2003).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass fMRT-Adaptation und die ‚Sharpening-Theorie‘ eine Abnahme neuronaler Antwort bei wiederholter Stimulusdarbietung unterschiedlich erklären. Während die ‚Sharpening-Theorie‘ annimmt, dass ein Stimulus durch Neurone kodiert wird, die bei Stimuluswiederholung weiter feuern (d.h. die Neurone, dessen Antwortverhalten nicht supprimiert), geht die fMRT-Adaptation davon aus, dass Neurone, die eine reduzierte Feuerrate zeigen, den Stimulus kodieren. Die ‚Sharpening-Theorie‘ würde erwarten, dass Neurone, die den Repetition-Suppression-Effekt zeigen, bei Darbietung eines neuen Stimulus unbeeinträchtigt reagieren – d.h. die Neurone selbst adaptieren nicht. Mit anderen Worten, die Reduktion der Feuerrate ist in der ‚Sharpening-Theorie‘ stimulusspezifisch und in der fMRT-Adaptation neuronenspezifisch (Henson, 2003).

## **2.2 Kontextuelle Neuheit**

Eine zweite Form von Neuheit ist kontextuelle Neuheit. Sie beschreibt das Auftreten eines Stimulus' (oder Ereignisses) in einem unerwarteten Zusammenhang. Dies löst für gewöhnlich eine Orientierungsreaktion aus (Sokolov, 1963), die durch eine sofortige Aufmerksamkeitsverschiebung in Richtung des Stimulus gekennzeichnet ist (Corbetta & Shulman, 2002). Entscheidend bei der kontextuellen Neuheit ist, dass sie durch einen bekannten Stimulus hervorgerufen wird, der jedoch vom Kontext abweicht.

Kontextuelle Neuheit wurde mittels ereigniskorrelierter Potentiale (EKP) erstmals im Jahr 1965 beschrieben. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass ein kontextuell abweichender Reiz im Vergleich zu einem Standardreiz mit einer stark positiven Komponente ca. 300ms nach Stimulusbeginn assoziiert ist (Sutton et al., 1965). Die Komponente ist als P300 oder auch als P3 bekannt. Neben ausführlichen Untersuchungen am Menschen wurde die P3 bei Makaken, Totenkopffäffchen, Katzen, Ratten, Hunden und Delphinen beschrieben (Ranganath & Rainer, 2003). Die P3 scheint also einen Prozess zu repräsentieren, der bei allen Säugern beobachtet werden kann. Zudem wird vermutet, dass die P3 mehrere Potentiale widerspiegelt, die zu verschiedenen Formen von Aufmerksamkeitsprozessen gehören (Courchesne et al., 1975; Friedman et al., 2001; Halgren et al., 1998; Herrmann & Knight, 2001; Knight & Nakada, 1998; McCarthy & Wood, 1987; Ruchkin et al., 1990; Soltani & Knight, 2000; Squires et al., 1975). Die Komponente, die am wahrscheinlichsten mit Stimulusneuheit in Verbindung gebracht wird ist die P3a oder auch ‚Neuheits-P3‘ (Courchesne et al., 1975; Squires et al., 1975).

In einem typischen P300-Experiment werden einfache bzw. reine Töne mit einer bestimmten Frequenz häufig dargeboten und Töne mit einer anderen Frequenz selten dargeboten (in randomisierter Reihenfolge). Der kontextuell abweichende (seltene) Ton – auch ‚Oddball‘<sup>10</sup> – führt im Vergleich zu den Standardtönen zu einer positiven EKP-Komponente, die ihr Maximum ca. 200-300ms nach Stimulusdarbietung erreicht und ist in zentralen und frontalen Bereichen am Stärksten. Die frühe Latenz der P3 lässt vermuten, dass kognitive Prozesse schnell durch neue Stimuli beeinflusst werden. Obwohl die funktionelle Charakteristik der P3 und die damit verbundenen kognitiven Prozesse zur Zeit nicht vollständig verstanden sind (Friedman et al., 2001), lassen sich jedoch mindestens vier Eigenschaften der P3 beschreiben: (1) Sie habituiert mit zunehmender Darbietungen neuer Stimuli (Cycowicz & Friedman, 1998; Friedman & Simpson, 1994; Knight, 1984; Ranganath & Paller, 1999). Die P3 (2) wurde für visuelle, auditorische und somatosensorische Stimuli beobachtet und gilt daher als modalitätsunabhängig (Knight, 1996; Knight, 1984, 1997). Die P3 kann (3) sowohl durch komplexe als auch durch einfache Stimuli hervorgerufen werden, solange diese Reize kontextuell deviant sind (Courchesne et al., 1975; Simons et al., 2001); und (4) obwohl die Aufgabe einen Einfluss auf die Stärke der P3 hat (Comerchero & Polich, 1998; Jeon & Polich, 2001), kann sie durch aufgabenirrelevante oder ignorierte Stimuli

---

<sup>10</sup> Der Begriff ‚Oddball‘ bezeichnet einen kontextuell oder inhaltlich abweichenden Stimulus. In Oddball-Paradigmen werden in der Regel zwei oder mehr Stimuli präsentiert, wobei einer der Stimuli häufig erscheint (Standard) und die anderen mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit zufällig eingestreut werden (Oddball).

hervorgerufen werden (Courchesne et al., 1975; Friedman et al., 1998; Ranganath & Paller, 1999; Squires et al., 1975).

Die frühe Latenz und die vier geschilderten Eigenschaften deuten darauf hin, dass die P3 die Aktivität eines Netzwerkes reflektiert, das an einer schnellen Orientierung in Richtung neuer Reize beteiligt ist (Friedman et al., 2001; Knight & Nakada, 1998). Als neuroanatomische Grundlage dieses Netzwerkes sind der präfrontale Kortex und der MTL wahrscheinlich. Das lassen vor allem Untersuchungen an Epilepsiepatienten vermuten, die P3-ähnliche intrakranielle Feldpotentiale im dorsolateralen, ventrolateralen und orbitalen präfrontalen Kortex, cingulären Kortex, lateralen temporo-parietalen Kortex, Hippokampus und parahippokampalen Regionen nachweisen konnten (Clarke et al., 1999; McCarthy & Wood, 1987). Zudem wurden spezifische Feldpotentiale, die denen der P3a sehr ähnlich waren, im orbitalen, ventrolateralen und dorsolateralen präfrontalen Kortex (Baudena et al., 1995), im medialen Temporallappen, Subikulum, temporo-parietalen und cingulären Kortex für kontextuell neue Stimuli beschrieben (Halgren et al., 1995a; Halgren et al., 1995b). Läsionsstudien deuten ebenfalls darauf hin, dass vor allem präfrontale, temporo-parietale und mediale Temporallappen-Strukturen entscheidend an der Verarbeitung kontextuell neuer Stimuli beteiligt sind (Ranganath & Rainer, 2003).

Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren (insbesondere mit ereigniskorrelierter fMRT) konnten BOLD-Aktivierungen<sup>11</sup> in inferior frontalen, insulären und temporo-parietalen Regionen sowie im anterioren Cingulum im Zusammenhang mit kontextueller Neuheit nachweisen (Clark et al., 2000; Kiehl et al., 2001; Kiehl & Liddle, 2003; Kirino et al., 2000; Opitz et al., 1999). Die Studien ließen jedoch offen, ob es sich um Antworten auf kontextuelle Neuheit oder andere Stimuluseigenschaften der präsentierten Stimuli handelte. Spätere Studien zeigten Aktivierungen des Neuheitsnetzwerkes bei besser kontrollierten Stimulusbedingungen (Downar et al., 2000; Huettel et al., 2002).

Neuere Untersuchungen wiesen auf eine besondere funktionelle Bedeutung des MTL im Zusammenhang mit der Verarbeitung kontextuell neuer Stimuli hin. Yamaguchi et al. (2004) konnten mittels Hochfeld-fMRT (4T) zeigen, dass der Hippokampus initial stark auf kontextuell deviante Reize reagiert, diese neuronale Antwort jedoch mit zunehmender Wiederholung abnimmt. Dabei war es unerheblich, ob die Probanden ihre Aufmerksamkeit auf das relevante visuelle Feld richteten. Ein ähnliches neuronales Muster zeigte sich in

---

<sup>11</sup> FMRT und ERP sind komplementäre jedoch nicht immer korrespondierende Messinstrumente der neurowissenschaftlichen Forschung. Während ERPs direkt elektrophysiologische Aktivierungen in einer hohen zeitlichen Auflösung messen, spiegelt die mittels fMRT gemessene BOLD-Antwort neuronale Aktivierungen nur indirekt und in zeitlich niedrigerer Auflösung wider.

superioren und medialen frontalen Regionen. Diese und ähnliche Arbeiten (Buchel et al., 1999; Crottaz-Herbette et al., 2005; Kohler et al., 2005; Poldrack et al., 2001; Strange et al., 1999) führten zu dem Schluss, dass präfrontale und hippocampale Regionen an automatischer und schneller Detektion unerwarteter Stimuli beteiligt sind und die Aktivierungsstärke mit wiederholter Darbietung abnimmt.

### **2.3 Assoziative Neuheit**

Ein dritter Neuheitstyp ist assoziative Neuheit. Damit verbundene Effekte werden untersucht, indem bekannte Stimuli in neuer Anordnung präsentiert werden (Nyberg, 2005). Insbesondere der Hippokampus scheint hinsichtlich der Verarbeitung diese Form der Neuheit funktionell bedeutsam.

In einer tierexperimentellen Untersuchung mittels c-fos Expression zeigte sich eine erhöhte Aktivierung innerhalb des Hippokampus, des Postsubikulums und des Parietalkortex bei assoziativer Neuheit (Jenkins et al., 2004). Hierfür wurden Ratten in einem Labyrinth trainiert und die externen Hinweisreize im finalen Test neu arrangiert (Jenkins et al., 2004). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in Studien mittels bildgebender Verfahren beim Menschen (Duzel et al., 2003; Schott et al., 2004). In der Studie von Duzel et al. (2003) lösten die Probanden einen assoziativen Wiedererkennungstest, bei dem sie entschieden, ob die Darbietung zweier Stimuli (Gesicht und Werkzeug) eine neue räumliche Anordnung oder einen neuen Stimulus (neues Gesicht) enthielt. In beiden Aufgaben zeigte sich eine rechtslaterale hippocampale Aktivierung im Zusammenhang mit neuen Stimulusanordnungen. Bei Schott et al. (2004) war assoziative Neuheit zudem mit Aktivierungen der Substantia nigra (SN) bzw. der Area tegmentalis ventralis (ATV) verbunden. Ob die SN/ATV nur auf assoziative Neuheit reagiert oder auch an der Verarbeitung von Stimulusneuheit oder Stimulussalienz beteiligt ist, bleibt unklar. Insbesondere Experiment 2 der vorliegenden Arbeit wird sich mit dieser Fragestellung explizit beschäftigen. Im Folgenden wird auf den Zusammenhang zwischen Neuheit eines Stimulus, damit assoziierter Verbesserung der Gedächtnisleistung und dopaminergem Neuromodulation eingegangen.

### **2.4 Verbesserte Gedächtnisleistung für neue Stimuli**

Neben den beschriebenen neurophysiologischen Eigenschaften (P3) sind kontextuell neue Stimuli mit einem gedächtnispsychologischen Phänomen, dem so genannten ‚von

Restorff-Effekt', assoziiert (von Restorff, 1933). Es beschreibt die effizientere Gedächtnisleistung für kontextuell isolierte Stimuli im Vergleich zu kontextuell kohärenten Stimuli (Ranganath & Rainer, 2003). Diese Eigenschaft wird in Verhaltens- und bildgebenden Studien häufig mit Hilfe des ‚von Restorff-Modells‘ (von Restorff, 1933) bzw. verschiedener Varianten des Modells untersucht (Wallace, 1965). Dabei werden wenige kontextuell abweichende Stimuli inmitten einer Vielzahl kontextuell homogener Reize dargeboten (z.B. einige in Großbuchstaben geschriebene Wörter zwischen vielen kleingeschriebenen Wörtern) und die Erinnerungsleistung in einem nachfolgenden Gedächtnistest für alle Stimuli untersucht.

In einer Reihe von Studien zeigte sich, dass kontextuell abweichende Stimuli unabhängig von der abweichenden Eigenschaft besser erinnert werden (Hunt, 1995; Parker et al., 1998; von Restorff, 1933; Wallace, 1965). Zudem lassen die Studien vermuten, dass kontextuell neue Stimuli durch neuronale Netzwerke verarbeitet werden, die die Aufmerksamkeit in Richtung dieser Stimuli lenken (Corbetta & Shulman, 2002) und auf diese Weise den Prozess des Enkodierens modulieren (Habib et al., 2003; Tulving et al., 1996). Dass der gedächtnispsychologische Effekt dieser Stimuli in direkter Verbindung mit der P3-EKP-Komponente und den zugrunde liegenden kortiko-limbischen Strukturen steht, wurde bereits nachgewiesen. Demnach korrelierte die Höhe der mit kontextuell neuen Stimuli assoziierten P3 mit der späteren Gedächtnisleistung für diese Reize<sup>12</sup> (Fabiani & Donchin, 1995; Fabiani et al., 1990). Läsionsstudien (Parker et al., 1998) und Patientenuntersuchungen (Kishiyama et al., 2004) ergaben, dass der ‚von Restorff-Effekt‘ und somit ein erfolgreiches Enkodieren kontextuell abweichender Stimuli insbesondere auf präfrontalen und medialen Temporallappenstrukturen basiert. Untersuchungen an gesunden Probanden mittels fMRT (Kirchhoff et al., 2000) bestätigten diesen Befund. Insgesamt weisen die genannten Ergebnisse auf eine Interaktion zwischen präfrontalem Kortex und MTL hin, die essentiell für die verbesserte Gedächtnisleistung kontextuell neuer Stimuli ist (Fernandez & Tendolkar, 2001).

Neben dem ‚von Restorff-Effekt‘ gibt es einen weiteren Verhaltenseffekt, der eine verbesserte Gedächtnisleistung im Zusammenhang mit neuen Stimuli beschreibt. Er wurde von Tulving und Kroll (1995) berichtet und führte zur Hypothese der Neuheitsenkodierung (‚Novelty-Encoding Hypothesis‘). Entsprechend ist der Neuheitsgehalt von Information eine entscheidende Determinante für die Enkodierung und Überführung in das Langzeitgedächtnis (Tulving & Kroll, 1995). In dem von Tulving und Kroll (1995) durchgeführten Verhaltensexperiment wurden teilnehmende Probanden mit einer Liste von Wörtern bekannt

---

<sup>12</sup> Der Unterschied neuronaler Aktivität, aus denen die spätere Gedächtnisleistung vorhergesagt werden kann, wird als ‚DM-Effekt‘ bezeichnet. ‚DM‘ steht dabei für ‚difference to memory‘ Formation (Paller, 1990).

gemacht (Phase 1), indem sie sechs Mal präsentiert wurde und die Probanden verschiedene Aufgaben lösten (z.B. ‚lebend‘ vs. ‚nicht lebend‘ Entscheidung). Anschließend wurden die bekannten Wörter zusammen mit neuen Wörtern präsentiert (Phase 2). Dabei entschieden die Probanden für jedes Wort, ob es sich um ein lebendes oder nicht lebendes Objekt handelte. Zudem wurden sie instruiert, sich jedes Wort zu gut wie möglich zu merken. In einem darauf folgenden Gedächtnistest zeigte sich eine bessere Wiedererkennungsleistung für die neuen Substantive im Vergleich zu den bekannten. Aus dieser Untersuchung und ähnlichen Verhaltenseffekten (Anderson & Bower, 1972; Balota & Neely, 1980; Glanzer & Bowles, 1976; Gregg, 1976; Kinsbourne & George, 1974) schlossen Tulving und Kroll (1995), dass neue Stimuli besser wiedererkannt werden, da ein System, das die Neuheit eines Reizes bewertet („Novelty-Assessment System“), bekannte Stimuli von neuen Stimuli während der Enkodierung trennt und neue Stimuli effizienter gespeichert werden. Obwohl einige nachfolgende Studien den Effekt als nicht enkodierungsspezifisch, sondern als Abrufproblem kritisierten (Aberg & Nilsson, 2001; Chalmers & Humphreys, 1998; Dobbins et al., 1998; Greene, 1999; Maddox & Estes, 1997), brachte eine jüngst veröffentlichte Studie Belege für die Hypothese der Neuheitsenkodierung (Kormi-Nouri et al., 2005). Demnach zeigte sich der Neuheitseffekt bei Probanden unterschiedlicher Nationalität (Schwedisch und Japanisch), bei unterschiedlichen Stimuli (Verben und Substantive sowie in der jeweiligen Sprache häufig und selten verwendete Wörter), bei unterschiedlichen Enkodierungsstrategien in Phase 1 und unabhängig davon, ob die Probanden in Phase 2 instruiert wurden, die Stimuli zu lernen (beiläufiges vs. intentionales Enkodieren) (Kormi-Nouri et al., 2005).

## **2.5 Neuromodulatorische Mechanismen**

Die oben beschriebenen Arbeiten zeigen, dass vor allem MTL-Strukturen und präfrontale Areale an der Verarbeitung neuer Stimuli beteiligt sind. In diesem Zusammenhang wurden auch neuromodulatorische Mechanismen diskutiert (Fabiani et al., 1986; Nyberg, 2005; Ranganath & Rainer, 2003). Verschiedene Arbeiten der letzten Jahre weisen auf eine besondere Bedeutung der Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) und Dopamin (DA) hin. Evidenzen für eine Beteiligung beider Neurotransmitter am Prozess des Verarbeitens und Enkodierens neuer Stimuli werden im Folgenden erläutert.

### 2.5.1 Dopamin (DA) und Lernen

Die meisten dopaminergen Zellen entwickeln sich aus embryonalen Zellgruppen, die aus Bereichen des Mittel- und Zwischenhirns (Mesenzephalon bzw. Dienzephalon) stammen. Diese Neurone projizieren in verschiedene kortikale Regionen und haben traditionell ihren Platz in Motivations- bzw. motorischen Theorien (Campanella et al., 1987; Mogenson et al., 1980), werden aber auch mit der Verarbeitung von Belohnung (Wise & Rompre, 1989), Anhedonie (Wise et al., 1978), und Abhängigkeit (Di Chiara, 2002) in Verbindung gebracht (ein Überblick über verschiedene Theorien findet sich in Wise, 2004). Im Folgenden wird auf diese Theorien nicht gesondert eingegangen. Vielmehr werden weitere anatomische Grundlagen und Evidenzen für eine Verbindung zwischen DA, der Verarbeitung neuer Stimuli und Lernen dargestellt.

Dopaminerge Zellgruppen lassen sich in verschiedene nominale Systeme unterteilen. Das bekannteste ist das nigrostriatale System. Es hat seinen Ursprung in der Zona compacta der Substantia nigra (SNc) und ist stark mit motorischen Funktionen assoziiert. Von der SNc ziehen die Fasern hauptsächlich zum dorsalen Striatum (Morgan & Huston, 1990). Weiter medial der SNc befinden sich das mesolimbische und das mesokortikale Dopaminsystem. Beide sind an motivationalen Funktionen beteiligt und ihre Fasern stammen aus Area tegmentalis ventralis (ATV). Die Grenzen zwischen den dopaminergen Systemen sind unscharf definiert. Die Zellen der ATV und der SNc bilden eine durchgehende Schicht und projizieren in angrenzende und z. T. überlappende Bereiche (Fallon & Moore, 1978). Während die SNc überwiegend zum dorsalen Striatum projiziert, ziehen die Fasern der ATV hauptsächlich zum Nucleus accumbens und Tuberculum olfactorium, innervieren jedoch auch die Amygdala, das Septum und den Hippokampus. Dieses Fasersystem wird als mesolimbisches Dopaminsystem bezeichnet. Zellen der medialen ATV projizieren primär zum medialen präfrontalen, cingulären und perirhinalen Kortex. Dieses Fasersystem wird mesokortikales Dopaminsystem bezeichnet. Da es zwischen beiden Fasersystemen überlappende Projektionen gibt, werden beide auch meso-kortiko-limbisches Dopaminsystem genannt.

Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) sind zelluläre Mechanismen, die als Grundlage des Lernens verstanden werden. Beide wurden in verschiedenen Hirnregionen nachgewiesen und mit Dopamin bzw. dopaminergen Rezeptoren in Verbindung gebracht (Wise, 2004). Im Hippokampus kann LTP durch dopaminerge D1-Rezeptorantagonisten geblockt (Frey et al., 1991; Frey et al., 1990; Li et al., 2003; Swanson-Park et al., 1999) und mittels D1-Rezeptoragonisten verstärkt werden (Otmakhova & Lisman,

1998). Hippokampale LTD hingegen wird durch D1-Agonisten oder D2-Antagonisten verstärkt und durch D1-Antagonisten oder D2-Agonisten geblockt (Chen et al., 1996). Darüber hinaus sind LTD und LTP im dorsalen Striatum (Calabresi et al., 1992; Centonze et al., 2001), in der Amygdala (Bissiere et al., 2003), der SN (Overton et al., 1999), und der ATV (Bonci & Malenka, 1999) und dem frontalen Kortex (Huang et al., 2004; Law-Tho et al., 1995; Otani et al., 2003) dopaminabhängig. Obwohl LTP (Kombian & Malenka, 1994; Pennartz et al., 1993) und LTD (Kombian & Malenka, 1994) ebenfalls in exzitatorischen Synapsen des Nucleus accumbens nachgewiesen wurden, scheint Dopamin dort keinen entscheidenden Einfluss auf beide Formen der synaptischen Plastizität zu haben (Kombian & Malenka, 1994; Pennartz et al., 1993). In der SN und der ATV wurde LTP in exzitatorischen Synapsen dopaminerg, jedoch nicht GABAerger Neurone nachgewiesen (Bonci & Malenka, 1999; Overton et al., 1999). Zudem zeigte sich LTD in exzitatorischen Synapsen dopaminerg Neurone der ATV, die durch Dopamin an D2-Rezeptoren geblockt wurde (Thomas et al., 2000). Substanzen, die Dopaminfreisetzung bewirken, wie z.B. Nikotin, Amphetamine, Morphine und Ethanol, führten zu einer LTP-ähnlichen Sensibilisierung (Saal et al., 2003) in der ATV. Eine ähnliche Dopaminspiegelerhöhung und damit verbundene erhöhte LTP-Sensibilisierung zeigte sich bei Ratten in einer Stresssituation (Saal et al., 2003). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Dopamin auf zellulärer Ebene in allen großen dopaminergen Regionen, außer dem Nucleus accumbens, ein entscheidender Faktor für Lernen und Gedächtnisbildung ist.

Befanden sich Ratten in einer für sie neuen Umgebung, erhöhte sich der hippokampale DA-Spiegel (Ihalainen et al., 1999), und eine schwache tetanische Stimulation führte eher zu LTP in CA1 (Li et al., 2003). Diese wiederum wird durch D1-Antagonisten, jedoch nicht durch noradrenerge oder cholinerge Hemmer geblockt. Beließ man die Ratten in einer gewohnten Umgebung, führten D1-Agonisten zu einer ähnlich erhöhten LTP, wie es durch die neue Umweltsituation hervorgerufen wurde (Lisman & Grace, 2005). Das bedeutet, dass neue und zugleich natürliche Stimulusinformation zu einem erhöhten DA-Spiegel führt und dieser wiederum führt zu einer erhöhten hippokampalen LTP in CA1<sup>13</sup>. Wie diese Ergebnisse vermuten lassen, zeigten Packard und White (1991), dass intrahippokampale Injektion von D1- und D2-Agonisten Lernleistungen bei Ratten positiv beeinflusst. Bilaterale Injektionen von D1- und D5-Agonisten in CA1 des dorsalen Hippokampus erhöhten die Gedächtnisleistung bei Ratten (Bernabeu et al., 1997) und Dopaminagonisten verbesserten das räumliche Gedächtnis alternder Ratten (Bach et al., 1999). Im Gegensatz dazu führte ein

---

<sup>13</sup> Dieser Befund steht im Gegensatz zu der Erkenntnis, dass mit Stimulusneuheit assoziierte Änderungen innerhalb des Gyrus dentatus noradrenerg moduliert waren (Kitchigina et al., 1997; Straube et al., 2003).

reduzierter DA-Spiegel zu verringerter Gedächtnisleistung (Bernabeu et al., 1997) und hippocampale DA-Entleerung zu beeinträchtigter räumlicher Navigationsfähigkeit im ‚Morris Water Maze‘ (Gasbarri et al., 1996). Morris et al. (2003) zeigten, dass in den Hippokampus injizierte D1-Antagonisten die Gedächtnisleistung verschlechterten, wobei die stärksten Beeinträchtigungen nach sechs Stunden, einer Zeitspanne, die auf späte LTP<sup>14</sup> schließen lässt, sichtbar waren (Morris et al., 2003).

Die Untersuchung der dopaminergen Neuromodulation des Gedächtnisses beim Menschen ist noch in ihrem Anfang. Einige wenige Studien bestätigten jedoch die oben beschriebenen Tierstudien, die einen Einfluss von Dopamin auf die Gedächtnisleistungen implizieren. In einem fMRT-Experiment (Wittmann et al., 2005) führte die Darbietung von Hinweisreizen, die eine Belohnung vorhersagten, zu Aktivierungen der SN und dopaminerg innervierter Strukturen inklusive Striatum und Globus pallidus. Drei Wochen nach der fMRT-Untersuchung zeigte sich eine bessere Gedächtnisleistung für belohnte Stimuli im Vergleich zu unbelohnten. Neuronal wurde ein ‚DM-Effekt‘ im Hippokampus und der SN beobachtet. Das bedeutet, dass die mit fMRT gemessenen Aktivierungen in Hippokampus und SN die späteren Gedächtnisleistungen voraussagten, da später erinnerte (belohnte) Stimuli mit höherer Aktivierung einhergingen als später vergessene Stimuli. Die Autoren folgerten, dass die Aktivierung dopaminerg Mittelhirnstrukturen hippocampusabhängige Gedächtnisbildung (vermutlich) durch verbesserte Konsolidierung beeinflusst (Wittmann et al., 2005). Ähnliche Ergebnisse berichtete eine Studie von Schott et al. (2004). Demzufolge partizipierten dopaminerge Mittelhirnstrukturen in hippocampusabhängiger Verarbeitung assoziativer Neuheit und expliziter Gedächtnisbildung (Schott et al., 2004). Knecht et al. (2004) applizierten gesunden Probanden den bluthirnschrankengängigen Dopaminvorläufer Levodopa (L-Dopa) und untersuchten die Gedächtnisleistung für Pseudowörter. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die einen Placebopräparat einnahm, verbesserte L-Dopa die Gedächtnisleistungen (Knecht et al., 2004).

Jüngere Arbeiten untersuchten den Einfluss des Enzyms ‚COMT‘ (Catechol-O-Methyltransferase) und damit verbundene Änderungen des Dopaminspiegels auf Gedächtnisleistungen. COMT baut Dopamin ab, und eine verringerte COMT-Aktivität führt daher zu einem erhöhten Dopaminspiegel (Gogos et al., 1998). Ein natürlich vorkommender funktioneller Polymorphismus des COMT-Gens ist der *val<sup>158</sup>met* Polymorphismus. Träger des Met/Met Genotyps haben eine geringere Aktivität des COMT-Enzyms als Träger des Val-Allels und zeigten in einer Untersuchung von de Frias et al. (2004) bessere Leistungen in

---

<sup>14</sup> Man unterscheidet zwischen einer Proteinsynthese unabhängiger frühen Phase der LTP und einer Proteinsynthese abhängigen späten Phase der LTP (Straube et al., 2003).

einem episodischen und semantischen Gedächtnistest. Mit diesem Befund übereinstimmend, führte Tolcapon - ein COMT-Inhibitor - zu verbesserten episodischen Gedächtnisleistungen (Iudicello et al., 2004).

Basierend auf tierexperimentellen Studien und Untersuchungen am Menschen (die zum Teil oben bereits geschildert wurden) entwickelten Lisman und Grace (2005) das Konzept, dass der Hippokampus und die dopaminergen Neurone der ATV eine funktionelle Schleife bilden. Entsprechend wird das von ihnen vorgestellte Modell als ‚Hippokampus-ATV-Schleife‘ bezeichnet (Lisman & Grace, 2005). Die Aktivierungen dieser Schleife beginnen innerhalb des Hippokampus, der neue Stimuli, die nicht im Langzeitgedächtnis gespeichert sind, detektiert. Dafür sprechen sowohl bildgebende Untersuchungen (Strange & Dolan, 2001; Tulving et al., 1996; Yamaguchi et al., 2004), c-Fos-Expressionen (Jenkins et al., 2004), Zellaufnahmen (Fyhn et al., 2002; Vinogradova, 2001) und die Tatsache, dass durch neue Stimuli evozierte Antworten im Hippokampus bereits nach 100ms detektiert werden können (Grunwald et al., 1998; Ruusuvirta et al., 1995). Aus der Detektion des neuen Stimulus resultiert ein Neuheitssignal, das wahrscheinlich in CA1 generiert (Hasselmo & Wyble, 1997) und über einen polysynaptischen Pfad zur ATV gesendet wird. Von CA1 gelangt das Neuheitssignal über das Subikulum (Floresco et al., 2001; Wood & Rebec, 2004), den Nucleus accumbens (Ihalainen et al., 1999; Legault et al., 2000; Wood & Rebec, 2004) und das ventrale Pallidum (Chrobak & Napier, 1993) zur ATV. Dabei sendet das Subikulum exzitatorische glutamaterge Projektionen zum Nucleus accumbens, der dadurch das ventrale Pallidum inhibiert. Dies führt dazu, dass die in der ATV tonisch inhibierten dopaminergen Neurone nicht mehr inhibiert werden. Folglich feuern diese Neurone und setzen somit DA frei (Lisman & Grace, 2005). Das DA gelangt von der ATV direkt zum Hippokampus und ist dort an LTP, Lernen und Gedächtnisbildung beteiligt (Lisman & Grace, 2005). Es sei darauf hingewiesen, dass das in der ATV entstehende Neuheitssignal nicht gänzlich stimulusgetrieben („bottom-up“) ist, sondern von Informationen, die motivationale Aspekte, Zielgerichtetheit und Stimulussalienz repräsentieren können („top-down“), beeinflusst werden kann (Lisman & Grace, 2005). Quelle dieser Informationen scheinen zum einen der präfrontale Kortex und zum anderen die dopaminergen Zellen der ATV selbst zu sein (Lisman & Grace, 2005). Summarisch beschreibt das von Lisman und Grace postulierte Modell eine Interaktion zwischen Hippokampus und ATV, die den Eingang von Informationen in das Langzeitgedächtnis moduliert. Ob SN/ATV und Hippokampus auch beim Menschen interagieren und welche funktionelle Bedeutung beide Strukturen für die

Verarbeitung und Gedächtnisbildung neuer Stimuli haben, wird in Experiment 2 und 3 untersucht (Kapitel III).

### 2.5.1 Acetylcholin (ACh) und Lernen

Die Hauptquelle des ACh ist der Nucleus basalis Meynert (NBM). Obwohl er kortikale Afferenzen aus nur wenigen Regionen erhält - orbitofrontal, mediotemporal (inklusive perirhinal und entorhinal) und dem anterioren insulären Kortex (Mesulam & Mufson, 1984) - projiziert er fast in den gesamten Neokortex. Die stärksten Efferenzen finden sich im orbitofrontalen, perirhinalen, entorhinalen und insulären Kortex (Mesulam et al., 1986). Neben dem NBM wird der MTL durch das mediale Septum cholinerg innerviert.

Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass cholinerge Faserverbindungen zwischen NBM, präfrontalem Kortex, dem medialen Septum und MTL an Lernen und Gedächtnis beteiligt sind. Die Trennung des frontalen oder temporalen Kortex von den cholinergen Afferenzen, führte bei Affen zu Defiziten bei der visuellen Wiedererkennung („visual recognition memory“) und der Lernleistung in einem Paradigma, in dem Objekte mit Belohnung assoziiert wurden (Easton & Gaffan, 2001; Easton et al., 2001). Zudem führten Läsionen acetylcholinergener Neurone des basalen Vorderhirns zu einer Reduktion des ACh-Spiegels in frontalen und temporalen Kortex (Fine et al., 1997). Dabei korrelierte die Höhe der ACh-Spiegel-Abnahme positiv mit dem Ausmaß an Einschränkungen in einem Lernparadigma bei Affen (Fine et al., 1997). Die Assoziation zwischen ACh und dessen Relevanz für Lernen und Gedächtnis stimmt mit Konzepten überein, die eine Beteiligung cholinergischer Strukturen an der Verarbeitung und Konsolidierung neuer Stimuli postulieren (Hasselmo, 1999). Entsprechend reagierten Neurone des NBM verstärkt auf die Darbietung neuer Stimuli, wobei die Höhe der Feuerrate mit wiederholter Stimulusdarbietung abnahm (Wilson & Rolls, 1990a, 1990b). Dass auch cholinerg innervierte kortikale Regionen direkt an der Verarbeitung neuer Stimuli beteiligt sind, zeigte jüngst eine ‚in vivo‘ Mikrodialyse Studie an Ratten (Giovannini et al., 2001). Erkundeten die Ratten eine neue unbekannte Umgebung, erhöhte sich die ACh-Konzentration in kortikalen Regionen, wobei keine Korrelation zwischen motorischer Aktivität und ACh-Level bestand (Giovannini et al., 2001).

Einige Untersuchungen mittels Scopolamin - das muskarinerge ACh-Rezeptoren blockiert - unterstützen diese Befunde. In zwei Studien führte Scopolamin zu reduzierten Verhaltenseffekten bei Priming und damit verbundenen Repetition-Suppression-Effekten (Thiel et al., 2002; Thiel et al., 2001). Zudem zeigte sich eine reduzierte Lernleistung für

Assoziationen zwischen Gesichtern und Namen und eine reduzierte BOLD-Antwort in ventro-lateralen präfrontalen, inferior temporalen und hippocampalen Regionen nach Einnahme von Scopolamin (Sperling et al., 2002). Bei jungen Müttern führte Scopolamin, wenn es während der Geburt verabreicht wurde, zu einem Erinnerungsausfall an den Geburtsvorgang (Davis & Roitblat, 1984). Obwohl in einer Tierstudie Scopolamin zu reduzierten Kurzzeitgedächtnisleistungen führte, war dies jedoch nicht mit einer Abnahme neuronaler Effekte in inferior-temporalen Regionen verbunden (Miller & Desimone, 1993). Beim Menschen zeigte sich eine Reduktion der aus frontalen Regionen stammenden P300 für kontextuell seltene Zielstimuli durch Scopolamin (Potter et al., 2000a, 2000b).

Eine Theorie, die ACh und die Verarbeitung und Konsolidierung neuer Stimuli assoziiert, vermutet, dass die Detektion eines neuen Stimulus ein Neuheitssignal im Hippokampus hervorruft, das zum basalen Vorderhirn weitergeleitet wird. Dadurch wird ACh ausgeschüttet, welches wiederum einen modulatorischen Einfluss auf hippocampale und neokortikale Aktivität ausübt (Nyberg, 2005). Ein konnektionistisches Modell nimmt an, dass der erhöhte ACh-Spiegel im Hippokampus zu einer Beeinflussung des kognitiven Systems führt (Meeter et al., 2004). Der erhöhte ACh-Spiegel im Hippokampus aktiviert demnach Netzwerkdyamiken, die das Enkodieren neuer Stimuli beeinflussen (Meeter et al., 2004).

### 3 Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Bei den in Kapitel III vorgestellten Experimenten 1, 2 und 3A handelt es sich um Studien, die unter Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) durchgeführt wurden. Da das Wissen um die Funktionsweise und die zugrunde liegenden physikalischen Prinzipien dieser Technik für das Verständnis und die Interpretation der vorliegenden Arbeit unerlässlich sind, soll an dieser Stelle eine kurze Einführung in die fMRT gegeben werden. Weiterführende Informationen finden sich in verschiedenen Übersichtswerken (Franckowiak et al., 2004; Weishaupt et al., 2001).

Die Kernspintomographie oder auch Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nichtinvasives bildgebendes Verfahren, das im Gegensatz zu anderen Methoden auf Röntgenstrahlen oder radioaktive Substanzen, die den menschlichen Körper belasten können, verzichtet. Sie basiert auf dem Grundprinzip der kernmagnetischen Resonanz (NMR), welche bereits 1946 von Purcell und Bloch unabhängig voneinander beschrieben wurde. Das Darstellen von Bildern auf der Basis von Kernspinresonanz gelang erstmals 1973 durch Lautenbur. Die Geburtsstunde der *funktionellen* MRT war das Jahr 1989. Diese wesentliche Weiterentwicklung der MRT ermöglicht es, regionale Stoffwechseländerungen innerhalb des Gehirns zu detektieren (Aine, 1995). Das bedeutet, dass es neben der Darstellung morphologischer Strukturen ebenso möglich ist, neuronale Aktivierungen indirekt zu messen und einzelnen anatomischen Referenzen zuzuordnen.

Die Grundlagen der NMR und somit auch der Magnetresonanztomographie sind:

- Kernspin und Lamorfrequenz (Kapitel 3.1)
- Kernmagnetresonanz (Kapitel 3.2) und
- Relaxation (Kapitel 3.3)

#### **3.1 Kernspin und Lamorfrequenz**

Eine Grundeigenschaft aller Elementarteilchen ist ihr Spin. Es beschreibt die kreiselartige Bewegung des Protons um sich selbst. Eine wichtige Eigenschaft des Spins ist seine konstante Stärke, er kann weder beschleunigt noch abgebremst werden. Dies hat für die MRT zwei wichtige Auswirkungen: Zum einen, da das Proton eine rotierende Masse ist, hat

es einen Drehimpuls  $M$ ; zum anderen, da es eine rotierende elektrische Ladung ist, besitzt es ein magnetisches Moment  $B$ . Folglich verhält sich das Proton wie ein magnetischer Dipol – es wird von anderen Magnetfeldern physikalisch beeinflusst und induziert bei Bewegung eine Spannung, die in einer Empfangsspule des MR-Tomographen gemessen werden kann. Haben Atomkerne eine ungerade Anzahl an Protonen und Neutronen, besitzen sie einen resultierenden Gesamtspin. Das häufigste im menschlichen Körper anzufindende Element ist Wasserstoff. Er besitzt eine ungerade Anzahl an Protonen und Neutronen und weist somit eine für die MRT wichtige Eigenschaft auf. Da er zusätzlich das größte magnetische Moment aller Atome besitzt, wird er als Grundlage für die MR-Bildgebung genutzt.

Ohne die Einwirkung eines äußeren Magnetfeldes sind die magnetischen Momente der Wasserstoffkerne zufällig im Raum orientiert. Die Magnetisierungen gleichen sich gegenseitig aus und die Nettomagnetisierung  $M$  ist null ( $M = 0$ ). Wirkt jedoch ein äußeres Magnetfeld  $B_0$  auf die Protonen, so richten sich diese entlang der Hauptfeldlinien des äußeren Magnetfeldes aus. Die Spins können sich entweder parallel oder antiparallel ausrichten, wobei die parallele Ausrichtung minimal energetisch günstiger ist und daher leicht bevorzugt wird. Die Addition der Magnetvektoren der einzelnen Spins ergibt folglich eine Längsmagnetisierung  $M_z$  in der Z-Richtung, die größer ist als null ( $M_z > 0$ ). Die Längsmagnetisierung oder auch Longitudinalmagnetisierung bildet die Grundlage des detektierbaren MR-Signals. Sie ist von der externen Magnetfeldstärke und von der Umgebungstemperatur abhängig.

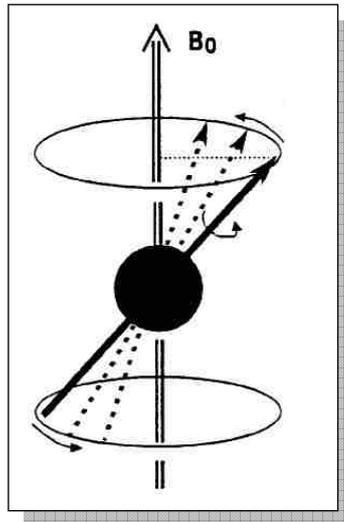
Richten sich die Spins entlang des externen Magnetfeldes aus, so präzedieren die Protonen unter einem kernspezifischen Winkel  $\Theta$  um den Magnetisierungsvektor des externen magnetischen Feldes (Abb. 3.1). Die Präzessionsfrequenz der Spins in einem Magnetfeld wird als Lamorfrequenz bezeichnet. Diese ist (1) nucleusspezifisch, (2) proportional zur Stärke des externen Magnetfeldes  $B_0$  und (3) kann mathematisch durch die Lamor-Gleichung beschrieben werden. Die Lamor-Gleichung lautet:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

$\omega_0$  = Lamorfrequenz {Hz}

$\gamma$  = Gyromagnetisches Verhältnis {MHz/T} (Materialkonstante)

$B_0$  = Stärke des äußeren magnetischen Feldes {T}

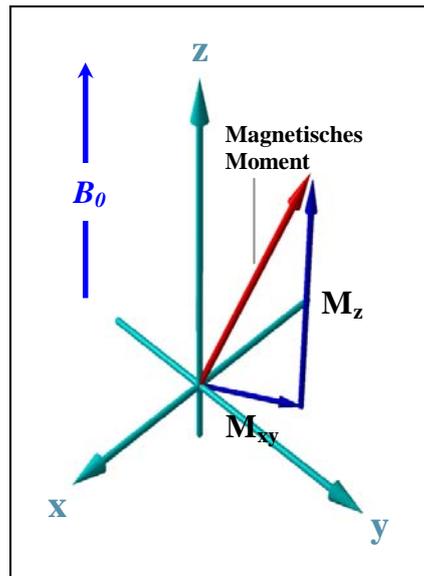


**Abb. 3.1.** Schematische Darstellung der Präzessionsbewegung eines Protons um das externe Magnetfeld  $B_0$ .

### 3.2 Kernmagnetresonanz

Hat sich ein stabiles Spin-System entlang des Hauptmagnetfeldes ausgerichtet, kann mit einer elektromagnetischen Welle (HF-Impuls) Energie eingebracht werden. Hierbei ist entscheidend, dass die Frequenz des HF-Impulses der Larmorfrequenz entspricht (Resonanzbildung). Diese Art der Energiezufuhr führt zum ‚Kippen‘ der Nettomagnetisierung aus der Z-Richtung. Da sich das Energieniveau der angeregten Atome ändert, ändert sich das Energieniveau des gesamten Systems – man spricht von der Anregung des Spin-Systems. Die Höhe der Auslenkung wird als Kippwinkel (oder ‚Flipwinkel‘) bezeichnet.

Bei einem Kippwinkel von  $90^\circ$  ( $90^\circ$  Impuls) lässt sich eine maximale Transversalmagnetisierung erreichen. Das führt zu einer Auslenkung aller Spins und somit der gesamten Longitudinalmagnetisierung aus der Z- in die XY-Ebene. Der so entstehende Summenvektor der Spins führt zu einer messbaren Transversalmagnetisierung  $M_{XY}$  (Abb.3.2). Da die Spins über ein magnetisches Moment  $B$  verfügen, wirkt die Bewegung des Spin-Ensembles in der XY-Ebene wie ein elektrischer Generator und induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung. Deren Frequenz ist gleich der Larmorfrequenz und bildet das MR-Signal.



**Abb. 3.2.** Konvention der Raumaufteilung: Z-Achse verläuft in Richtung des externen Magnetfeldes, X- und Y-Ebenen verlaufen orthogonal dazu.

### 3.3 Relaxation

Nach Einstrahlung des HF-Impulses führen zwei voneinander unabhängige Vorgänge zur Abnahme der transversalen Magnetisierung und somit zur Abnahme des MR-Signals. Der stabile Ausgangszustand wird nun wieder hergestellt. Diese Vorgänge sind die Spin-Gitter-Wechselwirkung und die Spin-Spin-Wechselwirkung. Beide werden auch als T1- bzw. T2-Relaxation bezeichnet.

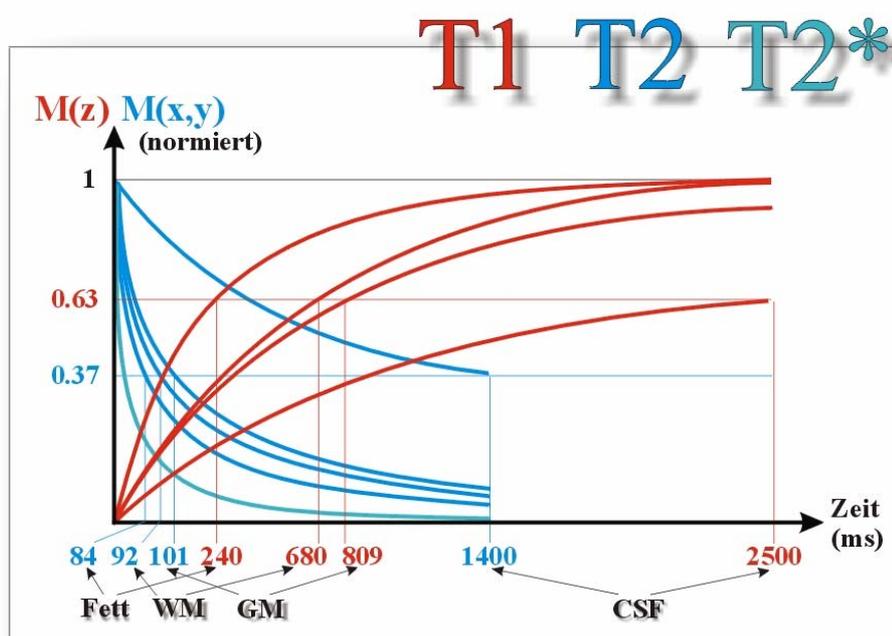
Die auch als longitudinale Relaxation bezeichnete Spin-Gitter-Wechselwirkung beschreibt den Wiederaufbau der Längsmagnetisierung  $M_z$  bei gleichzeitiger Abnahme der Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$ . Dabei wird Energie an die Umgebung (das ‚Gitter‘) abgegeben. Die Zeitkonstante dieses Relaxationsprozesses heißt T1. Sie ist gewebespezifisch und abhängig von der Stärke des Hauptmagnetfeldes  $B_0$  (Abb. 3.3). Folglich lassen sich die unterschiedlichen Gewebearten und morphologischen Strukturen des Gehirns darstellen. Definitionsgemäß sind 63% der Longitudinalmagnetisierung nach der Zeit  $t = T1$  wiederhergestellt.

Die T2-Relaxation oder auch transversale Relaxation beschreibt den Verlust der transversalen Magnetisierung durch ‚Außer-Phase-Geraten‘ oder Dephasierung der Spins. Eine Charakteristik der Spins nach Einstrahlung des HF-Impulses ist ihr synchrones präzessieren, man spricht von Phasenkohärenz. Diese Kohärenz geht jedoch nach einiger Zeit verloren und die Nettomagnetisierung in der XY-Ebene wird immer kleiner und geht

letztendlich gegen null. Die Transversalmagnetisierung verschwindet und mit ihr das MR-Signal. Bei diesem Prozess wird keine Energie an die Umgebung abgegeben, sondern die Spins tauschen untereinander Energie aus. Die charakteristische Zeitkonstante ist  $T_2$ . Sie ist definiert als die Zeit, nach der 37% der Transversalmagnetisierung auf ihr Ausgangsniveau zurückgekehrt sind. Abbildung 3.3 zeigt, dass  $T_2$  ebenfalls gewebespezifisch und viel kürzer als  $T_1$  ist – sie liegt im Bereich von bis zu einigen hundert Millisekunden.

Zusätzlich bewirken starke Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes  $B_0$ , die z.B. durch den MR-Tomographen selbst, sowie den Körper der zu untersuchenden Person verursacht werden können, eine Beschleunigung des Dephasierungsprozesses. Die transversale Magnetisierung zerfällt somit nicht mit  $T_2$ , sondern mit einer schnelleren Zeitkonstante  $T_2^*$  (Abb. 3.3).

$T_1$ - und  $T_2$ -Relaxation sind zwei voneinander unabhängige Prozesse, die jedoch gleichzeitig ablaufen und zu einer Verringerung des MR-Signals führen. Der Zerfall des MR-Signals unter Einfluss interner und externer Störungen des Spinensembles wird als Free Induction Decay (FID) bezeichnet.



**Abb. 3.3.** Relaxationszeiten der Konstanten  $T_1$ ,  $T_2$  und  $T_2^*$  in Abhängigkeit vom Gewebe. Dargestellt sind die Relaxationszeiten für Fett, weiße Substanz (WM), graue Substanz (GM) und Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) in einem Magnetfeld von 1.5 Tesla (T).

### 3.4 Bildkodierung

Bei MR-tomographischen Verfahren werden Schnittbilder durch den Körper angefertigt und einzelne Anregungsimpulse schichtweise erfasst. Grundlage hierfür ist die Proportionalität der Lamorfrequenz zur Magnetfeldstärke, und dass die Anregung der Spins nur dann erfolgt, wenn die Anregungsfrequenz gleich der Lamorfrequenz ist. Um selektiv Schichten anzuregen, wird daher das Magnetfeld mittels zusätzlicher Magnetspulen entlang der Z-Achse definiert verändert (Gradientenprinzip). Dadurch ergibt sich eine graduelle Änderung der Lamorfrequenz entlang der Z-Richtung und Schichten können entsprechend angeregt werden. Um herauszufinden, welches Element einer Schicht welchen Anteil des MR-Signals erzeugt hat, wird eine Ortskodierung vorgenommen. Diese besteht aus Phasenkodierung und Frequenzkodierung.

Die Phasenkodierung beinhaltet das Zuschalten eines Gradienten in Y-Richtung. Dadurch wird eine Phasenverschiebung der bereits in XY-Ebene präzessierenden Spins gegeneinander bewirkt und die in hohen Feldstärken kreisenden Spins präzessieren schneller als jene, die sich in geringeren Feldstärken befinden. Schaltet man den Gradienten ab, präzessieren alle Spins wieder mit gleicher Geschwindigkeit, jedoch phasenverschoben. Die Spins entlang der Y-Richtung sind somit in ihrer Phase aufgeteilt und können identifiziert werden.

Die Aufschlüsselung in der X-Richtung wird durch Frequenzkodierung erreicht. Hierbei bedient man sich eines Gradienten in X-Richtung und verändert somit die Lamorfrequenz der Spins entlang des X-Gradienten. Parallel dazu wird das MR-Signal gemessen, welches nicht mehr nur aus einer Frequenz, sondern einem ganzen Frequenzspektrum besteht. Jedes Volumenelement (Voxel<sup>15</sup>) ist nun durch seine spezifische Phase und Frequenz charakterisiert. Die Signalintensität eines einzelnen Voxels kann mit Hilfe einer 2-dimensionalen Fouriertransformation ermittelt werden.

Soll ein ganzes Volumen angeregt werden, muss zusätzlich eine Ortskodierung in Z-Richtung bestimmt werden. Dies wird durch eine weitere Phasenkodierung in Z-Richtung, analog zur Phasenkodierung in Y-Richtung, erreicht. Die Intensität eines Voxels wird durch eine dreidimensionale Fouriertransformation (3DFT) errechnet.

---

<sup>15</sup> Die dreidimensionalen Volumenelemente in der Form eines Würfels werden in der MRT als Voxel bezeichnet. Die Bezeichnung ist eine Abkürzung für ‚volume element‘ und ist das Pendant zu einem 2-dimensionalen Pixel.

### 3.5 Aufbau eines MR-Tomographen

Zu den wesentlichen Bestandteilen eines MR-Tomographen gehören:

- ein starker Magnet zur Erzeugung des stationären Magnetfeldes  $B_0$ ,
- Gradientenspulen in X-, Y- und Z-Richtung,
- Sender- und Empfängerspulen für Hochfrequenzsignale und
- eine Computeranlage zur Steuerung des Messvorgangs und Transformation der Daten.

### 3.6 Der BOLD-Effekt

Die Grundlage der funktionellen MRT ist der von Ogawa et al. (1990) entdeckte ‚Blood Oxygen Level Dependency‘ Effekt (BOLD-Effekt). Hierbei handelt es sich um einen endogenen Kontrast, der das Verhältnis zwischen sauerstoffreichem (oxygeniertem) und sauerstoffarmem (deoxygeniertem) Blut widerspiegelt. Wichtig in Bezug auf die fMRT sind die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin.

Deoxyhämoglobin besitzt im Gegensatz zu Oxyhämoglobin zwei ungepaarte Eisenelektroden und ist daher paramagnetisch. Folglich bewirkt Deoxyhämoglobin Magnetfeldinhomogenitäten, wohingegen Oxyhämoglobin magnetisch neutral ist. Kommt es zum Anstieg neuronaler Aktivität, z.B. innerhalb des auditorischen Kortex nach Darbietung eines Tons, erweitern sich die entsprechenden Blutgefäße und der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) sowie das regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV) der entsprechenden Hirnareale steigt (Raichle et al., 1976). Entscheidend ist, dass der mit neuronaler Aktivität verbundene erhöhte Sauerstoffbedarf durch Zufuhr diamagnetischen Oxyhämoglobins überkompensiert wird. Da nun verhältnismäßig weniger deoxygeniertes Hämoglobin vorhanden ist, kommt es zu einer Verringerung der Magnetfeldinhomogenitäten und einer Verlängerung der  $T_2^*$ -Relaxationszeit. Die Veränderungen der lokalen Feldinhomogenitäten können im MR-Signal detektiert werden und bewirken im MR-Bild Signalintensitätsveränderungen. Wie stark sich das MR-Signal ändert, ist sowohl von der Stärke des Magnetfeldes  $B_0$  als auch von der Stärke der physiologischen Reaktion abhängig. Die fMRT ist somit vom rCBF abhängig und misst nur indirekt neuronale Aktivität. Die physiologischen Ursachen für diese Art der neurovaskulären Kopplung sind zum Teil noch unverstanden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass mit BOLD-fMRT tatsächlich

Veränderungen der Neuronenaktivität gemessen werden (Logothetis, 2002; Logothetis et al., 2001).

Wichtig für die Konzeption eines Experimentaldesigns und die Auswertung der funktionellen MR-Daten ist der charakteristische Verlauf der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF, engl.: hemodynamic response function). Im Wesentlichen ist die HRF durch drei Abschnitte gekennzeichnet:

- das Zeitintervall zwischen dem Stimulusbeginn und dem HRF-Anstieg (HRF-Beginn),
- das Zeitintervall zwischen dem Stimulusbeginn und maximaler HRF-Auslenkung (Maximum) und
- das Zeitintervall zwischen dem Stimulusbeginn und der Abnahme der HRF auf Ruhenniveau (Wiederherstellung).

Die BOLD-Kennwerte verschiedener kortikaler Areale sind unterschiedlich gut bekannt. So konnten z.B. gezeigt werden, dass die HRF nach einem visuellen Stimulus von zehn Sekunden Länge durch einen HRF-Beginn von zwei Sekunden, einem Maximum nach 13 Sekunden und einer Wiederherstellung nach 22 Sekunden gekennzeichnet ist (Menon & Kim, 1999). Untersuchungen der HRF des primären und sekundären auditorischen Kortex zeigten einen ähnlichen Verlauf. Es werden jedoch auch abweichende Kennwerte zwischen den auditorischen Untersuchungen beschrieben, die sich zum einen auf Unterschiede im Stimulusmaterial, zum anderen auf den Einfluss der Geräuschemission des MR-Tomographen auf die HRF zurückführen lassen (Hall et al., 1999). Folglich muss insbesondere bei auditorischen Experimenten ein geeignetes Akquisitionsparadigma gewählt werden, um Konfundierungen der Messergebnisse zu vermeiden (Amaro et al., 2002; Bunzeck et al., 2005). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die BOLD-Antwort nicht nur zwischen kortikalen Gebieten innerhalb einer Person, sondern auch zwischen den Personen variiert (Handwerker et al., 2004).

### **3.6.1 Differenzen zwischen Bedingungen**

Unterschiedliche methodische Ansätze erlauben es, die indirekt gemessene neuronale Antwort ins Verhältnis zur Kognition zu setzen. Die am häufigsten genutzte Methode ist die Subtraktion. Dabei werden hämodynamische Antworten während verschiedener kognitiver,

sensorischer oder motorischer Aufgaben, die sich in spezifischen Punkten bzw. Eigenschaften unterscheiden, gemessen (Habib, 2001; Petersen et al., 1988). Idealerweise unterscheiden sich zwei zu vergleichende Bedingungen in nur einer Dimension wie z.B. emotionaler Valenz oder Helligkeit. In der Praxis ist das jedoch oft schwierig umzusetzen. Subtrahiert man die HRF einer ersten experimentellen Bedingung von einer zweiten Referenzbedingung, wird das resultierende Muster als neuroanatomische Korrelation der kognitiven Differenz beider Bedingungen interpretiert (Buckner & Tulving, 1995). Das Muster zeigt Regionen, in denen es (1) eine höhere Aktivierung für die erste im Vergleich zur zweiten Bedingung gibt, (2) höhere Aktivierungen für die zweite im Vergleich zur ersten Bedingung gibt und (3) Regionen, für die keine Unterschiede zwischen den Bedingungen detektiert wurden. Bezüglich der Interpretation der detektierten Aktivierungsunterschiede ist entscheidend, dass es sich um Aktivierungszunahmen des Minuenden im Vergleich zum Subtrahenden, um eine Abnahmen des Subtrahenden im Vergleich zum Minuenden oder einer Mischung aus beidem handeln kann. Eine weitere experimentelle Bedingung ändert zwar diesen Sachverhalt nicht, kann jedoch dienlich zur Interpretation der Unterschiede sein.

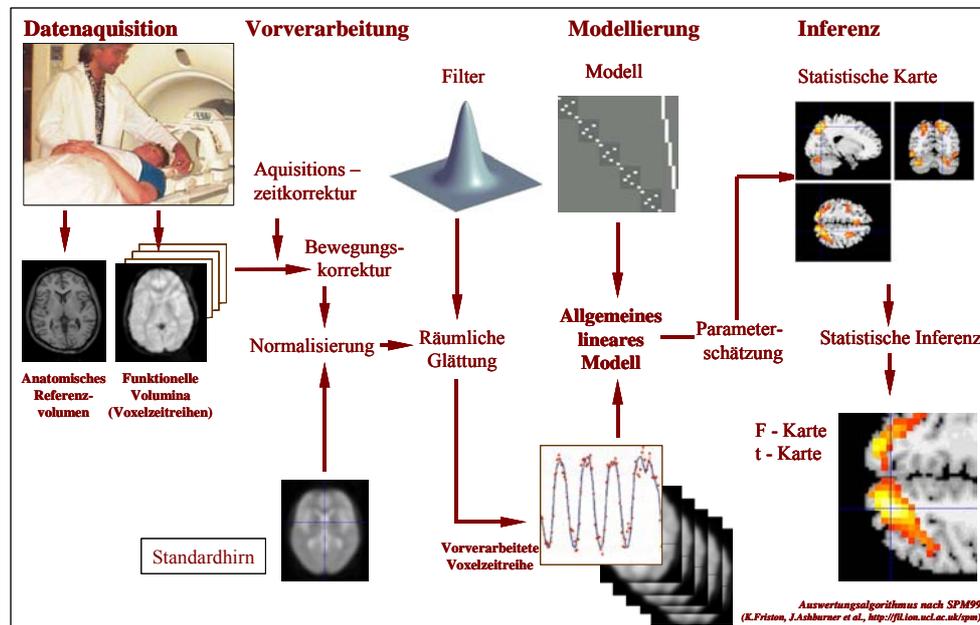
### **3.7 Methoden der Datenverarbeitung**

#### **3.7.1 Datenvorverarbeitung**

Vor der statistischen Analyse werden die erhobenen fMRT-Rohdaten vorverarbeitet. Dabei werden aufgabenirrelevante stochastische und systematische Fehler in den Datensätzen korrigiert und Varianz minimiert. Dies führt zu einer Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und somit zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit ein aufgabenbezogenes Signal in den fMRT-Daten zu detektieren.

Das folgende Kapitel beschreibt vier Schritte der Vorverarbeitung (die Anzahl der Schritte kann in Abhängigkeit des experimentellen Designs variieren): (1) die Akquisitionszeitkorrektur, (2) die Bewegungskorrektur, (3) die Transformation in einen standardisierten anatomischen Raum (räumliche Normalisierung), und (4) die räumliche Glättung (Abb. 3.4). Die Auswertung der fMRT-Daten der Experimente 1, 2 und 3A erfolgte unter MATLAB 6.1 (*Mathworks Inc., Natick, MA, USA*, <http://www.mathworks.com/products/matlab>) mit Hilfe der Software SPM 99 (<http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) (Friston et al., 1994). Neben SPM99 (und dessen Nachfolger SPM2) gibt es eine Reihe weiterer Programme und Softwareprodukten zur Analyse von fMRT-Daten.

Die gebräuchlichsten sind derzeit Brain Voyager (<http://www.brainvoyager.com>), VoxBo (<http://www.voxbo.org>) und AFNI (<http://afni.nimh.nih.gov/afni/>).



**Abb. 3.4.** Arbeitsschritte der fMRT: Datenakquisition, Vorverarbeitung, Modellierung und statistische Auswertung. (modifiziert aus Frackowiak et al., 1997).

### 3.7.1.1 Akquisitionszeitkorrektur (Slice timing)

Während einer fMRT-Messung wird pro TR (Wiederholungszeit, engl.: ‚time of repetition‘) jeweils ein Volumen des gewählten Bildbereiches (Ganzkopf oder Teilvolumen) schichtweise akquiriert. In Abhängigkeit vom MR-Tomographen erfolgt dies in absteigender (‚descending‘), aufsteigender (‚ascending‘) oder überlappender (‚interleaved‘) Reihenfolge. Alle drei Varianten sind dadurch gekennzeichnet, dass jede Schicht eines Volumens zeitlich systematisch unterschiedlich erhoben wird (Henson, 2004a; Henson et al., 1999). Durch die Akquisitionszeitkorrektur werden die zeitlich verschieden akquirierten Daten interpoliert und somit Intensitätsunterschiede ausgeglichen. Entsprechend werden statistische Parameter schichtunabhängig geschätzt (Frackowiak et al., 2004).

### 3.7.1.2 Bewegungskorrektur (Realignment)

Eine der größten Fehlerquellen der fMRT sind Kopfbewegungen des Probanden während der Messung. Sie werden nicht nur durch leichte, unvermeidliche Bewegungen der Probanden hervorgerufen, sondern auch durch physiologische Vorgänge wie Atmung und

Puls (Franckowiak et al., 2004). Die Bewegungen können zu Artefakten in den Voxelzeitreihen und somit zu Konfundierungen in den Ergebnissen führen. Um dies zu vermeiden, wird eine Bewegungskorrektur für alle Volumina durchgeführt. Auf ein gewähltes Referenzbild (für gewöhnlich das erste Bild) werden dabei alle anderen Bilder einer Zeitreihe angepasst, indem die Parameter der Relativbewegungen (3 Translationen und 3 Rotationen) eines jeden Bildes bestimmt und anschließend korrigiert werden. Die Bewegungsparameter können bei der Erstellung und Schätzung des Modells als residuale Parameter zur Berechnung der (linearen) Bewegungseffekte genutzt werden.

### **3.7.1.3 Räumliche Normalisierung**

Um morphologisch verschiedene Gehirne mehrerer Personen miteinander vergleichen zu können, ist es erforderlich, die individuellen Gehirne in einen standardisierten anatomischen Raum zu überführen. Die Varianz der hirnanatomischen Unterschiede zwischen den Personen wird dadurch minimiert. Ein häufig genutzter und auch in diesen Studien verwendeter Referenzraum ist das MNI-Hirn (Montreal Neurological Institute). Es basiert auf dem vom MNI in Anlehnung an den Atlas von Talairach und Tournoux 1988 definierten Standardraum (Brett et al., 2002; Franckowiak et al., 2004; Talairach & Tournoux, 1988). Bei der räumlichen Normalisierung bedient man sich nicht-linearer und linearer Transformationen. Die lineare, oder auch affine Transformation, korrigiert morphologische Unterschiede hinsichtlich der Ausrichtung und Größe des Hirns, wohingegen die nicht-lineare Transformation lokale anatomische Varianzen ausgleicht (Ashburner & Friston, 1999; Franckowiak et al., 2004).

### **3.7.1.4 Räumliche Glättung (Smoothing)**

In einem letzten Schritt der Vorverarbeitung werden die fMRT-Daten mit einem Gaußfilter in alle drei Richtungen räumlich geglättet. Während der Messung können nicht-physiologisch bedingte Signalschwankungen auftreten, die sich in extremen Signalintensitätsunterschieden benachbarter Voxel äußern können. Durch die räumliche Glättung werden räumliche Signalsprünge eliminiert, die räumliche Varianz verringert sich und das Signal-zu-Rausch-Verhältnis wird verbessert (Franckowiak et al., 2004). Zudem ist die Anpassung der Daten an eine Gaußsche Feldverteilung für die spätere, auf der Gaußschen Feldtheorie basierende statistische Datenanalyse nötig (Friston et al., 2000).

### 3.7.2 Statistische Datenanalyse

Die Daten eines fMRT-Experiments sind räumliche Auflösungselemente – so genannte Voxel (Kapitel 3.4) – die über den Verlauf des Experiments Messwerte aufweisen. Diese Werte stellen Voxelzeitreihen dar. Ziel der statistischen Analyse ist es, zu entscheiden, welche beobachteten Voxelzeitreihen mit einem theoretisch vorhergesagten Zeitverlauf übereinstimmen und welche davon abweichen. Basis des theoretischen Zeitverlaufs ist der Verlauf des BOLD-Signals und die Annahme, dass die HRF während neuronaler Aktivität mit zeitlicher Verzögerung steigt und während der Ruhebedingung abfällt. Der Vergleich der beobachteten und theoretischen Zeitverläufe erfolgt auf der Grundlage des Allgemeinen Linearen Modells (ALM).

#### 3.7.2.1 Das Allgemeine Lineare Modell (ALM)

Grundannahme des ALM ist, dass sich ein beobachteter Wert  $Y$  durch eine Linearkombination von gewichteten erklärenden Variablen  $\beta_x X_i$  beschreiben lässt. Mathematisch kann dieser Zusammenhang folgendermaßen dargestellt werden:

$$Y_j = \chi_{j1} \cdot \beta_1 + \chi_{j2} \cdot \beta_2 + \dots + \chi_{jL} \cdot \beta_L + \varepsilon_j$$

$Y$  = gemessenes MR-Signal (Scans)

$\chi$  = erklärende Variable

$\beta$  = Parametergewicht

$\varepsilon$  = Fehlerterm

$j$  = Anzahl beobachteter Werte

$L$  = Anzahl der erklärenden Variablen

Eine aus erklärenden Linearkombinationen bestehende Matrix, die ein experimentelles Design kodiert, wird als Designmatrix bezeichnet. In ihr entspricht jede Spalte einer Versuchsbedingung des Experiments und jede Zeile einer fMRT-Aufnahme. Das aufgestellte Modell sollte eine möglichst genaue Vorhersage des empirischen Signalverlaufs darstellen und wird zur Hypothesenprüfung herangezogen. Der gemessene Wert  $Y_j$  lässt sich jedoch in der Praxis nie vollständig auf die zur Verfügung stehenden erklärenden Variablen ( $X_{jL}$ ) zurückführen. Dies kann zum einen durch Messfehler der Variablen und zum anderen durch einen Mangel an erklärenden Variablen begründet sein. Daher wird die Formel durch den Fehlerterm ( $\varepsilon$ ) ergänzt. Durch einen Schätzalgorithmus werden die Wichtungen ( $\beta$ -Gewichte) der erklärenden Variablen so bestimmt, dass der Fehlerterm ( $\varepsilon$ ) minimiert wird.

Im verwendeten Programm SPM99 (<http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) wird für jeden Voxel ein ALM geschätzt, die für jede erklärende Variable zu einem dreidimensionalen Bild zusammengesetzt und zur Hypothesenprüfung genutzt werden. Die Wichtungen der jeweiligen Bedingungen werden miteinander verglichen und somit Aussagen darüber zulässig, in welchem Voxel in welcher Bedingung Signalunterschiede aufgetreten sind. Es kann getestet werden, ob und wo sich der Signalverlauf innerhalb einzelner Experimentalbedingungen im Vergleich zur Ruhebedingung oder anderer Experimentalbedingungen ändert. Ob es sich bei diesen Effekten um statistisch signifikante Unterschiede handelt und diese von der Stichprobe auf die Population generalisiert werden können, wird mittels Inferenzstatistik überprüft.

Ergebnis der statistischen Analyse sind dreidimensionale inferenz-statistische Karten des gesamten Hirns, (so genannte SPMs – ‚statistical parametric maps‘), die für jeden Voxel einen entsprechenden t-Wert enthalten. Die SPMs lassen sich farbkodiert auf eine anatomische Referenz<sup>16</sup> projizieren, wobei ‚aktivierte‘ Gehirnregionen als farbige Flecken (‚blobs‘) visualisiert werden.

### 3.7.2.2 Statistische Kontrolle multipler Tests

Bei der Analyse der funktionellen MRT-Daten wird ein voxelweiser Vergleich innerhalb einer Person bzw. zwischen mehreren Personen durchgeführt. Bei mehr als einem voxelweisen statistischen Test tritt das ‚Problem der multiplen Testung‘ auf. Das bedeutet, dass sich bei einem gleich bleibenden Fehler erster Art ( $\alpha$ -Fehler) von 5% die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses mit der Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erhöht<sup>17</sup>. Um dieses Problem zu lösen, gibt es verschiedene statistische Kontrollmethoden. Die bekannteste und auch in SPM99 verwendete, ist die Bonferroni-Korrektur<sup>18</sup>, bei der das Signifikanzniveau  $\alpha$  um die Anzahl  $k$  durchgeführter unabhängiger Tests korrigiert wird ( $\alpha_{\text{korrigiert}} = \alpha/k$ ). Dass in der fMRT nicht alle Voxel statistisch voneinander unabhängig sind<sup>19</sup>, wird in der statistisch relativ konservativen stochastischen Feldtheorie (‚random field theory‘) berücksichtigt (Worsley & Friston, 1995; Worsley et al.,

<sup>16</sup> Als anatomische Referenzen können das mit SPM99 gelieferte T1-gewichtete MNI-Hirn, individuelle anatomische Aufnahmen oder normalisierte und/oder gemittelte Hirne mehrerer Probanden genutzt werden.

<sup>17</sup> Bei einem Datensatz mit Zufallswerten (d.h. wenn bekannt ist, dass kein reales Aktivierungssignal existiert) und 114688 Voxel pro akquiriertem Volumen würde man bei einem 5% Signifikanzniveau 5700 falsch positive Ergebnisse (aktivierte Voxel), erwarten.

<sup>18</sup> Carlo Bonferroni (1892-1960)

<sup>19</sup> Die Abhängigkeit der Voxel ist z.B. physiologisch bedingt und andererseits wird als Folge der räumlichen Glättung eine Korrelation zwischen den Voxeln erzeugt.

2002; Worsley et al., 1996; Worsley et al., 2004). Ein zweiter Ansatz, um das ‚Problem der multiplen Testung‘ zu umgehen, besteht in einer hypothesengeleiteten ROI- (Region Of Interest) Analyse, wodurch die Anzahl zu testender Voxel reduziert wird. Nachteilig bei diesem Vorgehen ist, dass Aktivierungen außerhalb der a priori definierten anatomischen Regionen nicht berücksichtigt werden. Ganzkopfanalysen und ROI-Analysen werden jedoch auch komplementär genutzt (z.B. Bunzeck et al., 2005), indem ROIs nicht aufgrund anatomischer Landmarken, sondern aufgrund funktioneller Aktivierungen erstellt werden.

### **3.7.2.3 Individuelle Analyse und Gruppenanalyse**

Nach der Erstellung des Modells für jede Versuchsperson erfolgt die Schätzung der Betas für jede im Modell spezifizierte Bedingung (individuelle Analyse). Jeder gerechnete Vergleich zwischen den Bedingungen resultiert in einem Kontrast, der die Grundlage für die Gruppenanalyse bildet. Bei den Gruppenanalysen unterscheidet man zwischen der Analyse nach dem Modell fester Effekte (‚Fixed-Effects-Analyse‘) und der Analyse nach dem Modell zufälliger Effekte (‚Random-Effects-Analyse‘). Erste berücksichtigt interindividuelle Varianzen nicht. Statistische Aussagen lassen sich demnach auf die gesamte Gruppe der untersuchten Personen generalisieren. Die Analyse nach dem Modell zufälliger Effekte gibt Aufschluss darüber, ob die in der Analyse nach dem Modell der festen Effekte beobachteten Ergebnisse auf die gesamte Population, aus der die Stichprobe gezogen wurde, generalisiert werden können. Dabei werden sowohl intraindividuelle als auch interindividuelle Varianzen der Versuchsperson berücksichtigt. Ziel ist es, jene Areale zu detektieren, die während einer Bedingung beim Normalprobanden mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit gleichermaßen aktiviert sind. Als Grundlage der Designmatrix dienen die in der individuellen Analyse geschriebenen Kontrastbilder aller Probanden. Sie enthalten die gewichteten Linearkombinationen der Betagewichte der Einzelprobandenanalyse für jede Versuchsperson, resultierend aus der Differenz zwischen zwei Bedingungen. Mittels inferenzstatistischen Verfahren (t-Tests, ANOVA etc.) wird geprüft, ob die Effektgrößen über alle Probanden signifikant größer waren als null bzw. sich zwischen zwei Kontrasten unterscheiden.

### **3.7.3 Die fMRT-Datenverarbeitung der Experimente 1, 2 und 3A**

Die fMRT-Daten der Experimente 1, 2 und 3A wurden mittels SPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neuroscience, University College, London, UK) (Friston et al., 1994) unter Verwendung der Software MATLAB 6.1 (The Mathwork Inc., USA) vorverarbeitet und

statistisch analysiert. Die funktionellen MR-Bilder wurden hinsichtlich der Unterschiede zwischen den erhobenen Schichten eines Volumens korrigiert (Akquisitionszeitkorrektur), Kopfbewegungen ausgeglichen (Bewegungskorrektur) und auf ein T1-gewichtetes Standardhirn normalisiert (Ashburner & Friston, 1999). Die Normalisierung erfolgte durch (1) Anpassung des individuellen IR-Prep-EPIs (,inversion-recovery-prepared-EPI') an das in SPM99 implementierte MNI-Hirn und (2) Anwendung der daraus resultierenden Normalisierungsparameter auf die funktionellen MR Bilder. Die räumliche Auflösung der Bilder wurde auf 4x4x4mm in Experiment 1 und 2x2x2mm in den Experimenten 2 und 3A festgesetzt. Es erfolgte eine räumliche Glättung mittels isotropischen 8mm (Experiment 1) bzw. 4mm (Experiment 2 und 3A) FWHD (,full-width at half-maximum') Gaußfilter. Für die statistische Analyse wurden die Voxelzeitreihen hochpassgefiltert (120s) und innerhalb jedes experimentellen fMRT Blocks global über jeden Voxel und alle Aufnahmen skaliert. Das statistische Modell der individuellen Analyse enthielt die kanonische HRF und deren zeitliche Ableitung (Friston et al., 1998). Um residuale bewegungskorrelierte Artefakte zu modellieren, wurden sechs aus der Bewegungskorrektur stammende Kovariate pro Block integriert (drei Translationen und drei Rotationen). Statistische Effekte der Bedingungen wurden mittels linearer Kontraste auf individueller Ebene getestet und in einer Gruppenanalyse mittels t-Test analysiert.

## II Empirische Datenerhebung

Aus den in der Einleitung geschilderten Studien zur Verarbeitung von Neuheit ergibt sich eine Vielzahl offener Fragestellungen. Drei Fragen wurden im Rahmen dieser Dissertation bearbeitet. In Experiment 1 wurde untersucht, welche neuronalen Mechanismen an einer präfrontal vermittelten Verhaltensverbesserung in Repetition-Priming-Aufgaben beteiligt sind und in welcher Relation sie zu Neuheitseffekten innerhalb des dopaminergen Mittelhirns (SN/ATV) und des MTL stehen. In Experiment 2 wurde getestet, ob das dopaminerge Mittelhirn Stimulusneuheit oder Stimulussalienz verarbeitet. In Experiment 3A-C wurde die Verarbeitung von Stimulusneuheit durch SN/ATV und MTL-Strukturen und damit verbundener expliziter Gedächtnisbildung untersucht. Im Folgenden werden die Studien, die zu den entsprechenden Fragestellungen führten, die damit verbundenen Hypothesen, die Experimente selbst, ihre Ergebnisse und Interpretationen geschildert.

### 4 Experiment 1: Neuronale Grundlagen verbesserter Stimulusidentifikation in Repetition-Priming-Aufgaben

#### 4.1 Einleitung

Priming beschreibt eine verbesserte Verarbeitung wiederholt dargebotener Stimuli (Schacter & Buckner, 1998; Tulving & Schacter, 1990). In impliziten Gedächtnistests kann Priming durch schnellere Identifikationsleistung des erneut dargebotenen Reizes angezeigt sein (Schacter & Buckner, 1998; Tulving & Schacter, 1990). Ähnlich wie andere kognitive Aufgaben ist Priming wahrscheinlich eine Sequenz mehr oder weniger distinkter Prozesse, wie zum Beispiel Stimulusidentifikation, Gedächtnisabruf, Antwortvorbereitung und motorische Ausführung (Meyer et al., 1988). Obwohl Verhaltensexperimente durch Reaktionszeitmessungen Einblicke in zugrunde liegende kognitive Variablen geben, können sie neuronale Mechanismen des Priming nicht vollständig klären. Seit einigen Jahren leisten bildgebende und elektrophysiologische Untersuchungen einen wichtigen Beitrag zur Bestimmung neuroanatomischer Grundlagen (Henson & Rugg, 2003). Zwei Mechanismen wurden als besonders wichtig identifiziert. Der erste beschreibt eine verbesserte Stimulusidentifikation durch implizites Lernen innerhalb des perzeptuellen

Repräsentationssystems (Tulving & Schacter, 1990; Wiggs & Martin, 1998). Dem zweiten liegt eine verbesserte Verhaltensleistung aufgrund von Lernprozessen in fronto-striatalen Netzwerken zugrunde (Bayley et al., 2005; Dobbins et al., 2004; Maccotta & Buckner, 2004; Poldrack & Gabrieli, 2001; Wig et al., 2005).

Wie in der Einleitung (Kapitel I) bereits erwähnt, weisen fMRT- und PET-Studien auf eine Assoziation zwischen verbesserter Stimulusidentifikation und reduzierten hämodynamischen Antworten für wiederholte Stimuli hin (Brown & Xiang, 1998; Desimone, 1996; Dobbins et al., 2004; Li et al., 1993; Lustig & Buckner, 2004; Maccotta & Buckner, 2004; Poldrack & Gabrieli, 2001; Ringo, 1996; Schacter et al., 1996; Schott et al., 2005; Wagner et al., 2000a). Im Einklang mit dem analogen Phänomen auf zellulärem Niveau (Brown & Xiang, 1998; Desimone, 1996; Li et al., 1993; Ringo, 1996), führten diese Befunde zu der theoretischen Annahme einer ‚spärlicheren‘ (engl.: ‚sparser‘) kortikalen Stimulusrepräsentation (Desimone, 1996; Wiggs & Martin, 1998), die ursächlich mit verbesserter Stimulusidentifikation in Zusammenhang gebracht wurde. Unterstützung findet die Theorie in bildgebenden Untersuchungen, die eine Reduktion neuronaler Antworten in stimuluspezifischen Arealen innerhalb des ventralen visuellen Systems (z.B. der ‚fusiform face area‘ - FFA) berichteten (Henson et al., 2003; Schacter et al., 2004). Verhaltenseffekte konnten allerdings nicht mit Repetition-Suppression-Effekten in Arealen des ventralen visuellen Systems assoziiert werden, da Reaktionszeitverbesserungen nicht mit der hämodynamischen Antwortreduktion korrelierten (Maccotta & Buckner, 2004). Eine positive Korrelation zwischen beiden Variablen fand sich innerhalb des präfrontalen Kortex (BA44) und deutet auf eine besondere funktionelle Relevanz dieser Region für verbesserte Verhaltensleistungen in Repetition-Priming-Aufgaben hin (Maccotta & Buckner, 2004). Zwei weitere Studien unterstützen diese Annahme (Dobbins et al., 2004; Wig et al., 2005). In der fMRT-Untersuchung von Dobbins et al. (2004) korrelierte die Abnahme der HRF in einer präfrontalen Region ebenfalls positiv mit der Verhaltensverbesserung. Änderte sich jedoch die durchzuführende Identifikationsaufgabe zwischen initialer und folgender Stimulusdarbietung wurden sowohl die Verhaltenseffekte als auch neuronale Repetition-Suppression-Effekte eliminiert. Der Einfluss der Aufgabe auf die HRF-Abnahme war im präfrontalen Kortex am stärksten und in ventralen visuellen Regionen am geringsten ausgeprägt (Dobbins et al., 2004). Beide Studien (Dobbins et al., 2004; Maccotta & Buckner, 2004) zeigten, dass verbesserte Verhaltensleistungen nicht auf veränderte Stimulusrepräsentationen innerhalb des visuellen Systems, sondern auf präfrontale Lernprozesse zurückzuführen sind. Hinweise für eine kausale Beziehung zwischen neuronaler

Antwort in präfrontalen Regionen und verbessertem Verhalten bei Repetition-Priming stammen aus einer kürzlich veröffentlichten TMS/fMRT-Untersuchung (Wig et al., 2005). Mittels TMS funktionell unterbrochene neuronale Aktivität in einer links inferior-frontalen Region während der Primingphase eliminierte sowohl spätere Verhaltenseffekte als auch Repetition-Suppression-Effekte in den präfrontalen Regionen, jedoch nicht in späten visuellen Arealen (Wig et al., 2005).

Studien mittels Zellaufzeichnung an Affen ergaben wichtige Einblicke in die neuronalen Grundlagen verbesserter Stimulusidentifikation im Kontext zeitlicher Verarbeitung (Mouret & Hasbroucq, 2000; Sato & Schall, 2003). Diese Studien unterschieden zwischen stimuluspezifischen Neuronen, reaktionsspezifischen Neuronen und Neuronen, die Stimulus und Reaktion integrieren. Analysen des Aktivierungsniveaus und des Zeitverlaufs lassen vermuten, dass Neurone, die Stimulus und Reaktion integrieren mit zugrunde liegenden motorischer Antworten in Beziehung stehen (Sato & Schall, 2003). Unklar ist derzeit, ob die beim Menschen beobachteten Zusammenhänge zwischen Repetition-Suppression in präfrontalen Arealen und Verhaltensverbesserung (Dobbins et al., 2004; Maccotta & Buckner, 2004) als generelle bzw. stimulusunspezifische Mechanismen charakterisiert werden können oder ob sie spezifische Stimuluseigenschaften integrieren und somit stimuluspezifische Lernmechanismen reflektieren.

## **4.2 Fragestellungen und Hypothesen**

Die in der Einleitung geschilderten Experimente lassen ungeklärt, ob generelle Lernmechanismen oder stimulusensitive Lernmechanismen an einer frontal vermittelten Verhaltensverbesserung in impliziten Repetition-Priming-Aufgaben beteiligt sind. In einem impliziten Gedächtnistest (Repetition-Priming) wurde der Zusammenhang zwischen Stimulusidentifikationsleistung (angezeigt durch Reaktionszeit [RT]) und neuronaler Antwort für zwei Stimuluskategorien (Gesichter und Szenen) untersucht. Wiederholt dargebotene Stimuli sollten durch verbesserte Reaktionszeiten und neuronale Repetition-Suppression-Effekte in frontalen und stimuluspezifischen ventralen visuellen Arealen charakterisiert sein. Ein korrelativer Zusammenhang zwischen RT und Repetition-Suppression wird in frontalen Regionen erwartet. Spiegelt die Korrelation zwischen RT-Verbesserung und Repetition-Suppression in frontalen Arealen einen generellen Lernmechanismus wider, dann sollten keine kategoriespezifischen Korrelationen in distinkten anatomischen Regionen beobachtet

werden. Folgt der Zusammenhang stimuluspezifischen Lernmechanismen, dann wird eine kategoriespezifische und anatomische Organisation der Korrelation erwartet.

### **4.3 Material und Methoden**

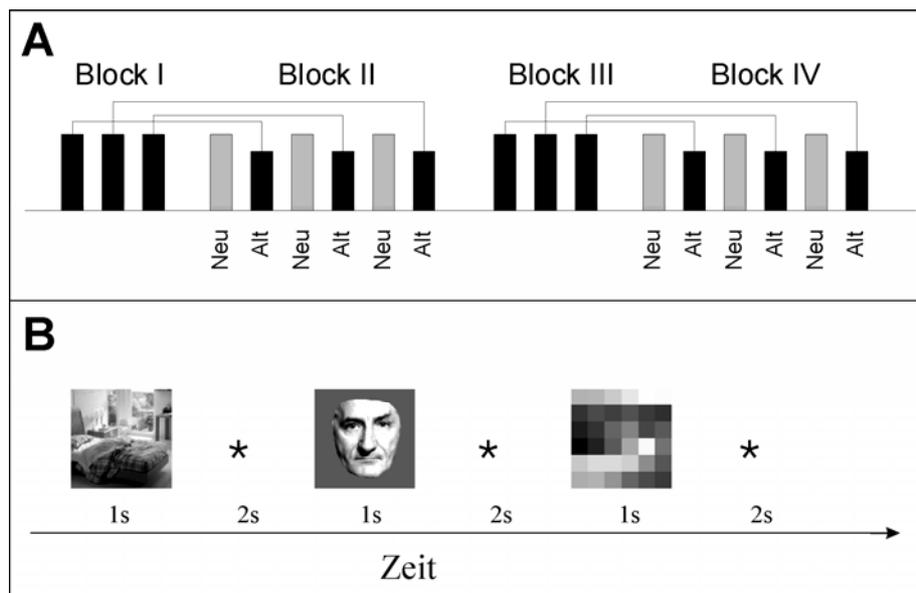
*Probanden.* Sechzehn freiwillige gesunde Probanden im Alter von 19 bis 26 Jahren (Mittelwert (MW) = 23.25; Standardabweichung (SD) = 2.01; zwei Männer und vierzehn Frauen) wurden untersucht. Entsprechend einer Selbstauskunft waren alle Versuchspersonen Rechtshänder.

*Experimentelles Design und Aufgabe.* Den Probanden wurden Photographien unbekannter erwachsener Menschen mit neutralem Gesichtsausdruck (aus ‚The Psychological Image Collection at Stirling (PICS)‘, <http://pics.psych.stir.ac.uk/>) und Szenen, die Landschaftsaufnahmen, Gebäude, Plätze und Innenaufnahmen darstellten, visuell präsentiert. Die Haare und Ohren der dargestellten Gesichter wurden entfernt und keine Person zeigte Merkmale wie Bärte oder Schminke (Goshen-Gottstein & Ganel, 2000). Die Szenen stellten keine Gesichter dar, konnten jedoch Personen im Hintergrund enthalten. In der Kontrollbedingung wurden verzerrte Darstellungen der Szenen, im Folgenden ‚Rauschen‘ genannt, präsentiert. Die Verzerrung erfolgte mit Hilfe der in Corel PHOTO-PAINT 9.0 implementierten Funktion ‚Mosaik‘ und führte zu einer solchen Verzerrung der Bilder, dass der Inhalt nicht erkannt wurde. Alle Bilder waren grau skaliert, bei einem Mittelwert von 127 und einer Standardabweichung von 75 (Abb. 4.1-B). Während der fMRT-Messung sahen die Probanden die Bilder auf einer Mattscheibe mit einer Größe von ca. 10° Sehwinkel auf der Retina.

Jeder Proband nahm an vier experimentellen Blöcken teil (Abb. 4.1-A). In Block I wurden 45 Bilder pro Kategorie (Gesichter, Szenen und Rauschen) präsentiert. Block II beinhaltete dieselben 45 Bilder pro Kategorie (‚alt‘) und 45 neue Bilder pro Kategorie (‚neu‘). Alle Bilder wurden pseudo-randomisiert dargeboten. Um die Anzahl ‚neuer‘ und ‚alter‘ Bilder zu erhöhen, wurde in Block III und IV die Prozedur der ersten beiden Blöcke mit neuen Bildern wiederholt. Da die fMRT-Messung nur in Block II und IV, jedoch nicht in den Blöcken I und III erfolgte, ergab sich eine totale Anzahl von 90 Bildern in jeder ‚alt‘/‚neu‘ Kategorie. Die Stimuli wurden für 1s dargeboten, gefolgt von einem weißen Fixationskreuz auf schwarzem Hintergrund. Das Interstimulus-Intervall (ISI) betrug 3s und wurde zwischen -400 und +400ms gleichverteilt variiert. Das Design, inklusive

Pseudorandomisierung und ISI, wurde entsprechend einer Effizienzoptimierung für ereigniskorrelierte fMRT realisiert (Hinrichs et al., 2000).

Während der Stimulusdarbietung lösten die Probanden einen impliziten Gedächtnistest: Mittels Tastendruck durch Zeige- oder Mittelfinger unterschieden sie bei Gesichtern zwischen männlichen und weiblichen Personen und bei Szenen zwischen Innen- und Außenaufnahmen. Bei Rauschen drückten sie eine Taste mit dem Ringfinger. Das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Personen bzw. Innen- und Außenaufnahmen betrug 1:1. Die Probanden wurden instruiert so schnell und so korrekt wie möglich zu reagieren, und über die Irrelevanz sich wiederholender Bilder aufgeklärt. In die Analyse der Reaktionszeit (RT) gingen nur Bilder mit richtiger Antwort und Reaktionszeiten über 200ms ein (Goshen-Gottstein & Ganel, 2000; Henson et al., 2003). Eine Analyse der Fehlerrate beinhaltete inkorrekte, doppelte und ausgelassene Antworten sowie Reaktionen schneller als 200ms.



**Abb. 4.1.** Schematische Darstellung des verwendeten Priming-Paradigmas. In Block II und Block IV wurden wiederholte („alte“) und initial präsentierte („neue“) Bilder, die Gesichter, Szenen oder „Rauschen“ darstellten, dargeboten (A). Die fMRT-Datenakquisition erfolgte in Block II und IV, jedoch nicht in den Blöcken I und III. Jedes der Bilder wurde für 1s bei einem mittleren ISI von 3s präsentiert (B).

*fMRT-Methoden.* Die (f)MRT-Datenerhebung erfolgte mittels eines General Electrics Signa Horizon LX 1.5-Tesla (General Electrics Inc., Waukesha, WI, USA) Ganzkörper-Kernspintomographen mit echo planar imaging (EPI). Die Schichten wurden parallel zur

interkommissuralen Ebene (AC-PC) in überlappender Reihenfolge (siehe Kapitel 3.7.1.1) akquiriert. Im funktionellen Teil der Studie wurden 23 T2\*-gewichtete ‚Echoplanar Images‘ (EPIs) mit BOLD sensitivem Kontrast gemessen (Matrix: 64 x 64; 23 Schichten pro Volumen; Field of View (FoV): 200 x 200 mm; räumliche Auflösung: 3.13 x 3.13 x 6 mm; Schichtdicke = 5mm; Spalt = 1mm; TE = 35 ms; TR = 2000 ms; Kippwinkel = 80°). Pro Versuchsperson wurden in zwei Durchgängen (Block II und Block IV des Experiments) jeweils 408 Volumen aufgenommen. Zudem wurde für jeden Probanden eine anatomische Ganzkopfaufnahme akquiriert. Dies erfolgte unter Verwendung einer T1-gewichteten ‚inversion-recovery-prepared-spinecho-EPI‘ Sequenz (IR-Prep-EPI) (Matrix: 64 x 64, 23 Schichten pro Volumen; FoV: 200 x 200 mm; räumliche Auflösung: 3.13 x 3.13 x 6 mm; TE = 15.1 ms; TI = 1050 ms; TR = 12000 ms).

*fMRT-Datenverarbeitung.* Die Datenverarbeitung erfolgte wie in Kapitel 3.7.3 beschrieben.

*Regionale Analyse.* In ‚Regions Of Interest‘ (ROI)-Analysen werden die Signalintensitäten innerhalb einer ROI über multiple Voxel gemittelt, wodurch sich die statistische Power und das Signal-zu-Rausch-Verhältnis erhöhen (Maccotta & Buckner, 2004). ROIs können anhand anatomischer Landmarken (anatomische ROI) oder aufgrund funktioneller Kontraste (funktionelle ROIs) definiert werden. In dieser Studie wurden elf dreidimensionale funktionelle ROIs in späten visuellen Arealen (FFA, PPA und LOC), frontalen Regionen (BA8 und BA44), dem Cerebellum und Nucleus caudatus hinsichtlich ihrer hämodynamischen Charakteristik analysiert. Drei Kontraste bildeten die Grundlage zur Bestimmung von Größe und Lage der ROIs: Initial dargebotene („neu“) mit wiederholt dargebotenen („alt“) Stimuli (jeweils Gesichter und Szenen) verglichen und mit den Aktivierungen für Gesichterwahrnehmung (Gesichter vs. Rauschen) bzw. Aktivierungen für Szenenwahrnehmung (Szenen vs. Rauschen) implizit maskiert ( $P < 0.001$ , unkorrigiert). Diejenigen Voxel, die den Repetition-Suppression-Effekt aufwiesen und innerhalb wahrnehmungsspezifischer Areale des ventralen visuellen Systems lokalisiert waren, wurden als ROI definiert: Jeweils eine ROI in der linken und rechten FFA, in der linken und rechten PPA und zwei ROIs im LOC. Aufgrund der a priori Hypothese und der Tatsache, dass neuronale Repetition-Suppression-Effekte innerhalb ventraler visueller Areale häufig nicht sehr stark ausgeprägt sind (Henson, 2003), wurde eine liberale Schwelle ( $P < 0.05$ , unkorrigiert) zur Bestimmung der ROIs akzeptiert. Basierend auf dem Kontrast ‚neue Gesichter und neue Szenen vs. alte Gesichter und alte Szenen‘ ( $P < 0.001$ , unkorrigiert) wurden zwei ROIs (BA44 und BA8) lokalisiert, die stimulusunspezifische Repetition-

Suppression-Effekte zeigten. Der Kontrast ‚alte Gesichter und alte Szenen vs. neue Gesichter und neue Szenen‘ reflektiert die stimulusunabhängige Zunahme neuronaler Aktivität für wiederholte Stimuli. Basierend auf diesem Kontrast wurde eine ROI innerhalb des linken Cerebellum und je eine ROI im linken und rechten Nucleus caudatus definiert ( $P < 0.001$ , unkorrigiert). Zusammengefasst wurden elf ROIs in folgenden Arealen definiert: FFA links und rechts, PPA links und rechts, rechter und linker LOC, Gyrus frontalis inferior links (BA44), Gyrus frontalis medius links (BA8), Cerebellum links und Nucleus caudatus links und rechts. Größe und Lage innerhalb des MNI-Raums sind in Tab. 4.1 dargestellt.

Die HRFs einer ROI wurden durch selektive Mittelung, basierend auf dem ‚*Infinite Response Model*‘ für ereigniskorrelierte fMRT-Designs, geschätzt (Henson, 2004a). Diese Methode erlaubt eine Berechnung des Signalverlaufs mit einer zeitlichen Auflösung von 1 TR (d.h., in diesem Design von 2s). Die geschätzten HRFs wurden pro Bedingung über die Probanden gemittelt und die resultierenden Amplitudenmaxima mittels t-Test verglichen. Individuelle Differenzen zwischen HRF-Maxima von initial und wiederholt dargebotener Stimuli wurden als eine Variable und individuelle RT-Differenzen als zweite Variable zur Analyse korrelativer Zusammenhänge zwischen Identifikationsleistung (RT) und hämodynamischer Repetition-Suppression herangezogen (Pearson Korrelation).

**Tab. 4.1.** Verschiedene Kontraste bildeten die Grundlage zur Erstellung funktioneller ROIs (siehe Text). Dargestellt sind der Name bzw. die anatomische Lage, die Lage im MNI-Raum und die Größe in Voxel (bei einer Voxel-Größe von 4x4x4mm).

<b>Name bzw. anatomische Lage</b>	<b>Lage (MNI: X Y Z in mm)</b>	<b>Größe in Voxel</b>
Inferiorer LOC	48, -72, -8	7
Mittlerer LOC	48, -76, 8	16
FFA links	-44, -60, -12	7
FFA rechts	44, -40, -20	3
PPA links	-32, -40, -12	3
PPA rechts	24, -40, -12	8
Gyrus frontalis medius (BA8)	-52, 12, 52	5
Gyrus frontalis inferior (BA44)	-56, 20, 20	4
Nucleus caudatus links	-8, 20, 4	3
Nucleus caudatus rechts	16, 24, -8	3
Cerebellum links	-16, -68, -20	3

## 4.4 Ergebnisse

*Verhaltensdaten.* Die wiederholte Verarbeitung von Gesichtern und Szenen war mit Priming-Effekten assoziiert. Wie in Tab. 4.2 dargestellt, verringerte sich die RT für wiederholt dargebotene („alte“) Gesichter und Szenen signifikant im Vergleich zu initial („neuen“) präsentierten (t-Test;  $P < 0.001$ ). Die Fehlerraten hingegen unterschieden sich statistisch nicht signifikant (t-Test;  $P > 0.05$ ). Für wiederholtes ‚Rauschen‘ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen ‚alten‘ und ‚neuen‘ Stimuli in der RT bzw. Fehlerrate (t-Test;  $P > 0.05$ ). Die mittlere RT und die mittlere RT-Verbesserung unterschieden sich ebenfalls statistisch nicht signifikant (t-Test;  $P > 0.05$ ) zwischen den Kategorien Gesichter und Szenen.

**Tab. 4.2.** Die Analyse der Verhaltensdaten ergab signifikante RT-Unterschiede zwischen ‚neuen‘ und ‚alten‘ Gesichtern und Szenen ( $P < 0.001$ ; durch Stern indiziert). Keine Unterschiede zeigten sich in den Fehlerraten.

Experiment	Gesichter		Szenen		Rauschen	
	neu	alt	neu	alt	neu	alt
Reaktionszeit (sek)	0.77	0.73*	0.76	0.72*	0.64	0.64
SD	0.1	0.08	0.1	0.08	0.07	0.06
Fehler-Rate (%)	2.53	3.12	0.65	0.38	0.03	0.03
SD	0.88	0.71	0.42	0.54	0.13	0.13

*Gesichter- und Szenenwahrnehmung.* Kontrastiert mit ‚Rauschen‘, aktivierten die Gesichtern den Gyrus fusiformis und den Gyrus occipitalis inferior (LOC), und die Szenen aktivierten den Gyrus parahippokampalis, Gyrus occipitalis medius (LOC), Gyrus occipitalis superior, Gyrus lingualis, Gyrus fusiformis, Gyrus cinguli, Cuneus und Präcuneus. Die Ergebnisse sind in Tab. 4.3 zusammengefasst. Daraus wird auch ersichtlich, dass die durch Szenen und Gesichter aktivierten Areale in LOC anatomisch distinkt sind. Die Aktivierungen der FFA, PPA und der LOC-Region sind in Abb. 4.2 dargestellt.

*Stimuluspezifische hämodynamische Repetition-Suppression-Effekte im ventralen visuellen System.* Stimuluspezifische Repetition-Suppression-Effekte im ventralen visuellen System wurden durch Kontrastieren initial vs. wiederholt („neu vs. alt“) präsentierter Stimuli, bei gleichzeitiger impliziter Maskierung mittels wahrnehmungsspezifischer Aktivierung (d.h. entweder ‚Gesichter vs. Rauschen‘ oder ‚Szenen vs. Rauschen‘), identifiziert. Entsprechend aktivierten ‚neue‘ Gesichter im Vergleich zu ‚alten‘ bilateral den Gyrus fusiformis und rechtslateral LOC. ‚Neue‘ Szenen aktivierten im Vergleich zu ‚alten‘ Szenen bilateral den Gyrus parahippokampalis, rechtslateral LOC, aber auch den Gyrus lingualis, Gyrus cinguli

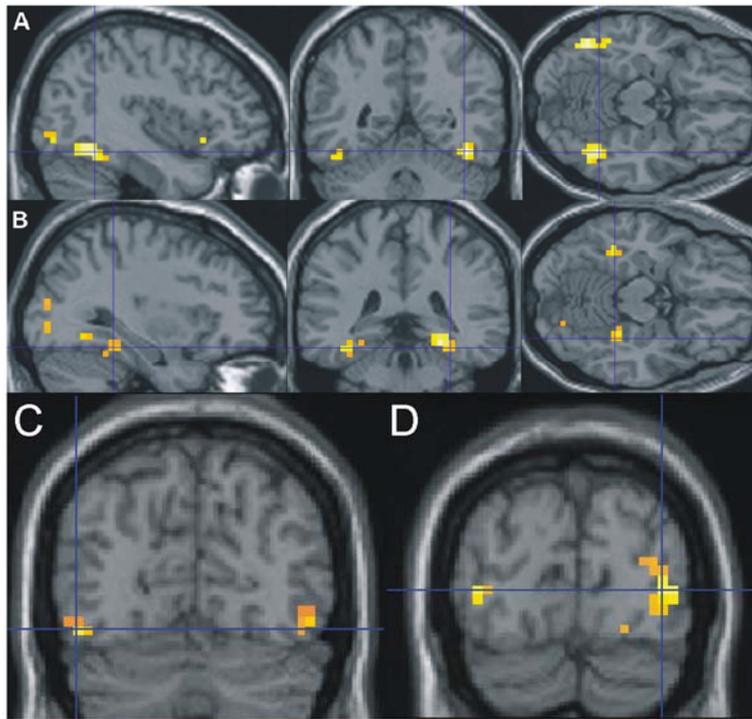
und den Gyrus fusiformis (Tab. 4.4). Die geschätzten hämodynamischen Zeitverläufe für ‚alte‘ und ‚neue‘ Stimuli und damit verbundene Repetition-Suppression-Effekte innerhalb der Regionen FFA, PPA und LOC sind in Abb. 4.3 veranschaulicht.

*Stimulusunabhängige hämodynamische Repetition-Suppression-Effekte.* Areale, die für beide Stimuluskategorien Repetition-Suppression-Effekte zeigten, wurden durch den Kontrast ‚neue Gesichter und neue Szenen vs. alte Gesichter und alte Szenen‘ bestimmt. Es zeigten sich Aktivierungen im linken Gyrus frontalis medius (BA8) und im linken Gyrus frontalis inferior (BA44) (Abb. 4.6A), im rechten posterioren Gyrus lingualis/fusiformis und rechten occipitalen Kortex (Tab. 4.5-A). Stimulusunabhängige hämodynamische Aktivierungszunahmen, wurden bilateral im Nucleus caudatus (Abb. 4.4-A und B), linken Cerebellum (Abb. 4.4-C) und Cuneus beobachtet (Tab. 4.5-B).

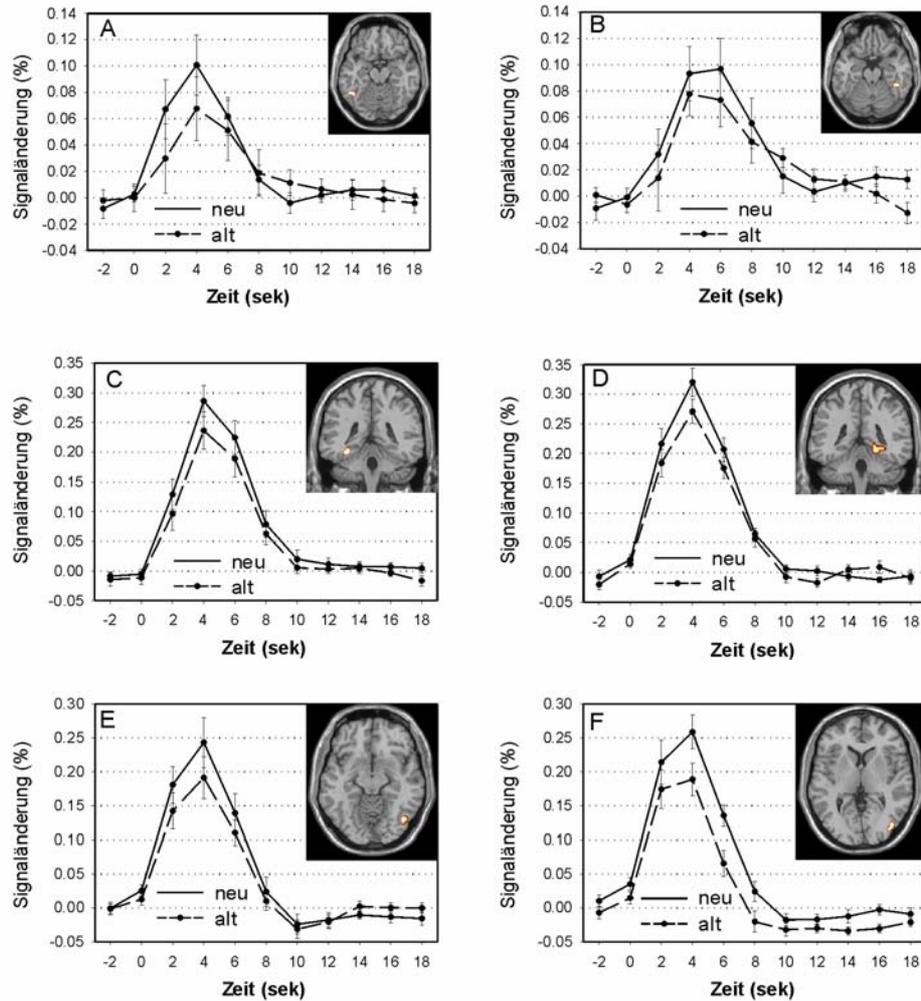
*ROI-Analyse.* In Abb. 4.5 sind die geschätzten hämodynamischen Zeitverläufe, die mit Gesichter- und Szenenwahrnehmung verbunden waren, für die linke und rechte FFA (gemittelt) (Abb. 4.5-A), linke und rechte PPA (gemittelt) (Abb. 4.5-B) und beide ROIs innerhalb der LOC (Abb. 4.5-C und D), dargestellt. Die HRF wurde über ‚alte‘ und ‚neue‘ Stimuli gemittelt. Während die inferiore LOC-Region mit einer positiven HRF spezifisch auf Gesichter reagierte (Abb. 4.5-C) und nicht auf Szenen, zeigt die superior davon liegende LOC-Region (Abb. 4.5-D) ein inverses Muster: Die Verarbeitung von Szenen ist mit einer positiven HRF für Szenen und keiner hämodynamischen Änderung für Gesichter assoziiert. Wie erwartet, ging die Verarbeitung von Szenen mit einer positiven HRF in der PPA einher (Abb. 4.5-B) und die Verarbeitung von Gesichtern ging mit einer positiven HRF in der FFA (Abb. 4.5-A) einher. Darüber hinaus zeigte sich eine stark negative hämodynamische Antwort in der PPA, wenn Gesichter präsentiert wurden und ebenfalls eine stark negative HRF in der FFA, wenn Szenen präsentiert wurden. In beiden frontalen ROIs (BA44 und BA8) zeigten sich negative hämodynamische Antworten während der Verarbeitung von Gesichtern und Szenen (gemittelt über ‚alte‘ und ‚neue‘ Stimuli) (Abb. 4.6-D und E). Der Repetition-Suppression-Effekt ist in Abb. 4.6-F und G dargestellt. Um zu klären, ob die HRF für beide Regionen (BA44 und BA8) stimuluspezifisch abnahm, wurde in einer 2x2 Varianzanalyse (ANOVA) mit den Faktoren Region (BA44 und BA8) und Stimulusbedingungen (Gesichter und Szenen) getestet. Es zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen beiden Faktoren ( $F(1,15) = 0.49, P = 0.828$ ).

Die Korrelationsanalyse zwischen individueller RT-Abnahme und individueller HRF-Abnahme innerhalb der ROIs ergab keine signifikante Korrelation zwischen beiden Variablen für die linke und rechte FFA, linke und rechte PPA, beide LOC-Regionen, das Cerebellum

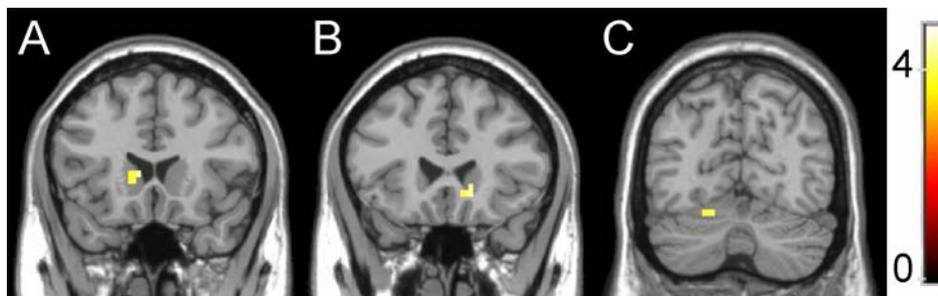
und Nucleus caudatus (Tab. 4.6). Die einzige Region, in der RT und HRF-Abnahme korrelierten, war der präfrontale Kortex. In BA44 korrelierten beide Variablen positiv für Szenen ( $r = 0.504$ ,  $P = 0.046$ ), jedoch nicht für Gesichter ( $r = 0.235$ ,  $P = 0.345$ ) und in BA8 für Gesichter ( $r = 0.577$ ,  $P = 0.019$ ), jedoch nicht für Szenen ( $r = -0.074$ ,  $P = 0.785$ ).



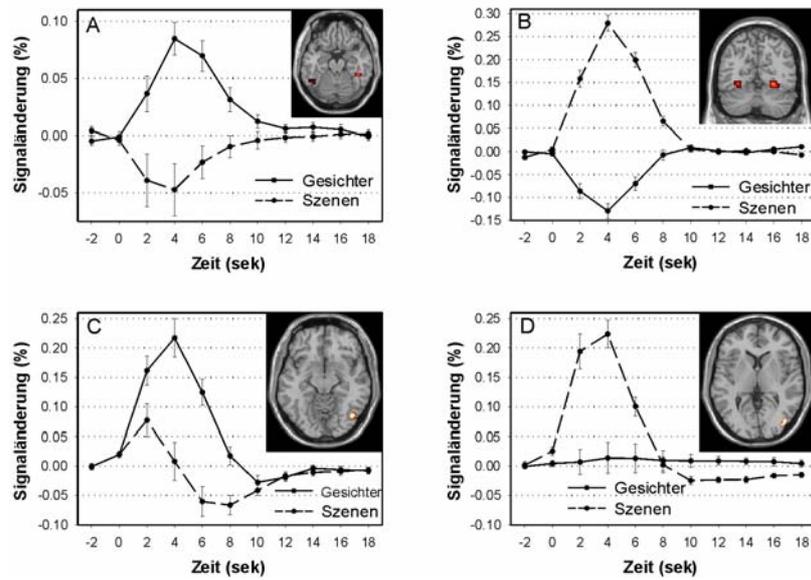
**Abb. 4.2.** Im Vergleich zu Rauschen aktivierten Gesichter bilateral den Gyrus fusiformis (A) und eine inferiore Region in LOC (C). Szenen aktivierten im Vergleich zu Rauschen bilateral den parahippokampalen Kortex (B) und eine Region in LOC (D), die superior von der gesichterspezifischen LOC-Region lag.



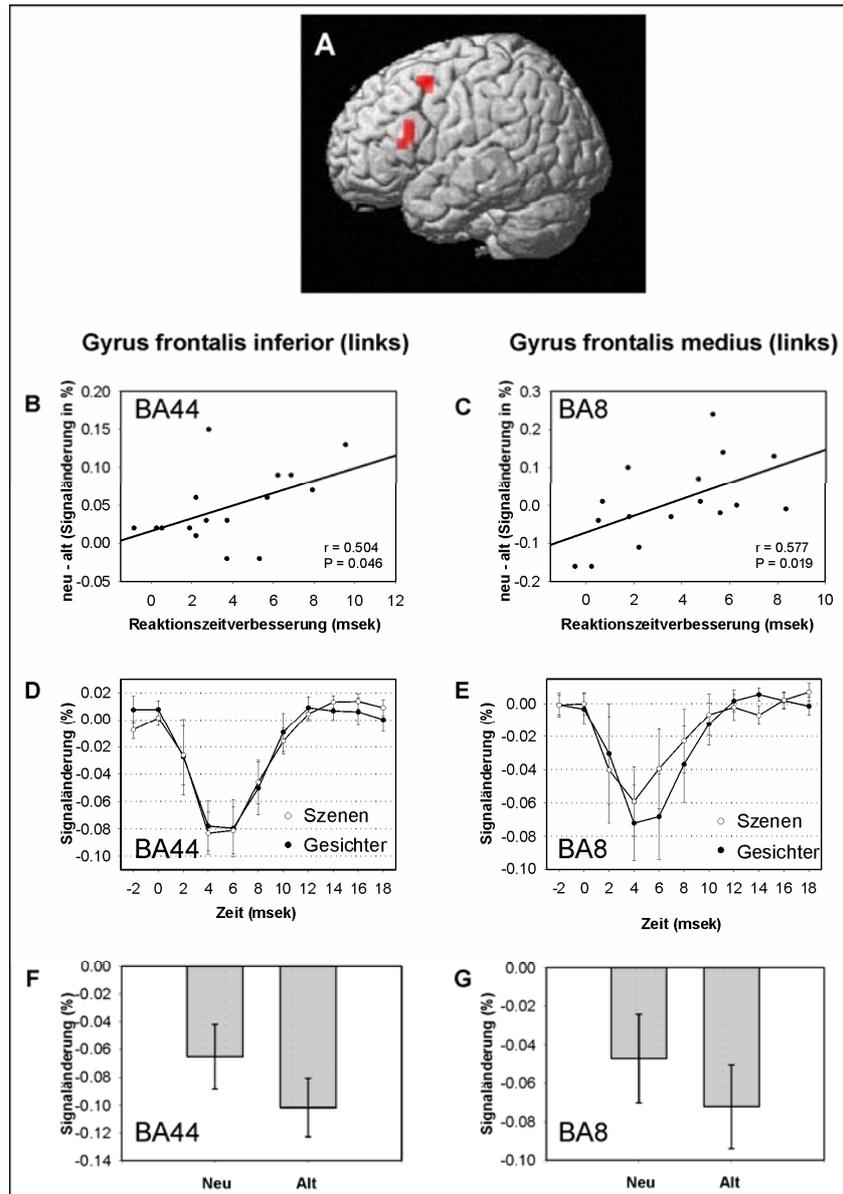
**Abb. 4.3.** Geschätzte hämodynamische Signalverläufe für initiale (durchgezogene Linie) und wiederholte (gestrichelte Linie) Stimulusdarbietung in FFA (A-links, B-rechts), PPA (B-links, C-rechts) und zwei LOC Regionen (E - inferiorer LOC; F - mittlerer LOC). Wie erwartet unterschieden sich alle dargestellten Amplitudenmaxima signifikant (t-Test,  $P < 0.05$ ), da die ROIs basierend auf SPM-Kontrasten definiert wurden.



**Abb. 4.4.** Wiederholte Stimulusverarbeitung war mit signifikant erhöhter hämodynamischer Antwort im linken (A) und rechten (B) Nucleus caudatus, sowie linken Cerebellum (C) verbunden.



**Abb. 4.5.** Dargestellt sind die geschätzten HRFs für Gesichter (durchgezogene Linie) und Szenen (gestrichelte Linie) in FFA (A), PPA (B), inferiorer LOC (C) und mittlerer LOC (D). In der FFA war die Wahrnehmung von Gesichtern mit positiver HRF und Szenenwahrnehmung mit negativer HRF assoziiert (A). Das inverse Muster hämodynamischer Antworten zeigte sich in der PPA (B). Die LOC-Regionen reagierten mit positiver HRF auf Gesichter (C) oder Szenen (D), zeigten jedoch keine stark negativen hämodynamischen Antworten.



**Abb. 4.6.** Stimulusunabhängige Repetition-Suppression-Effekte traten in zwei präfrontalen Regionen (BA44 und BA8) auf (A). In F (BA44) und G (BA8) sind die hämodynamischen Suppression-Effekte, über beide Kategorien gemittelt, dargestellt. Individuelle HRF-Abnahme und RT-Verbesserung korrelierten kategoriespezifisch in BA44 für Szenen (B) und in BA8 (C) für Gesichter. In beiden Regionen (D und E) zeigte sich eine negative HRF für Gesichter und Szenen (gemittelt über ‚alt‘ und ‚neu‘).

**Tab. 4.3.** Dargestellt sind Regionen, die im Vergleich zu ‚Rauschen‘ signifikant aktiviert waren: In A für Gesichter und in B für Szenen ( $P < 0.001$ , korrigiert).

<i>Anatomische Struktur</i>	<i>Hemi-sphäre</i>	<i>Cluster-größe (Voxel)</i>	<i>T - Wert</i>	<i>Peak-Koordinaten MNI (mm)</i>		
				<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
<i>(A) Gesichter vs. Rauschen</i>						
<b>Gyrus fusiformis</b>	<b>R</b>	<b>49</b>	<b>10.35</b>	<b>40</b>	<b>-52</b>	<b>-16</b>
Gyrus fusiformis	R		10.31	44	-64	-12
Gyr. occipitalis inferior. (LOC)	R		7.34	44	-76	-8
<b>Gyrus fusiformis</b>	<b>L</b>	<b>28</b>	<b>9.52</b>	<b>-44</b>	<b>-60</b>	<b>-16</b>
Gyrus fusiformis	L		8.01	-44	-48	-20
Gyr. occipitalis inferior. (LOC)	L		7.36	-48	-72	-12
<i>(B) Szenen vs. Rauschen</i>						
<b>Gyrus cigulus posteriores</b>	<b>R</b>	<b>22</b>	<b>15.09</b>	<b>12</b>	<b>-52</b>	<b>8</b>
<b>Gyrus parahippokampalis</b>	<b>R</b>	<b>26</b>	<b>13.97</b>	<b>24</b>	<b>-40</b>	<b>-12</b>
<b>Gyrus fusiformis</b>	<b>L</b>	<b>40</b>	<b>12.72</b>	<b>-32</b>	<b>-56</b>	<b>-12</b>
Gyrus parahippokampalis	L		10.50	-36	-40	-16
Gyrus parahippokampalis	L		9.39	-24	-44	-12
<b>Gyrus occipitalis medius (LOC)</b>	<b>R</b>	<b>21</b>	<b>12.36</b>	<b>36</b>	<b>-84</b>	<b>4</b>
Gyrus occipitalis superior	R		9.57	28	-88	20
<b>Gyrus fusiformis</b>	<b>R</b>	<b>15</b>	<b>11.54</b>	<b>24</b>	<b>-76</b>	<b>-12</b>
Gyrus fusiformis	R		10.85	28	-60	-8
Cuneus	R		9.48	20	-92	-4
<b>Cuneus</b>	<b>L</b>	<b>13</b>	<b>9.41</b>	<b>-20</b>	<b>-96</b>	<b>0</b>
Cuneus	L		8.89	-28	-92	4
Gyrus lingualis	L		8.70	-12	-92	-8

**Tab. 4.4.** Häodynamische Repetition-Suppression-Effekte zeigten sich in verschiedenen Arealen des ventralen visuellen Systems für Gesichter (A) und Szenen (B), ( $P < 0.05$ , unkorrigiert).

<i>Anatomische Struktur</i>	<i>Hemi-sphäre</i>	<i>Cluster-größe (Voxel)</i>	<i>T - Wert</i>	<i>Peak-Koordinaten MNI (mm)</i>		
				<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
<i>(A) Neue vs. alte Gesichter</i>						
<b>Gyrus occipitalis inferior (LOC)</b>	<b>R</b>	<b>7</b>	<b>2.79</b>	<b>48</b>	<b>-72</b>	<b>-8</b>
<b>Gyrus fusiformis</b>	<b>L</b>	<b>7</b>	<b>2.65</b>	<b>-44</b>	<b>-60</b>	<b>-12</b>
<b>Gyrus fusiformis</b>	<b>R</b>	<b>3</b>	<b>2.51</b>	<b>44</b>	<b>-40</b>	<b>-20</b>
<i>(B) Neue vs. alte Szenen</i>						
<b>Gyrus fusiformis</b>	<b>L</b>	<b>36</b>	<b>5.31</b>	<b>-28</b>	<b>-68</b>	<b>-8</b>
			4.56	-36	-52	-12
<b>Gyrus occipitalis medius (LOC)</b>	<b>R</b>	<b>16</b>	<b>4.76</b>	<b>48</b>	<b>-76</b>	<b>8</b>
			2.77	28	-84	12
<b>Gyrus fusiformis</b>	<b>R</b>	<b>35</b>	<b>3.82</b>	<b>32</b>	<b>-68</b>	<b>-12</b>
Gyrus lingualis			3.65	24	-76	-8
<b>Gyrus cinguli</b>	<b>L</b>	<b>9</b>	<b>2.62</b>	<b>-12</b>	<b>-60</b>	<b>16</b>
			2.34	-24	-60	16
<b>Gyrus cinguli</b>	<b>R</b>	<b>13</b>	<b>2.62</b>	<b>16</b>	<b>-56</b>	<b>16</b>
<b>Parahippocampal gyrus</b>	<b>R</b>	<b>8</b>	<b>2.52</b>	<b>24</b>	<b>-40</b>	<b>-12</b>
			1.91	32	-40	-8
<b>Gyrus fusiformis</b>	<b>R</b>	<b>3</b>	<b>2.40</b>	<b>36</b>	<b>-44</b>	<b>-20</b>
<b>Gyrus parahippokampalis</b>	<b>L</b>	<b>3</b>	<b>2.27</b>	<b>-32</b>	<b>-40</b>	<b>-12</b>

**Tab. 4.5.** Stimulusunabhängige Repetition-Suppression-Effekte wurden in links präfrontalen und rechtslateralen späten visuellen Regionen nachgewiesen (A). Areale, die hämodynamische Zunahmen für wiederholte im Vergleich zu initial präsentierten Stimuli zeigten, sind in (B) dargestellt ( $P < 0.001$ , unkorrigiert).

<i>Anatomische Struktur</i>	<i>Hemi-sphäre</i>	<i>Cluster-größe (Voxel)</i>	<i>T - Wert</i>	<i>Peak-Koordinaten MNI (mm)</i>		
				<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
<i>(A) Neue Gesichter und Szenen vs. alte Gesichter und Szenen</i>						
<b>Gyrus frontalis medius</b>	<b>L</b>	<b>5</b>	<b>5.81</b>	<b>-52</b>	<b>12</b>	<b>52</b>
				-44	8	52
<b>Gyrus lingualis/fusiformis</b>	<b>R</b>	<b>18</b>	<b>5.35</b>	<b>24</b>	<b>-64</b>	<b>-8</b>
Gyrus occipitalis inferior (LOC)				48	-72	-8
				36	-72	-12
<b>Gyrus frontalis inferior</b>	<b>L</b>	<b>4</b>	<b>5.15</b>	<b>-56</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
				-60	24	12
<b>Gyrus occipitalis medius</b>	<b>R</b>	<b>3</b>	<b>4.81</b>	<b>28</b>	<b>-84</b>	<b>12</b>
<b>Gyrus occipitalis medius</b>	<b>R</b>	<b>3</b>	<b>4.27</b>	<b>36</b>	<b>-80</b>	<b>24</b>
<i>(B) Alte Gesichter und Szenen vs. neue Gesichter und Szenen</i>						
<b>Cuneus</b>	<b>L</b>	<b>4</b>	<b>4.82</b>	<b>-8</b>	<b>-84</b>	<b>28</b>
<b>Nucleus caudatus</b>	<b>L</b>	<b>3</b>	<b>4.47</b>	<b>-8</b>	<b>20</b>	<b>4</b>
<b>Nucleus caudatus</b>	<b>R</b>	<b>3</b>	<b>4.4</b>	<b>16</b>	<b>24</b>	<b>-8</b>
<b>Cerebellum</b>	<b>L</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>-16</b>	<b>-68</b>	<b>-20</b>

**Tab. 4.6.** In der Tabelle sind die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen RT-Verbesserung und HRF-Amplituden-Abnahme dargestellt. Angegeben sind der Pearson-Korrelationskoeffizient ( $r$ ) und das Signifikanzniveau ( $P$ ). Signifikante Korrelationen ( $P < 0.05$ ) sind mit einem Stern gekennzeichnet.

<b>Korrelation</b>	<b>r</b>	<b>P</b>
BA44 - RT Gesichter	0.235	0.345
BA44 - RT Szenen	0.504	0.046*
BA8 - RT Gesichter	0.577	0.019*
BA8 - RT Szenen	-0.074	0.785
FFA links - RT Gesichter	0.216	0.422
FFA rechts - RT Gesichter	0.109	0.688
PPA links - RT Szenen	0.110	0.684
PPA rechts - RT Szenen	-0.188	0.468
LOC rechts inferior - RT	0.257	0.336
LOC rechts mittel - RT	-0.003	0.992
Nucleus caudatus links - RT Gesichter	0.161	0.522
Nucleus caudatus links - RT Szenen	0.269	0.314
Nucleus caudatus rechts - RT Gesichter	-0.183	0.498
Nucleus caudatus rechts - RT Szenen	0.285	0.285
Cerebellum links - RT Gesichter	0.226	0.4
Cerebellum links - RT Szenen	0.396	0.129

## 4.5 Diskussion

Eine verbesserte Identifikationsleistung, angezeigt durch RT-Abnahme, wurde für wiederholte Gesichter und Szenen, jedoch nicht für wiederholtes ‚Rauschen‘ beobachtet. Dieser Befund repliziert frühere Studien, die Repetition-Priming-Effekte unter anderem für Wörter und Pseudo-Wörter (Bowers, 1996), Objekte (Biederman & Cooper, 1991), visuelle Muster (Musen & Treisman, 1990), Geräusche (Chiu, 2000; Chiu & Schacter, 1995) und Gesichter (Goshen-Gottstein & Ganel, 2000) berichteten.

Wie erwartet (Henson, 2003) zeigten sich für Gesichter und Szenen stimuluspezifische Repetition-Suppression-Effekte im ventralen visuellen System. Während wiederholte Gesichterverarbeitung mit reduzierter HRF in FFA und inferiorem LOC einherging, war eine reduzierte HRF in PPA und mittlerem LOC mit wiederholter Szenenverarbeitung assoziiert. Im präfrontalen Kortex zeigten zwei Regionen stimulusunspezifische Repetition-Suppression-Effekte: BA44 und BA8. Beide Regionen wiesen jedoch Stimuluspezifität im Zusammenhang mit verbesserter RT auf. So korrelierten die individuellen HRF-Abnahmen mit den individuellen RT-Abnahmen in BA44 für Szenen und in BA8 für Gesichter. Innerhalb des dopaminergen Mittelhirns und MTL wurden keine Neuheitseffekte beobachtet.

### *Korrelation zwischen hämodynamischer Antwort und Verhalten*

Die Korrelationsanalyse zwischen verbesserter individueller Identifikationsleistung (RT-Verbesserung) und individueller HRF-Abnahme (Differenzen der Amplitudenmaxima) in verschiedenen ROIs zeigte keine Korrelationen in späten visuellen Arealen FFA, PPA und LOC bzw. Nucleus caudatus und Cerebellum. Übereinstimmend mit der Arbeit von Maccotta und Buckner (2004) korrelierten beide Variablen jedoch innerhalb des präfrontalen Kortex.

Hinsichtlich der Fragestellung dieser Studie ist wichtig, dass die Korrelation im präfrontalen Kortex eine kategorienspezifische Organisation aufwies. In BA8 korrelierten beide Variablen für Gesichter, jedoch nicht für Szenen, und in BA44 für Szenen, aber nicht für Gesichter. In beiden Stimuluskategorien wurde zu gleichen Anteilen mit dem Zeige- und Mittelfinger derselben Hand geantwortet. Motorische bzw. exekutive Ursachen für die Kategorienunterschiede können daher ausgeschlossen werden. Die Tatsache, dass in keiner präfrontalen ROI gemeinsam für Gesichter und Szenen Korrelationen zwischen hämodynamischen Repetition-Suppression-Effekten und RT-Verbesserung beobachtet wurden, spricht gegen einen stimulusunspezifischen generellen Lernmechanismus. Vielmehr

deutet die kategorienspezifische Organisation innerhalb des präfrontalen Kortex auf stimulusspezifische Lernmechanismen.

Tierstudien belegen, dass neuronale Prozesse, die auf Stimulusreaktionen hinweisen, von neuronalen Prozessen, die auf Antwortexpression hinweisen (d.h. motorische Antwortvorbereitung und/oder Antwort), getrennt werden können (Sato & Schall, 2003). Im frontalen Augenfeld (bei Makaken) kodierten einige Neurone bevorstehende motorische Augenbewegungen (Sakkaden), andere Neurone kodierten den gewählten Stimulus und ein dritter Typ von Neurone kodierte eine Integration zwischen Stimulus und Reaktion (Sato & Schall, 2003). Der zeitliche Verlauf der neuronalen Antwort, die Stimulus und Reaktion integrierte, konnte einen Großteil der RT-Effekte erklären (Sato & Schall, 2003). Obwohl die Ergebnisse von Zelleitungen nicht direkt mit hämodynamischen Effekten von Zellpopulationen verglichen werden sollten, weisen die Ergebnisse darauf hin, dass spezifische Stimulusreaktionen im präfrontalen Kortex Teil des zugrunde liegenden Antwortverhaltens sind. In Übereinstimmung mit stimulussensitiven Neuronen bei Tieren (Mouret & Hasbroucq, 2000; Sato & Schall, 2003), zeigten stimulussensitive Areale des ventralen visuellen Systems keine Korrelation zwischen RT-Abnahme und HRF-Abnahme. Zusammengefasst korrelierten die individuelle RT-Verbesserung und die individuelle HRF-Abnahme in den Regionen, in denen hämodynamische Repetition-Suppression-Effekte unabhängig vom Stimulustyp auftraten (BA44 und BA8). Solche Korrelationen wurden jedoch nicht in Arealen beobachtet, die durch kategorienspezifische HRF-Abnahmen charakterisiert waren (ventrales visuelles System).

### *Nucleus caudatus*

Unabhängig vom Stimulustyp erhöhte sich im Nucleus caudatus und Cerebellum die hämodynamische Antwort für wiederholte Stimuli. Multimodale präfrontale Regionen wie der Sulcus frontalis principalis oder das frontale Augenfeld projizieren in verschiedene Bereiche des Nucleus caudatus. Temporale, occipitale und parietale visuelle Areale hingegen projizieren in benachbarte Regionen (Corpus nuclei caudati, Caput nuclei caudati, Cauda nuclei caudati) (Saint-Cyr et al., 1990). Es scheint daher möglich, dass innerhalb des Nucleus caudatus eine Region sowohl mit BA44 als auch BA8 anatomisch und funktionell interagiert. Die ausbleibende Korrelation zwischen der RT-Verbesserung und der HRF-Abnahme innerhalb des Nucleus caudatus deutet auf eine Funktion des Nucleus caudatus für generelle motorische Antwortexpression und nicht für stimulusspezifisches Lernen hin (Fernandez-Ruiz

et al., 2001). Übereinstimmend konnte eine Tierstudie zeigen, dass Neurone im Nucleus caudatus keine stimuluspezifischen Eigenschaften kodieren (Brown et al., 1995).

Die erhöhte Aktivierung des Nucleus caudatus ist kompatibel mit einer aktiven Funktion bei der verbesserten Verhaltensleistung für wiederholte Stimuli (Bayley et al., 2005; Packard & Knowlton, 2002; Poldrack & Gabrieli, 2001). Somit könnte der Nucleus caudatus ähnlich wie beim impliziten Lernen von motorischen Fähigkeiten (Beauchamp et al., 2003; Doyon et al., 2003; Heindel et al., 1989; Pasupathy & Miller, 2005; Poldrack & Gabrieli, 2001; Poldrack et al., 1999; Schiltz et al., 2001; Schwartz & Hashtroudi, 1991) direkt an Repetition-Priming und damit assoziierten motorischen Lernleistungen beteiligt sein. Obwohl die Daten die Rolle des Nucleus caudatus bei Repetition-Priming nicht zweifelsfrei klären, stimmen sie mit Ergebnissen einer kürzlich publizierten Studie überein, die eine funktionelle Dissoziation zwischen Striatum und präfrontalem Kortex in einer Regel-Lernaufgabe nachwies (Pasupathy & Miller, 2005). Demnach erfolgten durch Lernen bedingte neuronale Änderungen im Nucleus caudatus schneller als im präfrontalen Kortex, wohingegen die neuronalen Änderungen im präfrontalen Kortex enger mit verbessertem Verhalten assoziiert waren (Pasupathy & Miller, 2005).

#### *Perzeptuelle Verarbeitung von Gesichtern und Szenen*

Die Wahrnehmung von Gesichtern und Szenen war nicht nur mit selektiven Aktivierungen der FFA bzw. PPA, sondern auch mit zwei anatomisch verschiedenen Regionen innerhalb des okzipitalen Kortex verbunden. Dabei lag die szenensensitive LOC-Region superior zur gesichtssensitiven LOC-Region. Ähnliche durch Gesichter oder Szenen hervorgerufene Aktivierungsmuster in höheren visuellen Arealen – inklusive FFA/PPA und LOC – wurden in einer Vielzahl von Studien berichtet (Epstein et al., 1999; Epstein & Kanwisher, 1998; Grill-Spector et al., 2001; Haxby et al., 2000; Ishai et al., 2000; Kanwisher et al., 1997; Malach et al., 2002).

FFA und PPA reagierten nicht nur mit einer positiven HRF auf Gesichter oder Szenen, sondern auch mit einer negativen HRF auf die entsprechend andere Stimuluskategorie (Abb. 4.5). In der Literatur wurde dieses Aktivierungsmuster bislang nicht berichtet. In dieser Studie kommt als mögliche Ursache die schnelle und zufällige Darbietung der Stimuli in Betracht, die eine erhöhte Anforderung an die Informationsverarbeitung auf kategoriellem Repräsentationsniveau bewirkt haben könnte. Es ist anatomisch plausibel (Lavenex & Amaral, 2000), dass die negative HRF durch ‚Top-Down‘-Modulation, ausgehend von anterioren temporalen Regionen wie dem perirhinalen Kortex, vermittelt wird, da eine negative HRF

nicht im LOC beobachtet wurde. Da Stimuluswiederholung die negative HRF nicht beeinflusste, scheint sie keine essentielle neuronale Komponente des Repetition-Priming zu sein.

#### *Neuheitseffekte im Mittelhirn (SN/ATV) und MTL*

Im Vergleich zu wiederholten Bildern aktivierten neue Bilder weder die SN/ATV noch MTL-Strukturen. Die einfachste Erklärung dafür ist, dass der Neuheitseffekt und Verhaltenseffekte in Repetition-Priming-Aufgaben nicht über den MTL und SN/ATV vermittelt werden. Patienten mit MTL-Läsionen zeigten im Einklang mit dieser Vermutung keine Beeinträchtigungen in verschiedenen Priming-Aufgaben (Gabrieli, 1998). Eine andere mögliche Erklärung bezieht sich auf die Referenzproblematik in fMRT-Untersuchungen: Der Effekt einer Bedingung wird relativ zur Aktivierung einer anderen Bedingung getestet. Es ist daher möglich, dass beide, sowohl ‚neue‘ als auch ‚alte‘ Bilder, MTL-Strukturen und die SN/ATV aktivierten. Denkbar ist, dass die Differenz beider Aktivierungen faktisch nicht vorhanden oder zu gering war, um detektiert zu werden. Falls die Differenz, d.h. der Neuheitseffekt, tatsächlich zu gering war, sollte ein effizienteres fMRT-Protokoll durch Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses bzw. eine Veränderung des Paradigmas zu einer Detektion des potentiellen Neuheitseffektes führen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Reaktionszeitverbesserungen bei Repetition-Priming-Aufgaben mit kategoriespezifischer Organisation im präfrontalen Kortex verbunden sind. Dies deutet auf stimulusspezifische Lernmechanismen als Teil der neuronalen Grundlage verbesserter Verhaltensleistungen bei Repetition-Priming hin. Die erhöhte hämodynamische Antwort des Nucleus caudatus reflektiert eher eine generelle Form des Lernens, da sie stimulusunabhängig ist.

## 5 Experiment 2: Die Verarbeitung von Stimulusneuheit in dopaminergen Mittelhirnregionen

### **5.1 Einleitung**

Das Finden von Nahrung kann für ein Tier als Belohnung (oder positiver Verstärker) interpretiert werden. In einer Umwelt, die durch Veränderungen gekennzeichnet ist, kann es seine Überlebenschancen erhöhen, indem es neue Stimuli exploriert. Eine physiologische Parallele zeigte sich in der Beobachtung, dass belohnungssensitive dopaminerge Neurone des Mittelhirns auch auf Neuheit reagieren und habituieren, wenn die dargebotenen Stimuli wiederholt und somit bekannter werden (Schultz, 1998a, 1998b). Die gemeinsamen neuronalen Grundlagen der Verarbeitung von Belohnung und Stimulusneuheit innerhalb des dopaminergen Mittelhirns deuten darauf hin, dass neue Stimuli biologisch relevant sind. Zwei Theorien scheinen in diesem Zusammenhang plausibel: Entweder führt Stimulusneuheit zu einer erhöhten Motivation neuer potentieller Verstärker zu explorieren (Schultz, 1998b), oder Neuheit selbst besitzt einen belohnenden Charakter (Kakade & Dayan, 2002). Momentan ist jedoch unklar, ob das dopaminerge Mittelhirn des Menschen überhaupt auf Stimulusneuheit reagiert und diese Aktivierung mittels fMRT detektiert werden kann. Alternativ könnte die biologisch relevante Dimension nicht Neuheit per se, sondern Stimulussalienz sein. Salienz bedeutet in diesem Zusammenhang, dass ein Stimulus unerwartet, d.h. kontextuell abweichend (deviant) ist und somit eine Veränderung der Umwelt repräsentiert oder mit emotionaler Valenz oder einem bestimmten Verhalten assoziiert ist (Dommett et al., 2005; Horvitz, 2000; Redgrave et al., 1999). Da diese Salienz auch von bekannten Stimuli erzeugt werden kann, ist sie unabhängig von Stimulusneuheit zu betrachten (siehe Kapitel I).

Um die Funktion der dopaminergen Mittelhirnregionen des Menschen bei der Verarbeitung neuer Reize besser zu verstehen, ist es wichtig zu klären, ob die SN/ATV auf Stimulusneuheit per se oder Stimulussalienz (im o. g. Sinne) reagiert. In diesem Kontext sind nicht nur die funktionellen Eigenschaften des dopaminergen Mittelhirns relevant, sondern auch das Zusammenspiel mit den funktionell und anatomisch in Verbindung stehenden Strukturen, wie z.B. das limbische System und die Basalganglien. Insbesondere der Hippokampus, die Amygdala und das Striatum spielen eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von Stimulussalienz und Stimulusneuheit (Dolan & Vuilleumier, 2003; Horvitz,

2000; Knight, 1996; LeDoux, 2003; Lisman & Otmakhova, 2001; Strange et al., 1999; Vinogradova, 2001; Zink et al., 2003).

Wie in der Einleitung bereits erwähnt (Kapitel I), spielt der Hippokampus eine entscheidende Rolle beim Speichern episodischer Gedächtnisinhalte (Vargha-Khadem et al., 1997). Diese sind zum einen durch die Stimulusinformation selbst und zum anderen durch assoziierte kontextuelle Informationen gekennzeichnet. In Tierexperimenten und am Menschen konnte jüngst gezeigt werden, dass der Hippokampus einen entscheidenden Beitrag zum Enkodieren neuer episodischer Gedächtnisinhalte leistet (Duzel et al., 2003; Tulving et al., 1996). Der Hippokampus scheint eingehende Informationen mit bereits im Gedächtnis gespeicherten Inhalten zu vergleichen (Lisman & Grace, 2005) und ist sensitiv für Stimulusneuheit (Knight, 1996; Strange et al., 2005) und kontextuelle Devianz trotz Bekanntheit der präsentierten Information (Crottaz-Herbette et al., 2005; Halgren et al., 1980). Nach Lisman und Grace (2005) generiert der Hippokampus ein Neuheitssignal, das zum dopaminergen Mittelhirn weitergeleitet wird. Eine funktionelle Unterscheidung zwischen beiden Strukturen hinsichtlich der Verarbeitung kontextueller Devianz und Stimulusneuheit ist jedoch denkbar. Tiefergehende Einsichten in die Funktionsweisen beider Strukturen bezüglich kontextueller Devianz und Stimulusneuheit sind somit ein entscheidender Faktor für das Verständnis der Interaktion beider Regionen.

Die Anzeichen, dass beide Regionen (SN/ATV und Hippokampus) tatsächlich funktionell miteinander interagieren, mehren sich. In tierexperimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass dopaminerge Neuromodulation ein entscheidender Faktor für synaptische Plastizität im Hippokampus ist (Frey & Morris, 1998). Am Menschen wurde mittels fMRT eine Verbindung zwischen SN/ATV und hippokampaler Aktivität im Zusammenhang mit Gedächtnisbildung nachgewiesen. Beide Strukturen reagierten auf assoziative Stimulusneuheit und waren an Gedächtnisbildung beteiligt (Schott et al., 2004). Weiter konnte eine Interaktion beider Strukturen bei Belohnungsverarbeitung und Langzeitgedächtnisbildung in beiden Strukturen gezeigt werden (Wittmann et al., 2005). Da bei Schott et al. (2004) neue Stimulusassoziationen und bei Wittmann et al. (2005) Belohnungen verwendet wurden, lassen beide Untersuchungen offen, ob die SN/ATV auf Stimulusneuheit oder Stimulussalienz reagiert.

Salienz kann neben kontextueller Devianz durch emotionale Valenz oder Verhaltensrelevanz erhöht werden. Die Amygdala ist zusammen mit noradrenergen Mittelhirnstrukturen eine entscheidende Region für die Verarbeitung emotionaler Stimuli (Bouret et al., 2003) und damit verbundener Gedächtnisneubildung (McGaugh, 2004). Zudem

projiziert sie direkt zum dopaminergen Mittelhirn (Pitkanen, 2000). Die anatomische Verbindung zwischen der Amygdala und dem dopaminergen Mittelhirn ist funktionell wichtig für die Verarbeitung biologisch relevanter Stimuli. Solches Verhalten ist z.B. die Orientierungsreaktion während appetitiver Konditionierung (Lee et al., 2005). Die Orientierungsreaktion wiederum enthält autonome (Lee et al., 2005) und motorische (Holland, 1977) Komponenten. Emotionale Valenz und motorische Reaktionen könnten folglich zwei Faktoren sein, die eine neuronale Reaktion des dopaminergen Mittelhirns ohne Stimulusneuheit hervorrufen. Denkbar ist jedoch auch, dass der Effekt dieser Stimuli in dopaminergen Mittelhirnregionen habituiert, wenn sie ohne biologische Relevanz bleiben (Lee et al., 2005).

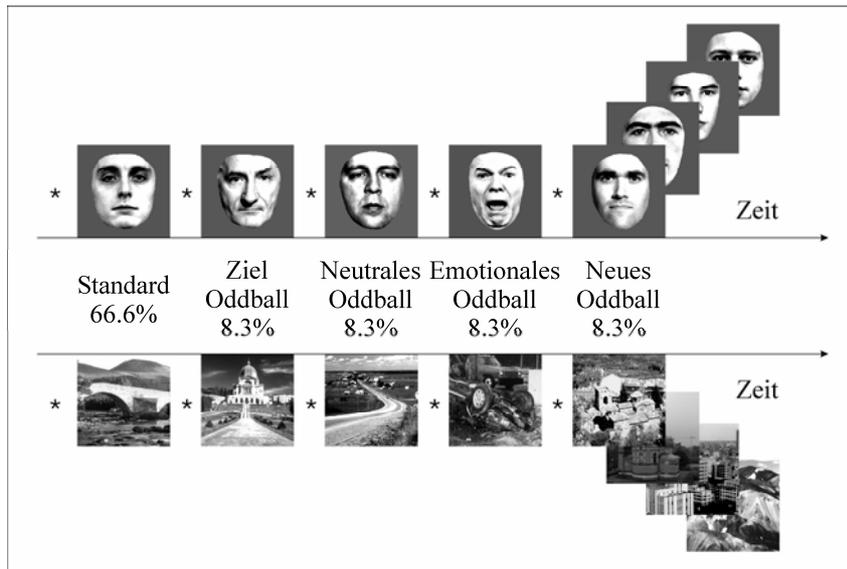
## **5.2 Fragestellungen und Hypothesen**

Anhand eines visuellen Oddball-Paradigmas wurde getestet, ob die SN/ATV auf reine Stimulusneuheit, (,neue Oddballs vs. neutrale Oddballs'), emotionale Valenz (,emotionale Oddballs vs. neutrale Oddballs'), Zielidentifizierung (,Ziel-Oddballs vs. neutrale Oddballs'), oder kontextuelle Devianz (,neutrale Oddballs vs. Standardstimuli') reagiert. Eine selektive neuronale Antwort der SN/ATV auf Stimulusneuheit würde die Rolle des dopaminergen Systems für die Verarbeitung neuer Stimulusinformation, jedoch nicht Stimulussalienz unterstreichen. Basierend auf Tierstudien und Untersuchungen am Menschen wird eine Aktivierung des Hippokampus im Zusammenhang mit kontextueller Devianz erwartet (Crottaz-Herbette et al., 2005; Halgren et al., 1980). Auf emotionale Valenz sollten die Amygdala (McGaugh, 2004) und der noradrenerge Locus coeruleus reagieren, der funktionell und anatomisch mit der Amygdala in Verbindung steht (Bouret et al., 2003). Der Locus coeruleus befindet sich im posterioren Teil des Mittelhirns und lässt sich anatomisch von der SN/ATV unterscheiden. Da mit den Ziel-Oddballs eine motorische Reaktion verbunden ist, werden im Mittelhirn Aktivierungen des Nucleus ruber (kontralateral zur ausführenden Hand) und außerhalb des Mittelhirns Aktivierungen des Cerebellum, der Basalganglien, Thalamus und des motorischen Kortex erwartet (Davie, 1967; Houk, 1991; Liu et al., 2000). Der Nucleus ruber grenzt an die SN, lässt sich jedoch auf T2-gewichteten und MT-Ratio MRT-Aufnahmen aufgrund seines hohen Eisengehaltes von der SN trennen (Drayer et al., 1986; Eckert et al., 2004).

### 5.3 Material und Methoden

*Probanden.* In Experiment 2 wurden 14 gesunde Probanden im Alter von 20 bis 36 Jahren untersucht (MW = 23.86; SD = 4.19; neun Männer und fünf Frauen). Entsprechend einer Selbstauskunft waren alle Versuchspersonen Rechtshänder.

*Experimentelles Design und Aufgabe.* Die Probanden führten 12 Blöcke eines visuellen Oddball-Paradigmas durch. In jedem Block wurden 80 ‚Standard-Stimuli‘, zehn ‚Ziel-Oddballs‘, zehn ‚neutrale Oddballs‘, zehn ‚emotionale Oddballs‘ und zehn ‚neue Oddballs‘ dargeboten. Insgesamt wurden 120 Stimuli pro Oddball-Kategorie pseudo-randomisiert zwischen den Standardstimuli (Standards) präsentiert (Abb. 5.1). Dabei wurden die Standards mit einer Wahrscheinlichkeit von 66% und die Oddballs mit einer Wahrscheinlichkeit von jeweils 8.3% dargeboten. Um categoriespezifische Habituationen zu vermeiden und mögliche Effekte auf verschiedene visuelle Stimuli generalisieren zu können, wurden Gesichter von männlichen Personen in der einen Hälfte und natürliche Außenaufnahmen in der anderen Hälfte der Durchgänge präsentiert. Die Bilder beider Kategorien waren den teilnehmenden Probanden vor dem Experiment unbekannt. Im Vergleich zu abstrakten Bildern sind Gesichter und natürliche Landschaftsaufnahmen biologisch relevant und wurden daher abstrakten Darstellungen gegenüber bevorzugt. Der Zielstimulus (‚Ziel-Oddball‘) wurde vor jedem Block für 4.5s dargeboten und die Probanden wurden aufgefordert bei nachfolgenden Präsentationen mit einem Tastendruck des rechten Zeigefingers auf dieses Bild zu reagieren. Alle anderen Bildkategorien erforderten keine motorische Reaktion. Während des Experiments wurde jedes Bild für 500ms dargeboten, gefolgt von einem weißen Fixationskreuz auf grauem Hintergrund (Grauwert = 127). Das Interstimulus-Intervall (ISI) betrug 2.7s und wurde zwischen -300ms und +300ms gleichverteilt variiert. Die Reihenfolge der Stimulusdarbietung wurde entsprechend einer Effizienzoptimierung für ereigniskorrelierte fMRT realisiert (Hinrichs et al., 2000).



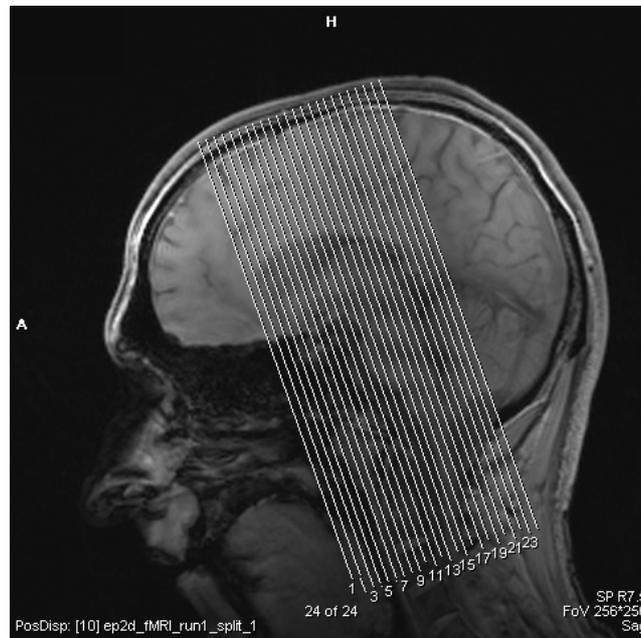
**Abb. 5.1.** Zeigt das in Experiment 2 verwendete Stimulationsparadigma: In einem visuellen Oddball-Paradigma wurden ein ‚Standardstimulus‘, ein ‚Ziel-Oddball‘, ein ‚neutrales Oddball‘, ein ‚emotionales Oddball‘ und verschiedene neue Bilder („neue Oddballs“) randomisiert präsentiert. In der einen Hälfte der Blöcke wurden Gesichter und in der anderen Hälfte Szenen verwendet (ebenfalls randomisiert). Die Probanden betrachteten die Bilder und reagierten bei jeder Präsentation des ‚Ziel-Oddballs‘ mit einem Tastendruck.

Die gezeigten Bilder wurden vor dem Experiment bearbeitet: Haare und Ohren der neutralen Gesichter wurden entfernt und es wurden nur solche Szenen gewählt, auf denen keine Gesichter bzw. Personen im Vordergrund zu sehen waren. Alle Bilder waren grau skaliert und auf einen mittleren Grauwert von 127 bei einer Standardabweichung von 75 normalisiert. Während der fMRT-Messung wurden die Bilder auf die Mitte eines Bildschirms projiziert, den die Probanden über ein Spiegelsystem sehen konnten. Dabei nahm das Bild einen Schinkel von ca.  $8^\circ$  auf der Retina ein. Die Bilder stammen aus verschiedenen Datenbanken (die neutralen Gesichter aus ‚The Psychological Image Collection at Stirling (PICS)‘, <http://pics.psych.stir.ac.uk/>; das emotionale Gesicht aus: P. Ekman & W. V. Friesen (1976); die emotionale Szene aus: ‚The International Affective Picture System (IAPS)‘ (Lang et al., 2001)). Die emotionale Szene stellte einen Verkehrsunfall ohne Personen dar und wurde entsprechend des IAPS als stark negativ emotional bewertet<sup>20</sup>.

*fMRT-Methoden.* Die fMRT-Datenerhebung erfolgte an einem 3-Tesla Ganzkörper-MRT-System (Siemens Magnetom Trio, Erlangen, Germany) mit echo planar imaging (EPI)

<sup>20</sup> Bilder des IAPS werden auf verschiedenen Skalen zwischen 1 und 9 bewertet (mittlerer Wert = 5): die gewählte Szene erhielt auf der Skala ‚Freude‘ den Wert 2.3 (SD = 1.37), ‚Erregung‘ = 5.76 (SD = 2.1) und ‚Dominanz‘ = 3.54 (SD = 2.1).

unter Verwendung einer Achtkanal-Kopfspule. Die Schichten wurden in paralleler Ausrichtung zum Hirnstamm überlappend akquiriert (siehe Kapitel 3.7.1.1). Im funktionellen Teil der Untersuchung wurden 24 T2\*-gewichtete EPIs mit BOLD-sensitivem Kontrast gemessen (Matrix: 64 x 64; 24 Schichten pro Volumen; Field of View (FoV): 192 x 192 mm; räumliche Auflösung: 3 x 3 x 3 mm; Spalt = 0.3mm; TE = 30 ms; TR = 1500 ms; Kippwinkel = 75°). Die partiellen Volumen umfassten den Hippokampus, die Amygdala, den Hirnstamm (inklusive Diencephalon, Mesenzephalon, Pons und Medulla oblongata) und Teile des Cerebellum und des präfrontalen Kortex (Fig. 5.2). Zudem wurde bei jedem Probanden eine anatomische Ganzkopfaufnahme durchgeführt. Dabei handelte es sich um eine T1-gewichtete IR-Prep-EPI Sequenz (Matrix: 64 x 64; 60 slices; FoV: 192 x 192 mm; räumliche Auflösung: 3 x 3 x 3 mm; Spalt = 0.3mm; TE = 33 ms; TI = 1450 ms; TR = 15000 ms).



**Abb.5.2.** Die T2\*-gewichteten funktionellen Aufnahmen wurden parallel zum Hirnstamm akquiriert und beinhalteten den Hippokampus, die Amygdala, das Mittelhirn und Teile des Cerebellum und des präfrontalen Kortex.

*fMRT-Datenverarbeitung.* Die (f)MRT-Daten wurden wie in Kapitel 3.7.3 beschrieben, vorverarbeitet und statistisch analysiert. Aufgrund der a priori Hypothesen wurde eine Schwelle von  $P < 0.005$  (unkorrigiert) bei einer Clustergröße von  $k = 3$  Voxel gewählt. In einer S.V.C-Analyse (*small volume correction*), in der die Größe der zu untersuchenden Struktur bei der statistischen Korrektur berücksichtigt wird, wurden die Aktivierungscluster innerhalb des Mittelhirns bei einem Volumen des S.V.C. von  $V = 113\text{mm}^3$  und einer

Schwelle von  $P < 0.05$  (korrigiert) getestet (Worsley et al., 1996). Die Volumen wurden als Kugel definiert (Mittelpunkt war der signifikantesten Voxel des entsprechenden Clusters).

Anatomische Lokalisationen signifikanter Aktivierungen erfolgten durch Projektion der SPMs auf das in SPM99 implementierte T1-gewichtete MNI-Standardhirn, ein normalisiertes und gemittelt MT-Bild (*„magnetization transfer“*) (resultierend aus einer früheren Studie (Schott et al., 2004)) oder ein MNI-Raum normalisiertes T2-gewichtetes Hirn. Während die SN auf MT-Bildern leicht von umgebenen Strukturen unterschieden werden kann (Eckert et al., 2004), dient das T2-gewichtete Bild zur Identifizierung des Nucleus ruber (Drayer et al., 1986).

## 5.4 Ergebnisse

*Verhaltensdaten.* Die Analyse der Verhaltensdaten ergab eine mittlere Reaktionszeit (RT) auf den Zielreiz (*„Ziel-Oddball“*) von  $MW = 510\text{ms}$  ( $SD = 6\text{ms}$ ), eine Trefferrate (HR) von 97.2% ( $SD = 5.5$ ), bei einer Falscher-Alarm-(FA)-Rate von 0.535% ( $SD = 0.84$ ).

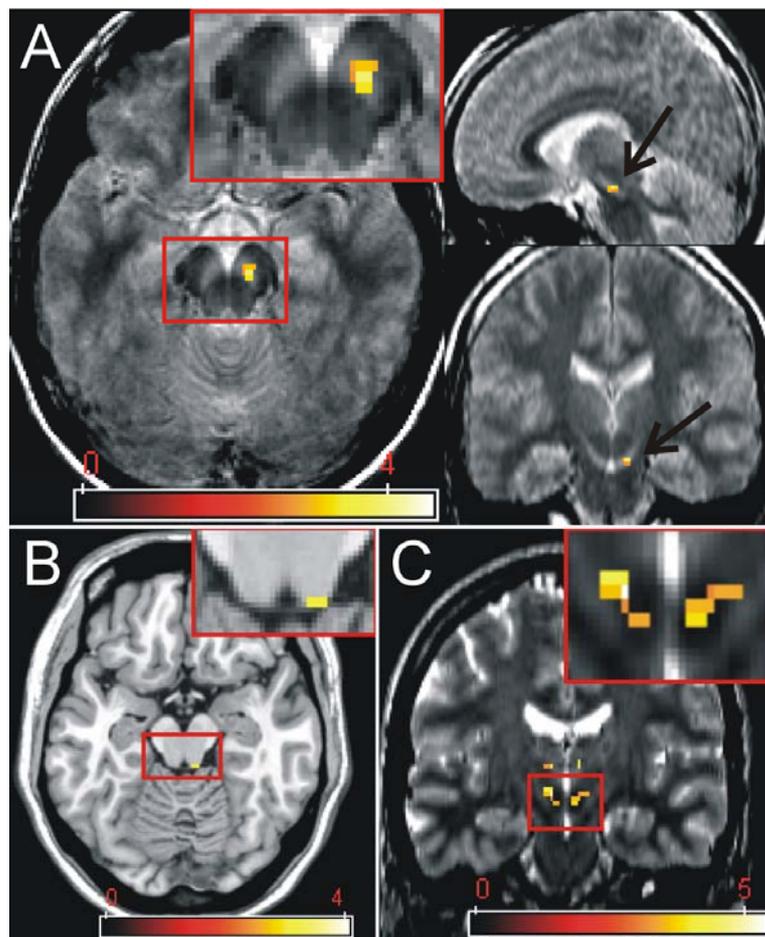
*Aktivierungen im Mittelhirn.* Im Vergleich *„neue Oddballs vs. neutrale Oddballs“* (Stimulusneuheit) zeigte sich eine signifikante Aktivierung innerhalb der Substantia nigra (Abb. 5.3-A), die im Vergleich *„emotionale Oddballs vs. neutrale Oddballs“* (emotionale Valenz), *„Ziel-Oddballs vs. neutrale Oddballs“* (Zielidentifizierung), und *„neutrale Oddballs vs. Standards“* (kontextuelle Devianz) nicht detektiert wurde (Tab. 5.1). Eine detaillierte Analyse des Voxels mit der signifikantesten Aktivierung innerhalb der Substantia nigra (MNI-Koordinaten  $x, y, z: 8, -20, -18$ ) ist in Abb. 5.4 dargestellt. Sie bestätigt die höchste HRF-Amplitude für Stimulusneuheit, wohingegen emotionale Valenz, Zielidentifizierung und kontextuelle Devianz entsprechend der gewählten Schwelle keine signifikante Aktivierung hervorriefen. Der Kontrast *„emotionale Oddballs vs. neutrale Oddballs“* war mit einer Aktivierung im posterioren Teil des Mittelhirns verbunden, der am ehesten der Lage des Locus coeruleus entspricht (Abb. 5.3-B), wohingegen Zielidentifizierung (*„Ziel-Oddballs vs. Neutral Oddballs“*) zu einer Aktivierung des Nucleus ruber führte (Abb. 5.3-C). Während emotionale Valenz und Stimulusneuheit ebenfalls mit Aktivierungen des rechten Nucleus ruber einhergingen, zeigte sich nur bei Zielidentifizierung eine Aktivierung des linken Nucleus ruber, der kontralateral zur motorisch aktiven Hand lag.

**Tab. 5.1.** Tabellarisch dargestellt sind Regionen innerhalb des Mittelhirns, die bei den Kontrasten ‚neue Oddballs vs. neutrale Oddballs‘ (A), ‚emotionale Oddballs vs. neutrale Oddballs‘ und ‚Ziel-Oddballs vs. neutrale Oddballs‘ (C) aktiviert waren.

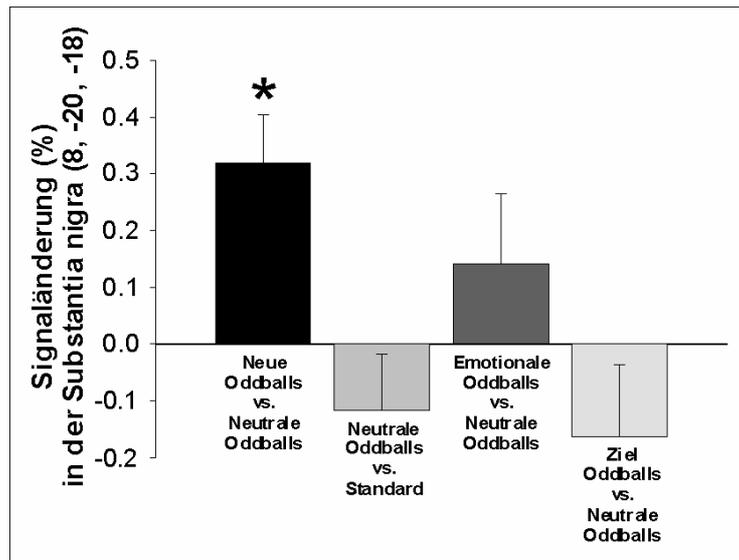
Anatomische Struktur	Hemi-sphäre	Cluster-größe (Voxel)	P-Wert (unkorrigiert)	S.V.C P-Wert (korrigiert)	Peak Z-Wert	T-Wert	Peak-Koordinaten MNI (mm)		
							x	y	z
<i>(A) Neue Oddballs vs. neutrale Oddballs</i>									
Substantia nigra	R	3	0.001	<0.05	3.09	3.85	8	-20	-18
Nucleus ruber	R	4	0.001	<0.05	2.97	3.65	8	-22	-10
<i>(B) Emotional Oddballs vs. neutrale Oddballs</i>									
Nucleus ruber	R	6	0.001	<0.05	3.19	4.04	6	-22	-6
Locus coeruleus	R	3	0.001	<0.05	3.07	3.81	8	-34	-14
<i>(C) Ziel-Oddball vs. neutrale Oddballs</i>									
Nucleus ruber	L/R	19	<0.001	<0.01	3.83	5.36	-6	-18	-8

*Aktivierungen außerhalb des Mittelhirns.* Im Bereich des restlichen akquirierten Volumens (außerhalb des Mittelhirns) zeigte sich im Zusammenhang mit Stimulusneuheit eine signifikante Aktivierung des linken Hippokampus, des bilateralen parahippokampalen/perirhinalen Kortex, des rechten Nucleus caudatus und des linken Pallidum (Abb. 5.5-A). Emotionale Valenz aktivierte die linke Amygdala und den bilateralen parahippokampalen Kortex (Abb. 5.5-B) wohingegen Zielidentifizierung mit Aktivierungen des rechten Cerebellum, bilateralen Thalamus und des linken Gyrus praecentralis assoziiert war (Abb. 5.5-C). Die Analyse der maximal aktivierten Voxel eines Clusters zeigte stärkste hämodynamische Antworten für Stimulusneuheit innerhalb des Hippokampus (-22, -20, -12) und für Zielidentifizierung innerhalb des Gyrus praecentralis (-34, -24, 58). In der Amygdala zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen emotionaler Valenz und Zielidentifizierung, jedoch nicht für emotionale Valenz und Stimulusneuheit (Abb. 4.5-D). Der Kontrast ‚neutrale Oddballs vs. Standards‘ (Kontextuelle Devianz) führte zu einer Aktivierung des Gyrus cinguli, des linken Gyrus parahippokampalis und des linken Hippokampus (Abb. 5.6). Im Vergleich zur Aktivierung, die mit Stimulusneuheit assoziiert war, befand sich die Aktivierung für kontextuelle Devianz weiter posterior (-34, -26, -8). Die Aktivierungen außerhalb des Hirnstammes für die berichteten Kontraste finden sich in Tab. 5.2.

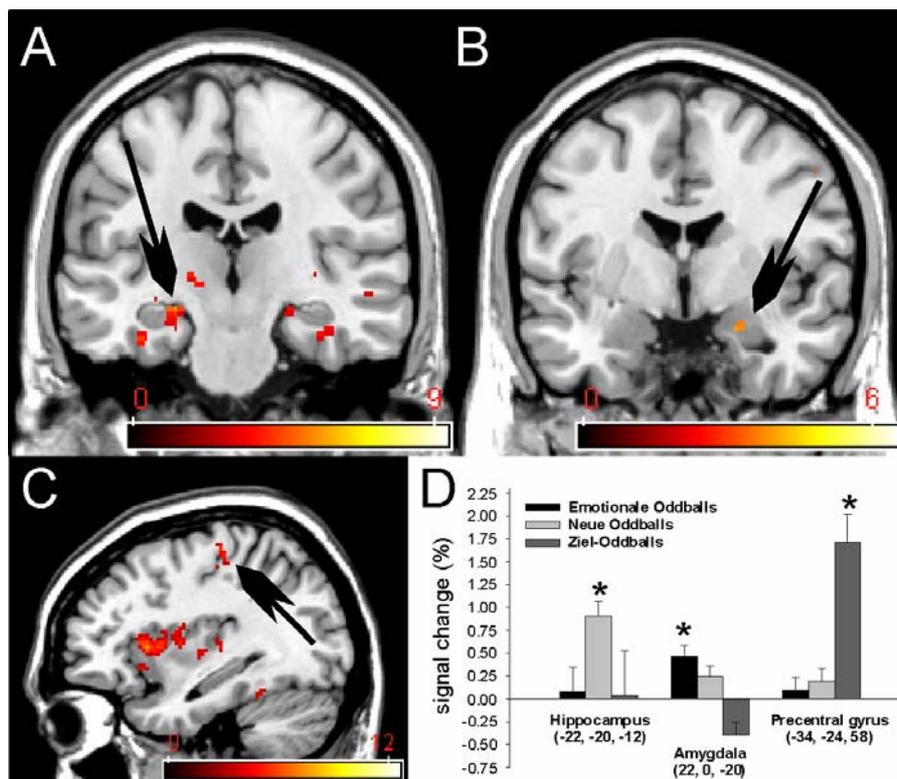
In einer Varianzanalyse (2x2 ANOVA) der hämodynamischen Antwort zwischen anatomischen Regionen (Substantia nigra und Amygdala) und experimentellen Bedingungen (Stimulusneuheit und emotionale Valenz) interagierten beide Variablen signifikant ( $F(1,13) = 4.74$ ,  $P < 0.05$ ). In einer post hoc Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der hämodynamischen Antwort beider experimentellen Bedingungen (Stimulusneuheit und emotionale Valenz) innerhalb der Substantia nigra ( $P = 0.05$  einseitige Testung) jedoch nicht in der Amygdala (Fig. 5.7).



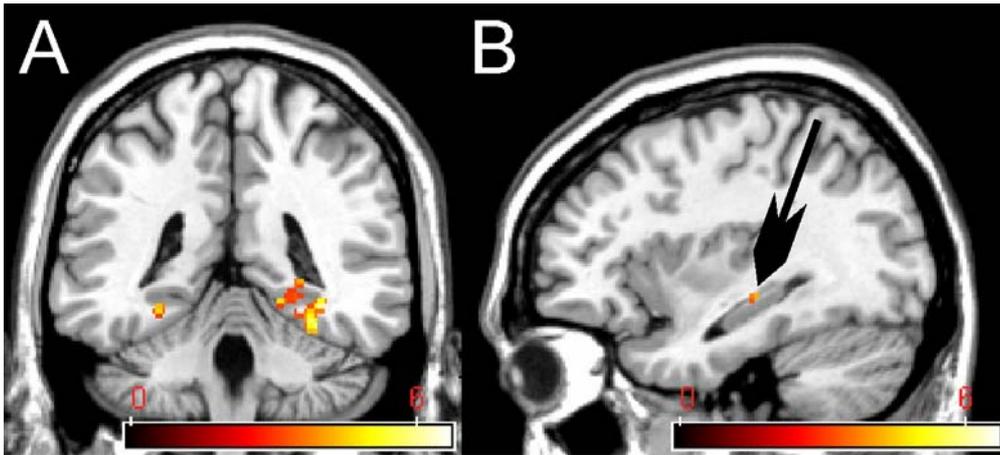
**Abb. 5.3.** Im Kontrast ‚neue Oddballs vs. neutrale Oddballs‘ zeigte sich eine Aktivierung der rechten SN (A). Emotionale Valenz (‚emotionale Oddballs vs. neutrale Oddballs‘) aktivierte einen Bereich im posterioren Mittelhirn, der am ehesten dem Locus coeruleus zugeordnet werden kann (B), jedoch nicht der SN. Targetness (‚Ziel-Oddballs vs. neutrale Oddballs‘) ging einher mit Aktivierungen des Nucleus ruber, jedoch nicht der SN (C). Zur graphischen Darstellung wurde in (A) eine Schwelle von  $P < 0.01$  (unkorrigiert) bei einer Clustergröße von  $k = 5$  gewählt (in (B)-(C)  $P < 0.005$  und  $k = 3$  Voxel) und Aktivierungen außerhalb des Mittelhirns explizit maskiert.



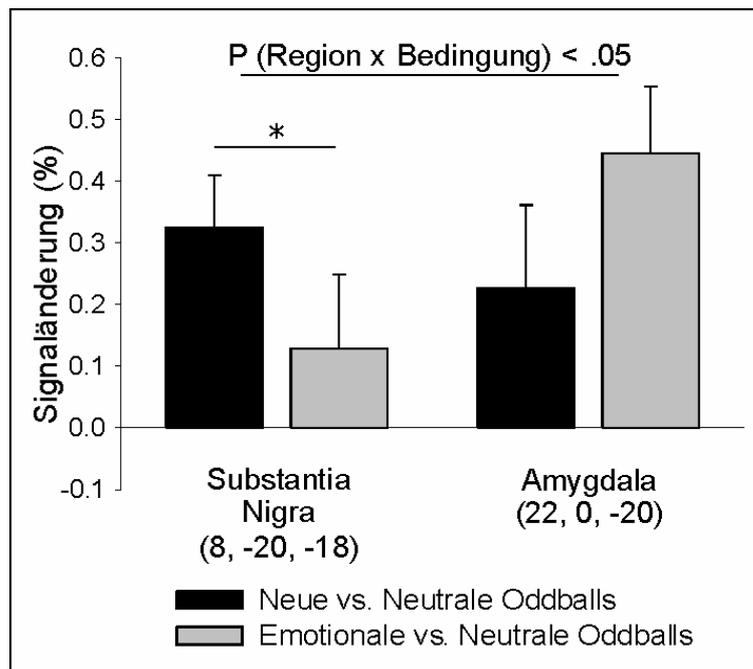
**Abb. 5.4.** Dargestellt sind die geschätzten Signaländerungen für den Peak-Voxel innerhalb der SN (8, -20, -18) der verschiedenen Kontraste. Die Fehlerbalken indizieren den Standardfehler des Mittelwertes und der Stern indiziert den mittels SPM99 detektierten signifikanten Unterschied der HRF zweier Bedingungen.



**Abb. 5.5.** Außerhalb des Mittelhirns zeigten sich Aktivierungen des Hippokampus (-22, -20, -12) für Stimulusneuheit (A), der Amygdala (22, 0, -20) für emotionale Valenz (B) und im motorischen Kortex (-34, -24, 58) für Zielidentifizierung, die mit einer motorischen Bewegung verbunden war (C). In (D) sind die geschätzten Signaländerungen (in %) der maximalen hämodynamischen Antworten im Vergleich zum Standard-Stimulus dargestellt. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler und die Sterne indizieren die in SPM99 beobachteten signifikanten Aktivierungen.



**Abb. 5.6.** Kontextuelle Devianz ging einher mit Aktivierungen des parahippokampalen Kortex (A) und des linken Hippokampus (B). Die Aktivierung des Hippokampus im Zusammenhang mit kontextueller Devianz (-34, -26, -8) lag posterior zur Aktivierung, die durch Stimulusneuheit hervorgerufen wurde (-22, -20, -12).



**Abb. 5.7.** In einer 2x2 ANOVA zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen den Regionen Amygdala und Substantia nigra und den Bedingungen Stimulusneuheit und emotionale Valenz ( $F(1,13) = 4.74$ ,  $P < .05$ ). Signifikante Unterschiede zwischen den hämodynamischen Antworten zeigten sich jedoch nur in der Substantia nigra ( $P = 0.05$ , einseitiger Test).

**Tab. 5.2.** Die Tabelle zeigt die Aktivierungen außerhalb des Mittelhirns für die Kontraste ‚neue Oddballs vs. neutrale Oddballs‘ (A), ‚emotionale Oddballs vs. neutrale Oddballs‘ (B), ‚Ziel-Oddballs vs. neutrale Oddballs‘ (C), und ‚neutrale Oddballs vs. Standards‘ (D).

Anatomische Struktur	Hemi- sphäre	Cluster- Größe (Voxel)	P-Wert (unkor- rigiert)	Peak Z- Wert	T- Wert	Peak- Koordinaten MNI (mm)		
						x	y	z
<i>(A) Neue Oddballs vs. neutrale Oddballs</i>								
Parahippokampaler Kortex	L	644	<0.001	5.02	<b>9.12</b>	<b>30</b>	<b>-46</b>	<b>-14</b>
			<0.001	4.67	7.77	28	-38	-12
			<0.001	4.35	6.74	30	-46	-2
Insula	R	62	<0.001	4.67	<b>7.78</b>	<b>30</b>	<b>26</b>	<b>4</b>
			0.003	2.74	3.26	30	20	10
Parahippokampaler Kortex	L	63	<0.001	4.62	<b>7.61</b>	<b>-22</b>	<b>-42</b>	<b>-8</b>
			<0.001	4.58	7.47	-36	-30	-16
			<0.001	4.41	6.94	-36	-44	-18
Nucleus caudatus	R	24	<0.001	<b>4.33</b>	<b>6.70</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>6</b>
			<0.001	3.45	4.53	18	8	12
Hippokampus	L	113	<0.001	4.03	<b>5.86</b>	<b>-22</b>	<b>-20</b>	<b>-12</b>
			<0.001	3.96	5.69	-24	-28	-6
Gyrus frontalis inferior	R	83	<0.001	<b>3.98</b>	<b>5.73</b>	<b>42</b>	<b>12</b>	<b>32</b>
			0.001	3.10	3.87	46	18	38
Globus pallidus	L	56	<0.001	<b>3.77</b>	<b>5.22</b>	<b>-16</b>	<b>-6</b>	<b>-8</b>
Insula	L	27	<0.001	<b>3.71</b>	<b>5.09</b>	<b>-26</b>	<b>26</b>	<b>4</b>
Gyrus frontalis medius	R	44	<0.001	<b>3.69</b>	<b>5.05</b>	<b>46</b>	<b>-2</b>	<b>42</b>
			<0.001	3.33	4.29	50	6	44
Gyrus temporalis medius	R	22	<0.001	<b>3.57</b>	<b>4.78</b>	<b>52</b>	<b>-14</b>	<b>-12</b>
Putamen	R	24	<0.001	<b>3.35</b>	<b>4.33</b>	<b>30</b>	<b>-14</b>	<b>-4</b>
<i>(B) Emotionale Oddballs vs. neutrale Oddballs</i>								
Gyrus fusiformis	L	6	<0.001	4.28	6.54	<b>-32</b>	<b>-34</b>	<b>-24</b>
Parahippokampaler Kortex	L	57	<0.001	4	5.79	<b>-30</b>	<b>-46</b>	<b>-12</b>
			0.002	2.77	3.32	-36	-42	-22
Parahippokampaler Kortex	L	10	<0.001	3.51	4.65	<b>-36</b>	<b>-28</b>	<b>-16</b>
Gyrus temporalis inferior	L	7	<0.001	3.5	4.63	<b>-38</b>	<b>-10</b>	<b>-32</b>
Gyrus temporalis superior	R	11	<0.001	3.5	4.63	<b>50</b>	<b>-40</b>	<b>20</b>
Gyrus frontalis medius	L/R	16	<0.001	3.49	4.62	<b>0</b>	<b>-16</b>	<b>58</b>
Parahippokampaler Kortex	R	22	<0.001	3.35	4.33	<b>36</b>	<b>-44</b>	<b>-14</b>
Parahippokampaler Kortex	L	7	<0.001	3.34	4.32	<b>-34</b>	<b>-20</b>	<b>-20</b>
Amygdala	R	6	0.001	3.24	4.12	<b>22</b>	<b>0</b>	<b>-20</b>
Gyrus parahippokampalis	L	7	0.001	3.19	4.02	<b>-30</b>	<b>-26</b>	<b>-4</b>
			0.002	2.83	3.14	-26	-30	-10
<b>Gyrus frontalis medius</b>	<b>R</b>	<b>6</b>	<b>0.001</b>	<b>3.14</b>	<b>3.93</b>	<b>58</b>	<b>4</b>	<b>42</b>
<i>(C) Ziel-Oddballs vs. neutrale Oddballs</i>								
Thalamus	R/L	2148	<0.001	<b>5.8</b>	<b>13.17</b>	<b>-14</b>	<b>22</b>	<b>16</b>
Putamen	L		<0.001	5.27	10.23	-20	12	-2
Insula	L		<0.001	5.24	10.11	-36	0	2
Cerebellum	R	220	<0.001	<b>5.66</b>	<b>12.35</b>	<b>26</b>	<b>-48</b>	<b>-22</b>
			<0.001	4.27	6.51	10	-48	-12
Insula	R	606	<0.001	<b>5.06</b>	<b>9.3</b>	<b>34</b>	<b>24</b>	<b>0</b>
			<0.001	4.71	7.92	44	16	-2
			<0.001	4.62	7.62	52	16	-4
Cingulum	L/R	165	<0.001	<b>5.04</b>	<b>9.22</b>	<b>0</b>	<b>-22</b>	<b>38</b>
			<0.001	4.49	7.19	0	-36	30
Gyrus cinguli	L/R	647	<0.001	<b>5.04</b>	<b>9.19</b>	<b>0</b>	<b>16</b>	<b>42</b>
			<0.001	4.54	7.34	-2	6	44
			<0.001	4.51	7.26	2	30	32
Lobus parietalis inferior	L	217	<0.001	<b>4.29</b>	<b>6.56</b>	<b>-64</b>	<b>-32</b>	<b>28</b>
			<0.001	4.21	6.35	-62	-24	32
			<0.001	4.07	5.96	-44	-28	24
Gyrus postcentralis	L	81	<0.001	<b>4.17</b>	<b>6.23</b>	<b>-38</b>	<b>-22</b>	<b>48</b>
Gyrus praecentralis	L		<0.001	3.75	5.18	-38	-16	62
Gyrus postcentralis	L		<0.001	3.72	5.1	-46	-22	56
Gyrus postcentralis	L	50	<0.001	<b>4.09</b>	<b>6.01</b>	<b>-48</b>	<b>-30</b>	<b>42</b>
			<0.001	3.75	5.19	-54	-24	50

			0.001	3.24	4.13	-60	-26	44
Lobus temporalis superior	L	16	<0.001	4.09	6.01	-40	-8	-12
Gyrus frontalis medius	R	11	<0.001	4.04	5.88	40	30	40
Gyrus praecentralis	L	9	<0.001	4.02	5.85	-34	-24	58
Gyrus praecentralis	R	10	<0.001	3.87	5.46	54	14	34
Cerebellum	R	17	<0.001	3.65	4.96	22	-56	-48
			0.001	3.29	4.22	30	-54	-48
Putamen	R	12	<0.001	3.58	4.81	14	-30	-4
Insula	R	14	<0.001	3.54	4.73	38	2	12
			<0.001	3.5	4.63	38	4	4
Gyrus supramarginalis	R	13	<0.001	3.54	4.72	62	-24	24
Insula	R	9	<0.001	3.4	4.44	40	0	18

(D) Neutrale Oddballs vs. Standards

Putamen	R	9	<0.001	4.12	6.11	26	-6	-8
Parahippokampaler Kortex	R	163	<0.001	4.07	5.96	32	-46	-10
			<0.001	3.93	5.62	34	-42	-20
			<0.001	3.42	4.48	20	-42	-10
Gyrus temporalis inferior	R	8	<0.001	3.6	4.85	36	-10	-36
Amygdala	L	11	<0.001	3.6	4.85	-22	-4	-24
Gyrus frontalis superior	L/R	24	<0.001	3.53	4.7	0	26	42
			0.002	2.91	3.54	-4	20	46
Gyrus cinguli	R	11	<0.001	3.52	4.69	20	-34	32
Parahippokampaler Kortex	L	6	<0.001	3.45	4.53	-26	-44	-2
Parahippokampaler Kortex	L	23	<0.001	3.44	4.51	-28	-44	-12
			0.001	3.07	3.81	-32	-38	-18
			0.002	2.95	3.61	-24	-36	-14
Gyrus temporalis medius	R	7	<0.001	3.39	4.41	62	-10	-14
Gyrus frontalis medius	R	7	<0.001	3.32	4.27	30	4	44
Gyrus frontalis medius	R	15	0.001	3.27	4.18	32	10	52
			0.001	3.02	3.73	24	8	52
Hippokampus	L	5	0.001	3.26	4.17	-34	-26	-8
Gyrus frontalis superior	R	5	0.001	3.18	4.01	10	24	44
Gyrus temporalis medius	L	6	0.001	3.1	3.87	-54	-14	-8
Putamen	R	6	0.001	3.07	3.81	28	12	2
Gyrus frontalis medius	R	7	0.001	3.04	3.77	18	-18	48
Gyrus frontalis medius	R	5	0.002	2.91	3.55	34	16	34

## 5.5 Diskussion

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die SN/ATV Stimulusneuheit und nicht Stimulussalienz verarbeitet. Es ist unwahrscheinlich, dass das Fehlen der neuronalen Reaktionen der SN/ATV für emotionale Valenz, Zielidentifizierung und kontextuelle Devianz auf zu schwache experimentelle Effekte zurückzuführen ist, da diese Oddball-Kategorien mit spezifischen Effekten in Regionen sowohl außerhalb des Mittelhirns (Hippokampus, motorischer Kortex und Amygdala) als auch innerhalb des Mittelhirns (Nucleus ruber und Locus coeruleus) assoziiert waren.

Frühere Studien verglichen entweder ‚neue Oddballs‘ mit ‚Standards‘ (Strange & Dolan, 2001; Yamaguchi et al., 2004) oder bekannte Oddballs mit Standard-Stimuli (Crottaz-Herbette et al., 2005), jedoch nicht ‚neue Oddballs‘ mit ‚neutralen Oddballs‘. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass der Hippokampus nicht nur an der Verarbeitung kontextueller Devianz, sondern auch an der Verarbeitung von Stimulusneuheit beteiligt ist, selbst wenn beide Kategorien innerhalb eines Experiments vertreten sind. Übereinstimmend mit Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen (Lisman & Grace, 2005) deuten die

Daten darauf hin, dass der Hippokampus gleichzeitig zwei Muster eingehender Stimulussequenzen verarbeiten kann. Eines bezieht sich dabei auf Regelmäßigkeiten und Abweichungen einer Sequenzstruktur, unabhängig von Stimulusneuheit (d.h. kontextuelle Devianz) und das andere auf den Gehalt an neuer Stimulusinformation, unabhängig von der Sequenzstruktur (d.h. Stimulusneuheit). Trotz der dualen Verarbeitungsfähigkeit scheint es nur für Stimulusneuheit eine funktionelle Verbindung zwischen dem Hippokampus und dem dopaminergen Mittelhirn zu geben, da die Verarbeitung eines kontextuell abweichenden Stimulus nicht mit einem Anstieg der hämodynamischen Reaktion im Bereich der SN/ATV verbunden war, wenn dieser Reiz durch Wiederholung habituiert ist. Die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit der Ansicht überein, dass kontextuelle Devianz trotz hippokampaler Aktivierung nicht als ein einzelnes Ereignis enkodiert wird, sofern es nicht mit Stimulusneuheit assoziiert ist (Strange et al., 2005). Dies ist insbesondere angesichts der Tatsache bedeutsam, dass dopaminerge Neuromodulation einen entscheidenden Faktor für lang anhaltende synaptische Plastizität (späte LTP) hippokampaler Neurone darstellt (Frey & Morris, 1998; Straube et al., 2003). Zudem erweitern die Ergebnisse die kürzlich nachgewiesene funktionelle Beziehung zwischen der SN/ATV und dem Hippokampus in Bezug auf Gedächtnisbildung (Schott et al., 2004; Wittmann et al., 2005), indem sie zeigen, dass das dopaminerge Mittelhirn auf Stimulusneuheit per se und nicht auf kontextuelle Devianz bzw. Salienz reagiert. Der dopaminerge Input zum Hippokampus scheint folglich eher mit hippokampal verarbeiteter Stimulusneuheit als mit hippokampal verarbeiteter kontextueller Salienz verbunden. Allerdings lassen die Daten offen, ob Stimulusneuheit und Salienz additive Effekte auf die neuronale Reaktion dopaminergere Mittelhirnregionen haben.

Basierend auf einem Modell von Lisman und Grace (2005) wird das vom Hippokampus generierte Neuheitssignal indirekt über das ventrale Striatum (Nucleus accumbens und Pallidum) zur SN/ATV gesendet. Die vorliegenden Daten unterstützen diese theoretische Sichtweise. Während der Verarbeitung von Stimulusneuheit waren SN/ATV, Hippokampus und ventrales Striatum aktiviert, wohingegen kontextuelle Devianz mit erhöhter HRF des dorsalen, jedoch nicht des ventralen Striatum assoziiert war. Ähnliche Ergebnisse fanden sich kürzlich in einer fMRT-Studie, in der ebenfalls die Aktivierung des dorsalen Striatum mit der Verarbeitung salienter Stimuli zusammenhing (Zink et al., 2003). Darüber hinaus deuten die Ergebnisse darauf, dass das ventrale Striatum Stimulusneuheit bevorzugt, während Teile des dorsalen Striatum gleichermaßen auf Stimulusneuheit und Salienz reagieren.

Abgesehen von striatalen Reaktionen konnte gezeigt werden, dass Stimulusneuheit mit neuronalen Reaktionen des dopaminergen Mittelhirns einhergeht, die mit früher visueller Informationsverarbeitung der Colliculi superiores in Verbindung gebracht wurden (Dommett et al., 2005). In der vorliegenden Studie weisen keine Ergebnisse auf die Beteiligung eines solchen Pfades hin, da keine Aktivierungen der Colliculi superiores für Stimulusneuheit beobachtet wurden. Zudem scheint es unwahrscheinlich, dass diese Strukturen Unterschiede zwischen einzelnen Gesichtern oder Szenen verarbeiten.

Der kurzzeitige phasische Anstieg<sup>21</sup> neuronaler Reaktion dopaminergere Mittelhirnneurone auf saliente Stimuli habituiert bei ausbleibender Verstärkung und erhöhter Vorhersagewahrscheinlichkeit belohnender Stimuli (Horvitz, 2000; Schultz, 1998b). Basierend auf diesen Beobachtungen gehen Modellannahmen („computational model“) davon aus, dass dopaminerge Mittelhirnneurone ein Belohnungs-Vorhersage-Fehler-Signal („reward prediction error“) generieren. Dieses Signal wird als Grundlage von Verstärkungslernen gesehen und scheint zukünftiges Verhalten zu beeinflussen (Dayan & Balleine, 2002; Montague et al., 2004; Nakahara et al., 2004; Schultz & Dickinson, 2000). Eine wichtige Erweiterung erfährt das Modell durch die Interpretation, dass Stimulusneuheit selbst belohnend sein kann und exploratives Verhalten erzeugt (Kakade & Dayan, 2002). Da Stimulusneuheit stärker mit Explorationsmotivation assoziiert ist als Salienz, unterstützen die Ergebnisse dieser Studie die oben beschriebene Interpretationsweise.

---

<sup>21</sup> Charakterisiert durch kurze Latenz (< 100ms) und kurze Dauer (< 100 ms).

## 6 Experimente 3A-3C: Die kontextabhängige funktionelle Interaktion zwischen dopaminergem Mittelhirn, MTL und expliziter Gedächtnisbildung

### **6.1 Einleitung**

Dopamin, die SN/ATV und die hippocampale Region sind direkt an Lernen und der Bildung expliziter Gedächtnisinhalte beteiligt (Kapitel 2.5.1). Es wurde nachgewiesen, dass Dopamin auf zellulärer Ebene LTP in verschiedenen Regionen (inklusive Hippokampus und SN) moduliert (Frey & Morris, 1998; Otmakhova & Lisman, 1998; Straube et al., 2003) und dass Dopamin direkt explizite Gedächtnisleistungen beeinflusst (Bernabeu et al., 1997; Knecht et al., 2004; Packard & White, 1991). Lisman und Grace (2005) postulierten auf der Basis dieser und anderer physiologischer und bildgebender Untersuchungen (z.B. Schott et al., 2004; Wittmann et al., 2005) eine funktionelle Interaktion zwischen dopaminergem Mittelhirn und Hippokampus. Entsprechend detektiert der Hippokampus neue Informationen und sendet ein Neuheitssignal über einen polysynaptischen Pfad zur SN/ATV. Dadurch wird Dopamin aus dem Mittelhirn freigesetzt, gelangt direkt zum Hippokampus und ist dort an LTP, Lernen und Gedächtnisbildung beteiligt (Kapitel 2.5.1). Die Ergebnisse des zweiten Experiments stützen die Annahme einer solchen funktionellen Interaktion. Unklar ist, in welcher funktionellen Relation die Verarbeitung neuer Stimuli, MTL-Strukturen, das dopaminerge Mittelhirn und Gedächtnisbildung stehen.

Zellableitungen an Affen und Katzen ergaben, dass dopaminerge Neurone stark auf neue Stimuli reagieren und deren Antwort abnimmt, je bekannter die Stimuli werden (Ljungberg et al., 1992; Steinfels et al., 1983). Ähnliche neuronale bzw. hämodynamische Antworten fanden sich innerhalb des Hippokampus und des präfrontalen Kortex (Yamaguchi et al., 2004). Während beide Strukturen stark auf neue Stimuli reagierten, habituierte die BOLD-Antwort nach wenigen wiederholten Darbietungen (Yamaguchi et al., 2004). Beide Befunde lassen den Schluss zu, dass sowohl der Hippokampus als auch das dopaminerge Mittelhirn automatisch neue Stimuli detektieren und bei wiederholter Darbietung habituierten (Lisman & Grace, 2005; Yamaguchi et al., 2004).

Neben Stimulusneuheit sind dopaminerge Neurone des Mittelhirns an der Verarbeitung von Belohnung beteiligt. Insbesondere Belohnungserwartung, die für gewöhnlich durch einen Hinweisreiz ausgelöst wird, ist reliabel mit einer Aktivierung der SN/ATV

verbunden (Fiorillo et al., 2003; Kawagoe et al., 2004; Satoh et al., 2003; Waelti et al., 2001; Wise, 2004; Wittmann et al., 2005). Obwohl die Höhe der Belohnung und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einen direkten Einfluss auf die Höhe der Antwort dopaminerger Neurone haben, konnte eine relative Adaptation neuronalen Antwortverhaltens nachgewiesen werden (Tobler et al., 2005). Demnach änderte sich die Sensitivität der dopaminergen Neurone des Mittelhirns in Abhängigkeit von möglichen Belohnungshöhen. In dem von Tobler et al. (2005) durchgeführten Experiment folgte einem Hinweisreiz eine mittlere Menge an Flüssigkeit oder wenig Flüssigkeit; und einem zweiten Hinweisreiz (der mit gleicher Wahrscheinlichkeit wie der erste Hinweisreiz auftrat) dieselbe mittlere Menge an Flüssigkeit oder viel Flüssigkeit. Unabhängig von der absoluten Höhe war die höhere von zwei möglichen Belohnungen immer mit der gleichen Aktivierungszunahme verbunden und die geringere von zwei möglichen Belohnungen mit der gleichen Aktivierungsabnahme verbunden. Somit war im Vergleich zur zweiten Belohnung die Darbietung der mittleren Menge an Flüssigkeit in einem Kontext mit einer erhöhten Aktivierung verbunden und in einem anderen Kontext mit einer Abnahme. Da adaptives Antwortverhalten eine nahezu universelle Eigenschaft neuronaler Aktivität ist (Brenner et al., 2000; Fairhall et al., 2001; Ohzawa et al., 1982; Smirnakis et al., 1997; Srinivasan et al., 1982; Tobler et al., 2005), könnte auch Stimulusneuheit diesem Muster folgen und einen direkten Mechanismus für Gedächtnisbildung bzw. Lernen durch Wiederholung darstellen.

## **6.2 Fragestellungen und Hypothesen**

Die Ergebnisse des zweiten Experiments zeigen, dass das dopaminerge Mittelhirn und der MTL (hippokampale Region und umliegender perirhinaler/entorhinaler und parahippokampaler Kortex) an der Verarbeitung von Stimulusneuheit beteiligt sind. Unklar ist, in welchem kontextabhängigen funktionellen Zusammenhang die SN/ATV, MTL, die Verarbeitung von Stimulusneuheit und Gedächtnisbildung stehen. Anhand einer modifizierten Version des in Experiment 2 verwendeten Oddball-Paradigmas wurde dieser Zusammenhang in einer fMRT-Studie (Experiment 3A) und zwei Verhaltensexperimenten (Experiment 3B und 3C) untersucht. In der entscheidenden Experimentalphase wurden bekannte Bilder (die vorher einmal präsentiert wurden) entweder im Kontext mit neuen Bildern („neue Oddballs“) oder im Kontext mit sehr bekannten Bildern (vorher zweimal präsentiert) dargeboten. Untersucht wurde, ob wiederholungsbedingte hämodynamische Suppressions-Effekte innerhalb der SN/ATV und innerhalb der hippocampalen Region beobachtet werden können.

Es wird vermutet, dass Stimuluswiederholung zu einer Zunahme der Bekanntheit dieser Stimuli führt und folglich mit einer Abnahme der hämodynamischen Antwort innerhalb der SN/ATV und der hippokampalen Region verbunden ist. Zudem wurde geprüft, ob Stimulusneuheit, ähnlich wie die Verarbeitung von Belohnung (Tobler et al., 2005), im jeweiligen Kontext adaptiv kodiert wird. Basierend auf der Arbeit von Tobler et al. (2005) wird angenommen, dass sich stärkere Aktivierungen für jene bekannten Bilder zeigen, die im Kontext mit sehr bekannten Bildern präsentiert werden. Die alternative Möglichkeit ist, dass die Aktivierungen für bekannte Bilder im Kontext mit neuen Bildern zunehmen (Bernabeu et al., 1997; Gasbarri et al., 1996; Packard & White, 1991) und im Kontext mit sehr bekannten Bildern abnehmen. Diese beiden Alternativen, adaptive Kodierung vs. kontextuelle Aktivierungszunahme durch Neuheit, sind mit entgegengesetzten Aktivierungsmustern verbunden und sollten sich daher mittels fMRT trennen lassen. In zwei Verhaltensexperimenten wurde schließlich untersucht, in welchem Zusammenhang mögliche hämodynamische Suppressions- und Adaptations-/Kontexteffekte in der SN/ATV und der hippokampalen/parahippokampalen Region zur expliziten Gedächtnisleistung der präsentierten Stimuli stehen. Der Gedächtnisabruf der präsentierten Bilder erfolgte in einem Experiment (Experiment 3B) 20min und in einem zweiten Experiment (Experiment 3C) 24h nach Stimulusdarbietung. Zeigt sich hämodynamisch eine adaptive Kodierung, sollten die Gedächtnisleistungen für bekannte Bilder im Kontext mit sehr bekannten Bildern besser sein als jene für bekannte Bilder im Kontext mit neuen Bildern. Zeigt sich hämodynamisch hingegen eine kontextuelle Aktivierungszunahme durch Neuheit, sollte das Verhaltensmuster umgekehrt sein, d.h. die Gedächtnisleistungen für bekannte Bilder im Kontext mit sehr bekannten Bildern schlechter als bekannte Bilder im Kontext mit neuen Bildern (Ihalainen et al., 1999).

### **6.3 Material und Methoden**

*Probanden.* In jedem der drei Experimente wurden 14 gesunde Probanden untersucht (Experiment 3A: Altersspanne 21-30 Jahre, MW = 24.0, SD = 2.77, sieben Frauen und sieben Männer; Experiment 3B: Altersspanne 22-31 Jahre, MW = 24.92, SD = 3.06, zehn Frauen und vier Männer; Experiment 3C: Altersspanne 19-27 Jahre, MW = 22.78, SD = 2.45, sieben Frauen und sieben Männer). Alle Probanden waren entsprechend einer Selbstauskunft rechtshändig.

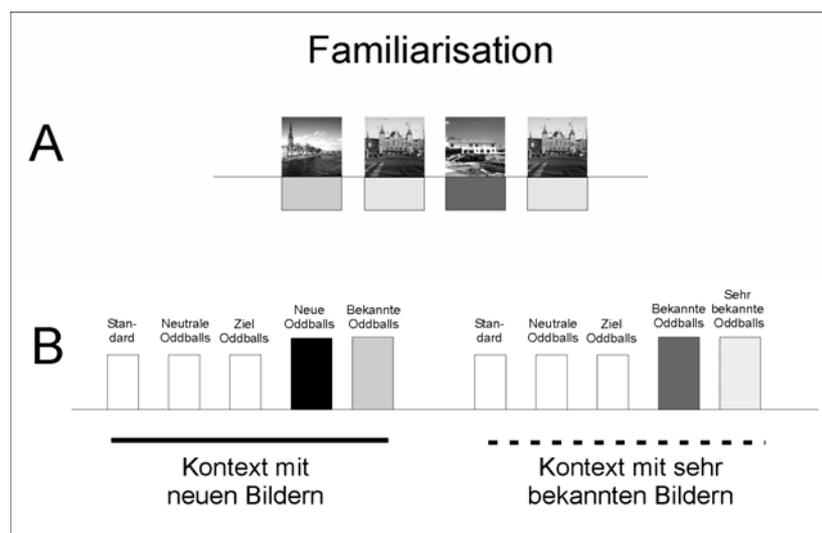
*Experimentelles Design und Aufgabe.* Experiment 3A. Experiment 3A bestand aus zwei Phasen, die von jeder Versuchsperson im MR-Tomographen liegend durchgeführt wurden. Die fMRT-Datenakquisition erfolgte dabei ausschließlich in Phase II. In Phase I wurden die Probanden mit einer Serie von 150 Bildern, die Szenen darstellten (z.B. Häuser, Plätze oder Landschaftsaufnahmen), vertraut gemacht. Davon wurden 100 Bilder einmal und 50 Bilder zweimal dargeboten (Abb. 6.1). Zwischen den Bildern wurde ein Zielstimulus, auf den die Probanden mit einem Tastendruck reagierten, 40-mal gezeigt. Alle Bilder wurden in randomisierter Reihenfolge für 1s mit einem ISI von 3s visuell präsentiert, wobei zwischen den Bildern ein weißes Fixationskreuz auf grauem Hintergrund (Grauwert von 127) dargestellt war. Phase II beinhaltete ein visuelles Oddball-Paradigma, das dem in Experiment 2 geschilderten Design ähnelte. Durchgeführt wurden zehn Blöcke, in denen ein ‚Standard-Stimulus‘ (Standard), ein ‚Ziel-Oddball‘, ein ‚neutrales Oddball‘, eine ‚bekannte Oddballs‘ Kategorie, die bekannte Bilder enthielt (einmal in Phase I gesehen) und eine zusätzliche Oddball-Kategorie, die sich zwischen den Blöcken unterschied, präsentiert wurden. In der einen Hälfte der Blöcke enthielt die zusätzliche Oddball-Kategorie neue, d.h. vorher nicht gesehene Bilder (‚neue Oddballs‘) und in der anderen Hälfte Bilder, die in Phase I bereits zweimal gesehen wurden (‚sehr bekannte Oddballs‘). Zusammengefasst wurden in der einen Hälfte der Blöcke ‚bekannte Oddballs‘ im Kontext mit ‚neue Oddballs‘ und in der anderen Hälfte der Blöcke ‚bekannte Oddballs‘ im Kontext mit ‚sehr bekannten Oddballs‘ dargeboten (Abb. 6.1). Die Blöcke wurden pseudo-randomisiert, und der Zielreiz (‚Ziel-Oddball‘) sowohl vor jedem Block in Phase II als auch vor Phase I für 4.5s dargeboten. In beiden Phasen I und II betrachteten die Probanden jedes der Bilder aufmerksam und drückten eine Taste mit dem rechten Zeigefinger, wenn es sich um das Zielbild (‚Ziel-Oddball‘) handelte. Das ISI (2.7s), ‚Jittering‘ (-300 bis +300ms) und die pseudo-randomisierte Stimulusreihenfolge waren wie in Experiment 2 beschrieben (Kapitel 5.3).

Experiment 3B und Experiment 3C. Mit zwei Ausnahmen folgten beide Untersuchungen in ihrem Design Experiment 3A: Erstens wurden sie nicht im MR-Tomographen, sondern in einem Experimentallabor an einem PC durchgeführt, und zweitens wurde die Gedächtnisleistung der Probanden bezüglich der präsentierten Bilder entweder 20min (Experiment 3B) oder 24h (Experiment 3C) nach dem Prozedere getestet. Dabei wurden alle 200 in Phase II (Enkodierphase) gezeigten Bilder (50 ‚bekannte Oddballs‘, die im Kontext mit ‚neue Oddballs‘ präsentiert wurden, 50 ‚bekannte Oddballs‘ die im Kontext mit ‚sehr bekannten Oddballs‘ präsentiert wurden, 50 ‚sehr bekannte Oddballs‘ und 50 ‚neue Oddballs‘) randomisiert mit 100 neuen Distraktor-Bildern präsentiert. In einem ‚Erinnert/Bekannt-

Paradigma' (Tulving, 1985) wurden zwei Entscheidungen pro Bild getroffen: Zunächst wurde in einer ‚Alt-/Neu‘-Entscheidung angegeben, ob ein Bild aus dem Verlauf des Experiments wiedererkannt (‚Alt‘) oder nicht wiedererkannt (‚Neu‘) wurde. Zudem beurteilten die Probanden nach einer ‚Neu‘ Entscheidung, ob sie sich ‚sicher‘ erinnerten oder ‚geraten‘ hatten. Entschieden sie sich in der ersten Beurteilung für ‚Alt‘, folgte eine Diskriminierung zwischen ‚Erinnert‘, ‚Bekannt‘ oder ‚Geraten‘. Während sowohl ‚Erinnert‘ als auch ‚Bekannt‘ eine eindeutige Wiedererkennung des Bildes bedeuteten, gaben die Probanden mit ‚Erinnert‘ an, dass sie sich an etwas Spezifisches erinnerten, das sie mit dem Bild während der Enkodierphase assoziierten. Erkannten die Probanden zwar das Bild, verbanden damit jedoch keine Assoziationen, entschieden sie sich für ‚Bekannt‘. Unsichere Erinnerungsleistungen wurden durch ‚Geraten‘ indiziert. Beide Entscheidungen mussten jeweils innerhalb von 4s mittels Zeige-, Mittel- oder Ringfinger getroffen werden, um nicht als Fehler gewertet zu werden. Nach 75, 150 und 225 Bildern folgte eine Pause von jeweils 10s.

Alle in Experiment 3A-3C verwendeten Bilder wurden wie in Experiment 2 bearbeitet (mittlerer Grauwert von 127 bei einer Standardabweichung von 75). Die Bildpräsentation während der fMRT-Messung erfolgte ebenfalls wie in Experiment 2 über ein Spiegelsystem, und das Bild nahm einen Sehwinkel von ca. 8° auf der Retina ein (Kapitel 5.3).

*fMRT-Methoden und Datenverarbeitung.* Die (f)MRT-Datenakquisition und Datenanalyse wurde wie in Experiment 2 beschrieben, durchgeführt (Kapitel 3.7.3).



**Abb. 6.1.** Design der Experimente 3A-3C. In Experiment 3A-C wurden die Probanden in Phase I mit 150 Bildern bekannt gemacht (A). Dabei wurden 100 Bilder einmal und 50 Bilder zweimal dargeboten (A). In Phase II (B) wurden die bekannten Oddballs (einmal in Phase I gesehen) entweder im Kontext mit neuen Bildern (‚Neue Oddballs‘) oder im Kontext mit sehr bekannten Bildern (‚Sehr bekannte Oddballs‘) präsentiert.

## 6.4 Ergebnisse

*Verhaltensdaten.* Ähnlich wie in Experiment 2 reagierten die Probanden auf den Zielreiz mit einer hohen Trefferrate (HR > 96%) und einer geringen Falscher-Alarm-Rate (FA < 2%) bei einer Reaktionszeit von RT ~ 500ms. Tabelle 6.1 gibt eine Zusammenfassung der RT, HR und FA der Experiment 3A-3C und deren Phasen I und II.

*fMRT-Aktivierungen in Experiment 3A.* Im Vergleich zu ‚neutralen Oddballs‘ aktivierten die ‚neue Oddballs‘ die rechte SN (Abb. 6.2-A), bilateral den Hippokampus (inklusive Subikulum) (Abb. 6.2-D), die parahippokampale Region (inklusive perirhinalen Kortex und PPA, Abb. 6.2-E und 6.2-F), Gyrus frontalis inferior, medius und superior, Gyrus temporales medius und SMA (Tab.6.2-A). ‚Ziel-Oddballs‘ aktivierten im Vergleich zu ‚neutralen Oddballs‘ verschiedene kortikale und Mittelhirnareale (Tab.6.2-B) inklusive des bilateralen Nucleus ruber (Abb. 6.2-B), des linken Gyrus praecentralis (Abb. 6.3-C), des rechten Cerebellum und bilateral der Basalganglien und des Thalamus (Tab.6.2-B).

In einer weiteren Analyse wurden die hämodynamischen Antworten für verschiedene maximal aktivierte Voxel (Peak-Voxel), die mit der Verarbeitung neuer Stimuli einhergingen, untersucht. Die Analyse bezog sich auf Peak-Voxel der Aktivierungen innerhalb der SN (12, -18, -20), des Hippokampus (28, -18, -14), des perirhinalen Kortex (38, -24, -24) und der PPA (26, -38, -22). Wie in Abb. 6.3 dargestellt, zeigte sich die stärkste hämodynamische Aktivierung in allen analysierten Bereichen für ‚neue Oddballs‘. Im Vergleich dazu nahm die HRF für ‚sehr bekannte Oddballs‘ signifikant ab ( $P < 0.05$ , t-Test). Unabhängig davon, ob die ‚bekannten Oddballs‘ im Kontext mit ‚neue Oddballs‘ oder im Kontext mit ‚sehr bekannten Oddballs‘ präsentiert wurden, zeigten sich innerhalb der SN (Abb. 6.3-A), des Hippokampus (Abb. 6.3-B) und der PPA (Abb. 6.3-C) keine signifikanten Unterschiede in der hämodynamischen Antwort beider ‚bekannten Oddballs‘ Kategorien ( $P > 0.05$ , t-Test). Innerhalb des perirhinalen Kortex hingegen (Abb. 6.3-C) unterschieden sich die hämodynamischen Antworten auf die ‚bekannten Oddballs‘ in Abhängigkeit vom Kontext ( $P < 0.05$ , t-Test). Wurden die ‚bekannten Oddballs‘ im Kontext mit ‚neue Oddballs‘ präsentiert, ging die hämodynamische Antwort mit einer signifikant höheren Aktivierung einher, als im Kontext mit ‚sehr bekannten Oddballs‘ ( $P < 0.05$ , t-Test). Der direkte (SPM-) Kontrast beider ‚bekannten Oddballs‘ Bedingungen bestätigte die Analyse. Im Vergleich [‚bekannte Oddballs‘ im Kontext mit ‚neue Oddballs‘] vs. [‚bekannte Oddballs‘ im Kontext mit ‚sehr bekannten Oddballs‘] ergaben sich Aktivierungen innerhalb des perirhinalen/parahippokampalen Kortex, jedoch nicht innerhalb des Hippokampus, des dopaminergen Mittelhirns oder der PPA (Abb. 6.4).

*Experiment 3B und 3C.* Die Wiedererkennungslleistung („Recognition Memory“), angezeigt durch die korrigierte ‚Erinnerungsrate‘<sup>22</sup> („Erinnert“) und die korrigierte ‚Bekanntheitsrate‘<sup>23</sup> („Bekannt“), für ‚neue Oddballs‘, ‚bekannte Oddballs‘ und ‚sehr bekannte Oddballs‘ beider Experimente ist in Tab. 6.3 dargestellt. In einer 3x2 ANOVA mit den Faktoren Wiederholung (neue Bilder vs. einmal wiederholte Bilder [Antworten wurden über den Kontext gemittelt] vs. sehr bekannte Bilder) und Erinnerungsleistung („Erinnert“ [,Erinnerungsrate‘] vs. ‚Bekannt‘ [,Bekanntheitsrate‘]) zeigte sich in beiden Experimenten ein signifikanter Haupteffekt der Wiederholung (Experiment 3B:  $F(1,13) = 9.345$ ,  $P = 0.004$ ; Experiment 3C:  $F(1,13) = 20.49$ ,  $P < 0.001$ ), wobei die Wiedererkennungslleistung mit zunehmender Stimuluswiederholung stieg. Um den kontextuellen Einfluss auf die Gedächtnisleistung zu bestimmen, wurden die Wiedererkennungslleistungen (korrigierte ‚Erinnerungsrate‘ („Erinnert“) vs. korrigierte ‚Bekanntheitsrate‘ („Bekannt“)) als ein Faktor und Kontext („bekannte Oddballs“ im Kontext mit ‚neue Oddballs‘ vs. ‚bekannte Oddballs‘ im Kontext mit ‚sehr bekannten Oddballs‘) als zweiter Faktor mittels Varianzanalyse (2x2 ANOVA) untersucht. In Experiment 3B ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Kontextes (Experiment 3B, Haupteffekt des Kontextes:  $F(1,13) = 4.79$ ,  $P = 0.047$ ), wobei ‚bekannte Oddballs‘ im Kontext mit ‚neuen Oddballs‘ besser wiedererkannt wurden als im Kontext mit ‚sehr bekannten Oddballs‘. Das Fehlen einer signifikanten Interaktion zwischen Kontext und Wiedererkennungslleistung (Experiment 3B, Interaktion Kontext-Wiedererkennungslleistung:  $F(1,13) = 0.153$ ;  $P = 0.702$ ) deutet darauf hin, dass Erinnerung und Bekanntheit gleichermaßen zu dem gefundenen Gedächtniseffekt beitrugen. In Experiment 3C wurden keine signifikanten kontextabhängigen Effekte gefunden (Haupteffekt des Kontextes:  $F(1,13) = 1.36$ ,  $P = 0.264$ ; Interaktion Kontext-Wiedererkennungslleistung:  $F(1,13) = 0.87$ ;  $P = 0.368$ ). In Abb. 6.5 ist die korrigierte ‚high-confidence hitrate‘<sup>24</sup> für bekannte Bilder in beiden Kontexten und beiden Experimenten dargestellt.

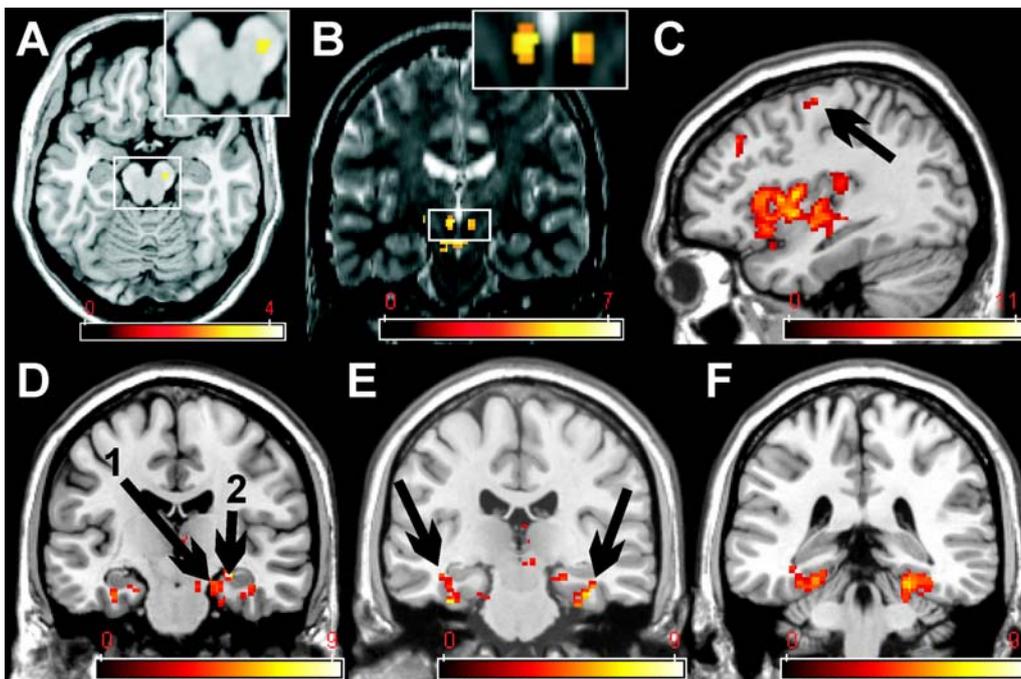
<sup>22</sup> (Treffer-‚Erinnert‘ – Falscher-Alarm ‚Erinnert‘)/alle alten Bilder

<sup>23</sup> (Treffer-‚Bekannt‘ – Falscher-Alarm ‚Bekannt‘)/alle alten Bilder

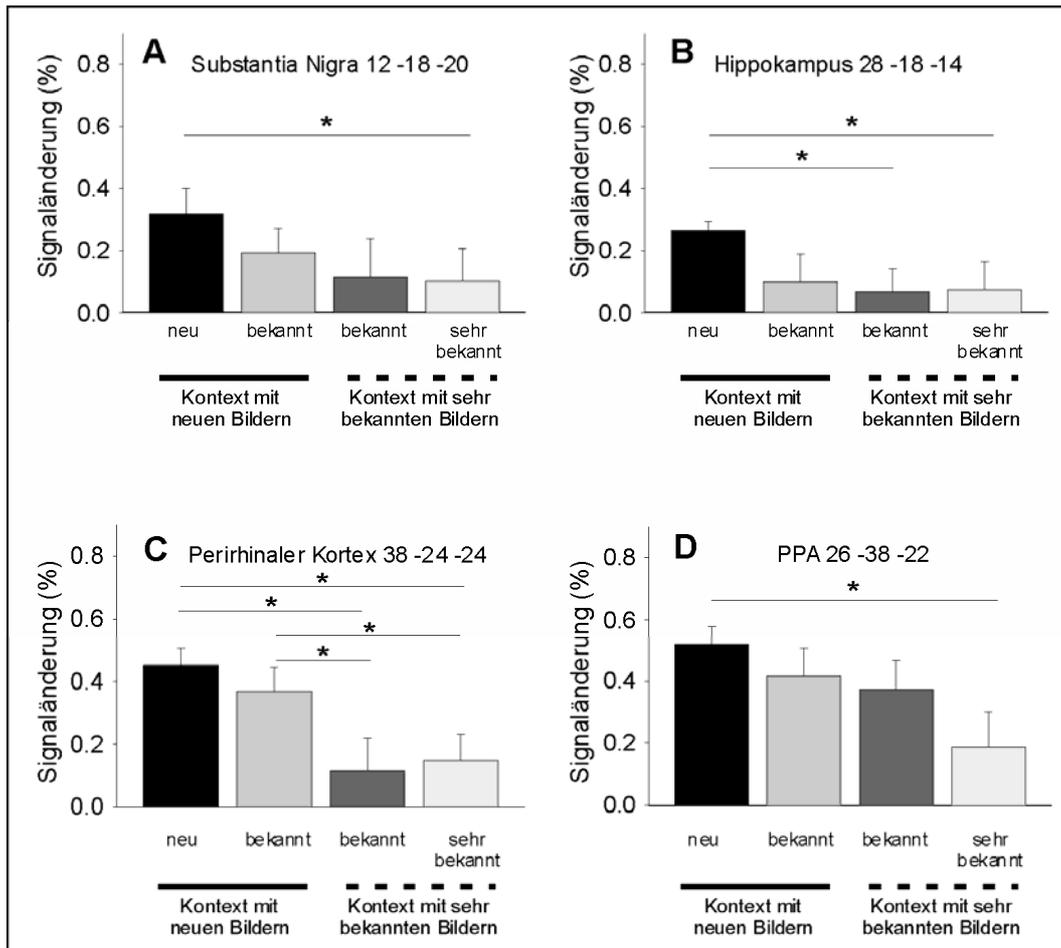
<sup>24</sup> (korrigierte ‚Erinnert‘ Antworten + korrigierte ‚Bekannt‘ Antworten)/alle alten Bilder

**Tab. 6.1.** Dargestellt sind die gemittelten Reaktionszeiten (ms), Trefferraten (%) und Falscher-Alarm-Raten (%) für die Experimente 3A-3C und die entsprechenden Phasen I und II. Die Zahlen in Klammern entsprechen den Standardabweichungen der Mittelwerte.

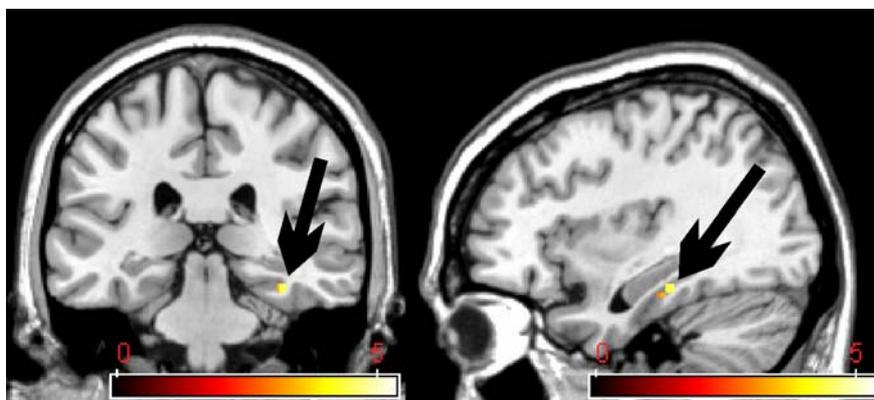
	Reaktionszeit (ms)	Trefferrate (%)	Falscher-Alarm-Rate (%)
<b>Experiment 3A</b>			
Phase I	557(7)	99.76 (0.51)	0.24 (0.39)
Phase II	512 (6)	96.13 (4.85)	1.07 (1.07)
<b>Experiment 3B</b>			
Phase I	487 (7)	100 (0)	0.06 (0.22)
Phase II	425 (5)	99.94 (0.22),	0.65 (0.58)
<b>Experiment 3C</b>			
Phase I	470 (5)	99.82 (0.45)	0.42 (0.91)
Phase II	430 (4)	99.40 (0.69)	1.90 (1.77)



**Abb. 6.2.** In Experiment 3A war die Verarbeitung neuer Stimuli („neue Oddballs“ vs. neutrale Oddballs“) mit Aktivierungen der SN (A), des Hippokampus (D-2), inklusive Subikulum (D-1), des perirhinalen Kortex (E) und der PPA (F) assoziiert. Die Detektion des Zielreizes („Ziel-Oddballs“) und die damit assoziierte Fingerbewegung aktivierte im Vergleich zu „neutralen Oddballs“ bilateral den Nucleus ruber (B) und den linken Gyrus praecentralis (C).



**Abb. 6.3.** Dargestellt sind die Ergebnisse der Peak-Voxel-Analyse innerhalb der SN (A), des Hippokampus (B), des perirhinalen Kortex (C) und der PPA (D). Im Vergleich zu ‚neutralen Oddballs‘ zeigten sich in allen vier Regionen maximale hämodynamische Signaländerungen für die ‚neue Oddballs‘. Ebenfalls in allen vier Regionen nahm die HRF für ‚sehr bekannte Oddballs‘ signifikant ab. Während in der SN, dem Hippokampus und der PPA keine kontextabhängigen Unterschiede der HRF für die ‚bekannten Oddballs‘ verzeichnet wurden, zeigte sich im perirhinalen Kortex (C) eine signifikant höhere HRF für die ‚bekannten Oddballs‘ im Kontext mit ‚neuen Oddballs‘ im Vergleich zu ‚bekannten Oddballs‘ im Kontext mit ‚sehr bekannten Oddballs‘. Die Sterne indizieren signifikante Unterschiede zwischen Bedingungen ( $P < 0.05$ ).



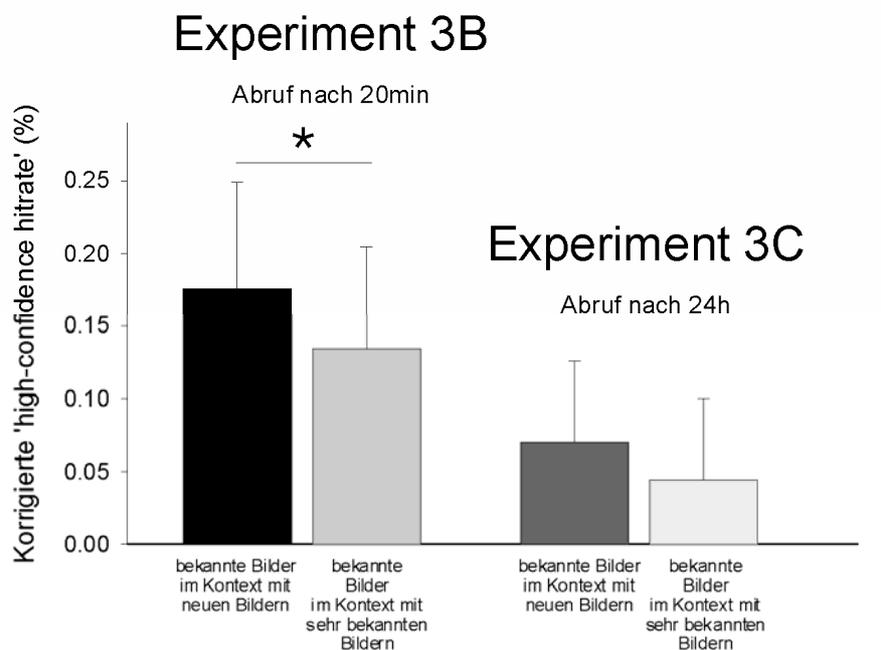
**Abb. 6.4.** Im direkten (SPM) Kontrast beider ‚bekannten Oddballs‘ Bedingungen zeigten sich Aktivierungen innerhalb des perirhinalen/parahippokampalen Kortex (38, -24, -24), jedoch nicht innerhalb der SN, des Hippokampus oder der PPA.

**Tab. 6.2.** Tabelliert sind die Aktivierungen der Kontraste ‚neue Oddballs vs. neutrale Oddballs‘ (A) und ‚Ziel-Oddballs vs. neutrale Oddballs‘ (B) ( $P < 0.005$ , unkorrigiert).

Anatomische Struktur	Hemi-sphäre	Cluster-größe (Voxel)	P-Wert (unkorrigiert)	Peak Z-Wert	T-Wert	Peak-Koordinaten MNI (mm)		
						x	y	z
<i>(A) Neue Oddballs vs. neutrale Oddballs</i>								
<b>Hippokampus</b>	<b>R</b>	<b>109</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>5.05</b>	<b>9.26</b>	<b>28</b>	<b>-18</b>	<b>-14</b>
Subikulum/Entorhinaler Kortex			<0.001	3.62	4.89	22	-18	-22
Hippokampus			<0.001	3.29	4.22	30	-14	-22
<b>Parahippokampaler Kortex</b>	<b>R</b>	<b>380</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>4.92</b>	<b>8.73</b>	<b>26</b>	<b>-38</b>	<b>-22</b>
Perirhinaler Kortex			<0.001	4.83	8.36	38	-24	-24
Parahippokampaler Kortex			<0.001	3.85	5.42	34	-38	-20
<b>Perirhinaler Kortex</b>	<b>L</b>	<b>232</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>4.46</b>	<b>7.1</b>	<b>-36</b>	<b>-24</b>	<b>-28</b>
Parahippokampaler Kortex			<0.001	4.42	6.95	-24	-38	-18
Parahippokampaler Kortex			<0.001	3.82	5.34	-32	-34	-20
<b>Thalamus</b>	<b>R</b>	<b>26</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.83</b>	<b>5.37</b>	<b>4</b>	<b>-20</b>	<b>8</b>
			0.002	2.89	3.51	6	-30	2
<b>Gyrus frontalis medius</b>	<b>R</b>	<b>24</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.76</b>	<b>5.2</b>	<b>34</b>	<b>0</b>	<b>56</b>
<b>Gyrus frontalis medius</b>	<b>R</b>	<b>34</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.67</b>	<b>4.99</b>	<b>50</b>	<b>12</b>	<b>38</b>
			0.001	3.07	3.81	52	20	42
<b>Gyrus frontalis medius</b>	<b>L</b>	<b>22</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.48</b>	<b>4.59</b>	<b>-46</b>	<b>-2</b>	<b>38</b>
<b>Gyrus frontalis inferior</b>	<b>R</b>	<b>44</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.44</b>	<b>4.51</b>	<b>54</b>	<b>24</b>	<b>32</b>
			0.001	3.17	4	60	16	30
<b>Polus temporalis</b>	<b>R</b>	<b>15</b>	<b>0.001</b>	<b>3.29</b>	<b>4.22</b>	<b>26</b>	<b>10</b>	<b>-38</b>
<b>SMA</b>	<b>L</b>	<b>15</b>	<b>0.001</b>	<b>3.19</b>	<b>4.03</b>	<b>-4</b>	<b>20</b>	<b>48</b>
<b>Substantia nigra</b>	<b>R</b>	<b>7</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.15</b>	<b>3.95</b>	<b>12</b>	<b>-18</b>	<b>-20</b>
<b>Gyrus frontalis superior</b>	<b>R</b>	<b>17</b>	<b>0.001</b>	<b>3.15</b>	<b>3.95</b>	<b>24</b>	<b>18</b>	<b>60</b>
<i>(B) Ziel-Oddballs vs. neutrale Oddballs</i>								
<b>Thalamus/Putamen/Pallidum</b>	<b>L/R</b>	<b>13992</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>5.43</b>	<b>11.04</b>	<b>-16</b>	<b>-14</b>	<b>8</b>
Insula			<0.001	5.4	10.89	-34	8	8
Nucleus ruber	L/R		<0.001	4.21	6.35	-4	-18	-6
<b>Cerebellum</b>	<b>R</b>	<b>218</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>4.97</b>	<b>8.93</b>	<b>26</b>	<b>-34</b>	<b>-32</b>
			<0.001	4.8	8.25	28	-40	-26
			<0.001	4.14	6.14	20	-40	-22
<b>Gyrus praecentralis</b>	<b>L</b>	<b>78</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>4.18</b>	<b>6.27</b>	<b>-56</b>	<b>4</b>	<b>24</b>
<b>Nucleus caudatus</b>	<b>L</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>3.58</b>	<b>4.8</b>	<b>-56</b>	<b>4</b>	<b>34</b>
<b>Gyrus frontalis medius</b>	<b>R</b>	<b>35</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>4.1</b>	<b>6.04</b>	<b>64</b>	<b>-22</b>	<b>22</b>
<b>Gyrus frontalis medius</b>	<b>L</b>	<b>75</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.85</b>	<b>5.42</b>	<b>-36</b>	<b>32</b>	<b>38</b>
			<0.001	3.46	4.56	-26	24	30
<b>Gyrus praecentralis</b>	<b>L</b>	<b>32</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.82</b>	<b>5.35</b>	<b>-36</b>	<b>-10</b>	<b>60</b>
			0.001	2.99	3.67	-32	-2	52
<b>Gyrus praecentralis</b>	<b>R</b>	<b>157</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.72</b>	<b>5.1</b>	<b>46</b>	<b>0</b>	<b>40</b>
			<0.001	3.49	4.61	42	2	54
			0.001	3.17	3.99	36	6	48
<b>Gyrus frontalis medius</b>	<b>R</b>	<b>32</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.63</b>	<b>4.91</b>	<b>44</b>	<b>28</b>	<b>40</b>

**Tab. 6.3.** In Experiment 3B wurde die Wiedererkennungslleistung 20min nach der Enkodierung und in Experiment 3C 24h nach der Enkodierung überprüft. Tabelliert sind die korrigierten Trefferraten für ‚neue Oddballs‘, ‚bekannte Oddballs‘ im Kontext mit ‚neue Oddballs‘, ‚bekannte Oddballs‘ im Kontext mit ‚sehr bekannten Oddballs‘ und ‚sehr bekannte Oddballs‘. In Klammern stehende Zahlen sind Standardabweichungen des Mittelwertes.

	‚Neue Oddballs‘	‚Bekannte Oddballs im Kontext mit neue Oddballs‘	‚Bekannte Oddballs‘ im Kontext mit ‚sehr bekannten Oddballs‘	‚Sehr bekannte Oddballs‘
<b>Experiment 3B</b> (Abruf nach 20 min)				
‚Erinnerungsrate‘	0.07 (0.08)	0.13 (0.1)	0.12 (0.11)	0.18 (0.12)
‚Bekanntheitsrate‘	-0.01 (0.2)	0.04 (0.25)	0.01 (0.23)	0.02 (0.24)
<b>Experiment 3C</b> (Abruf nach 24h )				
‚Erinnerungsrate‘	0.01 (0.1)	0.1 (0.13)	0.09 (0.13)	0.13 (0.12)
‚Bekanntheitsrate‘	-0.09 (0.11)	-0.03 (0.13)	-0.05 (0.13)	-0.04 (0.1)



**Abb. 6.5.** Für den Gedächtnisabruf 20min nach der Enkodierung (Experiment 3B) wurden ‚bekannte Oddballs‘ im Kontext mit ‚neuen Oddballs‘ besser wiedererkannt als ‚bekannte Oddballs‘ im Kontext mit ‚sehr bekannten Oddballs‘. Vierundzwanzig Stunden nach der Enkodierung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Bedingungen. Dargestellt sind die korrigierten ‚high-confidence hitrates‘ für bekannte Bilder im Kontext mit neuen Bildern und im Kontext mit sehr bekannten Bildern beider Experimente.

## 6.5 Diskussion

In einem visuellen Oddball-Paradigma wurden bekannte Bilder („bekannte Oddballs“) entweder im Kontext mit neuen Bildern („neue Oddballs“) oder im Kontext mit sehr bekannten Bildern präsentiert („sehr bekannte Oddballs“). Mittels fMRT- und Verhaltensexperimenten wurde überprüft, in welchem funktionellen Zusammenhang SN/ATV, MTL-Strukturen und Gedächtnisbildung stehen. Es wurde getestet, ob Stimulusneuheit ähnlich wie Belohnung (Tobler et al., 2005) in den genannten Regionen adaptiv kodiert wird und dadurch die Gedächtnisleistung für relativ bekannte Stimuli verschlechtert, oder ob sie die Gedächtnisleistung für relativ bekannte Stimuli verbessert.

Die fMRT-Ergebnisse der Studie replizieren die Ergebnisse des zweiten Experiments, indem sie ebenfalls eine Verarbeitung von Stimulusneuheit durch SN/ATV und hippocampaler Region zeigen. Somit stehen sie ebenfalls im Einklang mit dem von Lisman und Grace (2005) beschriebenen Modell der funktionellen Schleife zwischen Hippokampus und SN/ATV. Unklar ist, warum in Experiment 3A keine Aktivierungen des ventralen Striatums während der Verarbeitung von Stimulusneuheit beobachtet wurden. Eine mögliche Ursache könnte in der geringeren Stimulusanzahl liegen, die mit einem niedrigeren Signal-zu-Rausch-Verhältnis einhergehen kann. Wurden in Experiment 2 120 „neue Oddballs“ gegen 120 „neutrale Oddballs“ verglichen, waren es in Experiment 3A nur 100 Stimuli pro Kategorie.

Neurophysiologische (Ljungberg et al., 1992; Steinfels et al., 1983) und bildgebende Untersuchungen (Yamaguchi et al., 2004) zeigten, dass dopaminerge Neurone des Mittelhirns (Ljungberg et al., 1992; Steinfels et al., 1983) bzw. des Hippokampus (Yamaguchi et al., 2004) stark auf die Darbietung neuer Stimuli reagieren und deren Antwortverhalten mit zunehmender Darbietung sinkt. In Experiment 3A konnte dieser Befund innerhalb eines Experiments repliziert werden. Während die Peak-Voxel der SN/ATV und des Hippokampus am stärksten auf neue Stimuli reagierten, nahm die hämodynamische Antwort für zweimal wiederholte Bilder signifikant ab. Darüber hinaus zeigte sich eine wiederholungsbedingte Abnahme der hämodynamischen Aktivität innerhalb des perirhinalen Kortex und der im parahippokampalen Kortex liegenden PPA. Kompatibel damit nahm die Gedächtnisleistung (Wiedererkennung) mit steigender Wiederholung zu. Dieser Befund untermauert die funktionelle Interaktion zwischen dopaminergem Mittelhirn und MTL-Strukturen bei der Verarbeitung und Gedächtnisbildung von neuen Stimuli. Zudem stützen die Beobachtungen die Annahme, dass die ausbleibende SN/ATV-Aktivierung für „neutrale Oddballs“ eine direkte Folge von neuronaler Habituation ist.

Adaptives Antwortverhalten ist eine neuronale Eigenschaft, die in verschiedenen Hirnregionen inklusive der SN beobachtet wurde (Brenner et al., 2000; Fairhall et al., 2001; Ohzawa et al., 1982; Smirnakis et al., 1997; Srinivasan et al., 1982; Tobler et al., 2005). Ausgehend davon wurde ein Design verwendet, das mögliche Adaptationsprozesse innerhalb des dopaminergen Mittelhirns und des MTL bei der Verarbeitung von Stimulusneuheit identifizieren sollte. Ähnlich wie in einem von Tobler et al. (2005) verwendeten Design, wurden bekannte Bilder in einer Bedingung im Kontext mit neuen Bildern und in einer zweiten Bedingung im Kontext mit sehr bekannten Bildern präsentiert. Unabhängig vom Kontext aktivierten die bekannten Bilder die SN/ATV, den Hippokampus und die PPA gleich stark. Innerhalb des perirhinalen Kortex zeigte sich ein Aktivierungsmuster, das umgekehrt zur adaptiven Kodierung (Brenner et al., 2000; Fairhall et al., 2001; Ohzawa et al., 1982; Smirnakis et al., 1997; Srinivasan et al., 1982; Tobler et al., 2005) steht. Bekannte Bilder im Kontext mit neuen Bildern waren mit einer stärkeren Aktivierung assoziiert als bekannte Bilder im Kontext mit sehr bekannten Bildern. Die Ergebnisse zeigen, dass Neuheit die perirhinale Aktivierung durch im gleichen Kontext präsentierte bekannte Stimuli erhöht. Zwanzig Minuten nach der Enkodierung wurden bekannte Bilder im Kontext mit neuen Bildern besser wiedererkannt als bekannte Bilder im Kontext mit sehr bekannten Bildern. Es ist daher unwahrscheinlich, dass dieser kontextbedingte Gedächtniseffekt dopaminerg moduliert ist. Dopamin beeinflusst die späte Phase der LTP (Frey et al., 1991; Frey et al., 1990; Huang & Kandel, 1995) und sollte demnach nicht schon nach 20min sondern erst später (in diesem Experiment 24h) nach der Enkodierung die Gedächtnisleistung beeinflussen. Ein derartiger später Einfluss wurde nicht beobachtet.

Die Ergebnisse legen nahe, dass Neuheit nicht nur das mesolimbische System aktiviert, sondern auch die Aktivität des mesokortikalen Systems für bekannte Stimuli im gleichen Kontext erhöht. Dieser Befund ist deshalb von Bedeutung, weil der perirhinale Kortex und der Hippokampus als zwei interagierende, aber möglicherweise funktionell dissoziierbare Regionen des mediotemporalen Gedächtnissystems verstanden werden (Squire et al., 2004b). Die Befunde der Experimente 3A-C zeigen, wie mesolimbische Detektion von Neuheit die perirhinale Verarbeitung von bekannten Stimuli erhöhen kann, und deuten darauf hin, dass diese kontextuelle Aktivierungszunahme mit verbesserter Gedächtnisleistung einhergeht. Des Weiteren legen die Daten nahe, dass Patienten mit isolierten hippokampalen Läsionen, deren perirhinaler Kortex intakt ist, trotzdem eine perirhinale Funktionseinbuße gegenüber gesunden Probanden haben könnten. Dieser Unterschied sollte insbesondere dann auftreten, wenn sie bekannte Stimuli und neue Stimuli im gleichen Kontext lernen. In der Tat wurde

vielfach darauf hingewiesen, dass die Lernfähigkeit von Patienten und auch nichtmenschlichen Primaten mit isolierten hippocampalen Läsionen zwar relativ gut erhalten war, jedoch nicht das Leistungsniveau von gesunden Probanden erreicht.

Neben dem dopaminergen Neurotransmittersystem projiziert auch das cholinerge Neurotransmittersystem in den Hippokampus und den umliegenden parahippokampalen Kortex (Mesulam et al., 1986). Da ACh ebenfalls direkt mit Lernen und Gedächtnisbildung in Zusammenhang gebracht wurde (siehe Kapitel 2.5.1; Ranganath & Rainer, 2003), ist es möglich, dass der in dieser Studie beobachtete Kontexteffekt cholinerg moduliert ist. Direkte Evidenzen dafür, wie z.B. Aktivierungen des basalen Vorderhirns, fanden sich allerdings nicht.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Daten eine Interaktion zwischen MTL, SN/ATV und Lernen und Gedächtnisbildung stützen, da mit wiederholter Bildpräsentation die Gedächtnisleistung stieg und gleichzeitig die HRF sank. Zudem deuten sie auf eine Dissoziation neuronaler Aktivierung innerhalb des MTL hin, die ebenfalls mit expliziter Gedächtnisleitung in Verbindung gebracht wurde. Im Kontext mit neuen Informationen präsentierte Stimuli waren mit verbesserter Gedächtnisleitung assoziiert, die sich im neuronalen Antwortverhalten des perirhinalen Kortex, jedoch nicht der SN/ATV oder des Hippokampus widerspiegelte. Diese Beobachtung und die Tatsache, dass die Gedächtnisleistung 20min, jedoch nicht 24h nach der Enkodierung verbessert war, sprechen gegen eine direkte dopaminerge Modulation der perirhinal vermittelten Gedächtnisbildung. Warum Stimulusneuheit nicht adaptiv kodiert ist, sondern zu einem kontextuellen Aktivierungsanstieg führt, bleibt spekulativ. Mindestens drei Ursachen kommen in Betracht. Zum einen betrachteten die Probanden die Bilder passiv und reagierten aktiv auf einen Zielstimulus. Die im Abruf getesteten Bilder waren während der Enkodierung somit irrelevant. Bei Tobler et al. (2005) wurden Belohnungen verwendet, die in direktem Bezug zur Aufgabe standen. Es ist möglich, dass eine erhöhte bzw. direkte Relevanz der Stimuli mit adaptiver Kodierung verbunden ist. Dies könnte durch ein verändertes Aufgabenformat realisiert werden. Zudem unterschieden sich bekannte und sehr bekannte Bilder in ihrem Bekanntheitsgrad nur marginal (einmal vs. zweimal dargeboten). Ob dieser Unterschied ein entscheidender Faktor für adaptive Kodierung ist, bleibt zu klären. Schließlich ist es möglich, dass Neuheit und Belohnung im mesolimbischen System unterschiedlich verarbeitet werden.

### **III Abschließende Diskussion und Zusammenfassung**

Wie das menschliche Gehirn ‚neue‘ Informationen im Vergleich zu bekannten Informationen verarbeitet und welchen Einfluss diese Verarbeitung auf die Gedächtnisbildung neuer Informationen hat, war Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Eine gemeinsame Beobachtung der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten fMRT-Untersuchungen ist die verringerte neuronale Antwort für wiederholte bzw. nicht neue Stimuli im Vergleich zu neuen Stimuli. Dieses unter anderem als ‚Repetition-Suppression-Effekt‘ bekannte Phänomen steht im Einklang mit einer Vielzahl an Studien zur Verarbeitung neuer Stimuli (Habib, 2001; Henson & Rugg, 2003; Ranganath & Rainer, 2003). In Experiment 1 wurden Repetition-Suppression-Effekte im ventralen visuellen System und in präfrontalen Regionen in einem Repetition-Priming-Paradigma beobachtet. Eine stimuluspezifische Beziehung zwischen Reaktionszeitabnahme und Repetition-Suppression wurde ausschließlich in präfrontalen Arealen nachgewiesen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Idee, dass stimuluspezifische Mechanismen im präfrontalen Kortex eine wichtige Grundlage des verbesserten Antwortverhaltens in Repetition-Priming-Aufgaben darstellen. Die Experimente 2 und 3A erbrachten Hinweise darauf, dass der Hippokampus und die parahippokampale Region und das dopaminerge Mittelhirn entscheidend an der Verarbeitung neuer Stimuli beteiligt sind. Zum ersten Mal wurde hierbei gezeigt, dass die SN/ATV selektiv auf Stimulusneuheit - und nicht Stimulussalienz - reagiert. Darüber hinaus wurden in den Experimenten 3A-C kontextbedingte Änderungen des hämodynamischen Antwortverhaltens im perirhinalen Kortex mit veränderter expliziter Gedächtnisleistung assoziiert.

Die Untersuchungen zeigen, dass Repetition-Suppression-Effekte mit Lernen und Gedächtnisbildung in Zusammenhang stehen, und die Verarbeitung von Stimulusneuheit kein einheitliches Phänomen ist, sondern sich in Abhängigkeit von der Aufgabe in anatomisch verschiedenen Regionen widerspiegelt. Während die Repetition-Suppression-Effekte in präfrontalen Arealen in Experiment 1 mit dem Ausdruck impliziter Gedächtnisinhalte verknüpft waren, wurden die Repetition-Suppression-Effekte im MTL und den dopaminergen Regionen des Mittelhirns mit expliziter Wiedererkennung in Beziehung gesetzt. Im Folgenden werden alle Experimente abschließend zusammengefasst und diskutiert.

## 7 Repetition-Suppression-Effekte in präfrontalen Arealen und verbesserte Verhaltensleistungen in Repetition-Priming-Aufgaben - Experiment 1

Priming ist eine fundamentale Eigenschaft des impliziten Langzeitgedächtnisses. Dabei werden solche Stimuli, die vorhergehend präsentiert wurden, effizienter und schneller verarbeitet als jene, die vorher nicht präsentiert wurden (Schacter, 1987; Schacter et al., 2004; Tulving & Schacter, 1990). Die entscheidenden Komponenten dieses Effekts sind eine verbesserte Antwortexpression (motorisch) und eine verbesserte Stimulusidentifikation (perzeptuell). In kürzlich veröffentlichten Untersuchungen wurden hämodynamische Repetition-Suppression-Effekte innerhalb des präfrontalen Kortex als potentiell neuronales Korrelat für die mit Repetition-Priming verbundene Verhaltensverbesserung vorgeschlagen (Dobbins et al., 2004; Maccotta & Buckner, 2004; Wig et al., 2005). Welche neuronalen Prozesse an der frontal vermittelten Antwortverbesserung beteiligt sind, wurde in Experiment 1 untersucht. Basierend auf verschiedenen Arbeiten (Brown et al., 1995; Fernandez-Ruiz et al., 2001; Poldrack et al., 1999; Sato & Schall, 2003) wurde angenommen, dass stimulusselektive Lernprozesse oder stimulusunspezifische generelle Lernmechanismen möglicherweise zugrunde liegende Mechanismen darstellen. In einer fMRT-Untersuchung nahmen 16 Probanden an einer impliziten Gedächtnisaufgabe teil, in der Gesichter (männlich vs. weiblich), Szenen (innen vs. außen) und ‚Rauschen‘ (einfacher Tastendruck) präsentiert wurden. Eine Hälfte der präsentierten Stimuli wurde einmal und die andere Hälfte zweimal (randomisiert) dargeboten.

Erwartungsgemäß zeigte sich Priming im Verhalten durch verringerte Reaktionszeiten für wiederholte Gesichter und wiederholte Szenen. Damit assoziierte hämodynamische Repetition-Suppression-Effekte für Gesichter und Szenen fanden sich im linken Gyrus frontalis inferior (BA44), im linken Gyrus frontalis medius (BA8) und in kategoriespezifischen Arealen des ventralen visuellen Systems (bilateral FFA und PPA, sowie zwei LOC-Regionen). Eine Zunahme hämodynamischer Antworten für wiederholte Gesichter und Szenen zeigte sich bilateral im Nucleus caudatus und im linken Cerebellum. Die hämodynamischen Repetition-Suppression-Effekte korrelierten mit der Reaktionszeitverbesserung im präfrontalen Kortex, jedoch nicht in späten visuellen Arealen. Entscheidend ist dabei, dass trotz gemeinsamer (stimulusunspezifischer) Repetition-Suppression-Effekte in BA8 und BA44 für Gesichter und Szenen die Korrelationen in diesen Arealen stimuluspezifisch waren. So korrelierten die individuellen HRF-Abnahmen mit den Reaktionszeitabnahmen für Gesichter nur in BA8 und für Szenen nur in BA44. Im Einklang

mit vorhergehenden Untersuchungen (Dobbins et al., 2004; Maccotta & Buckner, 2004; Wig et al., 2005) zeigen die Daten, dass Repetition-Suppression-Effekte im präfrontalen Kortex jedoch nicht in späten visuellen Arealen, mit der verbesserten Reaktion bei Repetition-Priming assoziiert sind. Unklar ist, ob die Korrelationen im präfrontalen Kortex eine kausale Beziehung zwischen Reaktionszeitverbesserung und Repetition-Suppression widerspiegeln. Die Untersuchung von Wig et al. (2005) legt dies nahe. Da in Experiment 1 in keiner Region des präfrontalen Kortex eine Korrelation für beide Stimuluskategorien beobachtet wurde, sprechen die Daten gegen einen generellen Lernmechanismus. Vielmehr scheint die präfrontal vermittelte motorische Reaktionsverbesserung entsprechend der Stimuluseigenschaften organisiert zu sein. Dies ist kompatibel mit Lerntheorien, die davon ausgehen, dass stimuluspezifische Mechanismen als bedeutsame zugrunde liegende Prozesse zu betrachten sind.

Anhand der Daten ist nicht eindeutig zu klären, welche Bedeutung die Repetition-Suppression-Effekte in späten visuellen Arealen für Repetition-Priming haben. Wahrscheinlich ist, dass beide Repetition-Suppression-Effekte unterschiedliche Prozesse, nämlich konzeptuelles oder perzeptuelles Priming, reflektieren. In Läsionsstudien konnten konzeptuelles und perzeptuelles Priming unabhängig voneinander und in Abhängigkeit vom Läsionsort (frontal und temporal vs. okzipital) beeinträchtigt werden (Gabrieli et al., 1995b; Keane et al., 1991). Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen legt die TMS-/fMRT-Studie von Wig et al. (2005) nahe, dass beide Formen des Priming unabhängig voneinander operieren.

Ein weiterer ungeklärter Aspekt ist die Frage, warum in Repetition-Priming-Aufgaben keine Aktivierungen im MTL bzw. der SN/ATV für initial dargebotene Stimuli zu beobachten sind. Da der Vergleich zwischen initial und wiederholt präsentierten Stimuli Stimulusneuheit reflektiert, wäre ein solcher Effekt zu erwarten. Basierend auf dieser Annahme hätten in Experiment 1 ähnliche Effekte in der SN/ATV, dem Hippokampus und der parahippokampalen Region wie in Experiment 2 und 3A beobachtet werden sollen. Möglicherweise wurden die Effekte in Experiment 1 nicht beobachtet, da sie bei einmaliger Stimuluswiederholung zu gering sind. Experiment 3A stützt diese Annahme, da keine signifikanten Unterschiede in SN/ATV und MTL zwischen initial und einmal wiederholt dargebotenen Bildern beobachtet wurden. Erst bei der dritten Darbietung eines Bildes unterschieden sich die hämodynamischen Antworten von denen der erstmalig präsentierten Bilder in diesen Regionen. Gegen eine funktionell relevante Beteiligung des MTL spricht eine Reihe von Untersuchungen, in denen Patienten mit Läsionen des MTL keine

Beeinträchtigungen in Priming-Aufgaben zeigten (Gabrieli, 1998). Ob diese Strukturen (MTL, SN/ATV) an der Verarbeitung von Neuheit bei Priming beteiligt sind, sollten Repetition-Priming-Studien mit hoher Stimuluswiederholung klären.

## 8 Selektive Verarbeitung von Stimulusneuheit in SN/ATV - Experiment 2

Neurone des dopaminergen Mittelhirns (SN/ATV) sind essentiell an Lernen und Gedächtnisbildung beteiligt (Lisman & Grace, 2005). Darüber hinaus ist eine Aktivierung der Neurone mit der Verarbeitung von Neuheit assoziiert (Lisman & Grace, 2005). Wie Stimulusneuheit beim Menschen verarbeitet wird, war bislang allerdings unklar. In Experiment 2 wurde anhand eines visuellen Oddball-Paradigmas untersucht, ob die SN/ATV auf Stimulusneuheit per se oder generelle Salienz, wie z.B. emotionale Valenz oder kontextuelle Devianz, reagiert. Vierzehn Probanden nahmen an einer fMRT-Untersuchung teil, in der ein ‚Standardstimulus‘, ein ‚neutrales Oddball‘, ein ‚Ziel-Oddball‘, ein ‚emotionales Oddball‘ und ‚neue Oddballs‘ (eine Kategorie, die ausschließlich neue Bilder beinhaltete) präsentiert wurden. Da neuronale Effekte in der SN/ATV für Stimulusneuheit erwartet wurden und diese Region auch mit motorischen Funktionen assoziiert ist (Campanella et al., 1987; Mogenson et al., 1980), reagierten die Probanden nur bei der Präsentation des ‚Ziel-Oddballs‘ mit einem Tastendruck. Alle anderen Kategorien wurden passiv betrachtet.

Aktivierungen der SN/ATV wurden spezifisch für Stimulusneuheit, jedoch nicht für emotionale Valenz, kontextuelle Devianz oder Zielidentifizierung beobachtet. Die Daten belegen somit, dass das dopaminerge Mittelhirn Stimulusneuheit per se und nicht Stimulussalienz (zumindest nicht in Form von kontextueller Devianz, emotionaler Valenz oder Zielidentifizierung) kodiert. Außerhalb des Mittelhirns war Stimulusneuheit mit Aktivierungen des Hippokampus, des parahippokampalen/perirhinalen Kortex und des ventralen Striatums assoziiert. Die Daten stützen folglich die von Lisman und Grace (2005) postulierte funktionelle Schleife zwischen Hippokampus und SN/ATV. Demnach detektiert der Hippokampus neue Informationen und sendet ein Neuheitssignal zur SN/ATV. Dort werden dopaminerge Neurone aktiviert, die zum Hippokampus zurück projizieren und dort an Lernen und Gedächtnisbildung beteiligt sind (Frey et al., 1990; Lisman & Grace, 2005). Zudem zeigen die Ergebnisse, dass der Hippokampus nicht nur kontextuelle Devianz, sondern

auch Stimulusneuheit verarbeitet, selbst wenn beide Formen der Neuheit innerhalb eines Experiments präsentiert werden.

Kompatibel mit einer Vielzahl an Untersuchungen zur sensomotorischen Verarbeitung (Ashe & Ugurbil, 1994; Jueptner & Krukenberg, 2001; Keifer & Houk, 1994; Liu et al., 2000; Yousry et al., 1997) aktivierte Zielidentifizierung und die damit verbundene motorische Aktivität den Nucleus ruber, das Cerebellum, die Basalganglien, den Thalamus und den linken Gyrus praecentralis. Emotionale Valenz spiegelte sich in erhöhter neuronaler Antwort einer Region wider, die als Locus coeruleus identifiziert wurde. Der Locus coeruleus sendet noradrenerge Fasern zur Amygdala (Bouret et al., 2003). Funktionell sind beide Regionen entscheidend an der Verarbeitung und Gedächtnisbildung emotionaler Stimuli beteiligt (Dolan & Vuilleumier, 2003; LeDoux, 2003; Strange et al., 2003). Übereinstimmend damit erregte nur emotionale Valenz die Amygdala und den Locus coeruleus, jedoch nicht Zielidentifizierung, kontextuelle Neuheit oder Stimulusneuheit.

## **9 Kontextuelle Effekte von Stimulusneuheit und damit verbundene explizite Gedächtnisbildung - Experimente 3A-3C**

Experiment 2 belegt einen funktionellen Zusammenhang zwischen SN/ATV und MTL-Strukturen bei der Verarbeitung von Stimulusneuheit. Unklar bleiben, welche Mechanismen dieser Verarbeitung zugrunde liegen und in welcher funktionellen Relation beide Strukturen zur Bildung neuer Gedächtnisinhalte stehen. In einer modifizierten Version des Oddball-Paradigmas (Experiment 2) wurden in einem fMRT-Experiment (Experiment 3A) bekannte Stimuli entweder im Kontext mit neuen Bildern oder im Kontext mit sehr bekannten Bildern präsentiert. In zwei Verhaltensexperimenten wurde die Gedächtnisleistung für die dargebotenen Bilder 20min nach der Enkodierung (Experiment 3B) oder 24h nach der Enkodierung (Experiment 3C) überprüft. Es wurde getestet, ob die Verarbeitung von Stimulusneuheit in der SN/ATV und im MTL ähnlich wie in dem von Tobler et al. (2005) beschriebenen Experiment zu einer adaptiven Anpassung (d.h. Abnahme) von im gleichen Kontext präsentierten Stimuli führt oder alternativ zu einer erhöhten Aktivierung durch bekannte Stimuli. Mit den Verhaltensexperimenten wurde analog untersucht, ob Stimulusneuheit die Gedächtnisleistung für im gleichen Kontext präsentierter bekannter Stimuli verschlechtert oder verbessert. Adaptive Kodierung beschreibt die Normalisierung neuronalen Antwortverhaltens an die maximale Größe einer Stimulusdimension in einem bestimmten Kontext. Es wurde vermutet, dass dieser Mechanismus eine generelle neuronale

Eigenschaft ist (Brenner et al., 2000; Fairhall et al., 2001; Ohzawa et al., 1982; Smirnakis et al., 1997; Srinivasan et al., 1982), und er konnte bereits in dopaminergen Neuronen des Mittelhirns im Zusammenhang mit der Verarbeitung von Belohnung nachgewiesen werden (Tobler et al., 2005). Existiert eine adaptive Verarbeitung von Stimulusneuheit in den Regionen, die an der Verarbeitung und Enkodierung neuer Informationen beteiligt sind, könnte dies einen generellen Mechanismus für Lernen darstellen.

Experiment 3A bestätigte eine Verarbeitung von Stimulusneuheit durch MTL-Strukturen (Hippokampus und perirhinalen Kortex) und SN/ATV. Entgegen der Erwartung einer adaptiven Kodierung von Stimulusneuheit (Tobler et al., 2005), reagierten SN/ATV, Hippokampus aber auch die PPA gleich stark auf bekannte Bilder unabhängig von der kontextuellen Darbietung. Dieses hämodynamische Antwortverhalten spiegelte sich in der Gedächtnisleistung 24h nach der Enkodierung wider, da der Enkodierungskontext die Erinnerungsleistung nicht beeinflusste. Im Gegensatz dazu aktivierten bekannte Stimuli im Kontext mit neuen Stimuli den perirhinalen Kortex stärker als bekannte Stimuli im Kontext mit sehr bekannten Stimuli. Kompatibel mit dieser kontextbedingten erhöhten Aktivierung des perirhinalen Kortex zeigte sich eine verbesserte Erinnerungsleistung für bekannte Bilder im Kontext mit neuen Bildern 20min nach der Enkodierung. Da die neuronalen Antworten in der SN/ATV und dem Hippokampus kontextunabhängig blieben und die Gedächtnisleistung nicht 24h nach der Enkodierung beeinflusst waren, ist eine direkte dopaminerge Modulation des frühen Gedächtniseffektes unwahrscheinlich (Frey et al., 1991; Frey et al., 1990).

Zusammenfassend zeigen diese Befunde, dass Stimulusneuheit mesolimbisch und mesokortikal verarbeitet wird und in der Lage ist, die Verarbeitung von relativ weniger neuen Stimuli im gleichen Kontext zu beeinflussen. Weitere Studien werden aufzeigen, ob dieser Einfluss unter bestimmten Aufgabenbedingungen nicht - wie hier beobachtet - eine kontextuelle Zunahme darstellt, sondern eher im Sinne einer adaptiven Kodierung auftritt. Eine Möglichkeit wäre, dass adaptive Kodierung dann beobachtet wird, wenn Neuheit und Bekanntheit von Stimuli im Kontext ihrer Präsentation eine direkte Verhaltensrelevanz besitzen. Das könnte z.B. erreicht werden, indem die Probanden für jedes Bild entscheiden, ob es sich um ein neues oder altes (d.h. wiedererkanntes) Bild handelt. Kontextbedingte hämodynamische Aktivierungszunahme und adaptive Kodierung könnten also mesolimbische Eigenschaften darstellen, die in unterschiedlichen Situationen zu beobachten sind und Lernfähigkeit kontextabhängig unterschiedlich beeinflussen.

## 10 fMRT und die Detektion hämodynamischer Antworten innerhalb des Mittelhirns

Bislang untersuchten nur wenige fMRT-Studien gezielt die Funktion des Hirnstamms/Mittelhirns. Der ausschlaggebende Grund dafür sind die im Vergleich zum Kortex starken arteriellen Pulsationen und die damit verbundenen Bewegungen des Mittelhirns (Britt & Rossi, 1982; Poncelet et al., 1992). In einer der wenigen systematischen Untersuchungen zu dieser Problematik wurden Aktivierungen des Mittelhirns bei verschiedenen Modifikationen der Datenakquisition verglichen (Guimaraes et al., 1998). Dabei wurde die fMRT-Bildakquisition mit der individuellen Herzfrequenz der Probanden synchronisiert („cardiac gating“) (Vlaardingerbroek & den Boer, 1996) und Variationen der Signalintensität zwischen den fMRT-Bildern, die durch Fluktuationen der Herzrate hervorgerufen wurden, nach der Datenakquisition korrigiert. Im Vergleich zu einem Akquisitionsprotokoll ohne die genannten Modifikationen aktivierten die dargebotenen Töne die Colliculi superiores stärker, wenn die Modifikationen angewandt wurden. Dabei resultierte die Aktivierungserhöhung aus reduzierter Signalvariabilität (Rauschen) und nicht aus erhöhter Signaländerung (Guimaraes et al., 1998). Ausgehend von diesen Befunden kann angenommen werden, dass die in Experiment 2 und 3A gemessenen Aktivierungen des Mittelhirns relativ stark waren, da sie nicht durch mögliches pulsationsbedingtes Rauschen überlagert wurden. Darüber hinaus könnte in zukünftigen Studien das Signal durch Anwendung der in Guimaraes et al. (1998) beschriebenen Modifikationen zusätzlich erhöht werden. Um das Signal-zu-Rausch-Verhältnis bei hoher räumlicher Auflösung zu maximieren, wurden die Daten der Experimente 2 und 3A bei einer relativ geringen TR von  $TR = 1.5s$  akquiriert und für ereigniskorrelierte fMRT optimiert (Hinrichs et al., 2000). Um mögliche Korrelationen zwischen dem gemessenen Signal und der Pulsation zu minimieren, wurde das ISI zeitlich variiert („gejittert“) und die aus der Bewegungskorrektur resultierenden Parameter als zusätzliche Regressoren in der Modellschätzung berücksichtigt.

## 11 Klinische Anwendungsbereiche

Störungen mesolimbischer und mesokortikaler Funktionen werden im Alter und bei vielen neurologischen (z.B. Morbus Parkinson) und psychiatrischen (z.B. Schizophrenie, ADHD) Erkrankungen mit kognitiven Funktionsstörungen in Verbindung gebracht. Die hier erprobten Paradigmen der Neuheitsverarbeitung (insbesondere Experiment 2 und 3) sind

aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit und leichten Instruierbarkeit geeignet, mesolimbische und mesokortikale Funktionsstörungen zu untersuchen und damit ihre Beziehung zu kognitiven Defiziten besser zu verstehen bzw. die Möglichkeiten ihrer pharmakologischen Verbesserung zu explorieren. Derzeit wird mittels einer modifizierten Variante des in Experiment 2 verwendeten Designs untersucht, in welchem Verhältnis altersbedingte anatomische Veränderungen des limbischen Systems und der SN/ATV zur Verarbeitung von Neuheit und expliziten Gedächtnisleistungen stehen.

## IV Literaturverzeichnis

- Aberg, C., & Nilsson, L. G. (2001). Facilitation of source discrimination in the novelty effect. *Scand J Psychol*, 42(4), 349-357.
- Aine, C. J. (1995). A conceptual overview and critique of functional neuroimaging techniques in humans: I. MRI/fMRI and PET. *Crit Rev Neurobiol*, 9(2-3), 229-309.
- Amaro, E., Jr., Williams, S. C., Shergill, S. S., Fu, C. H., MacSweeney, M., Picchioni, M. M., Brammer, M. J., & McGuire, P. K. (2002). Acoustic noise and functional magnetic resonance imaging: current strategies and future prospects. *J Magn Reson Imaging*, 16(5), 497-510.
- Anderson, J. R., & Bower, G. H. (1972). Recognition and retrieval processes in free recall. *Psychological Review*, 79, 97-123.
- Asaad, W. F., Rainer, G., & Miller, E. K. (1998). Neural activity in the primate prefrontal cortex during associative learning. *Neuron*, 21(6), 1399-1407.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp*, 7(4), 254-266.
- Ashe, J., & Ugurbil, K. (1994). Functional imaging of the motor system. *Curr Opin Neurobiol*, 4(6), 832-839.
- Bach, M. E., Barad, M., Son, H., Zhuo, M., Lu, Y. F., Shih, R., Mansuy, I., Hawkins, R. D., & Kandel, E. R. (1999). Age-related defects in spatial memory are correlated with defects in the late phase of hippocampal long-term potentiation in vitro and are attenuated by drugs that enhance the cAMP signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(9), 5280-5285.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, 4(10), 829-839.
- Badgaiyan, R. D., Schacter, D. L., & Alpert, N. M. (1999). Auditory priming within and across modalities: evidence from positron emission tomography. *J Cogn Neurosci*, 11(4), 337-348.
- Badgaiyan, R. D., Schacter, D. L., & Alpert, N. M. (2001). Priming within and across modalities: exploring the nature of rCBF increases and decreases. *Neuroimage*, 13(2), 272-282.
- Balota, D. A., & Neely, J. H. (1980). Test-expectancy and word-frequency effects in recall and recognition. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory & Cognition*, 6, 576-587.

- Baudena, P., Halgren, E., Heit, G., & Clarke, J. M. (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *94*(4), 251-264.
- Bayley, P. J., Frascino, J. C., & Squire, L. R. (2005). Robust habit learning in the absence of awareness and independent of the medial temporal lobe. *Nature*, *436*(7050), 550-553.
- Baylis, G. C., & Rolls, E. T. (1987). Responses of neurons in the inferior temporal cortex in short term and serial recognition memory tasks. *Exp Brain Res*, *65*(3), 614-622.
- Beauchamp, M. H., Dagher, A., Aston, J. A., & Doyon, J. (2003). Dynamic functional changes associated with cognitive skill learning of an adapted version of the Tower of London task. *Neuroimage*, *20*(3), 1649-1660.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., & Damasio, A. R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, *269*(5227), 1115-1118.
- Bernabeu, R., Bevilacqua, L., Ardenghi, P., Bromberg, E., Schmitz, P., Bianchin, M., Izquierdo, I., & Medina, J. H. (1997). Involvement of hippocampal cAMP/cAMP-dependent protein kinase signaling pathways in a late memory consolidation phase of aversively motivated learning in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *94*(13), 7041-7046.
- Biederman, I., & Cooper, E. E. (1991). Priming contour-deleted images: evidence for intermediate representations in visual object recognition. *Cognit Psychol*, *23*(3), 393-419.
- Birbaumer, N., & Schmidt, R. F. (1996). *Biologische Psychologie* (3rd ed.). Berlin: Springer.
- Bissiere, S., Humeau, Y., & Luthi, A. (2003). Dopamine gates LTP induction in lateral amygdala by suppressing feedforward inhibition. *Nat Neurosci*, *6*(6), 587-592.
- Black, I. B., Adler, J. E., Dreyfus, C. F., Friedman, W. F., LaGamma, E. F., & Roach, A. H. (1987). Biochemistry of information storage in the nervous system. *Science*, *236*(4806), 1263-1268.
- Blaxton, T. A., Bookheimer, S. Y., Zeffiro, T. A., Figlozzi, C. M., Gaillard, W. D., & Theodore, W. H. (1996). Functional mapping of human memory using PET: comparisons of conceptual and perceptual tasks. *Can J Exp Psychol*, *50*(1), 42-56.
- Bonci, A., & Malenka, R. C. (1999). Properties and plasticity of excitatory synapses on dopaminergic and GABAergic cells in the ventral tegmental area. *J Neurosci*, *19*(10), 3723-3730.
- Bouret, S., Duvel, A., Onat, S., & Sara, S. J. (2003). Phasic activation of locus ceruleus neurons by the central nucleus of the amygdala. *J Neurosci*, *23*(8), 3491-3497.

- Bowers, J. S. (1996). Different perceptual codes support priming for words and pseudowords: was Morton right all along? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 22(6), 1336-1353.
- Brenner, N., Bialek, W., & de Ruyter van Steveninck, R. (2000). Adaptive rescaling maximizes information transmission. *Neuron*, 26(3), 695-702.
- Brett, M., Johnsrude, I. S., & Owen, A. M. (2002). The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci*, 3(3), 243-249.
- Britt, R. H., & Rossi, G. T. (1982). Quantitative analysis of methods for reducing physiological brain pulsations. *J Neurosci Methods*, 6(3), 219-229.
- Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci*, 2(1), 51-61.
- Brown, M. W., & Xiang, J. Z. (1998). Recognition memory: neuronal substrates of the judgement of prior occurrence. *Prog Neurobiol*, 55(2), 149-189.
- Brown, V. J., Desimone, R., & Mishkin, M. (1995). Responses of cells in the tail of the caudate nucleus during visual discrimination learning. *J Neurophysiol*, 74(3), 1083-1094.
- Buchel, C., Dolan, R. J., Armony, J. L., & Friston, K. J. (1999). Amygdala-hippocampal involvement in human aversive trace conditioning revealed through event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 19(24), 10869-10876.
- Buckner, R. L., Petersen, S. E., Ojemann, J. G., Miezin, F. M., Squire, L. R., & Raichle, M. E. (1995). Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks. *J Neurosci*, 15(1 Pt 1), 12-29.
- Buckner, R. L., & Tulving, E. (1995). Neuroimaging studies of memory: Theory and recent PET results. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (pp. 439-466).
- Bunzeck, N., Wuestenberg, T., Lutz, K., Heinze, H. J., & Jancke, L. (2005). Scanning silence: Mental imagery of complex sounds. *Neuroimage*, 26(4), 1119-1127.
- Calabresi, P., Maj, R., Pisani, A., Mercuri, N. B., & Bernardi, G. (1992). Long-term synaptic depression in the striatum: physiological and pharmacological characterization. *J Neurosci*, 12(11), 4224-4233.
- Campanella, G., Roy, M., & Barbeau, A. (1987). Drugs affecting movement disorders. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 27, 113-136.
- Cave, C. B., & Squire, L. R. (1992). Intact and long-lasting repetition priming in amnesia. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 18(3), 509-520.

- Centonze, D., Picconi, B., Gubellini, P., Bernardi, G., & Calabresi, P. (2001). Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci*, *13*(6), 1071-1077.
- Cermak, L. S., Talbot, N., Chandler, K., & Wolbarst, L. R. (1985). The perceptual priming phenomenon in amnesia. *Neuropsychologia*, *23*(5), 615-622.
- Chalmers, K. A., & Humphreys, M. S. (1998). Role of generalized and episode specific memories in the word frequency effect in recognition. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory & Cognition*, *24*(3), 610-632.
- Chen, L. L., & Wise, S. P. (1995). Supplementary eye field contrasted with the frontal eye field during acquisition of conditional oculomotor associations. *J Neurophysiol*, *73*(3), 1122-1134.
- Chen, Z., Ito, K., Fujii, S., Miura, M., Furuse, H., Sasaki, H., Kaneko, K., Kato, H., & Miyakawa, H. (1996). Roles of dopamine receptors in long-term depression: enhancement via D1 receptors and inhibition via D2 receptors. *Receptors Channels*, *4*(1), 1-8.
- Chiu, C. Y. (2000). Specificity of auditory implicit and explicit memory: is perceptual priming for environmental sounds exemplar specific? *Mem Cognit*, *28*(7), 1126-1139.
- Chiu, C. Y., & Schacter, D. L. (1995). Auditory priming for nonverbal information: Implicit and explicit memory for environmental sounds. *Conscious Cogn*, *4*(4), 440-458.
- Chrobak, J. J., & Napier, T. C. (1993). Opioid and GABA modulation of accumbens-evoked ventral pallidal activity. *J Neural Transm Gen Sect*, *93*(2), 123-143.
- Clark, V. P., Fannon, S., Lai, S., Benson, R., & Bauer, L. (2000). Responses to rare visual target and distracter stimuli using event-related fMRI. *Journal of Neurophysiology*, *83*(5), 3133-3139.
- Clarke, J. M., Halgren, E., & Chauvel, P. (1999). Intracranial ERPs in humans during a lateralized visual oddball task: I. Occipital and peri-Rolandic recordings. *Clin Neurophysiol*, *110*(7), 1210-1225.
- Comerchero, M. D., & Polich, J. (1998). P3a, perceptual distinctiveness, and stimulus modality. *Brain Res Cogn Brain Res*, *7*(1), 41-48.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*, *3*(3), 201-215.
- Courchesne, E., Hillyard, S. A., & Galambos, R. (1975). Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *39*(2), 131-143.

- Crottaz-Herbette, S., Lau, K. M., Glover, G. H., & Menon, V. (2005). Hippocampal involvement in detection of deviant auditory and visual stimuli. *Hippocampus*, *15*(1), 132-139.
- Cycowicz, Y. M., & Friedman, D. (1998). Effect of sound familiarity on the event-related potentials elicited by novel environmental sounds. *Brain Cogn*, *36*(1), 30-51.
- Dale, A. M., Liu, A. K., Fischl, B. R., Buckner, R. L., Belliveau, J. W., Lewine, J. D., & Halgren, E. (2000). Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron*, *26*(1), 55-67.
- Daum, I., & Ackermann, H. (1994). Dissociation of declarative and nondeclarative memory after bilateral thalamic lesions: a case report. *Int J Neurosci*, *75*(3-4), 153-165.
- Davie, J. C. (1967). Effects of ipsilateral red nucleus stimulation on neurons of the motor cortex (afferent pathways from the red nucleus to the motor cortex). *Ala J Med Sci*, *4*(4), 422-427.
- Davis, H. P., & Roitblat, H. L. (1984). Cholinergic pharmacology, behavior and age-related memory decline. In L. R. Squire & N. Butters (Eds.), *Neuropsychology of Memory*. Guilford Press, New York.
- Davis, M., Hitchcock, J. M., & Rosen, J. B. (1987). Anxiety and the amygdala: pharmacological and anatomical analysis of the fearpotentiated startle response. In G. Bower (Ed.), *The Psychology of Learning and Motivation* (pp. 21:263.265). Orlando, FL: Academic.
- Dayan, P., & Balleine, B. W. (2002). Reward, motivation, and reinforcement learning. *Neuron*, *36*(2), 285-298.
- de Frias, C. M., Annerbrink, K., Westberg, L., Eriksson, E., Adolfsson, R., & Nilsson, L. G. (2004). COMT gene polymorphism is associated with declarative memory in adulthood and old age. *Behav Genet*, *34*(5), 533-539.
- Demb, J. B., Desmond, J. E., Wagner, A. D., Vaidya, C. J., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1995). Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: a functional MRI study of task difficulty and process specificity. *J Neurosci*, *15*(9), 5870-5878.
- Desimone, R. (1996). Neural mechanisms for visual memory and their role in attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(24), 13494-13499.
- Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res*, *137*(1-2), 75-114.

- Disterhoft, J. F., Coulter, D. A., & Alkon, D. L. (1986). Conditioning-specific membrane changes of rabbit hippocampal neurons measured in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(8), 2733-2737.
- Dobbins, I. G., Kroll, N. E. A., Yonelinas, A. P., & Liu, Q. (1998). Distinctiveness in recognition and free recall: The role of recollection in the rejection of the familiar. *Journal of Memory and Language*, 38(4), 381-400.
- Dobbins, I. G., Schnyer, D. M., Verfaellie, M., & Schacter, D. L. (2004). Cortical activity reductions during repetition priming can result from rapid response learning. *Nature*, 428(6980), 316-319.
- Dolan, R. J., Fink, G. R., Rolls, E., Booth, M., Holmes, A., Frackowiak, R. S. J., & Friston, K. J. (1997). How the brain learns to see objects and faces in an impoverished context. *Nature*, 389(6651), 596-599.
- Dolan, R. J., & Vuilleumier, P. (2003). Amygdala automaticity in emotional processing. *Ann N Y Acad Sci*, 985, 348-355.
- Dommett, E., Coizet, V., Blaha, C. D., Martindale, J., Lefebvre, V., Walton, N., Mayhew, J. E., Overton, P. G., & Redgrave, P. (2005). How visual stimuli activate dopaminergic neurons at short latency. *Science*, 307(5714), 1476-1479.
- Downar, J., Crawley, A. P., Mikulis, D. J., & Davis, K. D. (2000). A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nat Neurosci*, 3(3), 277-283.
- Doyon, J., Owen, A. M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A. C. (1996). Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *Eur J Neurosci*, 8(4), 637-648.
- Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 41(3), 252-262.
- Drayer, B., Burger, P., Darwin, R., Riederer, S., Herfkens, R., & Johnson, G. A. (1986). MRI of brain iron. *AJR Am J Roentgenol*, 147(1), 103-110.
- Duzel, E., Habib, R., Rotte, M., Guderian, S., Tulving, E., & Heinze, H. J. (2003). Human hippocampal and parahippocampal activity during visual associative recognition memory for spatial and nonspatial stimulus configurations. *J Neurosci*, 23(28), 9439-9444.

- Easton, A., & Gaffan, D. (2001). Crossed unilateral lesions of the medial forebrain bundle and either inferior temporal or frontal cortex impair object-reward association learning in Rhesus monkeys. *Neuropsychologia*, 39(1), 71-82.
- Easton, A., Parker, A., & Gaffan, D. (2001). Crossed unilateral lesions of medial forebrain bundle and either inferior temporal or frontal cortex impair object recognition memory in Rhesus monkeys. *Behav Brain Res*, 121(1-2), 1-10.
- Eckert, T., Sailer, M., Kaufmann, J., Schrader, C., Peschel, T., Bodammer, N., Heinze, H. J., & Schoenfeld, M. A. (2004). Differentiation of idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and healthy controls using magnetization transfer imaging. *Neuroimage*, 21(1), 229-235.
- Eger, E., Henson, R. N., Driver, J., & Dolan, R. J. (2004). BOLD repetition decreases in object-responsive ventral visual areas depend on spatial attention. *J Neurophysiol*, 92(2), 1241-1247.
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci*, 1(1), 41-50.
- Ekman, P., & Friesen, W. V. (1976). Pictures of Facial Affect [slides]. In. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Epstein, R., Harris, A., Stanley, D., & Kanwisher, N. (1999). The parahippocampal place area: recognition, navigation, or encoding? *Neuron*, 23(1), 115-125.
- Epstein, R., & Kanwisher, N. (1998). A cortical representation of the local visual environment. *Nature*, 392(6676), 598-601.
- Fabiani, M., & Donchin, E. (1995). Encoding processes and memory organization: a model of the von Restorff effect. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 21(1), 224-240.
- Fabiani, M., Karis, D., & Donchin, E. (1986). P300 and recall in an incidental memory paradigm. *Psychophysiology*, 23(3), 298-308.
- Fabiani, M., Karis, D., & Donchin, E. (1990). Effects of mnemonic strategy manipulation in a Von Restorff paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 75(2), 22-35.
- Fahy, F. L., Riches, I. P., & Brown, M. W. (1993). Neuronal activity related to visual recognition memory: long-term memory and the encoding of recency and familiarity information in the primate anterior and medial inferior temporal and rhinal cortex. *Exp Brain Res*, 96(3), 457-472.
- Fairhall, A. L., Lewen, G. D., Bialek, W., & de Ruyter Van Steveninck, R. R. (2001). Efficiency and ambiguity in an adaptive neural code. *Nature*, 412(6849), 787-792.

- Fallon, J. H., & Moore, R. Y. (1978). Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum. *J Comp Neurol*, 180(3), 545-580.
- Fernandez, G., & Tendolkar, I. (2001). Integrated brain activity in medial temporal and prefrontal areas predicts subsequent memory performance: human declarative memory formation at the system level. *Brain Res Bull*, 55(1), 1-9.
- Fernandez-Ruiz, J., Wang, J., Aigner, T. G., & Mishkin, M. (2001). Visual habit formation in monkeys with neurotoxic lesions of the ventrocaudal neostriatum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(7), 4196-4201.
- Feustel, T. C., Shiffrin, R. M., & Salasoo, A. (1983). Episodic and lexical contributions to the repetition effect in word identification. *J Exp Psychol Gen*, 112(3), 309-346.
- Fine, A., Hoyle, C., Maclean, C. J., Levatte, T. L., Baker, H. F., & Ridley, R. M. (1997). Learning impairments following injection of a selective cholinergic immunotoxin, ME20.4 IgG-saporin, into the basal nucleus of Meynert in monkeys. *Neuroscience*, 81(2), 331-343.
- Fiorillo, C. D., Tobler, P. N., & Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*, 299(5614), 1898-1902.
- Floresco, S. B., Todd, C. L., & Grace, A. A. (2001). Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J Neurosci*, 21(13), 4915-4922.
- Forbach, G. B., Stanners, R. F., & Hochhaus, L. (1974). Repetition and practice effects in a lexical decision task. *Memory & Cognition*, 2, 337-339.
- Franckowiak, R. S. J., Friston, K. J., Frith, C. D., Dolan, R. J., & Price, C. J. (2004). *Human Brain Function* (2nd ed.). San Diego: Academic Press.
- Frey, U., Matthies, H., & Reymann, K. G. (1991). The effect of dopaminergic D1 receptor blockade during tetanization on the expression of long-term potentiation in the rat CA1 region in vitro. *Neurosci Lett*, 129(1), 111-114.
- Frey, U., & Morris, R. G. (1998). Synaptic tagging: implications for late maintenance of hippocampal long-term potentiation. *Trends Neurosci*, 21(5), 181-188.
- Frey, U., Schroeder, H., & Matthies, H. (1990). Dopaminergic antagonists prevent long-term maintenance of posttetanic LTP in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Brain Res*, 522(1), 69-75.

- Friedman, D., Cycowicz, Y. M., & Gaeta, H. (2001). The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav Rev*, 25(4), 355-373.
- Friedman, D., Kazmerski, V. A., & Cycowicz, Y. M. (1998). Effects of aging on the novelty P3 during attend and ignore oddball tasks. *Psychophysiology*, 35(5), 508-520.
- Friedman, D., & Simpson, G. V. (1994). ERP amplitude and scalp distribution to target and novel events: effects of temporal order in young, middle-aged and older adults. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2(1), 49-63.
- Friston, K. J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M. D., & Turner, R. (1998). Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage*, 7(1), 30-40.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1994). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2(4), 189-210.
- Friston, K. J., Josephs, O., Zarahn, E., Holmes, A. P., Rouquette, S., & Poline, J. (2000). To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. *Neuroimage*, 12(2), 196-208.
- Fyhn, M., Molden, S., Hollup, S., Moser, M. B., & Moser, E. (2002). Hippocampal neurons responding to first-time dislocation of a target object. *Neuron*, 35(3), 555-566.
- Gabrieli, J. D. (1998). Cognitive neuroscience of human memory. *Annu Rev Psychol*, 49, 87-115.
- Gabrieli, J. D., Cohen, N. J., & Corkin, S. (1988). The impaired learning of semantic knowledge following bilateral medial temporal-lobe resection. *Brain Cogn*, 7(2), 157-177.
- Gabrieli, J. D., Corkin, S., Mickel, S. F., & Growdon, J. H. (1993). Intact acquisition and long-term retention of mirror-tracing skill in Alzheimer's disease and in global amnesia. *Behav Neurosci*, 107(6), 899-910.
- Gabrieli, J. D., McGlinchey-Berroth, R., Carrillo, M. C., Gluck, M. A., Cermak, L. S., & Disterhoft, J. F. (1995a). Intact delay-eyeblick classical conditioning in amnesia. *Behav Neurosci*, 109(5), 819-827.
- Gabrieli, J. D., Stebbins, G. T., Singh, J., Willingham, D. B., & Goetz, C. G. (1997). Intact mirror-tracing and impaired rotary-pursuit skill learning in patients with Huntington's disease: evidence for dissociable memory systems in skill learning. *Neuropsychology*, 11(2), 272-281.

- Gabrieli, J. D. E., Fleischman, D. A., Keane, M. M., Reminger, S. L., & Morrell, F. (1995b). Double Dissociation between Memory-Systems Underlying Explicit and Implicit Memory in the Human Brain. *Psychological Science*, 6(2), 76-82.
- Gasbarri, A., Sulli, A., Innocenzi, R., Pacitti, C., & Brioni, J. D. (1996). Spatial memory impairment induced by lesion of the mesohippocampal dopaminergic system in the rat. *Neuroscience*, 74(4), 1037-1044.
- Gauthier, I., Tarr, M. J., Moylan, J., Skudlarski, P., Gore, J. C., & Anderson, A. W. (2000). The fusiform "face area" is part of a network that processes faces at the individual level. *J Cogn Neurosci*, 12(3), 495-504.
- George, N., Dolan, R. J., Fink, G. R., Baylis, G. C., Russell, C., & Driver, J. (1999). Contrast polarity and face recognition in the human fusiform gyrus. *Nat Neurosci*, 2(6), 574-580.
- Giovannini, M. G., Rakovska, A., Benton, R. S., Pazzagli, M., Bianchi, L., & Pepeu, G. (2001). Effects of novelty and habituation on acetylcholine, GABA, and glutamate release from the frontal cortex and hippocampus of freely moving rats. *Neuroscience*, 106(1), 43-53.
- Glanzer, M., & Bowles, N. (1976). Analysis of the word-frequency effect in recognition memory. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory & Cognition*, 2, 21-31.
- Gogos, J. A., Morgan, M., Luine, V., Santha, M., Ogawa, S., Pfaff, D., & Karayiorgou, M. (1998). Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(17), 9991-9996.
- Goshen-Gottstein, Y., & Ganel, T. (2000). Repetition priming for familiar and unfamiliar faces in a sex-judgment task: evidence for a common route for the processing of sex and identity. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 26(5), 1198-1214.
- Graf, P., & Mandler, G. (1984). Activation makes words more accessible, but not necessarily more retrievable. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour*, 23(5), 553-568.
- Graf, P., Shimamura, A. P., & Squire, L. R. (1985). Priming across modalities and priming across category levels: extending the domain of preserved function in amnesia. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 11(2), 386-396.
- Graf, P., Squire, L. R., & Mandler, G. (1984). The information that amnesic patients do not forget. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 10(1), 164-178.

- Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., Presty, S., Friston, K. J., Frackowiak, R. S., & Phelps, M. E. (1992). Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci*, *12*(7), 2542-2548.
- Greene, R. L. (1999). The role of familiarity in recognition. *Psychonomic Bulletin & Review*, *6*(2), 309-312.
- Gregg, V. (1976). Word frequency, recognition and recall. In J. Brown (Ed.), *Recall and recognition* (pp. 183-216). London: Wiley.
- Grill-Spector, K., Kourtzi, Z., & Kanwisher, N. (2001). The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision Res*, *41*(10-11), 1409-1422.
- Grill-Spector, K., Kushnir, T., Edelman, S., Avidan, G., Itzhak, Y., & Malach, R. (1999). Differential processing of objects under various viewing conditions in the human lateral occipital complex. *Neuron*, *24*(1), 187-203.
- Grill-Spector, K., & Malach, R. (2001). fMR-adaptation: a tool for studying the functional properties of human cortical neurons. *Acta Psychol (Amst)*, *107*(1-3), 293-321.
- Groves, P. M., & Thompson, R. F. (1970). Habituation: a dual-process theory. *Psychol Rev*, *77*(5), 419-450.
- Gruber, T., Malinowski, P., & Muller, M. M. (2004). Modulation of oscillatory brain activity and evoked potentials in a repetition priming task in the human EEG. *Eur J Neurosci*, *19*(4), 1073-1082.
- Grunwald, T., Lehnertz, K., Heinze, H. J., Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (1998). Verbal novelty detection within the human hippocampus proper. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(6), 3193-3197.
- Guimaraes, A. R., Melcher, J. R., Talavage, T. M., Baker, J. R., Ledden, P., Rosen, B. R., Kiang, N. Y., Fullerton, B. C., & Weisskoff, R. M. (1998). Imaging subcortical auditory activity in humans. *Hum Brain Mapp*, *6*(1), 33-41.
- Habib, R. (2001). On the relation between conceptual priming, neural priming, and novelty assessment. *Scand J Psychol*, *42*(3), 187-195.
- Habib, R., McIntosh, A. R., Wheeler, M. A., & Tulving, E. (2003). Memory encoding and hippocampally-based novelty/familiarity discrimination networks. *Neuropsychologia*, *41*(3), 271-279.
- Halgren, E., Baudena, P., Clarke, J. M., Heit, G., Liegeois, C., Chauvel, P., & Musolino, A. (1995a). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *94*(3), 191-220.

- Halgren, E., Baudena, P., Clarke, J. M., Heit, G., Marinkovic, K., Devaux, B., Vignal, J. P., & Biraben, A. (1995b). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *94*(4), 229-250.
- Halgren, E., Marinkovic, K., & Chauvel, P. (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *106*(2), 156-164.
- Halgren, E., Squires, N. K., Wilson, C. L., Rohrbaugh, J. W., Babb, T. L., & Crandall, P. H. (1980). Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science*, *210*(4471), 803-805.
- Hall, D. A., Haggard, M. P., Akeroyd, M. A., Palmer, A. R., Summerfield, A. Q., Elliott, M. R., Gurney, E. M., & Bowtell, R. W. (1999). "Sparse" temporal sampling in auditory fMRI. *Hum Brain Mapp*, *7*(3), 213-223.
- Handwerker, D. A., Ollinger, J. M., & D'Esposito, M. (2004). Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *Neuroimage*, *21*(4), 1639-1651.
- Hasselmo, M. E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci*, *3*(9), 351-359.
- Hasselmo, M. E., & Wyble, B. P. (1997). Free recall and recognition in a network model of the hippocampus: simulating effects of scopolamine on human memory function. *Behav Brain Res*, *89*(1-2), 1-34.
- Hawkins, R. D., & Kandel, E. R. (1984). Is there a cell-biological alphabet for simple forms of learning? *Psychol Rev*, *91*(3), 375-391.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*, *4*(6), 223-233.
- Hazeltine, E., Grafton, S. T., & Ivry, R. (1997). Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. *Brain*, *120* ( Pt 1), 123-140.
- Heindel, W. C., Salmon, D. P., Shults, C. W., Walicke, P. A., & Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci*, *9*(2), 582-587.
- Henson, R., Shallice, T., & Dolan, R. (2000). Neuroimaging evidence for dissociable forms of repetition priming. *Science*, *287*(5456), 1269-1272.
- Henson, R. N. (2003). Neuroimaging studies of priming. *Prog Neurobiol*, *70*(1), 53-81.

- Henson, R. N., Goshen-Gottstein, Y., Ganel, T., Otten, L. J., Quayle, A., & Rugg, M. D. (2003). Electrophysiological and haemodynamic correlates of face perception, recognition and priming. *Cereb Cortex*, *13*(7), 793-805.
- Henson, R. N., & Rugg, M. D. (2003). Neural response suppression, haemodynamic repetition effects, and behavioural priming. *Neuropsychologia*, *41*(3), 263-270.
- Henson, R. N., Shallice, T., Gorno-Tempini, M. L., & Dolan, R. J. (2002). Face repetition effects in implicit and explicit memory tests as measured by fMRI. *Cereb Cortex*, *12*(2), 178-186.
- Henson, R. N. A. (2004a). Analysis of fMRI Timeseries. In R. S. J. Franckowiak, K. J. Friston, C. D. Frith, R. J. Dolan & C. J. Price (Eds.), *Human Brain Function* (2nd ed.). San Diego: Academic Press.
- Henson, R. N. A. (2004b). Implicit Memory. In R. S. J. Franckowiak, K. J. Friston, C. D. Frith, R. J. Dolan & C. J. Price (Eds.), *Human Brain Function* (2nd ed.). San Diego: Academic Press.
- Henson, R. N. A., Buechel, C., Josephs, O., & Friston, K. J. (1999). The slice-timing problem in event-related fMRI. *Neuroimage (HBM 1999)* *9*:125.
- Herrmann, C. S., & Knight, R. T. (2001). Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. *Neurosci Biobehav Rev*, *25*(6), 465-476.
- Hinrichs, H., Scholz, M., Tempelmann, C., Woldorff, M. G., Dale, A. M., & Heinze, H. J. (2000). Deconvolution of event-related fMRI responses in fast-rate experimental designs: tracking amplitude variations. *J Cogn Neurosci*, *12 Suppl 2*, 76-89.
- Holland, P. C. (1977). Conditioned stimulus as a determinant of the form of the Pavlovian conditioned response. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, *3*(1), 77-104.
- Horvitz, J. C. (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience*, *96*(4), 651-656.
- Houk, J. C. (1991). Red nucleus: role in motor control. *Curr Opin Neurobiol*, *1*(4), 610-615.
- Huang, Y. Y., & Kandel, E. R. (1995). D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *92*(7), 2446-2450.
- Huang, Y. Y., Simpson, E., Kellendonk, C., & Kandel, E. R. (2004). Genetic evidence for the bidirectional modulation of synaptic plasticity in the prefrontal cortex by D1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(9), 3236-3241.
- Huettel, S. A., Mack, P. B., & McCarthy, G. (2002). Perceiving patterns in random series: dynamic processing of sequence in prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, *5*(5), 485-490.

- Huk, A. C., Ress, D., & Heeger, D. J. (2001). Neuronal basis of the motion aftereffect reconsidered. *Neuron*, 32(1), 161-172.
- Hunt, R. R. (1995). The subtlety of distinctiveness: What von Restorff really did. *Psychonomic Bulletin & Review*, 2(1), 105-112.
- Ihalainen, J. A., Riekkinen, P., Jr., & Feenstra, M. G. (1999). Comparison of dopamine and noradrenaline release in mouse prefrontal cortex, striatum and hippocampus using microdialysis. *Neurosci Lett*, 277(2), 71-74.
- Ishai, A., Ungerleider, L. G., Martin, A., & Haxby, J. V. (2000). The representation of objects in the human occipital and temporal cortex. *J Cogn Neurosci*, 12 Suppl 2, 35-51.
- Iudicello, J. E., Apud, J. A., Egan, M. F., Straub, R. E., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2004). *The Effects of the COMT-Inhibitor Tolcapone on Cognition in Healthy Human Subjects: Modulation by the COMT Val Met Polymorphism*. Paper presented at the ACNP 43rd Annual Meeting, San Juan, Puerto Rico, Neuropsychopharmacology.
- Jenkins, T. A., Amin, E., Pearce, J. M., Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2004). Novel spatial arrangements of familiar visual stimuli promote activity in the rat hippocampal formation but not the parahippocampal cortices: a c-fos expression study. *Neuroscience*, 124(1), 43-52.
- Jeon, Y. W., & Polich, J. (2001). P3a from a passive visual stimulus task. *Clin Neurophysiol*, 112(12), 2202-2208.
- Jueptner, M., & Krukenberg, M. (2001). Motor system: cortex, basal ganglia, and cerebellum. *Neuroimaging Clin N Am*, 11(2), 203-219, viii.
- Kakade, S., & Dayan, P. (2002). Dopamine: generalization and bonuses. *Neural Netw*, 15(4-6), 549-559.
- Kandel, E. R. (1995). Zelluläre Grundlagen von Lernen und Gedächtnis. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz & T. M. Jessel (Eds.), *Neurowissenschaften: Eine Einführung*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum, Akademischer Verlag.
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci*, 17(11), 4302-4311.
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377(6545), 155-158.

- Kawagoe, R., Takikawa, Y., & Hikosaka, O. (2004). Reward-predicting activity of dopamine and caudate neurons--a possible mechanism of motivational control of saccadic eye movement. *J Neurophysiol*, *91*(2), 1013-1024.
- Keane, M. M., Gabrieli, J. D., Fennema, A. C., Growdon, J. H., & Corkin, S. (1991). Evidence for a dissociation between perceptual and conceptual priming in Alzheimer's disease. *Behav Neurosci*, *105*(2), 326-342.
- Keifer, J., & Houk, J. C. (1994). Motor function of the cerebellorubrospinal system. *Physiol Rev*, *74*(3), 509-542.
- Kiehl, K. A., Laurens, K. R., Duty, T. L., Forster, B. B., & Liddle, P. F. (2001). Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMRI study. *Psychophysiology*, *38*(1), 133-142.
- Kiehl, K. A., & Liddle, P. F. (2003). Reproducibility of the hemodynamic response to auditory oddball stimuli: a six-week test-retest study. *Hum Brain Mapp*, *18*(1), 42-52.
- Kinsbourne, M., & George, J. (1974). The mechanism of the wordfrequency effect on recognition memory. *Journal of Verbal Learning & Verbal Behavior*, *13*, 63-69.
- Kirchhoff, B. A., Wagner, A. D., Maril, A., & Stern, C. E. (2000). Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory. *J Neurosci*, *20*(16), 6173-6180.
- Kirino, E., Belger, A., Goldman-Rakic, P., & McCarthy, G. (2000). Prefrontal activation evoked by infrequent target and novel stimuli in a visual target detection task: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, *20*(17), 6612-6618.
- Kishiyama, M. M., Yonelinas, A. P., & Lazzara, M. M. (2004). The von Restorff effect in amnesia: the contribution of the hippocampal system to novelty-related memory enhancements. *J Cogn Neurosci*, *16*(1), 15-23.
- Kitchigina, V., Vankov, A., Harley, C., & Sara, S. J. (1997). Novelty-elicited, noradrenaline-dependent enhancement of excitability in the dentate gyrus. *Eur J Neurosci*, *9*(1), 41-47.
- Knecht, S., Breitenstein, C., Bushuven, S., Wailke, S., Kamping, S., Floel, A., Zwitserlood, P., & Ringelstein, E. B. (2004). Levodopa: faster and better word learning in normal humans. *Ann Neurol*, *56*(1), 20-26.
- Knight, R. (1996). Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*, *383*(6597), 256-259.

- Knight, R. T. (1984). Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 59(1), 9-20.
- Knight, R. T. (1997). Distributed cortical network for visual attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(1), 75-91.
- Knight, R. T., & Nakada, T. (1998). Cortico-limbic circuits and novelty: a review of EEG and blood flow data. *Rev Neurosci*, 9(1), 57-70.
- Kohler, S., Danckert, S., Gati, J. S., & Menon, R. S. (2005). Novelty responses to relational and non-relational information in the hippocampus and the parahippocampal region: A comparison based on event-related fMRI. *Hippocampus*, 15(6), 763-774.
- Kombian, S. B., & Malenka, R. C. (1994). Simultaneous LTP of non-NMDA- and LTD of NMDA-receptor-mediated responses in the nucleus accumbens. *Nature*, 368(6468), 242-246.
- Kormi-Nouri, R., Nilsson, L. G., & Ohta, N. (2005). The novelty effect: support for the Novelty-Encoding Hypothesis. *Scand J Psychol*, 46(2), 133-143.
- Kourtzi, Z., & Kanwisher, N. (2000). Cortical regions involved in perceiving object shape. *J Neurosci*, 20(9), 3310-3318.
- Kupferman, I., & Kandel, E. R. (1995). Lernen und Gedächtnis. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz & T. M. Jessel (Eds.), *Neurowissenschaften: Eine Einführung*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum, Akademischer Verlag.
- LaBar, K. S., LeDoux, J. E., Spencer, D. D., & Phelps, E. A. (1995). Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *J Neurosci*, 15(10), 6846-6855.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2001). *International Affective Picture System (IAPS): Instruction manual and affective ratings*.
- Lavenex, P., & Amaral, D. G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus*, 10(4), 420-430.
- Law-Tho, D., Desce, J. M., & Crepel, F. (1995). Dopamine favours the emergence of long-term depression versus long-term potentiation in slices of rat prefrontal cortex. *Neurosci Lett*, 188(2), 125-128.
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol*, 23(4-5), 727-738.
- Lee, H. J., Groshek, F., Petrovich, G. D., Cantalini, J. P., Gallagher, M., & Holland, P. C. (2005). Role of amygdalo-nigral circuitry in conditioning of a visual stimulus paired with food. *J Neurosci*, 25(15), 3881-3888.

- Legault, M., Rompre, P. P., & Wise, R. A. (2000). Chemical stimulation of the ventral hippocampus elevates nucleus accumbens dopamine by activating dopaminergic neurons of the ventral tegmental area. *J Neurosci*, *20*(4), 1635-1642.
- Li, L., Miller, E. K., & Desimone, R. (1993). The representation of stimulus familiarity in anterior inferior temporal cortex. *J Neurophysiol*, *69*(6), 1918-1929.
- Li, S., Cullen, W. K., Anwyl, R., & Rowan, M. J. (2003). Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nat Neurosci*, *6*(5), 526-531.
- Lisman, J. E., & Grace, A. A. (2005). The Hippocampal-VTA Loop: Controlling the Entry of Information into Long-Term Memory. *Neuron*, *46*(5), 703-713.
- Lisman, J. E., & Otmakhova, N. A. (2001). Storage, recall, and novelty detection of sequences by the hippocampus: elaborating on the SOCRATIC model to account for normal and aberrant effects of dopamine. *Hippocampus*, *11*(5), 551-568.
- Liu, Y., Pu, Y., Gao, J. H., Parsons, L. M., Xiong, J., Liotti, M., Bower, J. M., & Fo, P. T. (2000). The human red nucleus and lateral cerebellum in supporting roles for sensory information processing. *Hum Brain Mapp*, *10*(4), 147-159.
- Ljungberg, T., Apicella, P., & Schultz, W. (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *J Neurophysiol*, *67*(1), 145-163.
- Logan, C. G., & Grafton, S. T. (1995). Functional anatomy of human eyeblink conditioning determined with regional cerebral glucose metabolism and positron-emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *92*(16), 7500-7504.
- Logothetis, N. K. (2002). The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *357*(1424), 1003-1037.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, *412*(6843), 150-157.
- Lustig, C., & Buckner, R. L. (2004). Preserved neural correlates of priming in old age and dementia. *Neuron*, *42*(5), 865-875.
- Maccotta, L., & Buckner, R. L. (2004). Evidence for neural effects of repetition that directly correlate with behavioral priming. *J Cogn Neurosci*, *16*(9), 1625-1632.
- Maddox, W. T., & Estes, W. K. (1997). Direct and indirect stimulus-frequency effects in recognition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, & Cognition*, *23*, 539-559.

- Maffei, L., Fiorentini, A., & Bisti, S. (1973). Neural correlate of perceptual adaptation to gratings. *Science*, *182*(116), 1036-1038.
- Malach, R., Levy, I., & Hasson, U. (2002). The topography of high-order human object areas. *Trends Cogn Sci*, *6*(4), 176-184.
- McCarthy, G., & Wood, C. C. (1987). Intracranial recordings of endogenous ERPs in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, *39*, 331-337.
- McCormick, D. A., & Thompson, R. F. (1984). Neuronal responses of the rabbit cerebellum during acquisition and performance of a classically conditioned nictitating membrane-eyelid response. *J Neurosci*, *4*(11), 2811-2822.
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience*, *27*, 1-28.
- Meeter, M., Murre, J. M., & Talamini, L. M. (2004). Mode shifting between storage and recall based on novelty detection in oscillating hippocampal circuits. *Hippocampus*, *14*(6), 722-741.
- Menon, R. S., & Kim, S. G. (1999). Spatial and temporal limits in cognitive neuroimaging with fMRI. *Trends Cogn Sci*, *3*(6), 207-216.
- Mesulam, M. M., & Mufson, E. J. (1984). Neural inputs into the nucleus basalis of the substantia innominata (Ch4) in the rhesus monkey. *Brain*, *107* ( Pt 1), 253-274.
- Mesulam, M. M., Volicer, L., Marquis, J. K., Mufson, E. J., & Green, R. C. (1986). Systematic regional differences in the cholinergic innervation of the primate cerebral cortex: distribution of enzyme activities and some behavioral implications. *Ann Neurol*, *19*(2), 144-151.
- Meyer, D. E., Osman, A. M., Irwin, D. E., & Yantis, S. (1988). Modern mental chronometry. *Biol Psychol*, *26*(1-3), 3-67.
- Miller, E. K., & Desimone, R. (1993). Scopolamine affects short-term memory but not inferior temporal neurons. *Neuroreport*, *4*(1), 81-84.
- Miller, E. K., & Desimone, R. (1994). Parallel neuronal mechanisms for short-term memory. *Science*, *263*(5146), 520-522.
- Miller, E. K., Erickson, C. A., & Desimone, R. (1996). Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J Neurosci*, *16*(16), 5154-5167.
- Miller, E. K., Gochin, P. M., & Gross, C. G. (1991). Habituation-like decrease in the responses of neurons in inferior temporal cortex of the macaque. *Vis Neurosci*, *7*(4), 357-362.
- Miller, G. (2005). How are memories stored and retrieved? *Science*, *309*(5731), 92.

- Milner, B. (1962). Les troubles de la memoire accompagnant des lesions hippocampiques bilaterales. In P. Passouant (Ed.), *Physiologie de l'hippocampe* (pp. 257-272). Paris: Cent. Rech. Sci.
- Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull*, 27(3), 272-277.
- Milner, B. (1985). Memory and the human brain. In M. Shaffo (Ed.), *How We Know*. San Francisco: Harper and Row.
- Mogenson, G. J., Jones, D. L., & Yim, C. Y. (1980). From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol*, 14(2-3), 69-97.
- Montague, P. R., Hyman, S. E., & Cohen, J. D. (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature*, 431(7010), 760-767.
- Morgan, S., & Huston, J. P. (1990). The interhemispheric projection from the substantia nigra to the caudate-putamen as depicted by the anterograde transport of [3H]leucine. *Behav Brain Res*, 38(2), 155-162.
- Morris, R. G., Moser, E. I., Riedel, G., Martin, S. J., Sandin, J., Day, M., & O'Carroll, C. (2003). Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358(1432), 773-786.
- Mouret, I., & Hasbroucq, T. (2000). The chronometry of single neuron activity: testing discrete and continuous models of information processing. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 26(5), 1622-1638.
- Movshon, J. A., & Lennie, P. (1979). Pattern-selective adaptation in visual cortical neurones. *Nature*, 278(5707), 850-852.
- Muller, J. R., Metha, A. B., Krauskopf, J., & Lennie, P. (1999). Rapid adaptation in visual cortex to the structure of images. *Science*, 285(5432), 1405-1408.
- Musen, G., & Treisman, A. (1990). Implicit and explicit memory for visual patterns. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 16(1), 127-137.
- Naccache, L., & Dehaene, S. (2001). The priming method: imaging unconscious repetition priming reveals an abstract representation of number in the parietal lobes. *Cereb Cortex*, 11(10), 966-974.
- Nakahara, H., Itoh, H., Kawagoe, R., Takikawa, Y., & Hikosaka, O. (2004). Dopamine neurons can represent context-dependent prediction error. *Neuron*, 41(2), 269-280.

- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., & van Huijzen, C. (1998). *Das Zentralnervensystem des Menschen* (3rd ed.). Berlin: Springer-Verlag.
- Noguchi, Y., Inui, K., & Kakigi, R. (2004). Temporal dynamics of neural adaptation effect in the human visual ventral stream. *J Neurosci*, *24*(28), 6283-6290.
- Nyberg, L. (2005). Any novelty in hippocampal formation and memory? *Curr Opin Neurol*, *18*(4), 424-428.
- Nyberg, L., Forkstam, C., Petersson, K. M., Cabeza, R., & Ingvar, M. (2002). Brain imaging of human memory systems: between-systems similarities and within-system differences. *Brain Res Cogn Brain Res*, *13*(2), 281-292.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *87*(24), 9868-9872.
- Ohzawa, I., Sclar, G., & Freeman, R. D. (1982). Contrast gain control in the cat visual cortex. *Nature*, *298*(5871), 266-268.
- Opitz, B., Mecklinger, A., Friederici, A. D., & von Cramon, D. Y. (1999). The functional neuroanatomy of novelty processing: integrating ERP and fMRI results. *Cereb Cortex*, *9*(4), 379-391.
- Otani, S., Daniel, H., Roisin, M. P., & Crepel, F. (2003). Dopaminergic modulation of long-term synaptic plasticity in rat prefrontal neurons. *Cereb Cortex*, *13*(11), 1251-1256.
- Otmakhova, N. A., & Lisman, J. E. (1998). D1/D5 dopamine receptors inhibit depotentiation at CA1 synapses via cAMP-dependent mechanism. *J Neurosci*, *18*(4), 1270-1279.
- Overton, P. G., Richards, C. D., Berry, M. S., & Clark, D. (1999). Long-term potentiation at excitatory amino acid synapses on midbrain dopamine neurons. *Neuroreport*, *10*(2), 221-226.
- Packard, M. G., & Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annu Rev Neurosci*, *25*, 563-593.
- Packard, M. G., & White, N. M. (1991). Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behav Neurosci*, *105*(2), 295-306.
- Paller, K. A. (1990). Recall and stem-completion priming have different electrophysiological correlates and are modified differentially by directed forgetting. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, *16*(6), 1021-1032.

- Parker, A., Wilding, E., & Akerman, C. (1998). The Von Restorff effect in visual object recognition memory in humans and monkeys. The role of frontal/perirhinal interaction. *J Cogn Neurosci*, *10*(6), 691-703.
- Pasupathy, A., & Miller, E. K. (2005). Different time courses of learning-related activity in the prefrontal cortex and striatum. *Nature*, *433*(7028), 873-876.
- Pennartz, C. M., Ameerun, R. F., Groenewegen, H. J., & Lopes da Silva, F. H. (1993). Synaptic plasticity in an in vitro slice preparation of the rat nucleus accumbens. *Eur J Neurosci*, *5*(2), 107-117.
- Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Raichle, M. E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, *331*(6157), 585-589.
- Pitkanen, A. (2000). Connectivity of the rat amygdaloid complex. In J. P. Aggleton (Ed.), *The amygdala: A functional analysis* (2 ed., pp. 31-115). New York: Oxford UP.
- Poldrack, R. A., Clark, J., Pare-Blagoev, E. J., Shohamy, D., Creso Moyano, J., Myers, C., & Gluck, M. A. (2001). Interactive memory systems in the human brain. *Nature*, *414*(6863), 546-550.
- Poldrack, R. A., & Gabrieli, J. D. (2001). Characterizing the neural mechanisms of skill learning and repetition priming: evidence from mirror reading. *Brain*, *124*(Pt 1), 67-82.
- Poldrack, R. A., & Rodriguez, P. (2004). How do memory systems interact? Evidence from human classification learning. *Neurobiol Learn Mem*, *82*(3), 324-332.
- Poldrack, R. A., Selco, S. L., Field, J. E., & Cohen, N. J. (1999). The relationship between skill learning and repetition priming: experimental and computational analyses. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, *25*(1), 208-235.
- Poncelet, B. P., Wedeen, V. J., Weisskoff, R. M., & Cohen, M. S. (1992). Brain parenchyma motion: measurement with cine echo-planar MR imaging. *Radiology*, *185*(3), 645-651.
- Potter, D. D., Pickles, C. D., Roberts, R. C., & Rugg, M. D. (2000a). The effect of cholinergic receptor blockade by scopolamine on memory performance and the auditory P3. *Journal of Psychophysiology*, *14*(1), 11-23.
- Potter, D. D., Pickles, C. D., Roberts, R. C., & Rugg, M. D. (2000b). Scopolamine impairs memory performance and reduces frontal but not parietal visual P3 amplitude. *Biol Psychol*, *52*(1), 37-52.
- Puce, A., Allison, T., & McCarthy, G. (1999). Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cereb Cortex*, *9*(5), 445-458.

- Qinn, W. G. (1984). Work in invertebrates on the mechanism underlying learning. In P. Marler & H. S. Terrace (Eds.), *The Biology of Learning* (pp. 197-246). Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo.
- Raichle, M. E., Grubb, R. L., Jr., Gado, M. H., Eichling, J. O., & Ter-Pogossian, M. M. (1976). Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. In vivo studies in man. *Arch Neurol*, 33(8), 523-526.
- Rainer, G., Rao, S. C., & Miller, E. K. (1999). Prospective coding for objects in primate prefrontal cortex. *J Neurosci*, 19(13), 5493-5505.
- Ranganath, C., & D'Esposito, M. (2001). Medial temporal lobe activity associated with active maintenance of novel information. *Neuron*, 31(5), 865-873.
- Ranganath, C., Johnson, M. K., & D'Esposito, M. (2000). Left anterior prefrontal activation increases with demands to recall specific perceptual information. *J Neurosci*, 20(22), RC108.
- Ranganath, C., & Paller, K. A. (1999). Frontal brain activity during episodic and semantic retrieval: insights from event-related potentials. *J Cogn Neurosci*, 11(6), 598-609.
- Ranganath, C., & Rainer, G. (2003). Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat Rev Neurosci*, 4(3), 193-202.
- Redgrave, P., Prescott, T. J., & Gurney, K. (1999). Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error? *Trends Neurosci*, 22(4), 146-151.
- Richardson-Klavehn, A., & Bjork, R. A. (1988). Measures of memory. *Annu Rev Psychol*, 39, 475-543.
- Richardson-Klavehn, A., & Gardiner, J. M. (1995). Retrieval volition and memorial awareness in stem completion: an empirical analysis. *Psychol Res*, 57(3-4), 166-178.
- Riches, I. P., Wilson, F. A., & Brown, M. W. (1991). The effects of visual stimulation and memory on neurons of the hippocampal formation and the neighboring parahippocampal gyrus and inferior temporal cortex of the primate. *J Neurosci*, 11(6), 1763-1779.
- Ringo, J. L. (1996). Stimulus specific adaptation in inferior temporal and medial temporal cortex of the monkey. *Behav Brain Res*, 76(1-2), 191-197.
- Roediger, H. L., & McDermott, K. B. (1993). Implicit memory in normal human subjects. In F. Boller & F. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (Vol. 8, pp. 63-161). Amsterdam: Elsevier.

- Rolls, E. T., Baylis, G. C., Hasselmo, M. E., & Nalwa, V. (1989). The effect of learning on the face selective responses of neurons in the cortex in the superior temporal sulcus of the monkey. *Exp Brain Res*, 76(1), 153-164.
- Ruchkin, D. S., Johnson, R., Jr., Canoune, H. L., Ritter, W., & Hammer, M. (1990). Multiple sources of P3b associated with different types of information. *Psychophysiology*, 27(2), 157-176.
- Rugg, M. D., Soardi, M., & Doyle, M. C. (1995). Modulation of event-related potentials by the repetition of drawings of novel objects. *Brain Res Cogn Brain Res*, 3(1), 17-24.
- Ruusuvirta, T., Korhonen, T., Penttonen, M., Arikoski, J., & Kivirikko, K. (1995). Behavioral and hippocampal evoked responses in an auditory oddball situation when an unconditioned stimulus is paired with deviant tones in the cat: experiment II. *Int J Psychophysiol*, 20(1), 41-47.
- Saal, D., Dong, Y., Bonci, A., & Malenka, R. C. (2003). Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron*, 37(4), 577-582.
- Saint-Cyr, J. A., Ungerleider, L. G., & Desimone, R. (1990). Organization of visual cortical inputs to the striatum and subsequent outputs to the pallido-nigral complex in the monkey. *J Comp Neurol*, 298(2), 129-156.
- Sanchez-Vives, M. V., Nowak, L. G., & McCormick, D. A. (2000). Cellular mechanisms of long-lasting adaptation in visual cortical neurons in vitro. *J Neurosci*, 20(11), 4286-4299.
- Sato, T. R., & Schall, J. D. (2003). Effects of stimulus-response compatibility on neural selection in frontal eye field. *Neuron*, 38(4), 637-648.
- Satoh, T., Nakai, S., Sato, T., & Kimura, M. (2003). Correlated coding of motivation and outcome of decision by dopamine neurons. *J Neurosci*, 23(30), 9913-9923.
- Schacter, D. L. (1987). Implicit memory: History and current status. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 13(3), 501-518.
- Schacter, D. L., Alpert, N. M., Savage, C. R., Rauch, S. L., & Albert, M. S. (1996). Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(1), 321-325.
- Schacter, D. L., & Buckner, R. L. (1998). Priming and the brain. *Neuron*, 20(2), 185-195.
- Schacter, D. L., Dobbins, I. G., & Schnyer, D. M. (2004). Specificity of priming: a cognitive neuroscience perspective. *Nat Rev Neurosci*, 5(11), 853-862.

- Schiltz, C., Bodart, J. M., Michel, C., & Crommelinck, M. (2001). A pet study of human skill learning: changes in brain activity related to learning an orientation discrimination task. *Cortex*, *37*(2), 243-265.
- Schmaltz, L. W., & Theios, J. (1972). Acquisition and extinction of a classically conditioned response in hippocampectomized rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J Comp Physiol Psychol*, *79*(2), 328-333.
- Schott, B. H., Henson, R. N., Richardson-Klavehn, A., Becker, C., Thoma, V., Heinze, H. J., & Duzel, E. (2005). Redefining implicit and explicit memory: the functional neuroanatomy of priming, remembering, and control of retrieval. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(4), 1257-1262.
- Schott, B. H., Sellner, D. B., Lauer, C. J., Habib, R., Frey, J. U., Guderian, S., Heinze, H. J., & Duzel, E. (2004). Activation of midbrain structures by associative novelty and the formation of explicit memory in humans. *Learn Mem*, *11*(4), 383-387.
- Schultz, W. (1998a). The phasic reward signal of primate dopamine neurons. *Adv Pharmacol*, *42*, 686-690.
- Schultz, W. (1998b). Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*, *80*(1), 1-27.
- Schultz, W., & Dickinson, A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci*, *23*, 473-500.
- Schwartz, B. L., & Hashtroudi, S. (1991). Priming is independent of skill learning. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, *17*(6), 1177-1187.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *20*(1), 11-21.
- Seidenbecher, T., Laxmi, T. R., Stork, O., & Pape, H. C. (2003). Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science*, *301*(5634), 846-850.
- Shimamura, A. P., & Squire, L. R. (1984). Paired-associate learning and priming effects in amnesia: a neuropsychological study. *J Exp Psychol Gen*, *113*(4), 556-570.
- Simons, R. F., Graham, F. K., Miles, M. A., & Chen, X. (2001). On the relationship of P3a and the Novelty-P3. *Biol Psychol*, *56*(3), 207-218.
- Smirnakis, S. M., Berry, M. J., Warland, D. K., Bialek, W., & Meister, M. (1997). Adaptation of retinal processing to image contrast and spatial scale. *Nature*, *386*(6620), 69-73.
- Sobotka, S., & Ringo, J. L. (1994). Stimulus specific adaptation in excited but not in inhibited cells in inferotemporal cortex of macaque. *Brain Res*, *646*(1), 95-99.

- Sohal, V. S., & Hasselmo, M. E. (2000). A model for experience-dependent changes in the responses of inferotemporal neurons. *Network*, *11*(3), 169-190.
- Sokolov, E. N. (1963). Higher nervous functions; the orienting reflex. *Annu Rev Physiol*, *25*, 545-580.
- Soltani, M., & Knight, R. T. (2000). Neural origins of the P300. *Crit Rev Neurobiol*, *14*(3-4), 199-224.
- Sperling, R., Greve, D., Dale, A., Killiany, R., Holmes, J., Rosas, H. D., et al. (2002). Functional MRI detection of pharmacologically induced memory impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(1), 455-460.
- Squire, L. R., Clark, R. E., & Bayley, P. J. (2004a). Medial Temporal Lobe Function and Memory. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences III* (3rd ed.). MIT Press.
- Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004b). The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*, *27*, 279-306.
- Squires, N. K., Squires, K. C., & Hillyard, S. A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *38*(4), 387-401.
- Srinivasan, M. V., Laughlin, S. B., & Dubs, A. (1982). Predictive coding: a fresh view of inhibition in the retina. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, *216*(1205), 427-459.
- Stebbins, G. T., Singh, J., Weiner, J., Wilson, R. S., Goetz, C. G., & Gabrieli, J. D. E. (1995). Selective Impairments of Memory Functioning in Unmedicated Adults with Gilles-De-La-Tourettes Syndrome. *Neuropsychology*, *9*(3), 329-337.
- Steinfels, G. F., Heym, J., Strecker, R. E., & Jacobs, B. L. (1983). Response of dopaminergic neurons in cat to auditory stimuli presented across the sleep-waking cycle. *Brain Res*, *277*(1), 150-154.
- Strange, B. A., & Dolan, R. J. (2001). Adaptive anterior hippocampal responses to oddball stimuli. *Hippocampus*, *11*(6), 690-698.
- Strange, B. A., Duggins, A., Penny, W., Dolan, R. J., & Friston, K. J. (2005). Information theory, novelty and hippocampal responses: unpredicted or unpredictable? *Neural Netw*, *18*(3), 225-230.
- Strange, B. A., Fletcher, P. C., Henson, R. N., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (1999). Segregating the functions of human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *96*(7), 4034-4039.

- Strange, B. A., Hurlmann, R., & Dolan, R. J. (2003). An emotion-induced retrograde amnesia in humans is amygdala- and beta-adrenergic-dependent. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *100*(23), 13626-13631.
- Straube, T., Korz, V., Balschun, D., & Frey, J. U. (2003). Requirement of beta-adrenergic receptor activation and protein synthesis for LTP-reinforcement by novelty in rat dentate gyrus. *J Physiol*, *552*(Pt 3), 953-960.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, *150*(700), 1187-1188.
- Suzuki, W. A., & Amaral, D. G. (1994). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J Comp Neurol*, *350*(4), 497-533.
- Suzuki, W. A., & Amaral, D. G. (2004). Functional neuroanatomy of the medial temporal lobe memory system. *Cortex*, *40*(1), 220-222.
- Swanson-Park, J. L., Coussens, C. M., Mason-Parker, S. E., Raymond, C. R., Hargreaves, E. L., Dragunow, M., Cohen, A. S., & Abraham, W. C. (1999). A double dissociation within the hippocampus of dopamine D1/D5 receptor and beta-adrenergic receptor contributions to the persistence of long-term potentiation. *Neuroscience*, *92*(2), 485-497.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. New York: Thieme Medical Publisher, Inc.
- Thiel, C. M., Henson, R. N., & Dolan, R. J. (2002). Scopolamine but not lorazepam modulates face repetition priming: a psychopharmacological fMRI study. *Neuropsychopharmacology*, *27*(2), 282-292.
- Thiel, C. M., Henson, R. N., Morris, J. S., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2001). Pharmacological modulation of behavioral and neuronal correlates of repetition priming. *J Neurosci*, *21*(17), 6846-6852.
- Thomas, M. J., Malenka, R. C., & Bonci, A. (2000). Modulation of long-term depression by dopamine in the mesolimbic system. *J Neurosci*, *20*(15), 5581-5586.
- Tobler, P. N., Fiorillo, C. D., & Schultz, W. (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science*, *307*(5715), 1642-1645.
- Tolias, A. S., Smirnakis, S. M., Augath, M. A., Trinath, T., & Logothetis, N. K. (2001). Motion processing in the macaque: Revisited with functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, *21*(21), 8594-8601.

- Toth, J. P. (2000). Nonconscious forms of human memory. In E. Tulving & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory* (pp. 245-261). Oxford: Oxford University Press.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology*(26), 1-12.
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Hum Neurobiol*, 6(2), 67-80.
- Tulving, E., & Kroll, N. (1995). Novelty assessment in the brain and long-term memory encoding. *Psychonomic Bulletin & Review*, 2(3), 387-390.
- Tulving, E., Markowitsch, H. J., Craik, F. E., Habib, R., & Houle, S. (1996). Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. *Cereb Cortex*, 6(1), 71-79.
- Tulving, E., & Schacter, D. L. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247(4940), 301-306.
- Vaidya, C. J., Gabrieli, J. D. E., Keane, M. M., & Monti, L. A. (1995). Perceptual and Conceptual Memory Processes in Global Amnesia. *Neuropsychology*, 9(4), 580-591.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 277(5324), 376-380.
- Verfaellie, M., Gabrieli, J. D. E., Vaidya, C. J., Croce, P., & Reminger, S. L. (1996). Implicit memory for pictures in amnesia: Role of etiology and priming task. *Neuropsychology*, 10(4), 517-528.
- Vinogradova, O. S. (2001). Hippocampus as comparator: role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus*, 11(5), 578-598.
- Vlaardingerbroek, M. T., & den Boer, J. A. (1996). *Magnetic Resonance Imaging*. New York: Springer-Verlag.
- von Restorff, H. (1933). Über die Wirkung von Bereichsbildungen im Spurenfeld [On the effect on spheres formations in the trace field]. *Psychologische Forschung*, 18, 299-342.
- Waelti, P., Dickinson, A., & Schultz, W. (2001). Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature*, 412(6842), 43-48.
- Wagner, A. D., Desmond, J. E., Demb, J. B., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1997). Semantic Repetition Priming for Verbal and Pictorial Knowledge: A Functional MRI Study of Left Inferior Prefrontal Cortex. *J Cogn Neurosci*, 9(6), 714-726.

- Wagner, A. D., Koutstaal, W., Maril, A., Schacter, D. L., & Buckner, R. L. (2000a). Task-specific repetition priming in left inferior prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, *10*(12), 1176-1184.
- Wagner, A. D., Maril, A., & Schacter, D. L. (2000b). Interactions between forms of memory: When priming hinders new episodic learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*, 52-60.
- Wallace, W. P. (1965). Review of the Historical, Empirical, and Theoretical Status of the Von Restorff Phenomenon. *Psychol Bull*, *63*, 410-424.
- Warrington, E. K., & Weiskrantz, L. (1974). The effect of prior learning on subsequent retention in amnesic patients. *Neuropsychologia*, *12*(4), 419-428.
- Weishaupt, D., Köchli, V., & Marincek, B. (2001). *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildung* (3rd ed.). Berlin; Heidelberg: Springer Verlag.
- Wig, G. S., Grafton, S. T., Demos, K. E., & Kelley, W. M. (2005). Reductions in neural activity underlie behavioral components of repetition priming. *Nat Neurosci*, *8*(9), 1228-1233.
- Wiggs, C. L., & Martin, A. (1998). Properties and mechanisms of perceptual priming. *Curr Opin Neurobiol*, *8*(2), 227-233.
- Wilson, F. A., & Rolls, E. T. (1990a). Learning and memory is reflected in the responses of reinforcement-related neurons in the primate basal forebrain. *J Neurosci*, *10*(4), 1254-1267.
- Wilson, F. A., & Rolls, E. T. (1990b). Neuronal responses related to the novelty and familiarity of visual stimuli in the substantia innominata, diagonal band of Broca and periventricular region of the primate basal forebrain. *Exp Brain Res*, *80*(1), 104-120.
- Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(6), 483-494.
- Wise, R. A., & Rompre, P. P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol*, *40*, 191-225.
- Wise, R. A., Spindler, J., deWit, H., & Gerberg, G. J. (1978). Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science*, *201*(4352), 262-264.
- Witherspoon, D., & Moscovitch, M. (1989). Stochastic independence between two implicit memory tasks. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *15*(1), 22-30.

- Wittmann, B. C., Schott, B. H., Guderian, S., Frey, J. U., Heinze, H. J., & Duzel, E. (2005). Reward-related fMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. *Neuron*, 45(3), 459-467.
- Wood, D. A., & Rebec, G. V. (2004). Dissociation of core and shell single-unit activity in the nucleus accumbens in free-choice novelty. *Behav Brain Res*, 152(1), 59-66.
- Woodruff-Pak, D. S., & Papka, M. (1996). Huntington's disease and eyeblink classical conditioning: normal learning but abnormal timing. *J Int Neuropsychol Soc*, 2(4), 323-334.
- Woody, C. D. (1982). *Memory, Learning and Higher Brain Function*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- Worsley, K. J., & Friston, K. J. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited--again. *Neuroimage*, 2(3), 173-181.
- Worsley, K. J., Liao, C. H., Aston, J., Petre, V., Duncan, G. H., Morales, F., & Evans, A. C. (2002). A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage*, 15(1), 1-15.
- Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, K. J., & Evans, A. C. (1996). A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping*, 4(1), 58-73.
- Worsley, K. J., Taylor, J. E., Tomaiuolo, F., & Lerch, J. (2004). Unified univariate and multivariate random field theory. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S189-195.
- Yamaguchi, S., Hale, L. A., D'Esposito, M., & Knight, R. T. (2004). Rapid prefrontal-hippocampal habituation to novel events. *J Neurosci*, 24(23), 5356-5363.
- Yousry, T. A., Schmid, U. D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A., & Winkler, P. (1997). Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*, 120 ( Pt 1), 141-157.
- Zago, L., Fenske, M. J., Aminoff, E., & Bar, M. (2005). The Rise and Fall of Priming: How Visual Exposure Shapes Cortical Representations of Objects. *Cereb Cortex*.
- Zink, C. F., Pagnoni, G., Martin, M. E., Dhamala, M., & Berns, G. S. (2003). Human striatal response to salient nonrewarding stimuli. *J Neurosci*, 23(22), 8092-8097.

## V Softwareverzeichnis

Corel PHOTO-PAINT 9.0 und Corel DRAW 9.0

(Copyright 1988-1999 Corel Corporation; <http://www.corel.com>)

MATLAB 6.1

(Mathworks Inc., Natick, MA, USA, <http://www.mathworks.com/products/matlab>)

Microsoft Excel 2002

(Copyright Microsoft Corp. 1985-2001; <http://www.microsoft.com>)

MRicro 1.39

([www.mricro.com](http://www.mricro.com))

Presentation 0.55

([www.neurobehavioralsystems.com](http://www.neurobehavioralsystems.com))

SPM99

([http:// fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm))

SPSS 11.5 (Statistical Program for Social Sciences)

(SPSS Inc. 1989-2001; <http://www.spss.com>)

## VI Curriculum Vitae

### Zur Person

Name	Nico Bunzeck
Geboren am	09.03.1979
Geburtsort	Magdeburg
Anschrift	Bussardstrasse 49 39179 Barleben
Familienstand	ledig

### Schulbildung

Grundschule	1985-1990 Olga Benario-Prestes Oberschule, Magdeburg
Gymnasium	1990-1997 Sportgymnasium, Magdeburg; Abschluss: allgemeine Hochschulreife

### Hochschulstudium

Oktober 1998 bis März 2004	Studium an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Fachrichtung Psychologie (Diplomstudiengang), Abschluss: Dipl. Psych.
Februar bis April 2001	Studentische Hilfskraft bei Prof. Dr. Karl Gegenfurtner, Institut für Psychologie, Abteilung Biologische Psychologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
August bis September 2001	Praktikum in der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
Oktober 2001 bis	Studentische Hilfskraft bei Prof. Dr. Lutz Jäncke, Institut für

- Juni 2002                      Psychologie, Abteilung Allgemeine Psychologie, Otto-von-Guericke  
Universität Magdeburg
- Juli bis November            Auslandsemester an der University of Auckland, New Zealand;  
2002                              Abschluss: Certificate of Proficiency
- Januar bis März                Forschungsstipendium der Faculty of Science und Praktikum am  
2003                              Department of Psychology and Research Centre for Cognitive  
Neuroscience, University of Auckland, New Zealand
- Mai 2003 bis                    Studentische Hilfskraft bei PD Dr. Uwe Mattler, Institut für  
März 2004                      Psychologie, Abteilung Allgemeine Psychologie, Otto-von-Guericke  
Universität Magdeburg
- Seit April 2004                Promotionsstudent der Fakultät für Naturwissenschaften und  
wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Neurologie II der Otto-  
von-Guericke Universität Magdeburg; Stipendiat des internationalen  
Leibniz-Programms

### **Publikationen**

Bunzeck, N., Wuestenberg, T., Lutz, K., Heinze, H. J., & Jancke, L. (2005). Scanning silence: Mental imagery of complex sounds. *Neuroimage*, 26(4), 1119-1127.

Schott, B., Seidenbecher, C., Fenker, D., Lauer, C., Bunzeck, N., Bernsetin, H.-G., Tischmeyer, W., Gundelfinger, E., Heinze, H.-J., & Düzel, E. (in revision). The dopaminergic midbrain participates in human episodic memory formation: Evidence from genetic imaging.

Bunzeck, N. Schütze, H., & Düzel, E. (Submitted). Category-specific organization of prefrontal response-facilitation during priming.

Bunzeck, N., & Düzel, E. (in preparation). Human dopaminergic midbrain prefers stimulus-novelty over salience.

Malecki, U., Bunzeck, N., Schütze, H., Heinze, H.-J., & Düzel, E. (in preparation). Basal forebrain activation during stimulus-specific delay maintenance in the inferior temporal cortex.

Bunzeck, N., Bohler, C.N., Hopf, J.M., Heinze, H.-J., & Düzel, E. (in preparation). Temporal and spatial characterization of face processing and scene processing determined by MEG and fMRI.

### *Präsentationen*

Bunzeck, N., Schütze, H., Heinze, H.-J., & Düzel, E. Effects of repetition context on repetition suppression in the fusiform face area and parahippocampal place area. *12<sup>th</sup> Annual Cognitive Neuroscience Society Meeting*, New York, NY, 2005.

Bunzeck, N., Heinze, H.-J., & Düzel, E. Specific responses of midbrain nuclei to targetness, novelty, and emotional valence. *XI<sup>th</sup> Magdeburg International Neurobiological Symposium "Learning and Memory – Synaptic and Systemic Views"*. Magdeburg, Germany, 2005.

Bunzeck, N., Schütze, H., Heinze, H.-J., & Düzel, E. Left inferior and middle frontal gyrus track behavioral facilitation in an implicit memory task. *XI<sup>th</sup> Magdeburg International Neurobiological Symposium "Learning and Memory – Synaptic and Systemic Views"*. Magdeburg, Germany, 2005.

Schott, B. H., Seidenbecher, C. I., Fenker, D. B., Lauer, C. J., Bunzeck, N., Tischmeyer, W., Gundelfinger, E. D., Heinze, H.-J., & Düzel, E. Dopamine and human explicit memory: A dopamine transporter genetic variation affects encoding-related midbrain activations. *XI<sup>th</sup> Magdeburg International Neurobiological Symposium "Learning and Memory – Synaptic and Systemic Views"*. Magdeburg, Germany, 2005.

Magdeburg, Oktober 2005

Nico Bunzeck