

**Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie III – Universitätsklinik Ulm
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Manfred Spitzer**

**Einfluss einer parametrisch gestuften Lernrate auf die
neuronale Aktivität während des Lernens neuer
Gesichter-Namen-Assoziationen.**

**Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm**

**Christina Jonas
aus Rotthalmünster
2010**

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. phil. Georg Grön

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernd Schmitz

Tag der Promotion: 12. November 2010

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	IV
1. EINLEITUNG.....	1
1.1 Übergeordnete Zielstellung.....	2
1.2 Neurobiologische Grundlagen des Lernens.....	2
1.2.1 <i>Das Langzeitgedächtnis.....</i>	<i>2</i>
1.3.1 <i>Neuronale Korrelate des episodischen Enkodierens.....</i>	<i>3</i>
1.3 Methodische Vorüberlegungen zum parametrischen Studiendesign.....	7
1.4 Fragestellung.....	8
2. MATERIAL UND METHODEN.....	8
2.1 Versuchspersonen.....	8
2.2 Stimulationsmaterial.....	9
2.3 Procedere.....	11
2.3.1 <i>Das Lernraten-Paradigma.....</i>	<i>11</i>
2.3.2 <i>Enkodieraufgabe.....</i>	<i>15</i>
2.3.3 <i>Durchführung.....</i>	<i>15</i>
2.3.4 <i>Untersuchungsparameter.....</i>	<i>16</i>
2.3.5 <i>Gedächtnistests.....</i>	<i>16</i>
2.4 Analyse der Verhaltensdaten.....	18
2.5 Analyse der fMRT-Daten.....	18
2.5.1 <i>Neuronale Korrelate lernratenabhängiger Enkodierprozesse.....</i>	<i>19</i>
2.5.2 <i>Neuronale Korrelate lernratenunabhängiger Enkodierprozesse.....</i>	<i>20</i>
3. ERGEBNISSE.....	21
3.1 Verhaltensdaten.....	21
3.2 fMRT-Daten	24
3.2.1 <i>Lernratenabhängige neuronale Aktivierung im gesamten Gehirn.....</i>	<i>24</i>
3.2.2 <i>Lernratenabhängige neuronale Aktivierung im Hippocampus.....</i>	<i>27</i>

3.2.3 Vergleich der BOLD-Signalkurven in signifikanten Hippocampus-Arealen.....	30
3.2.4 Neuronaler Korrelate lernratenunabhängiger Enkodierprozesse.....	31
4. DISKUSSION.....	34
4.1 Neuronale Korrelate lernratenabhängiger Enkodierprozesse.....	35
4.1.1 Gemeinsamkeiten beider Experimente.....	35
4.1.2 Unterschiede zwischen beiden Experimenten.....	36
4.2 Dynamik der hippocampalen Aktivität.....	37
4.3 Neuronaler Korrelate lernratenunabhängiger Enkodierprozesse.....	39
4.3.1 Gemeinsamkeiten beider Experimente.....	39
4.3.2 Unterschiede zwischen beiden Experimenten.....	40
4.4 Dissoziation zwischen lernratenabhängigen und lernratenunabhängigen Enkodierprozessen.....	41
4.5 Zusammenfassende und vergleichende Diskussion.....	41
4.6 Schlussfolgerung und Ausblick.....	43
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	44
6. LITERATUR.....	46
DANKSAGUNG.....	54

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance
BA	Brodmann-Areal
BOLD	blood oxygen level dependent
EPI	echo planar imaging
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FDR	false discovery rate
FFA	fusiform face area
LR	Lernrate
LZG	Langzeitgedächtnis
MNI	Montreal Neurological Institute
MTL	Medialer Temporallappen
PFC	Präfrontaler Cortex
PET	Positronen-Emissionstomographie
ROI	region of interest
SD	Standardabweichung
SME	subsequent memory effect
SPM	Statistical Parametric Map
SPM5	Statistical Parametric Mapping 5
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab. 1: Parameter des Lernrateparadigma.....	12
Tab. 2: Abrufleistung in Abhängigkeit der Lernrate bzw. der Entscheidungssicherheit in Experiment 1.....	22
Tab. 3: Koordinaten der lokalen Maxima für den exponentiellen Kontrast in Experiment 1.....	25
Tab. 4: Koordinaten der lokalen Maxima für den exponentiellen Kontrast in Experiment 2.....	27
Tab. 5: Signifikant aktivierte Voxel in den Hippocampus-ROI für den exponentiellen Kontrast.....	28
Tab. 6: Koordinaten der lokalen Maxima für lernratenunabhängige Enkodierprozesse.....	34
Abb. 1: Aktivierungsmuster im PFC für das Enkodieren und Abrufen episodischer Informationen.....	6
Abb. 2: Experimentelles Paradigma für Lernrate 1 in Experiment 1.....	13
Abb. 3: Experimentelles Paradigma für Lernrate 1 in Experiment 2.....	14
Abb. 4: Ablaufdiagramm der Abrufphase für Experiment 1.....	17
Abb. 5: Ablaufdiagramm der Abrufphase für Experiment 2.....	17
Abb. 6: Beobachtete und erwartete Erinnerungsleistung aus beiden Experimenten.....	23
Abb. 7: Glass-brain-Ansicht der exponentiell ansteigende Aktivierungen im gesamten Gehirn in Experiment 1.....	25

Abb. 8: Glass-brain-Ansicht der exponentiell ansteigende Aktivierungen im gesamten Gehirn in Experiment 2.....	26
Abb. 9: Exponentielle Aktivierung in den Hippocampus-ROI sowie über alle aktivierten Voxel gemittelte beta-Werte für alle Lernraten.....	29
Abb. 10: Ergebnisse der BOLD-Signalanalyse in den Hippocampus-ROI.....	31
Abb. 11: Oberflächennahe Aktivierungen für lernratenunabhängige Enkodierprozesse.....	33
Abb. 12: Überlappende Aktivierung für lernratenunabhängige Enkodierprozesse beider Experimente.....	33

1. EINLEITUNG

Die experimentalpsychologische Altersforschung konnte zeigen, dass die Variabilität von Gedächtnisleistungen mit dem Alter zunimmt. Bildgebende Studien im Bereich der Alterforschung konnten überdies Unterschiede im neuronalen Aktivierungsverhalten zwischen älteren und jüngeren Menschen nachweisen. Ältere zeigen im Vergleich zu jüngeren Menschen ein verändertes neuronales Aktivierungsmuster bei der Bearbeitung von Gedächtnisaufgaben (Cabeza et al., 1997; Cabeza, 2002; Gutchess et al., 2005). Gemeinsames Merkmal dieser Studien ist, dass ältere Menschen bei derselben Aufgabe häufig ein mehr verteiltes neuronales Aktivierungsmuster zeigen als jüngere Personen. Diese Beobachtung wird im Sinne eines kompensatorischen Mechanismus interpretiert, welcher die durch altersassoziierte neurodegenerative Prozesse bedingte Minderleistung der eigentlich relevanten Strukturen auffängt und somit weiterhin eine effiziente Leistungsfähigkeit gewährleistet. Eine kompensatorische Zuschaltung und damit eine effiziente Gedächtnisleistung gelingt jedoch nicht allen älteren Personen. Ihre graduell unterschiedliche Verfügbarkeit ist wahrscheinlich ein Faktor, der zu Variabilität von Gedächtnisleistungen älterer Menschen beiträgt (Cabeza et al., 2002).

Bisherige bildgebende Studien zu diesem Thema haben in der Regel immer nur einen Ausschnitt aus dem denkbaren Anforderungsspektrum der unterschiedlichsten Gedächtnisanforderungen untersucht. Meist wird in diesen Untersuchungen den Probanden eine vorgegebene Lernmenge in einem vorgegebenen zeitlichen Rahmen präsentiert. Jedoch ist für ein alltagsnahes Verstehen von Lernen im Alter die Frage nach der Gedächtnisvariabilität bei variierenden Lernanforderungen besonders bedeutsam. Eine differenzierte Betrachtung würde durch die Variation von Menge der zu lernenden Information und der Lernzeit pro Informationseinheit ermöglicht. Der Einsatz einer derartig gestuften *Lernrate* ist für das Lernen bisher nicht erfolgt, erscheint aber unter dem Aspekt der Alltagsnähe als sehr plausibler Zugang und kann im Rahmenkonzept der Kompensationshypothese möglicherweise deutlichere Ergebnisse über Mechanismus und anforderungsabhängigen Einsatz kompensativer Aktivierung liefern.

1.1 Übergeordnete Zielstellung

Vor diesem Hintergrund ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, ein experimentelles Paradigma zu entwickeln, welches das Konzept der *Lernrate* bestmöglich operationalisiert. Dazu soll in der experimentellen Umsetzung zunächst an jungen Versuchspersonen gezeigt werden, dass sich die neuronale Aktivität in gedächtnisrelevanten Gehirnstrukturen in Abhängigkeit von einer parametrisch gestuften *Lernrate* tatsächlich verändert. Die Erprobung von zwei unterschiedlichen fMRT-Paradigmen zum Gesichter-Namen Lernen dient hierbei der Grundsteinlegung für die Untersuchung der neurobiologischen Grundlagen des Lernens in Abhängigkeit von Lebensalter und *Lernrate*.

1.2 Neurobiologische Grundlagen des Lernens

1.2.1 Das Langzeitgedächtnis

Als permanenter Wissensspeicher repräsentiert das Langzeitgedächtnis (LZG) materialspezifische Informationen sprachlicher, nichtsprachlicher und topographischer Art, und ist durch eine unbegrenzte Speicherkapazität gekennzeichnet. Das LZG lässt sich entsprechend gängiger Taxonomien (Squire u. Zola, 1996) in das *nondeklarative Gedächtnissystem* und das *deklarative Gedächtnissystem* einteilen. Auf Informationen des deklarativen LZG kann bewusst zugegriffen werden. Die Informationen sind „deklarierbar“. Im Gegensatz dazu erfolgt der Zugriff auf nondeklarative Gedächtnisinhalte in der Regel unbewusst und gespeicherte Verhaltensabläufe geschehen automatisiert. Das nondeklarative Gedächtnissystem umfasst eine heterogene Gruppe verhaltensrelevanter Lernvorgänge wie etwa das Aneignen von Handlungs- und Denkroutinen (prozedurales Gedächtnis). Dazu zählen sogenannte *Skills*, also motorische Fertigkeiten (z.B. Schlittschuhlaufen) sowie Verhaltensgewohnheiten. Während das nondeklarative Gedächtnis außerdem bei der klassischen Konditionierung, bei der Bahnung (Priming) und bei einfachen nichtassoziativen Habituations- bzw. Sensibilisierungsvorgängen eine Rolle spielt, ist das deklarative Gedächtnis für das Abspeichern von Fakten bzw. unverknüpften Detailinformationen (*semantisches Gedächtnis*) sowie autobiographischen Erlebnissen bzw. kontextreichen Ereignissen (*episodisches Gedächtnis*) zuständig. Während das

semantische Gedächtnis somit generalisiertes Faktenwissen, wie etwa das Wissen über bestimmte historische Ereignisse, enthält, welches nicht mehr mit dem Kontext, in dem dieses Wissen erworben wurde, assoziiert ist, sind *episodische Gedächtnisinhalte* sehr wohl an den räumlich-zeitlichen Kontext gebunden und der Abruf einer Episode geht stets einher mit der Generierung kontextueller Information. Einem Modell zufolge ist das Lernen einer Information, im Weiteren auch als *Enkodieren* bezeichnet, zwangsläufig episodischer Natur. Erst im Laufe der Zeit kann eine Ablösung einzelner Informationen vom gelernten Kontext erfolgen, welche dann als semantische Fakten repräsentiert sind (Schacter, 1987; Janowsky et al., 1989). Häufig müssen Informationen jedoch zwangsläufig miteinander verbunden bleiben, um alltagstauglich zu sein. Man denke nur an die Verbindung eines Namens mit der dazugehörigen Person. Demnach spielt insbesondere das *episodische Gedächtnis* eine herausragende Rolle im alltäglichen Leben. Dabei ist das Speichern und Erinnern detailreicher Episoden nur deshalb möglich, weil die einzelnen Details automatisch über die am episodischen Enkodieren beteiligten Gehirnstrukturen zusammengeführt und miteinander assoziiert werden können.

1.2.2 Neuronale Korrelate des episodischen Enkodierens

Bereits in den 50er und 70er Jahren des 20. Jahrhunderts wiesen systematische Untersuchungen an H.M. (Scoville u. Milner, 1957; Milner, 1972), einem Patienten mit Zustand nach Lobektomie der medialen Temporallappen (MTL) auf die Bedeutung des MTL für das episodische Enkodieren hin. H.M. litt in Folge des chirurgischen Eingriffs an einer schweren anterograden Amnesie, d.h. die Enkodierung episodischer Informationen war stark beeinträchtigt. Weitgehend unbeeinträchtigt blieben die Fähigkeit, vor dem Eingriff erworbene Informationen aus dem LZG abzurufen und verschiedene nondeklarative Gedächtnisleistungen.

Feiner aufgelöste Zusammenhänge zwischen anatomischen Substrukturen des weitläufigen MTL und deren Funktionen für das episodische Gedächtnis blieben zunächst noch unklar. Erst Läsionsstudien, insbesondere an Affen zur Modellierung amnestischer Syndrome, lieferten durch stereotaktisch geführte Zerstörung abgegrenzter Substrukturen innerhalb des MTL detaillierten Aufschluss über das funktionelle Zusammenspiel einzelner

Areale bei episodischen Gedächtnisleistungen (Mishkin, 1982; Squire u. Zola-Morgan, 1983, 1991). Vor allem im Rahmen dieser Studien erhellten sich zwei für das episodische Gedächtnis relevanten Subsysteme innerhalb des MTL (Eichenbaum et al., 1994): die *hippocampale Region*, sowie die angrenzende *parahippocampale Region*, welche cytoarchitektonisch voneinander abgrenzbare Strukturen im Gyrus parahippocampalis umfasst. Die *hippocampale Region* schließt das sogenannte Ammonshorn (CA1-CA3-Felder des Hippocampus), den Gyrus dentatus und das Subiculum ein. Zur *parahippocampalen Region* werden perirhinaler, entorhinaler und parahippocampaler Cortex gezählt. Der im Gyrus parahippocampalis anterior an der Grenze zum Hippocampus gelegene entorhinale Cortex unterhält die meisten eingehenden Projektionen in die hippocampale Region (Suzuki u. Amaral, 1994b). Nahezu 2/3 des Eingangs in den entorhinalen Cortex entspringt aus dem lateral angrenzenden perirhinalen und dem weiter posterior gelegenen parahippocampalen Cortex (Amaral u. Insausti, 1990). Beide Strukturen wiederum erhalten Projektionen aus uni- und polymodalen Assoziationsarealen des Occipitallappens, Parietallappens, Temporallappens und Frontallappens (Suzuki u. Amaral, 1994a; Murray u. Bussey, 1999) und bilden damit eine wichtige Konvergenzzone neokorticalen Inputs in den Hippocampus. In einem auf den strukturellen Gegebenheiten des MTL aufbauenden funktionellen Modell gehen McClelland und Kollegen (McClelland et al., 1995) davon aus, dass die multimodalen Einzelinformationen einer Episode (z.B. visuelle und auditorische) aus verschiedenen Assoziationsarealen über den perirhinalen und parahippocampal Cortex im entorhinalen Cortex konvergieren, wo sie zunächst noch unabhängig voneinander repräsentiert sind. Der Hippocampus fungiert schließlich als übergeordnetes Konvergenzzentrum, indem er die vom entorhinalen Cortex eingehenden Einzelinformationen miteinander verknüpft, also Assoziationen zwischen den eintreffenden Einzelinformationen ausbildet. Eine Vielzahl von bildgebenden Untersuchungen unterstützt diese Annahme empirisch. Sie weisen darauf hin, dass der entorhinale und perirhinale Cortex an der Verarbeitung einzelner Elemente einer Information beteiligt ist und der Hippocampus eine wesentliche Rolle bei der assoziativen Integration der einzelnen Elemente spielt (Davachi u Wagner, 2002; Davachi, 2006).

In der bildgebenden Forschung gilt das Paradigma des Gesichter-Namen Lernens als starke assoziative Aufgabe, da es visuelle und verbale Informationen enthält. Verschiedene Studien konnten insbesondere mittleren bzw. anterior gelegenen Anteilen

eine besondere Rolle für die erfolgreiche Enkodierung von Gesichter-Namen Assoziationen zuschreiben (die Ortsangaben anterior, mittig oder posterior beziehen sich in diesem Zusammenhang auf eine Einteilung bzw. Unterteilung entlang der hippocampalen Längsachse). Zur Überprüfung des Lernerfolgs wurden dabei ereigniskorrelierte fMRT-Designs verwendet, die es ermöglichen, Gehirnregionen zu ermitteln, die ausschließlich an der erfolgreichen Enkodierung von Gesichter-Namen Assoziationen beteiligt sind. In verschiedenen Studien konnte mit Hilfe dieses so genannten „subsequent memory effect“ (SME) festgestellt werden, dass sich die hippocampale Aktivierung unabhängig vom Lernerfolg in posterioren Abschnitten konzentriert. Wenn explizit nach Aktivierung gesucht wurde, die während des Enkodierens höher war für später richtig erinnerte im Vergleich zu später falsch erinnerten Gesichter-Namen-Assoziationen, sind zusätzlich mittlere und anteriore Hippocampusabschnitte aktiviert (Sperling et al., 2003). Auch Kirwan und Stark (Kirwan u. Stark, 2004) weisen in ihrer Studie mit einem vergleichbaren Design einem mittig gelegenen Hippocampusabschnitt eine wesentliche Rolle bei der erfolgreichen Enkodierung von Gesichter-Namen Paaren zu.

Neben dem Hippocampus und parahippocampalen Strukturen zählt auch der präfrontale Cortex (PFC) zu den wesentlichen Gehirnstrukturen des episodischen Enkodierens, nicht zuletzt wegen der reziproken Verbindungen des PFC mit den temporalen Gedächtnisstrukturen (Rosene u. Van Hoesen, 1977; Barbas u. Blatt, 1995; Carmichael u. Price, 1995; Rempel-Clower u. Barbas, 2000). Anhand von Läsionsbefunden und bildgebenden Studien wurde die Beteiligung des PFC am episodischen Enkodieren umfassend belegt. Dabei führen Läsionen im PFC in der Regel nicht zu einem ausgeprägten amnestischen Syndrom. Vielmehr scheinen bei Patienten mit Frontalhirnläsionen die Organisations- und Strategieprozesse während des Enkodierens von Gedächtnisinhalten defizitär zu sein (Squire, 1982; Shimamura et al., 1990; Schacter et al., 1984; Janowsky et al., 1989; Simons et al., 2002). Bildgebende Studien konnten differenzierter die Bedeutung der einzelnen Substrukturen des PFC für Gedächtnisprozesse nachweisen. Insbesondere lateral gelegene PFC-Regionen scheinen an der diskreten Enkodierung von episodischen Gedächtnisinhalten beteiligt zu sein (Fletcher u. Henson, 2001). Dabei wird in prozessspezifischen Modellen eine hierarchische Organisation innerhalb des PFC postuliert. Gängig ist die Unterteilung in einen ventrolateralen Bereich (VLPFC), welcher korrespondiert mit den Brodmann-Arealen

44, 45 und 47 und in einen dorsolateralen Bereich (DLPFC) mit den dazugehörigen Brodmann-Arealen 9 und 46 (Fletcher u. Henson, 2001). Der VLPFC ist demnach an der elaborierten Enkodierung episodischer Gedächtnisinhalte beteiligt (Wagner et al., 1998; Henson et al., 1999). Der DLPFC dient der übergeordneten Organisation des zu enkodierenden Materials (Fletcher et al., 1998, 2000). An diese funktionelle Aufteilung im PFC anknüpfend entwickelten Tulving und Kollegen (Tulving et al., 1994) das sogenannte Hemispheric Encoding/Retrieval Asymmetry Modell (HERA), welches zusätzlich eine Aufgabenteilung der Hemisphären für das Enkodieren und Abrufen von Informationen postuliert. Dem Modell nach ist der linke PFC verstärkt an der Enkodierung von episodischen Gedächtnisinhalten und der rechte PFC verstärkt am Abruf der gespeicherten episodischen Inhalte beteiligt (Abbildung 1). Das Modell wurde durch zahlreiche PET und fMRT Befunde bestätigt (Kapur et al., 1994; Shallice et al., 1994; Tulving et al., 1994; Fletcher et al., 1995; Cabeza et al., 1997; Dolan u. Fletcher, 1997). Auch Studien zum Gesichter-Namen Lernen weisen konsistent Aktivierungen im linken PFC bei der Enkodierung nach (Sperling et al., 2003; Chua et al., 2007).

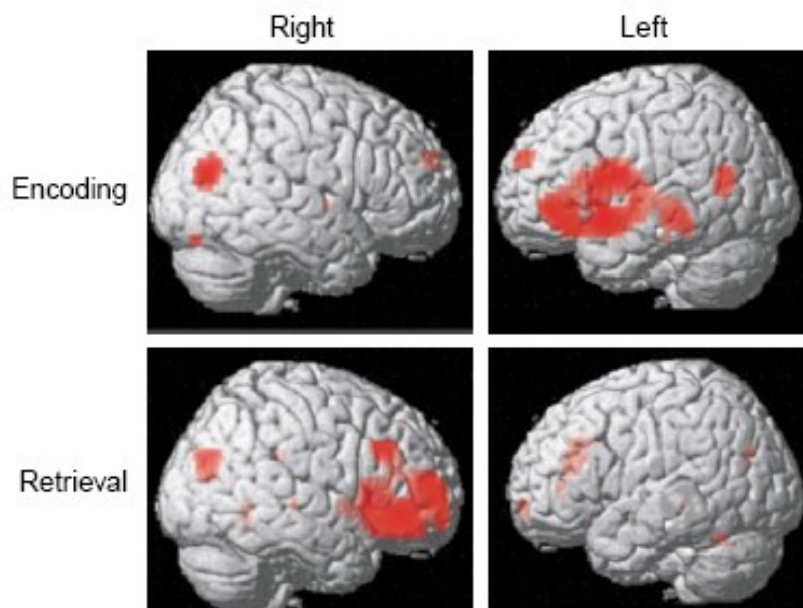


Abb. 1: Das auf 3D-Gehirnmodelle projizierte Aktivierungsmuster aus einer PET-Studie zeigt eine überwiegend linkslateralisierte Aktivierung im PFC während des Enkodierens (Encoding) und eine überwiegend rechtslateralisierte Aktivierung während des Abrufens (Retrieval) episodischer Informationen entsprechend dem HERA-Modell (aus Habib et al., 2003)

1.3 Methodische Vorüberlegungen zum parametrischen Studiendesign

Trotz intensiver Erforschung der hippocampalen Beteiligung am assoziativen Enkodieren sind systematische Untersuchungen zum Einfluss einer parametrisch gestuften *Lernrate* bisher nicht erfolgt. Ausgiebige Recherchen konnten lediglich eine Studie mit einer parametrisch abgestuften *Lernrate* ermitteln. In der Studie von Rombouts und Kollegen (Rombouts et al., 1999) zeigte sich ein Anstieg in der neuronalen Aktivierung innerhalb verschiedener occipito-temporalen Strukturen u.a. des parahippocampalen Gyrus mit Steigerung der *Lernrate* von komplexen visuellen Informationen.

Derartige parametrische Studiendesigns weisen gegenüber kategorialen Designs einige Vorteile auf. So kann durch eine systematische Variation eines Stimulationsparameters ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen Aktivierung und beispielsweise der Stimulusfrequenz oder der Stimulusintensität hergestellt werden. Damit spezifiziert sich die Aussagekraft einer Studie. Denn es findet eine Abkehr von der klassischen Kartierung bzw. Zuordnung bestimmter kognitiver Funktionen zu bestimmten Gehirnregionen statt. Vielmehr können nun Aussagen darüber abgeleitet werden, ob sich eine Gehirnregion durch die Veränderung der kognitiven Anforderung modulieren lässt bzw. sensitiv auf die gegebene Anforderungssteigerung reagiert. Ein weiterer Vorteil der parametrischen Variation ist ihre größere statistische Sensitivität bei der Erfassung von Aktivierungsunterschieden in verschiedenen Altersgruppen. Da die neuronale Aktivität durch die vaskulären Gegebenheiten beeinflusst wird und empirische Belege dafür existieren, dass die Mechanismen dieser sogenannten „neurovaskulären Kopplung“ im Alter verändert sind (Buckner et al., 2000), kann eine Interpretation rein quantitativer Unterschiede zwischen Altersgruppen fehlerbehaftet sein. Die parametrische Herangehensweise bietet dagegen die Möglichkeit, qualitative Unterschiede in der neuronalen Aktivierung zu erfassen und umgeht somit das Problem eines absoluten Vergleichs unterschiedlicher hämodynamischer Signalantworten der untersuchten Altersgruppen. Dieser Punkt ist insbesondere für die vorliegende Arbeit wichtig, da die Erprobung des Paradigma der *Lernrate* als Grundlage für spätere Studien dient, die Erkenntnisse über Unterschiede in der neuronalen Aktivierung von verschiedenen Altersgruppen liefern sollen. In der vorliegenden Arbeit werden jedoch zunächst zwei unterschiedliche Designs zur parametrischen Variation der *Lernrate* an jungen, gesunden Probanden mit einem Paradigma zum Gesichter-Namen Lernen erprobt.

1.4 Fragestellung

Aus der Zusammenschau der vorab berichteten Erkenntnisse der neurobiologischen Forschung zum episodischen Enkodieren lässt sich vermuten, dass erstens in Übereinstimmung mit anderen Studien zum Gesichter-Namen Lernen eine hippocampale Aktivierung in vorliegender Arbeit beobachtbar sein sollte und zweitens, dass diese sich in Anlehnung an die Studie von Rombouts und Kollegen (Rombouts et al., 1999) durch die Verwendung einer mehrfach gestuften *Lernrate* anforderungsabhängig modulieren lässt.

Neben der Rolle des Hippocampus beim assoziativen Enkodieren in Abhängigkeit einer parametrisch gestuften *Lernrate* soll die diesbezügliche Rolle des PFC ebenfalls näher beleuchtet werden. Aufgrund der oben erwähnten Erkenntnisse, dass der PFC übergeordnete Enkodierprozesse, wie etwa Lernstrategien unterstützt und im Rahmen des HERA-Modells, welches insbesondere den linken PFC als generelle Enkodierregion klassifiziert, geht die vorliegende Arbeit von der Vermutung aus, dass diese Gehirnregion unmoduliert bei jeder der verwendeten *Lernraten* ein gleichbleibendes Aktivierungssignal zeigt.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Versuchspersonen

Jede Versuchsperson wurde im Vorfeld der Untersuchung auf mögliche Ausschlusskriterien hin exploriert. Vergangene bzw. persistierende neurologische oder psychiatrische Erkrankungen stellten Ausschlusskriterien dar. Weitere Voraussetzungen für die Teilnahme am Experiment waren Deutsch als Muttersprache, eine normale oder korrigierte Sehfähigkeit und die Allgemeine Hochschulreife. Da überdies nur Rechtshändern die Teilnahme gewährt werden sollte, diente das Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971) zur Überprüfung der Händigkeit. Als Einschlusskriterium galt ein Händigkeitsscore von ≥ 75 . Dies entspricht einer ausgeprägten Rechtshändigkeit. In einem einleitenden Gespräch wurden alle Versuchspersonen über Ablauf, Methodik sowie mögliche Risiken der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Die Ethikkommission der Universität Ulm genehmigte die Studie.

Experiment 1

An Experiment 1 nahmen 14 gesunde, rechtshändige Probanden (8 Frauen, 6 Männer). Alle Teilnehmer waren Studenten der Universität Ulm teil. Das durchschnittliche Alter betrug 22,29 Jahre (range = 21-28 Jahre, SD = 2,76 Jahre).

Experiment 2

Insgesamt partizipierten an Experiment 2 13 gesunde, rechtshändige Probanden (7 Männer, 6 Frauen), ebenfalls Studenten an der Universität Ulm. Das durchschnittliche Alter betrug 23,69 Jahre (range = 20-31 Jahre, SD = 2,98 Jahre).

2.2 Stimulationsmaterial

Als Stimuli fanden Gesichter Verwendung, die bestimmte visuelle Selektionskriterien zu erfüllen hatten. Einschlusskriterien waren ein emotional neutraler Gesichtsausdruck, eine Frontal- oder Halbprofilansicht sowie die Abwesenheit von hervorstechenden Auffälligkeiten (Pigmentflecken, Brillen, Ohrringe, Haarspangen etc). Die Selektion des Stimulusmaterials erfolgte auf Basis digitalisierter farbiger Photographien aus einer Sammlung der Abteilung Psychiatrie III, Universitätsklinik Ulm mit einer Bildgröße von mindestens 1000 x 1000 Pixel, um eine ausreichende Auflösung zu garantieren. Zur weiteren Bearbeitung wurden die Gesichter frei Hand bis zum Jugulum als Untergrenze zugeschnitten, größtmäßig aneinander angepasst und zentriert über einen einheitlich grau eingefärbten Hintergrund gelegt (Bildgröße 308 x 339 Pixel). Auf die Entfernung von Haaren und Ohren wurde verzichtet, um eine möglichst alltagsnahe Lernsituation zu simulieren. Das gesamte Datenset umfasste 120 Gesichter, welche durch vier Beurteiler in vier Altersgruppen (20-30 Jahre, 31-40 Jahre, 41-50 Jahre, 51-60 Jahre) eingeteilt und bezüglich Geschlechts gleich verteilt wurden. Mittig und angrenzend unter das jeweilige Gesicht wurde der dazugehörige Name montiert, um großen Sakkaden entgegenzuwirken. Die Zuordnung des Namens erfolgte entsprechend einer alters- und geschlechtsspezifischen Passung. Dazu wurden zunächst aus einer Liste der 100

beliebtesten Namen eines jeden Jahrgangs von 1944 bis 1983 (www.beliebte-vornamen.de) 120 Namen von mittlerer Häufigkeit pro Dekade ausgewählt, um begünstigenden Lerneffekten eines möglicherweise erhöhten Bekanntheitsgrades bzw. Neuheitsgrades entgegenzuwirken. Die in mehreren Jahrgängen vorhandenen Namen wurden nur einmalig verwendet. Aus der resultierenden Liste wurden nun die Namen den Gesichtern alters- und geschlechtsentsprechend zugeteilt. Für die Auswahl der Namen, die keinem Gesicht zugeordnet wurden, jedoch für den Abrufmodus einer Wahlentscheidung zwischen zwei Namen Verwendung fanden, wurde eine Liste von 120 weiteren Namen erstellt, ebenso mit mittlerer Nennungshäufigkeit pro Dekade. Die genaue Zusammensetzung aller Namen und Gesichtern für Experiment 1 und Experiment 2 wird im Weiteren beschrieben.

Experiment 1

Eine Auswahl von 48 Gesichter-Namen Paaren aus dem gesamten Datenset wurde anhand des Kriteriums „Profilansicht“ vorgenommen. Zur Umsetzung des geplanten Designs (siehe Abschnitt 2.3.1) wurde jedes der ausgewählten Gesichter zusätzlich entlang der y-Achse gespiegelt, so dass jedes Gesicht in zwei unterschiedlichen Halbprofilansichten vorlag. Diejenigen Namen, die im Anschluss an den Enkodierungsprozess für die Wahlentscheidung im Rahmen des Abrufprozesses Verwendung fanden, wurden in diesem Experiment aus der Liste der 48 Namen, die zu einem Gesicht zugeordnet waren, erstellt. Bei der Auswahl der Distraktoren wurde darauf geachtet, dass keine deutliche Ähnlichkeit hinsichtlich Wortstamm (z.B. Christi-na und Christi-ane) oder Anfangsbuchstaben (z.B. Claudia und Corinna) mit dem zu erlernenden Namen bestand, jedoch beide Namen nach Wortlänge möglichst vergleichbar waren. Des Weiteren wurde eine Gleichverteilung hinsichtlich der Profilorientierung der 48 Gesichter bei erstmaligem Auftauchen (links bzw. rechts) im Lerndurchgang als Bedingung in der Testkonstruktion vorgegeben. Auch hinsichtlich der Positionierung der Zielnamen und der Distraktoren wurde eine Gleichverteilung (links- oder rechtsseitig des Gesichts) eingehalten, mit der die beiden Auswahlreize beim anschließenden Gedächtnistest gezeigt wurden. Der Gedächtnistest selbst war eine erweiterte 2-Alternativen Wahlentscheidung mit Antwortzwang. Gleichzeitig konnte hier eine Einstufung der subjektiven Sicherheit der getroffenen Wahl gegeben werden (z.B. Tulving, 1985). Diese wurde dadurch ermöglicht, dass Zielreiz und Distraktor zeilenweise je dreimal in unterschiedlicher Schriftfarbe links und rechts des Gesichts gezeigt wurden. Eine Präsentation der Namen in schwarz in der

obersten Zeile indizierte eine Entscheidung von hoher subjektiver Sicherheit. Die Schriftfarbe der Namen in der mittleren Zeile war dunkelgrau und zeigte eine mittlere Antwortsicherheit an. In der untersten Zeile standen Zielreiz und Distraktor in hellgrauer Schriftfarbe. Die entsprechende Wahlentscheidung indizierte entsprechend eine nur geringe subjektive Antwortsicherheit.

Experiment 2

Für Experiment 2 wurden 84 Gesichter aus dem gesamten Datenset ausgewählt. Zur Vereinfachung der Abrufprozedur in Experiment 2 wurde einerseits ein einfacher 2-Alternativen Wahlentscheidungsprozess ohne zusätzliche Antwortsicherheitsschätzung gewählt und andererseits wurden die Distraktoren aus der zusätzlich erstellten Liste von 120 Namen entnommen; d.h. im Unterschied zu Experiment 1 rekrutierten sich die Distraktoren aus einer separaten Liste zuvor nicht gezeigter Namen. Diese Namen wurden den Zielnamen so zugeordnet, dass die Ränge auf der Beliebtheitskala innerhalb einer der vier experimentellen Bedingung im Mittel gleich waren. Zielname und Distraktor wiesen auch hier keine Ähnlichkeit hinsichtlich Wortstamm oder Anfangsbuchstaben auf und wurden nach Wortlänge möglichst vergleichbar gehalten.

2.3. Procedere

2.3.1 Das Lernraten-Paradigma

Einen schematischen Überblick über die experimentelle Umsetzung des Paradigmas zur *Lernrate* (LR) für Experimente 1 und 2 gibt Tabelle 1.

Tab. 1: Experimentelles Paradigma der Lernrate (LR) für Experiment 1 und 2

		LR 1	LR 2	LR 3	LR 4
Experiment 1	Lernmenge	12 Items	16 Items	20 Items	
	Lernzeit pro Item	7 Sekunden	5 Sekunden	3,8 Sekunden	
Experiment 2	Lernmenge	12 Items	18 Items	24 Items	30 Items
	Lernzeit pro Item	10,4 Sekunden	6,9 Sekunden	5,2 Sekunden	4,1 Sekunden

Experiment 1

Die Umsetzung einer Modulation der Lernanforderung erfolgte durch Modifikation des Faktors *Lernrate*, definiert als das Produkt aus den Dimensionen „Menge der zu lernenden Gesichter-Namen Assoziationen“ (Lernmenge) und „Präsentationsdauer eines einzelnen Stimulus“ (Lernzeit). Eine Differenzierung der Lernanforderung erfolgte in Experiment 1 anhand einer dreistufigen *Lernrate* realisiert als Block-Design in einem Durchgang mit einer Blockdauer von 24 Sekunden. Die Länge des gesamten Durchgangs betrug 13 Minuten und 42 Sekunden. Das gesamte Experiment setzte sich aus drei übergeordneten Bedingungen zusammen (siehe Abbildung 2):

1. *Baseline-Bedingung 1*: Die Präsentation von roten und schwarzen Quadraten an acht ausgewählten, während des Experiments zufällig gezogenen Positionen um ein mittig platziertes Fixationskreuz auf einer imaginären Ellipse, in vertikaler und horizontaler Ausdehnung dem größten in diesem Experiment präsentierten Gesicht entsprechend, für je 0,5 Sekunden. Die Positionierung der beiden Reize sollte eine Gleichhaltung der Augenbewegungen für die Bedingungen „Enkodierung“ und „Baseline“ wahrscheinlicher machen. Nach jeder der beiden nachfolgend beschriebenen Bedingungen wurde diese Baseline-Bedingung 1 eingeschoben.
2. *Lernbedingung - Neue Gesichter-Namen Assoziationen*: Die drei *Lernraten* wurden im Laufe des Experiments verteilt über je vier Blöcken gleicher *Lernrate* wiederholt (insgesamt 12 Blöcke). Jeder Block für *Lernrate* 1 (LR1) enthielt je drei, jeder Block

für *Lernrate 2* (LR2) je vier und jeder Block für *Lernrate 3* (LR3) je fünf jeweils neue Gesichter-Namen Assoziationen. Insgesamt ergaben sich eine Gesamtmenge von 12 jeweils neuen Gesichter-Namen Assoziationen für LR1, 16 Gesichter-Namen Assoziationen für LR2 und 20 Gesichter-Namen Assoziationen für LR3 ergab. Jede der Gesichter-Namen Assoziation wurde zweimal in Folge präsentiert mit jeweils gespiegelter Perspektive des Gesichts. Daraus resultierten Präsentationszeiten für jeden Stimulus von 2 x 3,5 Sekunden für LR1, 2 x 2,5 Sekunden für LR2 und 2 x 1,9 Sekunden für LR3. Die zweite Präsentation der jeweiligen Gesichter-Namen Assoziation in gespiegelter Form sollte Habituationseffekten während der Enkodierung entgegen wirken. Konstante Blocklängen von 24 Sekunden wurden durch den Einschub eines Interstimulus-Intervalls (ISI) von 0,5 Sekunden erreicht.

3. *Baseline-Bedingung 2 - Bekannte Gesichter-Namen Assoziationen*: Drei, den Probanden im Vorfeld des fMRT-Experiments präsentierte Gesichter-Namen Paare wurden in Anlehnung an die Lernbedingung aufgeteilt in ebenfalls je vier Blöcken wiederholt präsentiert.

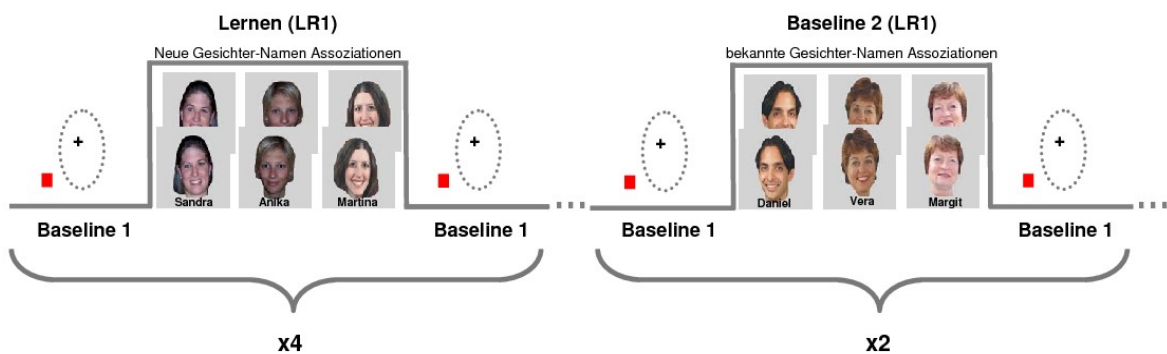


Abb. 2: Lernrate-Paradigma für die einfachste Bedingung (LR1) von Experiment 1. LR2 und LR3 wurden dazwischen oder nachfolgend präsentiert wie die fortlaufenden Punkte andeuten. Jede der Bedingungen, in denen neue Gesichter-Namen Assoziationen zu sehen waren, wurde viermal, jede der Bedingungen, in denen bekannte Gesichter-Namen Assoziationen zu sehen waren, zweimal präsentiert.

Experiment 2

In Experiment 2 wurden vier unterschiedliche *Lernraten* in vier getrennten fMRT-Sitzungen als Block-Design realisiert (siehe Abbildung 3). LR1 beinhaltete insgesamt 12, LR2 18, LR3 24 und LR4 30 zu lernende, jeweils neue Gesichter-Namen Assoziationen. Jeder Lernblock einer Sitzung beinhaltete die gleiche Anzahl an Gesichter-Namen-Assoziationen (2, 3, 4 oder 5) und dauerte 21 Sekunden. Somit ergaben sich für jede Sitzung unterschiedliche Präsentationszeiten von 10,4 bis 4,1 Sekunden für jede Gesichter-Namen Assoziation (s. Tabelle 1). In den zwischen den Lernblöcken eingeschobenen, gleichlangen Baselineblöcken diente in Anlehnung an die Studie von Sperling und Kollegen (Sperling et al., 2001) eine einzelne Gesichter-Namen Assoziation als Stimulus, die in einem, dem Experiment vorangehenden Übungsdurchgang mehrmals präsentiert wurde, um ausreichende Bekanntheit zu gewährleisten. Die Länge einer Sitzung betrug 4 Minuten und 16 Sekunden. Über die Probanden hinweg wurde einerseits eine Randomisierung der Darbietungsreihenfolge über die vier Sitzungen hinweg und andererseits eine Randomisierung der Reihenfolge der Lernblöcke innerhalb einer fMRT-Sitzung vorgenommen.

Zusätzlich wurde in Experiment 2 ein ähnlich gestaltetes Verhaltensexperiment vor dem eigentlichen fMRT-Experiment durchgeführt, welche den Versuchspersonen ermöglichte, nach ihrem subjektiven Empfinden die Präsentationszeiten und die Anzahl der zu lernenden Gesichter-Namen Assoziationen frei zu wählen (*Subjektive Lernrate*).

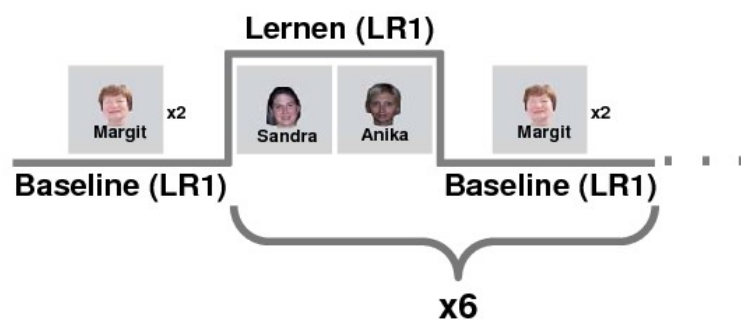


Abb 3: Lernrate-Paradigma von Experiment 2 für den einfachsten Durchgang (LR1) mit zwei präsentierten Gesichter-Namen Assoziationen pro Block. Der dargestellte Ausschnitt wiederholte sich insgesamt sechsmal. Die weiteren LR wurden randomisiert in separaten Sitzungen erhoben.

2.3.2 Enkodieraufgabe

Experiment 1

Zur Gewährleistung der kontinuierlichen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit während des Enkodierens wurden die Probanden angehalten, per Tastendruck möglichst schnell zu entscheiden, ob das gerade präsentierte Gesicht nach rechts (rechte Taste) oder nach links (linke Taste) orientiert ist bzw. in der Baselinebedingung zu entscheiden, ob ein schwarzes (linke Taste) oder rotes Quadrat (rechte Taste) zu sehen ist. Die Probanden wurden explizit instruiert, sich die Gesichter-Namen Paarungen gut einzuprägen.

Experiment 2

Die Probanden wurden auch hier explizit instruiert, sich die Gesichter-Namen Paarungen einzuprägen. Zur Gewährleistung der kontinuierlichen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit wurden die Probanden sowohl in den Lern- als auch in den Baselinebedingungen der vier Sitzungen angehalten, das Erscheinen eines Gesichtes per Tastendruck möglichst schnell zu bestätigen. In der Bedingung zur *subjektiven Lernrate* waren die Versuchspersonen angehalten, die Taste erst dann zu drücken, sobald sie das Gefühl hatten, die präsentierte Gesichter-Namen Assoziation gelernt zu haben und während der zwischengeschalteten Baselinebedingungen keine Taste zu drücken. Sobald die Versuchsperson in diesem Durchgang das Gefühl hatte, eine für sie ausreichende Menge an Gesichter-Namen Assoziationen gelernt zu haben, konnte sie durch einen bestimmten Tastendruck ein Signal auslösen und die Sitzung wurde beendet.

2.3.3 Durchführung

Während der Experimente wurden die Stimuli über eine Videobrille präsentiert. Die Reizdarbietung sowie die Aufzeichnung der Verhaltensdaten wurde mit Hilfe eines PCs unter Verwendung der Präsentationssoftware Presentation 9.20 (Neurobehavioral Systems Inc.) kontrolliert. Für jeden Lerndurchgang erfolgte eine Synchronisierung der Präsentationssoftware mit den opto-elektrischen Triggern des MR-Scanners.

2.3.4. Untersuchungsparameter

Alle Probanden wurden mit einem 3 Tesla MAGNETOM Allegra MR-Tomographen (Siemens, Erlangen, Deutschland) untersucht. Zur Erhebung der funktionellen Daten wurde eine axial orientierte, aufsteigende echoplanare (EPI) Gradientenecho-Sequenz mit einer Repetitionszeit (TR) von 2.3 Sekunden in Experiment 1 und von 2.7 Sekunden in Experiment 2 und einer Echozeit (TE) von 39 ms durchgeführt, die aus je 33 Schichten (Schichtdicke von 3 mm mit einer Schichtlücke von 0.6 mm) bestand (Flipwinkel = 90°, field of view = 240 mm, Matrix = 64 x 64). Für Experiment 1 wurde ein funktioneller Durchgang mit 358 Volumen aufgenommen. Jeder funktionelle Durchgang in Experiment 2 bestand aus 110 Volumen. Die jeweils ersten sechs der aufgenommenen fMRT-Volumina dienten der T1-Equilibration und wurden von der nachfolgenden Auswertung der Zeitserien ausgeschlossen.

2.3.5 Gedächtnistest

Experiment 1

In der Abrufphase, in der keine funktionellen Gehirndaten erhoben wurden, erfolgte die Abfrage der gelernten Gesichter-Namen Paare durch Präsentation zweier Namen in drei unterschiedlichen Grauschattierungen links bzw. rechts neben dem Gesicht (siehe Abbildung 4). Die Wahl der entsprechenden Taste auf einer Sechsfelder-Tastatur ermöglichte unterschiedliche Rekognitionsantworten in Anlehnung an das Remember-Know Paradigma nach Tulving (Tulving, 1985). Ein bewusstes Wiedererkennen („sehr sicher linker/rechter Name“) erforderte das Drücken einer der beiden oberen Tasten. Die Entscheidung auf Grund eines Gefühls von Vertrautheit („wahrscheinlich linker/rechter Name“) wurde durch Drücken einer der beiden mittleren Tasten gegeben. Die unteren zwei Tasten codierten das subjektive Gefühl, bei der Wahl der richtigen Antwortalternative geraten zu haben („geraten linker/rechter Name“).

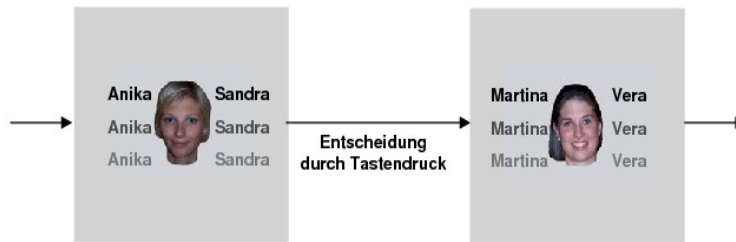


Abb. 4: Ablaufdiagramm der Abrufphase für Experiment 1

Experiment 2

Nach jedem Lerndurchgang erfolgte auch hier die Abfrage der Namen ohne Messung der Gehirnaktivität. Hierbei wurde zunächst die Möglichkeit zum freien Abruf gewährleistet, indem nur das Gesicht dargeboten wurde. Konnte der Name zum Gesicht nicht frei erinnert werden, erfolgte die zusätzliche Präsentation zweier Namen als Hinweisreize. Durch Tastendruck (linke Taste oder rechte Taste) konnte einer der beiden Namen zum dargebotenen Gesicht assoziiert werden (siehe Abbildung 5).

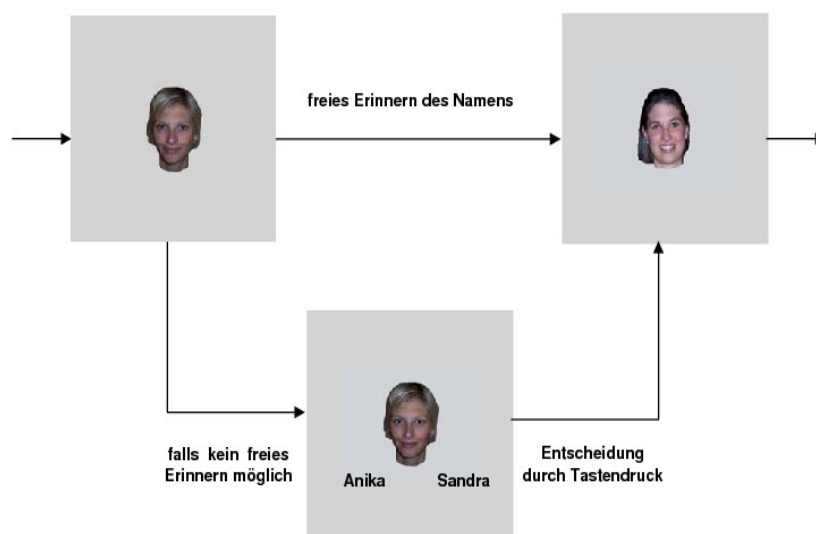


Abb. 5: Ablaufdiagramm der Abrufphase für Experiment 2

2.4 Analyse der Verhaltensdaten

Die Systematisierung und statistische Analyse der Verhaltensdaten erfolgte mit Excel (Microsoft® Excel 2002). Die Verhaltensdatenanalyse beinhaltete die Auswertung der korrekt bzw. nicht korrekt erinnerten Gesichter-Namen-Assoziationen für jede *Lernrate* eines jeden Experiments. Im Falle von Experiment 1 wurde eine weitere Aufschlüsselung nach der subjektiven Sicherheit der Entscheidung („sehr sicher“, „wahrscheinlich“, „geraten“) vorgenommen. Zur Überprüfung signifikanter Mittelwertsunterschiede zwischen den prozentualen Lernleistungen in den unterschiedlichen *Lernraten* wurde innerhalb eines jeden Experiments eine einfaktorielle ANOVA mit angeschlossenen Newman Keuls post-hoc-tests für paarweise Vergleiche durchgeführt. Zur Überprüfung einer im Verhalten sichtbaren Kompensationsleistung der erwarteten hippocampalen Aktivierung wurde zudem ein Index für die zu erwartende Performanzleistung für jede *Lernrate* berechnet. Dieser ergab sich für jede *Lernrate* aus der Division von Lernmenge durch Lernzeit bezogen auf die niedrigste Lernrate als Referenz. Die Division der ermittelten Werte durch die prozentual richtig erinnerte Lernleistung für LR1 ergab die erwartete Performanzleistung für jede *Lernrate*.

2.5 Analyse der fMRT-Daten

Die Bilddatenanalyse ist komplex und beinhaltet eine Reihe von vorgeschalteten Bearbeitungsschritten (sog. Vorverarbeitung) zur Eliminierung systematischer (z.B. Baseline-drift) und stochastischer Fehler (z.B. Kopfbewegungen, interindividuelle Varianz), bevor die eigentliche statistische Analyse durchgeführt werden kann. Die Korrektur der nicht aufgabenbezogenen Variabilität beinhaltete die Bewegungskorrektur anhand einer Transformation für Translationen und Rotationen in den drei Raumrichtungen x, y und z (6 parameter rigid-body), die räumliche Normalisierung in einen standardisierten anatomischen Raum (Template des Montreal Neurological Institute, MNI) sowie eine räumliche Glättung der Bilddaten mit einem dreidimensionalen Gaus'schen Kernel mit einer vollen Breite von 10mm bei halben Maximum. Erst während der statistischen Analyse wurde ein zeitlicher Hochpassfilter (128 Hz) eingeschaltet, um niederfrequente Anteile des Signals (systematischer Baseline-drift) zu eliminieren.

Die vorliegenden Bilddaten wurden mit der Auswertungssoftware SPM5 (Statistical Parametric Mapping 5, Wellcome Institute of Cognitive Neurology, London, Großbritannien, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>) wie oben beschrieben vorverarbeitet und anschließend statistisch ausgewertet. In den individuellen Designmatrizen für Experiment 1 wurden entsprechend dem Blockdesign sechs explizite Regressoren definiert, bestehend aus drei Regressoren für die drei *Lernraten* für neue Gesichter-Namen Assoziationen sowie drei weiteren Regressoren für die drei Bedingungen der bekannten Gesichter-Namen Assoziationen. In Experiment 2 bestand die zusammengefasste, aber nach fMRT-Sitzungen separierte Designmatrix jeder Versuchsperson aus vier Regressoren, einer für jede *Lernraten*.

Die beiden statistischen Gruppenanalysen der Bilddaten erfolgte anhand von Random-Effects Analysen innerhalb einer einfaktoriellen ANOVA, getrennt für jedes der beiden Experimente. Zur Ermittlung von neuronaler Aktivität während des Enkodierens neuer Gesichter-Namen Assoziationen flossen die Kontrast-Karten der Haupteffekte für die einzelnen *Lernraten* aus den Einzelsubjektanalysen in die Gruppenanalysen ein. Im Falle von Experiment 1 waren dies drei Kontrast-Karten pro Subjekt entsprechend der drei erhobenen *Lernraten* für neue Gesichter-Namen Assoziationen. Für Experiment 2 wurden die Kontrast-Karten für neue Gesichter- Namen Assoziationen entsprechend der vier erhobenen *Lernraten* pro Subjekt verwendet.

2.5.1 Neuronale Korrelate lernratenabhängiger Enkodierprozesse

Innerhalb einer jeden ANOVA konnten über das Formulieren eines exponentiell ansteigenden Kontrastes diejenigen Gehirnstrukturen ermittelt werden, die mit steigender *Lernrate* signifikant steigende Aktivierung zeigten. Die Gewichtung dieses exponentiellen Kontrast ergab sich aus der Division von Menge/Zeit bezogen auf die niedrigste *Lernrate* als Referenz. Dadurch ergaben sich folgende Gewichtungen für den exponentiellen Kontrast: [1.00, 1.87, 3.07] für Experiment 1 und [1.00, 2.26, 4.00, 6.34] für Experiment 2.

Die Suche nach modulatorischer Aktivierung erstreckte sich zunächst über das gesamte Gehirnvolumen. Dabei wurde für beide Experimente ein unkorrigiertes Signifikanzniveau

von $p < 0.001$ festgesetzt.

Im Weiteren wurde auf modulatorische Aktivierung ausschließlich im Hippocampus getestet. Dazu wurde für jedes Experiment zunächst anhand einer ROI-Analyse die für den exponentiellen Kontrast signifikant aktivierten Voxel im linken und rechten Hippocampus ermittelt. Das Signifikanzniveau betrug in beiden Experimenten $p < 0.005$, unkorrigiert. Zusätzlich wurde eine Clusterschwelle von $p < 0.05$, korrigiert für das in der ROI enthaltene Volumen angesetzt.

Anschließend an die ROI-Analysen wurden für jede *Lernrate* die mittleren Aktivierungsmagnituden (beta-Gewichte aus den individuellen Allgemeinen Linearen Modellen zur Bestimmung der experimentell erklärbaren Varianz) über alle signifikanten Voxel im linken bzw. im rechten Hippocampus über Subjekte hinweg gemittelt. Um weiteren Aufschluss über die Dynamik des hippocampalen Antwortverhaltens zu erlangen, wurde eine BOLD-Signal-Analyse innerhalb eines jeden Experimentes durchgeführt. Dazu wurde in jedem der signifikanten Hippocampus-Cluster der Zeitverlauf der Signalkurve über alle Lernblöcke und über alle Subjekte gemittelt. Diese Berechnungen erfolgten in beiden Experimenten für jede *Lernrate* getrennt.

2.5.2 Neuronale Korrelate lernratenunabhängiger Enkodierprozesse

Zur Darstellung allgemeiner enkodierspezifischer, nicht modulierter Aktivierungen wurde ein Kontrast als Konjunktion über die Haupteffekte der einzelnen *Lernraten* unter Exklusion des exponentiellen Kontrasts definiert ($p < 0.2$). Der Kontrast zeigt somit Voxel, die gemeinsam zu allen *Lernraten* signifikant aktiviert sind (im Vergleich zu den jeweiligen Baselinebedingungen). Zur Beurteilung signifikanter zusammenhängender Aktivierung wurde in beiden Experimenten zunächst ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von 0.001 festgelegt. Zusätzlich wurden die Daten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ analysiert, im Zusammenhang mit einer so genannten false-discovery-rate (FDR) Korrektur für multiple Kontraste.

3. ERGEBNISSE

3.1 Verhaltensdaten

Experiment 1

Die Analyse der Verhaltensdaten ergab eine durchschnittliche Anzahl an korrekt erinnerten Gesichter-Namen-Assoziationen von 64.29% (range = 41,67-75,00%, SD = 10.56%) für die niedrigste Lernrate (LR1), von 68.31% (range = 31,25-87,50%, SD = 15.50%) für mittlere Lernrate (LR2) und von 69.29% (range = 40,00-95,00%, SD = 12.38%) für die höchste *Lernrate* (LR3). Die einfaktorielle ANOVA ergab keinen Mittelwertsunterschied zwischen den einzelnen *Lernraten* ($F(2,39) = 0.658$; $p = 0.523$). Zudem lag die beobachtete Lernleistung deutlich über der zu erwartenden Lernleistung (siehe Abbildung 6). Die Mittelwerte für Items, welche mit hoher, mittlerer oder niedriger Sicherheit richtig und falsch erinnert wurden, sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die meisten Items wurden mit hoher oder mittlerer Sicherheit erinnert, jedoch war auch ein gewisser Anteil falsch erinnertes Items zu verzeichnen, wobei größtenteils eine falsche Entscheidung mit mittlerer Sicherheit gegeben wurde. Die Mittelwerte der falsch erinnerten Items in den unterschiedlichen *Lernraten* unterscheiden sich jedoch nicht ($F(2,39) = 0.627$, $p < 0.540$).

Tab. 2: Mittelwerte für Items, welche in Abhängigkeit der Lernrate (LR) bzw. der Sicherheit der Entscheidung richtig bzw. falsch erinnert wurden. Die Standardabweichungen sind in Klammern angegeben.

	LR 1	LR 2	LR 3	Gesamt
RICHTIG ERINNERT				
hohe Sicherheit	27.98 (13.32)	28.13 (18.79)	32.14 (19.97)	88.25 (17.28)
mittlere Sicherheit	23.21 (12.73)	28.57 (11.94)	26.43 (12.16)	78.21 (12.18)
niedrige Sicherheit	13.10 (10.70)	11.61 (10.07)	10.71 (10.35)	35.42 (10.17)
Gesamt	64.29 (10.56)	68.31 (15.50)	69.28 (12.38)	
FALSCH ERINNERT				
hohe Sicherheit	8.93 (14.42)	6.70 (5.73)	3.57 (3.63)	19.20 (9.25)
mittlere Sicherheit	17.26 (9.51)	15.18 (11.68)	12.86 (9.14)	45.30 (10.24)
niedrige Sicherheit	9.52 (9.73)	9.82 (12.19)	14.29 (10.72)	33.63 (9.45)
Gesamt	35.71 (11.81)	31.70 (9.63)	30.72 (8.93)	

Experiment 2

Subjektive Lernrate

Für die *subjektive Lernrate* ergab sich eine mittlere Präsentationsdauer von 12,0 Sekunden (range = 15,5 - 43,8 Sekunden, SD = 4,2 Sekunden) für das sichere Erlernen einer Gesichter-Namen-Assoziation. Die mittlere Anzahl an Gesichter-Namen Assoziationen von, der sich die Probanden während der Enkodierung unter der Instruktion einer möglichst sicheren Erinnerung aussetzten, lag bei einem Wert von 7,5 Gesichter-Namen-Assoziationen (range = 5-13, SD = 2,6). Die im Mittel korrekt erinnerten Gesichter-Namen-Assoziationen lag erwartungsgemäß bei 100% (SD = 0%).

Verhaltensergebnisse im fMRT-Experiment

Im fMRT-Experiment ergaben sich im Mittel korrekt erinnerte Gesichter-Namen-Assoziationen von 97.44% (range = 83,33-100%, SD = 5.43%) für LR 1, 98.28% (range = 88,90-100%, SD = 3.62%) für LR 2, 93,88% (range = 87,5-100%, SD = 7.20%) für LR 3

und 88,00% (range = 73,33-96,66%, SD = 6,70 %) für LR 4. Die einfaktorielle ANOVA ergab einen Mittelwertsunterschied ($F(3,48) = 8,931$; $p = 0,000$). Paarweise post-hoc (Newman-Keuls-Tests) Vergleich zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede. Auch in Experiment 2 liegt die beobachtete Lernleistung deutlich über der zu erwartenden Lernleistung (siehe Abbildung 6).

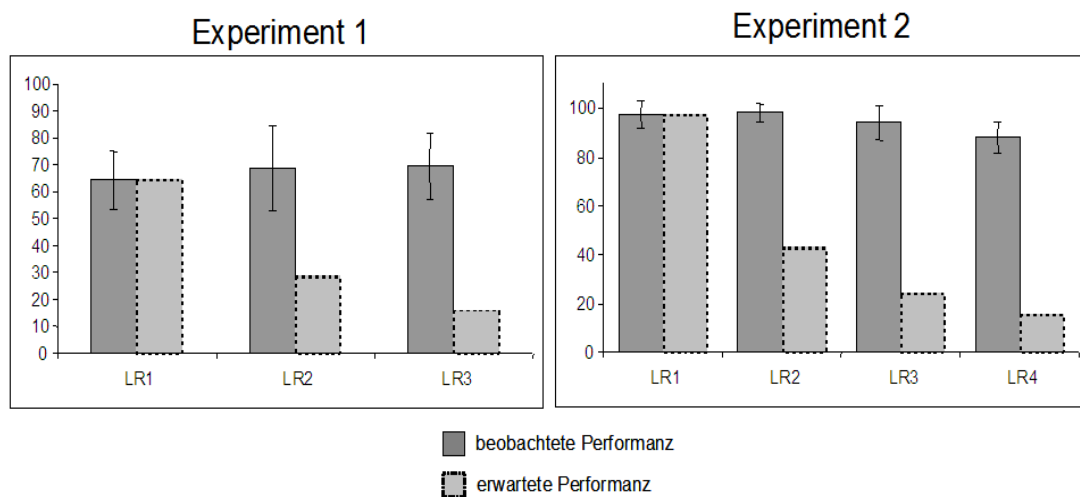


Abb. 6: Beobachtete Erinnerungsleistung (in %) in Abhängigkeit der Lernrate (LR), gemittelt über alle Probanden und die erwartete Erinnerungsleistung (in %) für Experiment 1 und Experiment 2. Als Fehlerindikator ist die Standardabweichung des Gesamtlernerfolgs angegeben. Die hellgrauen Balken repräsentieren den theoretischen Enkodiererfolg für jede Lernrate unter der Annahme, dass für die jeweils niedrigste Lernrate die Enkodierkapazität des Systems bereits ausgeschöpft ist, d.h. keine neuronale Kompensation der gesteigerten Lernanforderungen erfolgt. Die Abweichung zu den beobachteten Daten ist offensichtlich und indiziert daher, dass kompensatorische Prozesse stattgefunden haben.

3.2 fMRT-Daten

3.2.1 Lernratenabhängige neuronale Aktivierung im gesamten Gehirn

Experiment 1

Die lernratenabhängigen Aktivierungen, welche man durch Berechnung des exponentiellen Kontrasts erhält (Voxelschwelle von $p < 0,001$, unkorrigiert, Cluster-Schwelle, $p < 0.05$, korrigiert) sind ausschließlich posterior in sekundären visuellen Arealen und Arealen der parahippocampalen und hippocampalen Region bilateral lokalisiert. Rechtsseitig setzt sich eine Aktivierung vom Gyrus occipitalis medius über den Gyrus occipitalis inferior und den Gyrus lingualis kommend innerhalb des Gyrus fusiformis von posterior nach anterior fort, um schließlich über den parahippocampalen Gyrus den posterioren Anteil des Hippocampus zu erreichen. Von dort setzt sich die hippocampale Aktivierung entlang der Längsachse bis anterior in die Amygdala fort. Linksseitig erstreckt sich ein occipito-temporales Aktivierungscluster vom Gyrus occipitalis medius über den Gyrus lingualis in den Gyrus fusiformis und verläuft entlang des Gyrus fusiformis von posterior nach anterior. Im linken Hippocampus erstreckt sich die Aktivierung entlang der gesamten Längsachse, erreicht jedoch nicht die Amygdala. Subcortikal ist ein Aktivierungsmaximum im linken Thalamus zu beobachten. In Abbildung 7 lassen sich die Ausdehnungen aller signifikant aktivierten Cluster in glass-brain-Ansicht erkennen. Die zugehörigen lokalen Aktivierungsmaxima mit ihren MNI-Koordinaten, sowie den entsprechenden Brodmann-Arealen sind in Tabelle 3 angegeben.

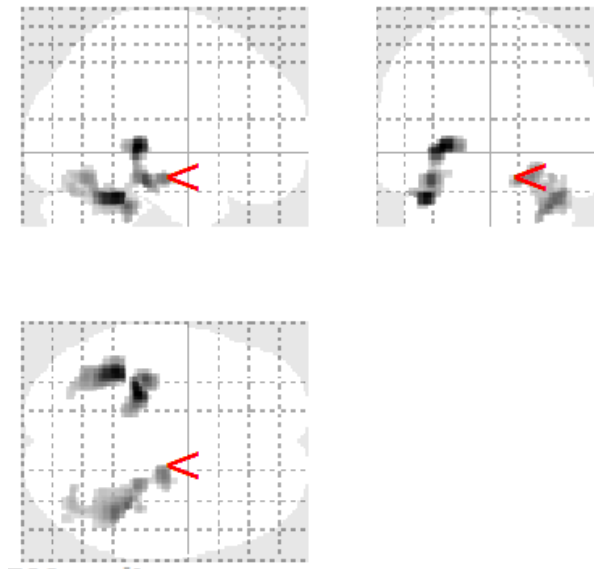


Abb. 7: Gehirnregionen, die in Experiment 1 für den exponentiellen Kontrast (explnc) über alle Probanden gemittelt einen signifikanten Effekt zeigten (Signifikanzniveau $p < 0.001$, unkorrigiert, Clusterschwelle $p < 0.05$). Die neuronale Aktivität wurde auf eine glass-brain-Ansicht projiziert und weist ausschließlich posteriore Areale aus.

Tab. 3: Koordinaten der lokalen Maxima für den exponentiellen Kontrast (explnc) für Experiment 1, welche mindestens 8mm voneinander entfernt liegen. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0.001$, unkorrigiert auf Voxelebene und $p < 0.05$, korrigiert auf Clusterebene. BA = Brodmann Areal; MNI = Montreal Neurological Institute.

Anatomische Region (L=links; R=rechts)	BA	MNI Koordinaten (mm)			Z-Wert
		x	y	z	
L Thalamus	-	-26	-30	4	4.61
L Hippocampus	-	-34	-24	-16	4.12
L Gyrus fusiformis	20	-38	-42	-24	4.52
	19	-36	-60	-14	3.71
R Cerebellum		36	-36	-30	3.96
R Gyrus fusiformis	37	40	-44	-26	3.04
R Hippocampus	-	20	-14	-14	3.81

Experiment 2

Betrachtet man den Kontrast für lernratenabhängige Aktivierung (Voxelschwelle von $p < 0,001$, unkorrigiert, Cluster-Schwelle, $p < 0.05$, korrigiert) zeigte sich erneut ausschließlich posterior ein ausgeprägter Effekt des exponentiellen Kontrast im gesamten occipito-temporalen Cortex, welcher rechtsseitig vom Gyrus occipitalis superior kommend entlang des Gyrus lingualis, des Gyrus fusiformis und des parahippocampalen Gyrus bis in die mittleren Abschnitte des Hippocampus zieht. Das lokale Maximum im rechten Hippocampus liegt bei $x = 26$, $y = -12$, $z = -16$. Linksseitig erstreckt sich die occipito-temporale Aktivierung nicht in den Hippocampus. Erst bei einer relaxierten Schwelle ($p < 0.005$, unkorrigiert) tritt eine Aktivierung im linken Hippocampus zu Tage. In Abbildung 8 ist der Gesamteffekt des exponentiellen Kontrasts in glass-brain-Ansicht zusammengefasst. Die zugehörigen lokalen Aktivierungsmaxima mit ihren MNI-Koordinaten, sowie den entsprechenden Brodmann-Arealen sind in Tabelle 4 angegeben.

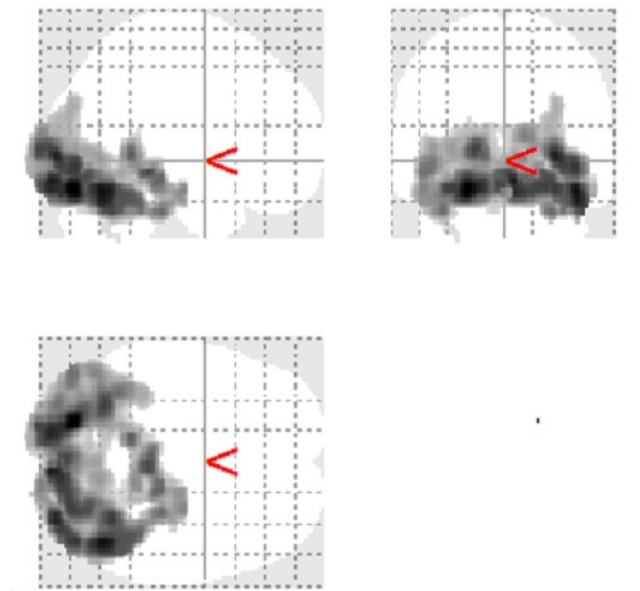


Abb. 8: Gehirnregionen, die in Experiment 2 für den exponentiellen Kontrast (*explnc*) über alle Probanden gemittelt einen signifikanten Effekt zeigten (Signifikanzniveau $p < 0.001$, unkorrigiert, Clusterschwelle $p < 0.05$). Die neuronale Aktivität wurde auf eine glass-brain-Ansicht projiziert und weist ausschließlich posteriore Areale aus.

Tab. 4: Koordinaten der lokalen Maxima für den exponentiellen Kontrast (*explnc*) in Experiment 2, welche mindestens 8mm voneinander entfernt liegen. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0.001$, unkorrigiert auf Voxel Ebene und $p < 0.05$, korrigiert auf Clusterebene. BA = Brodmann Areal; MNI = Montreal Neurological Institute.

Anatomische Region (L=links; R=rechts)	BA	MNI Koordinaten (mm)			Z-Wert
		x	y	z	
R Gyrus lingualis	18	6	-92	-10	4.82
R Gyrus fusiformis	37	44	-60	-16	4.92
R Hippocampus	-	26	-12	-16	3.95
L Gyrus lingualis	18	-20	-80	-14	5.10
L Hippocampus*	-	-24	-22	-16	2.96

* Signifikanzniveau 0.005, unkorrigiert auf Voxel Ebene

3.2.2 Lernratenabhängige neuronale Aktivierung im Hippocampus

Da dem Hippocampus eine herausragende Rolle bei assoziativen Enkodierprozessen zukommt, wurde in einem nächsten Schritt die Suche nach exponentiell modulierter Gehirnaktivität auf den Hippocampus beschränkt. Die Analyse ergab in Experiment 1 ein Cluster ($p < 0.05$, korrigiert für das Volumen der ROI) mit 131 signifikanten Voxeln ($p < 0.005$, unkorrigiert) im linken Hippocampus mit einem globalen Maximum im mittleren Abschnitt der Längsachse. Rechtsseitig umspannte ein 159 signifikante Voxel umfassendes Cluster den Hippocampus mit einem globalen Maximum im mehr posterioren Abschnitt. Die Aktivierung erstreckt sich bilateral von posterior nach anterior (siehe Tabelle 5 und Abbildung 9).

Für Experiment 2 erbrachte die ROI-Analyse ein Cluster ($p < 0.05$, korrigiert für das Volumen der ROI) im linken Hippocampus mit 210 Voxeln, die im exponentiellen Kontrast signifikant ($p < 0.005$) wurden. Im rechten Hippocampus war ein Aktivierungscluster mit 389 Voxeln zu beobachten. Auch hier erstreckt sich die Aktivierung entlang der Längsachse des Hippocampus von posterior nach anterior mit globalen Maxima in posterioren Abschnitten (Tabelle 5 und Abbildung 9). Die Betrachtung der über alle

signifikanten Voxel gemittelten neuronalen Aktivierung (ausgedrückt über die beta-Gewichte des zugehörigen Allgemeinen Linearen Modells) zeigt einen Anstieg der neuronalen Aktivierung mit zunehmender *Lernrate* (Abbildung 9 unten). Überdies skalieren die Aktivierungsmittelwerte für vergleichbare *Lernraten* aus Experiment 1 und Experiment 2 weitgehend in vergleichbaren Wertebereichen. Bei weiterer Betrachtung der Aktivierungsdaten fallen in Experiment 2 über alle *Lernraten* hinweg höhere Werte für den linken Hippocampus im Vergleich zum rechten Hippocampus auf. Überdies zeigen in Experiment 2 die gemittelten neuronalen Aktivierungsmagnituden des rechten Hippocampus für LR1 und LR2 besonders niedrige Werte, die sich im Mittel nicht signifikant von Null unterscheiden. Um das Zustandekommen dieses Ergebnisses besser zu verstehen wurde eine zusätzliche Analyse der den Aktivierungsmagnituden zugrunde liegenden BOLD-Signalkurven durchgeführt, welche die Dynamik der hippocampalen Aktivierung genauer erfassen kann.

Tab. 5: Ergebnisse der ROI-Analyse: von posterior nach anterior ausgewählte lokale Maxima im Hippocampus, die eine exponentielle Aktivierung aufweisen (Signifikanzniveau auf Voxel Ebene $p < 0.005$, unkorrigiert; Clusterschwelle $p < 0.05$, korrigiert).

Anatomische Region (L=links; R =rechts)	Experiment 1				Experiment 2			
	MNI Koordinaten (mm)			Z-Wert	MNI Koordinaten (mm)			Z-Wert
	x	y	z		x	y	z	
L Hippocampus	-30	-36	0	2.75	-14	-40	4	3.56
L Hippocampus	-32	-30	6	3.28	-14	-28	-10	2.90
L Hippocampus	-34	-24	-16	4.12	-20	-20	-18	3.11
R Hippocampus	28	-28	-12	3.56	16	-26	-10	4.18
R Hippocampus	26	-12	-14	3.44	26	-12	-16	3.95
R Hippocampus	30	-8	-24	2.93	18	-14	-18	3.85

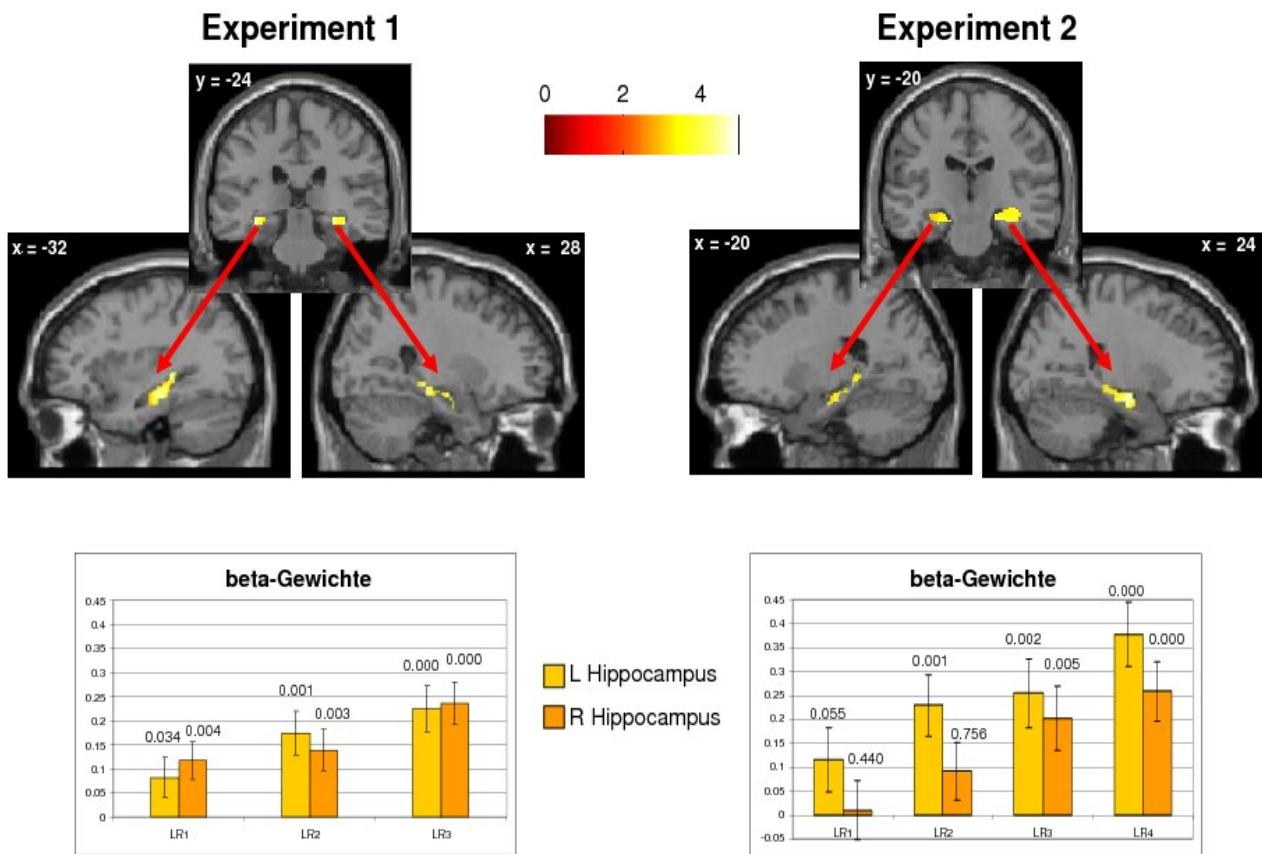


Abb. 9: OBEN: Ergebnisse der ROI-Analysen: Regionen im Hippocampus, die eine exponentielle Aktivierung aufweisen (Signifikanzniveau auf Voxel Ebene $p < 0.005$, unkorrigiert; Clusterschwelle $p < 0.05$, korrigiert). Die neuronale Aktivität wurde auf Schnitte des anatomischen Einzel-Gehirns („single_subj_T1“) des Montreal Neurological Institute projiziert und die korrespondierenden t -Werte farblich kodiert (siehe Farbskala Mitte). UNTEN: Mittlere neuronale Aktivierungsmagnituden (beta-Gewichte) während des Enkodierens von neuen Gesichter-Namen Assoziationen über ansteigende Lernraten, gemittelt über alle signifikanten Voxel in der jeweiligen hippocampalen ROI-Maske, getrennt für linken und rechten Hippocampus. Die schwarzen Balken geben die Standardabweichungen der Effekte an. Die Werte über den einzelnen Balken geben p -Werte aus einem T -Test für eine Stichprobe an und lassen erkennen, dass die Aktivierungsmagnituden zumeist signifikant von 0 verschieden sind. LR = Lernrate.

3.2.3 Vergleich der BOLD-Signalkurven in signifikanten Hippocampus-Arealen

Die oben erwähnte vergleichende Detailanalyse der lernratenabhängigen Effekte beider Experimente beschäftigte sich mit der Analyse der durch den Enkodiervorgang hervorgerufenen BOLD-Signalkurven. Die Motivation für die Vorgehensweise ist teilweise bereits aus einer visuellen Inspektion der lernratenabhängigen mittleren neuronalen Aktivierungen in Abbildung 9 ersichtlich. Dort zeigten sich zwar insgesamt, vor allem für höhere *Lernraten* signifikant von Null verschiedene mittlere Aktivierungen. Im Falle der Involvierung des rechtsseitigen Hippocampus für LR1 und LR22 im Experiment 2 war die mittlere Aktivierung jedoch deutlich nicht signifikant von Null verschieden. Um diesen Sachverhalt näher aufzuklären, schien daher eine Analyse der aufbereiteten Signalverläufe indiziert, um letztlich durch visuelle Inspektion herauszuarbeiten, wie die nur vergleichsweise geringe neuronal Aktivierungsmagnitude, die durch den beta-Schätzer der linearen Regression ausgedrückt wird, zustand kommen kann. Die Ergebnisse der Signalanalyse sind in Abbildung 10 zusammengefasst. Dabei zeigt sich insbesondere für Experiment 2 bei niedrigen *Lernraten* (LR1 und LR2) ein vergleichsweise „unruhiger“ Signalverlauf. Vorhandene Aktivierungsgipfel sind häufig gefolgt von einem zwischenzeitlichen Abfall der Signalkurve. Insbesondere für den rechten Hippocampus in Experiment 2 weist LR1 nach einem ersten hohen Aktivierungsgipfel einen deutlichen Abfall ins Negative auf. Auch im linken Hippocampus ist dieser Trend für LR1 ersichtlich, die Aktivierung erholt sich jedoch hier stärker und der Abfall der Kurve ist daher nicht derart ausgeprägt. Hingegen folgen die Zeitverläufe für hohe *Lernraten* (LR3 und LR4) eher der erwarteten blockförmigen BOLD-Antwort mit entsprechend höheren resultierenden beta-Gewichten als Ausdruck der neuronalen Magnitude. Insgesamt sind in Experiment 1 derartig ausgeprägte Aktivierungssenkungen ins Negative für niedrige *Lernraten* nicht zu beobachten.

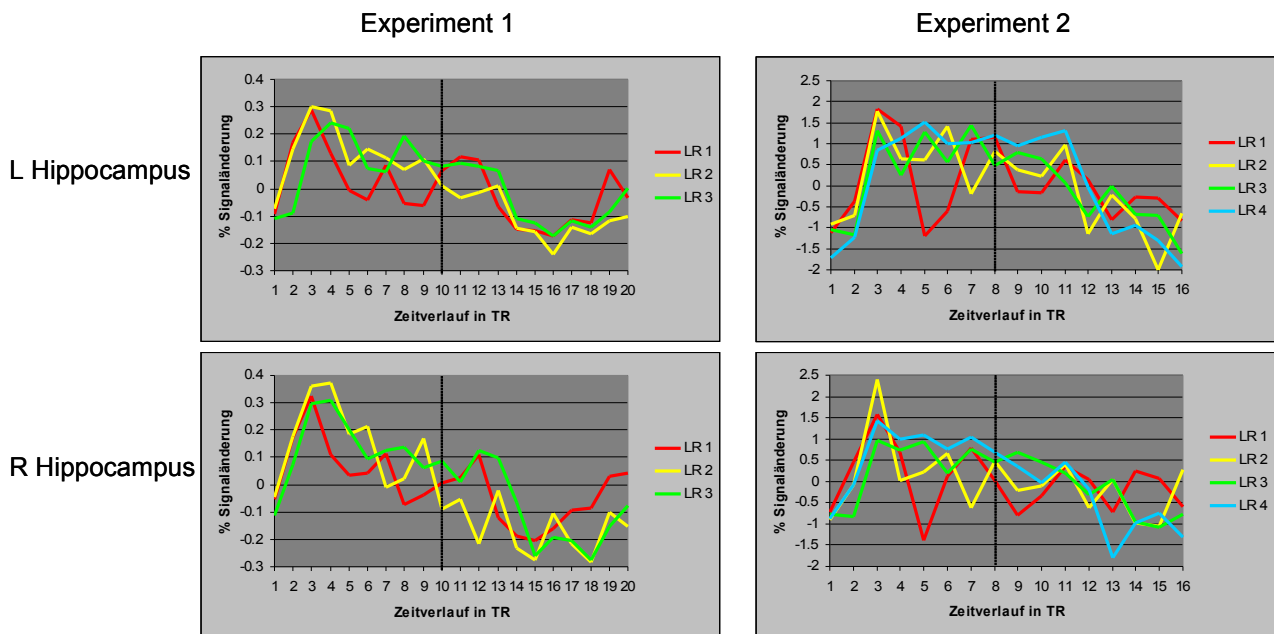


Abb. 10: Ergebnisse der BOLD-Signal-Analyse: dargestellt sind die über alle Lernblöcke gemittelten realen Zeitverläufe der BOLD-Antwort gemittelt über alle in der jeweiligen Hippocampus-ROI enthaltenen Voxel für jede Lernrate (LR). Die vertikal gepunkteten Linien in den Graphiken markieren das Ende der Lernphase. TR: time of repetition.

3.2.4 Neuronaler Korrelate lernratenunabhängiger Enkodierprozesse

Experiment 1

Lernratenunabhängige Effekte wurden anhand von Konjunktionsanalysen aus den spezifizierten Haupteffekten (Enkodierung > Baseline) ermittelt. Für Experiment 1 erhält man bei einer unkorrigierten Voxelschwelle von 0.001 und einer räumlichen Schwelle von mindestens 40 zusammenhängend signifikanten Voxeln frontale, linkslaterale Aktivierungsherde. Insbesondere im linken Gyrus frontalis medius sticht ein Aktivierungscluster mit einem lokalen Maxima bei $x = -40$, $y = 16$, $z = 30$ (BA 8) hervor. Im linken Temporallappen erstreckte sich eine ausgeprägte Aktivierung entlang der posterior-anterior-Achse des linken parahippocampalen Gyrus. Das lokale Maximum liegt hier bei $x = -20$, $y = -14$, $z = -22$. Ein weiteres Aktivierungscluster befindet sich im linken Cerebellum. Interessanterweise tritt bei einer korrigierten Voxelschwelle von 0.05 (FDR) zudem ein Aktivierungscluster im linken inferioren Parietallappen mit einem lokalen Maximum von $x = -38$, $y = -62$, $z = 54$ (BA 7) zu Tage. Tabelle 6 listet lokale Aktivierungsmaxima der

identifizierten Areale mit ihren MNI-Koordinaten, sowie den entsprechenden Brodmann-Arealen auf. Oberflächennahe Aktivierungen werden in Abbildung 11 dargestellt.

Experiment 2

Die Ergebnisse der Konjunktionsanalyse der Haupteffekte (Enkodierung > Baseline) aus Experiment 2 ($p < 0.001$, unkorrigiert, räumliche Schwelle von mindestens 54 Voxeln) zeigten ebenfalls signifikante Aktivierungen fast ausschließlich anterior in linkslateralen frontalen Arealen. Hierbei ergab sich eine, auch auf Clusterebene signifikante Aktivierung im Gyrus frontalis medius (BA 11 und BA 8). Des Weiteren ist ein Aktivierungscluster im tiefer gelegenen Gyrus frontalis inferior (BA 46 und BA 47) zu beobachten. Ein weiteres Aktivierungscluster befindet sich im rechten Kleinhirn. Wie auch in Experiment 1 bereits zu beobachten war, zeigt sich bei einer korrigierten Voxelschwelle von 0.05 (FDR) zudem ein signifikantes Aktivierungscluster im linken inferioren Parietallappen mit einem lokalen Maximum von $x = -26$, $y = -72$, $z = 56$ (BA 7). Aktivierungen auf der Cortexoberfläche werden in Abbildung 11 dargestellt. Einen Überblick über die lokalen kortikalen Aktivierungen für beide Experimente gibt Tabelle 6.

Die überlappende Aktivierung aus den Konjunktionsanalysen beider Experimente zur Aufdeckung einer lernratenunabhängigen Enkodierregion ist im Gyrus frontalis medius (BA 9) lokalisiert und wird in Abbildung 12 dargestellt.

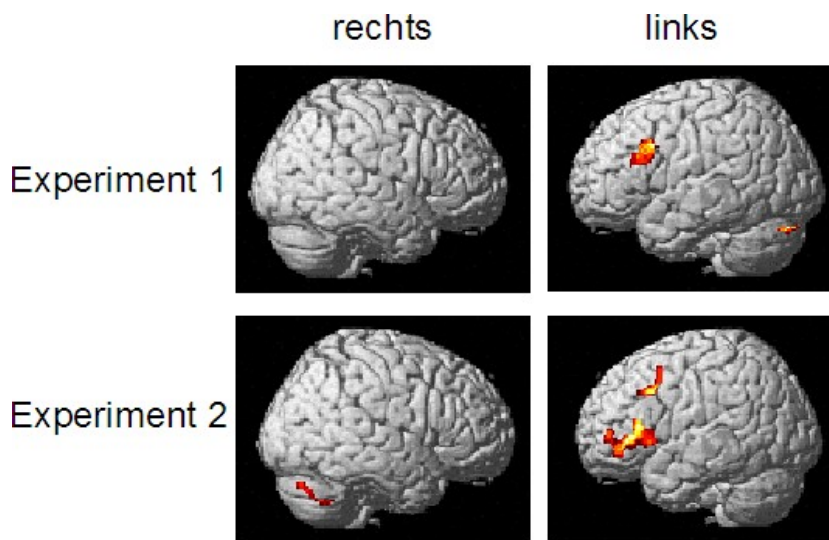


Abb. 11: Oberflächennahe Aktivierungen aus den Konjunktionsanalysen beider Experimente mit einem Signifikanzniveau auf Voxel Ebene von 0.001, unkorrigiert. Die farbig markierten Gehirnregionen sind unabhängig von der Lernrate in vergleichbarer Höhe aktiviert. Die Farbintensität von rot nach gelb korreliert dabei mit der Höhe der neuronalen Aktivität.

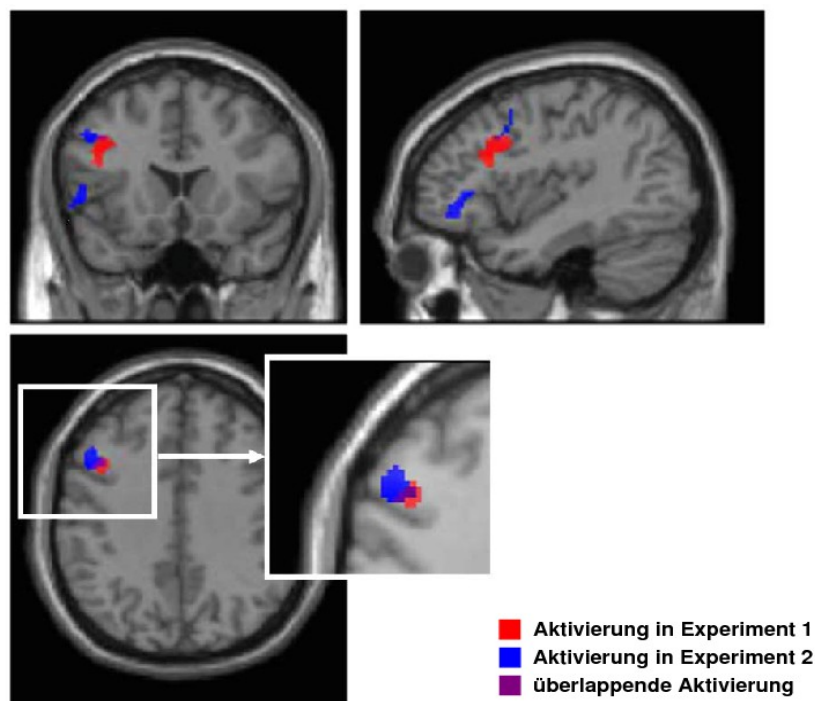


Abb. 12: Überlappende Aktivierung in BA 9 aus den Konjunktionsanalysen beider Experimente zur Aufdeckung allgemeiner Enkodierregionen.

Tab. 6: Koordinaten der lokalen Maxima aus den Konjunktionsanalysen, welche mindestens 8mm voneinander entfernt liegen. Das Signifikanzniveau für beide Experimente beträgt 0.001, unkorrigiert. BA = Brodmann Areal; MNI = Montreal Neurological Institute; G= Gyrus

Anatomische Region (L=links; R=rechts)	Experiment 1					Experiment 2				
	BA	MNI Koordinaten (mm)			Z- Wert	BA	MNI Koordinaten (mm)			Z- Wert
		x	y	z			x	y	z	
L G frontalis inferior						47	-44	32	0	4.25
						47	-36	38	-4	3.80
L G frontalis medius	9	-40	16	30	4.28	46	-54	28	16	3.98
						9	-48	16	34	4.16
						9	-44	10	44	4.09
L G parahippocampalis	28	-20	-14	-22	3.94					
	38	-24	-8	-28	3.15					
L Cerebellum	-	-20	-88	-24	4.75	-	34	-68	-34	3.99
	-	-32	-82	-26	4.61	-	34	-76	-30	3.83
	-	-12	-88	-28	3.26	-	34	-62	-42	3.70

4. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei in Teilen unterschiedliche Operationalisierungen eines Paradigmas zur parametrischen Variation der *Lernrate* systematisch untersucht. *Lernrate* war in diesem Zusammenhang definiert als Produkt der Variablen Menge und Zeit während der Enkodierung von Gesichter-Namen Assoziationen. Über die Zielsetzung anderer Studien hinausgehend, war es ein besonderes Anliegen der Studie, die modulatorische Aktivierung, d.h. den lernratenabhängigen Anstieg neuronaler Aktivierung durch die Variation der *Lernrate* im Hippocampus als gedächtnisrelevante zentralnervöse Struktur nachzuweisen sowie allgemeine, lernratenunabhängige Enkodierungsaktivierung darzustellen. Durch den Einsatz einer mehrfach gestuften *Lernrate* konnte zum ersten Mal tatsächlich gezeigt werden, dass sich der Hippocampus durch Variation der *Lernrate* anforderungsabhängig aktivieren lässt. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass

lernratenunabhängige Prozesse in linksfrontalen Arealen erfolgen. Somit ergab sich eine klare Dissoziation zwischen dem neuronalen Substrat lernratenabhängiger und lernratenunabhängiger Enkodierprozessen.

4.1 Neuronale Korrelate lernratenabhängiger Enkodierprozesse

4.1.1 Gemeinsamkeiten beider Experimente

Die Analyse zur lernratenabhängigen Aktivierung zeigte übereinstimmend in beiden Experimenten, dass ausschließlich posterior gelegene Gehirnstrukturen modulatorisch aktiviert wurden. Die Aufgabe insbesondere der sekundären visuellen Arealen ist es, die eintreffende visuelle Information einer integrativen Analyse zu unterziehen und erste neuronale Repräsentationen der ankommenden Einzelinformationen zu bilden. Um dem mehr oder weniger dichten Informationsfluss bestmöglich gerecht zu werden, müssen daher bereits diese Areale anforderungsabhängig auf den eintreffenden Informationsfluss reagieren, um sie anschließend dem Hippocampus zur Enkodierung zur Verfügung zu stellen. Insbesondere die Involvierung des Gyrus fusiformis und des Gyrus lingualis durch Gesichter und Namen stehen in sehr guter Übereinstimmung mit der Literatur. Bildgebende Untersuchungen zeigen, dass eine bestimmte Region im Gyrus fusiformis, die sogenannte fusiform face area (FFA) bevorzugt auf Gesichter reagiert (Kanwisher et al., 1997). Der Gyrus lingualis wird u.a. mit der perzeptuellen Wortverarbeitung in Verbindung gebracht (Kuriki et al., 1998). Dass zudem beide Regionen über die visuelle Analyse hinaus bereits an der Enkodierung neuer Gesichter-Namen Assoziationen beteiligt sein können, zeigte bereits die PET-Studie von Kuskowski und Pardo (Kuskowski u. Pardo, 1999). Dort ergaben sich Hinweise auf die funktionelle Rolle des Gyrus fusiformis bei der Enkodierung von Gesichtern, da die Aktivität des fusiformen Gyrus mit der erfolgreichen Enkodierung von Gesichtern korrelierte.

Neben der anforderungsabhängigen Aktivierung visueller Assoziationsareale zeichnete sich auch eine modulierte Aktivierung im parahippocampalen Gyrus ab. Innerhalb des ventralen Pfades der visuellen Objektverarbeitung (Kolb u. Whishaw, 1996) stellt der Gyrus parahippocampalis eine wesentliche neuronale „Schaltstation“ dar, die den visuellen

Input aus den vorgelagerten visuellen Assoziationsarealen „kanalisiert“. In Übereinstimmung mit Studien, die den anterior gelegenen rhinalen Regionen (BA 28 und 35) eine Rolle bei der Verarbeitung objektbezogener Informationen zuschreiben (Suzuki u. Amaral, 1994a; Burwell et al., 1995; Suzuki, 1996), konnte insbesondere in dieser Unterregion des parahippocampalen Gyrus eine modulierte Aktivierung nachgewiesen werden. Zudem wird dieser Region eine Rolle bei der Enkodierung der einzelnen Elemente einer Episode zugeschrieben, während der Hippocampus die relationale Verknüpfung der Elemente bewerkstelligt (siehe die Übersichtsarbeit von Davachi, 2006). Der Hippocampus bildet in dieser modellhaften Sichtweise gewissermaßen die Spitze eines hierarchischen Verschaltungssystems, der letztlich für die Assoziation zwischen beiden Informationsentitäten rekrutiert wird. Folglich ließe sich spekulieren, dass die modulierte Aktivität des Hippocampus mehr durch diese modulierte neuronale Eingangsaktivierung beider Informationen (Name und Gesicht) bedingt ist, als durch die exogene psychologische Enkodierungsinformation, die bereits eine geschlossene Assoziation beider Informationen darstellt. Neuroanatomisch sind die Verbindungen zwischen den sekundären und tertiären visuellen Assoziationsarealen und dem Hippocampus sehr gut beschrieben. Diese Bahnen bilden unter funktioneller Perspektive den so genannten ventralen Pfad der informatorischen Objektverarbeitung (Kolb u. Whishaw, 1996).

4.1.2 Unterschiede zwischen beiden Experimenten

Zu erwähnen ist jedoch, dass sich in Experiment 2 deutlich ausgeprägtere posteriore Aktivierungen in den visuellen Assoziationsarealen als in Experiment 1 zeigen. Der Grund mag wohl in den unterschiedlichen Baselinebedingungen beider Experimente begründet liegen. Während Experiment 2 mit einer einzigen Gesichter-Namen-Assoziation als Stimulus arbeitete und somit eine schnelle Überlernung stattfand, konnten in Experiment 1 die in der Baseline verwendeten drei Gesichter-Namen-Assoziationen von den Probanden nicht so schnell überlernt werden und wurden im Laufe des Experiments bei Erscheinen wie die zu lernenden Gesichter-Namen-Assoziationen prozessiert, so dass der Unterschied in der visuellen Prozessierung zwischen Lernen und Baseline geringer war. Vor diesem Hintergrund ist daher begründbar anzunehmen, dass der

Enkodierungshaupteffekt, berechnet aus der Differenz zwischen Enkodierungsaktivierung und Baseline, in Experiment 1 eine um die reine Perzeption von Gesichter-Namen-Assoziation „bereinigte“ Aktivierung darstellt.

4.2 Dynamik der hippocampalen Aktivität

Die Erfassung der neuronalen Aktivität des Hippocampus in ihrer Dynamik ist für den Vergleich der Experimente erforderlich. Insbesondere scheint eine Beziehung zwischen der neuronalen Dynamik und der gewählten Präsentationszeit der einzelnen Stimuli zu bestehen. Wie im Ergebnisteil gezeigt, hebt sich die ermittelte neuronale Aktivierungsmagnitude für die niedrigste *Lernrate* in Experiment 2 vom Gesamtbild der hippocampalen Aktivierung in beiden Experimente deutlich ab. Aus den BOLD-Signal-Analysen insbesondere der rechten Hippocampus-ROI für Experiment 2 wurde ersichtlich, dass die hippocampalen Neurone bei langen Präsentationszeiten keine kontinuierliche Aktivität aufrecht erhalten, sondern vielmehr mit einem „kürzeren“ Rhythmus auf die langanhaltenden Reize reagieren. Genauer betrachtet erreicht die neuronale Antwort entsprechend der zweimaligen Präsentation von Gesichter-Namen-Assoziationen in der niedrigsten *Lernrate* zweimal einen ausgeprägten Gipfel mit hohen Aktivierungsamplituden und gleitet danach deutlich ins Negative ab, so dass die regressionsanalytische Auswertung in der Summe eine Aktivierung berechnet, die nicht signifikant von Null verschieden ist. Das zweigipfelige neuronale Antwortverhalten entspricht somit nicht dem regressionsanalytisch erwarteten geblockten Verlauf, sondern ähnelt in ihrem zeitlichen Verlauf einer hämodynamischen Antwortfunktion, wie sie aus ereigniskorrelierten Designs bekannt ist. Die Betrachtung der BOLD-Signal-Zeitverläufe für höhere *Lernraten* in Experiment 2 lässt andererseits erkennen, dass sich mit höherer Stimulusfrequenz eine mehr plateauförmige Aufrechterhaltung des hippocampalen Signals entsprechend der vorgegebenen Blockstruktur einstellt und somit eine bessere Passung zwischen dem realen und dem erwarteten Zeitverlauf der neuronalen Aktivität erzielt werden kann. Aus diesen Überlegungen heraus erscheinen aus experimenteller Sicht lange Präsentationszeiten von Stimuli innerhalb eines Blocks für BOLD-abhängige Regressionsanalysen hippocampaler Aktivität zunächst ungeeignet, da sich ja die Höhe der neuronalen Aktivierungsamplitude regressionsanalytisch aus dem gesamten Integral

der BOLD-Signal-Kurve ergibt. Die beiden vergleichsweise hohen Aktivierungsgipfel werden in der Summe rechnerisch gewissermaßen verkleinert, weil innerhalb des Blocks die Aktivierungsverläufe deutlich ins Negative streben; d.h. die ungünstige Passung zwischen Design und Signalverlauf spiegelt ein geringeres neuronales Signal wider, welches durch die vergleichsweise kurze Aktivität der hippocampalen Neurone vorgegeben wird. Dem gegenüber entsprechen höhere Signalintegrale einem mehr an Signal bedingt durch die Aufrechterhaltung hippocampaler Aktivierung, welche durch kürzere Präsentationsdauer der einzelnen Stimuli erreicht wird. Aus dieser Sicht wurden daher keine artifiziellen Modulationseffekte gemessen, sondern vielmehr scheinen die berechneten beta-Werte wahrhaftig Ausdruck der modulierten Aktivierung der hippocampalen Neurone auf unterschiedliche Lernanforderungen zu sein. Lediglich für eine Beurteilung der neuronalen Aktivierung pro *Lernrate* führt das geblockte Design für sehr niedrige *Lernraten* gewissermaßen zu einer Unterschätzung der neuronalen Aktivierung, d.h. eine Beteiligung des Hippocampus ist auf der Grundlage der Signalanalyse ersichtlich, wird aber regressionsanalytisch nicht eindeutig abgebildet. Die Entscheidung, ob in zukünftigen Untersuchungen niedrige *Lernraten* in entsprechenden Experimenten beibehalten werden sollen, hängt damit von der Fragerichtung ab. Für die Berechnung modulatorischer Aktivierung stellen den obigen Überlegungen zufolge niedrige *Lernraten* kein bedeutsames Problem dar, weil die relative Betrachtung zwischen den einzelnen *Lernraten* nicht beeinträchtigt wird. Ist jedoch die Evaluation der neuronalen Aktivierung für jede einzelne *Lernrate* im Fokus, erscheint die Beibehaltung sehr niedriger Raten für die Beurteilung hippocampaler Aktivierung problematisch. Eine Aufgabe des Blockdesigns für die *Lernraten* ist allerdings keine Alternative, da bei serieller Präsentation der zu erlernenden Einzelinformationen die Variation der *Lernrate* letztlich einen festen Gesamtzeitrahmen erfordert, innerhalb dessen das Produkt aus Menge und Zeit variiert werden kann. Lediglich die parallele Präsentation der zu erlernenden Einzelinformationen bietet einen Ausweg aus dem methodischen Dilemma (siehe Ulrich et al., 2010). Diese Studie verwendete ein Design bestehend aus insgesamt drei zeitlich getrennten Lerndurchgängen unterschiedlicher Schwierigkeit. Zur Modulation der Schwierigkeit wurden in den jeweiligen Lerndurchgängen Sets von zwei, drei bzw. vier parallel präsentierten Gesichter-Namen Assoziationen gezeigt bei gleich bleibender Präsentationszeit pro Set von 7 Sekunden in allen Lerndurchgängen. Durch diese deutlich verkürzten Präsentationszeiten für jede einzelne Gesichter-Namen-Assoziation konnte eine Variation der Lernrate erzielt werden ohne eine regressionsanalytische

Unterschätzung der neuronalen Aktivierung im Hippocampus zu messen. Tatsächlich konnten Ulrich und Kollegen (Ulrich et al., 2010) mit diesem Design ebenfalls modulatorische Aktivität im Hippocampus nachweisen.

Abschließend ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass die Wahl der niedrigsten *Lernrate* in Experiment 2 mit 12 Items und einer Präsentationsdauer von 10,4 Sekunden pro Item nicht der Willkür überlassen war, sondern bereits einen gewissen „Enkodierdruck“ auf die Versuchspersonen aufbaute. Dieser Schluss lässt sich aus dem vor der Etablierung der experimentellen Realisierungen von Experiment 2 durchgeführten Verhaltensexperiment zur *Subjektiven Lernrate* ableiten, in dem die Probanden dazu aufgefordert worden waren, die Menge und Präsentationsdauer zu erlernender Gesichter-Namen-Assoziationen selbst zu bestimmen. Den Probanden wurden dabei nach eigenem Ermessen solange eine bestimmte Menge einzelner Gesichter-Namen-Assoziationen gezeigt, bis sie subjektiv der Meinung waren nicht mehr Information erlernen zu können, um die sicherer Erinnerung der bisher gelernten Information nicht zu gefährden. Dabei ergab sich eine mittlere Menge von 7,5 Gesichter-Namen-Assoziationen bei einer mittleren Präsentationsdauer von 12,0 Sekunden.

4.3 Neuronaler Korrelate lernratenunabhängiger Enkodierprozesse

4.3.1 Gemeinsamkeiten beider Experimente

Neben der Rolle des Hippocampus beim assoziativen Neulernen in Abhängigkeit einer parametrisch gestuften *Lernrate* sollte die diesbezügliche Rolle des PFC ebenfalls näher beleuchtet werden. Bisherige Studien konnten zeigen, dass der PFC sehr wahrscheinlich mehr allgemeine Lernprozesse, wie etwa Lernstrategien unterstützt (siehe Einleitung). Im Rahmen des HERA-Modells (Habib et al., 2003) wurde insbesondere dem linken PFC eine Rolle als generelle, übergeordnete Hirnregion im Rahmen von Enkodierungsprozessen zugeschrieben. Folglich ging die vorliegende Arbeit von der Vermutung aus, dass diese Gehirnregion unmoduliert bei jeder der verwendeten *Lernraten* das gleiche Aktivierungssignal zeigen sollte. Tatsächlich konnte in beiden Experimenten eine sich überlappende, lernratenunabhängige Aktivierung in dorsolateralen Anteilen des linken PFC

(BA 9 und 46) nachgewiesen werden. Da diese Regionen in keinem der beiden Experimente zusätzlich lernratenabhängig aktiviert wurde, kann davon ausgegangen werden, dass dem DLPFC eine Rolle als allgemeine Enkodierregion zukommt, welche übergeordnete Lernprozesse unterstützt (siehe dazu Fletcher et al., 1998, 2000) und steht in Einklang mit anderen Studien zum Gesichter-Namen Lernen, welche ebenfalls eine Aktivierung des PFC konsistent nachweisen konnten (Sperling et al., 2003; Chua et al., 2007). Das Ausbleiben jeglicher Modulation infolge der parametrisierten *Lernrate* und die vergleichsweise konsistent hohen Aktivierungen über die verschiedenen *Lernraten* hinweg unterstreichen seine aufgabenbezogene funktionelle Relevanz im aktuellen Befundmuster.

Die Analyse neuronaler Korrelate lernratenunabhängiger Enkodierprozesse ergab bei einer relaxierten statistischen Schwelle eine Aktivierung des superioren parietalen Cortex. Dieser Region wird eine zentrale Funktion bei der top-down kontrollierten Aufmerksamkeitssteuerung zugeschrieben (Hopfinger et al., 2000; Kastner u. Ungerleider, 2000, Corbetta et al., 2008). Insbesondere Corbetta und Kollegen (Corbetta et al., 2008) beschreiben ein dorsales fronto-parietales Aufmerksamkeitsnetzwerk, welches insbesondere den superioren parietalen Lobulus beinhaltet. Dieses Netzwerk generiert nach Meinung der Autoren aufgabenrelevante Auswahlmechanismen und hält diese aufrecht zur top-down kontrollierten Auswahl der aufgabenrelevanten Merkmale eines Stimulus. Wie zudem zahlreiche Studien zum episodischen Gedächtnis feststellen konnten, werden auch Enkodierprozesse durch übergeordnete attentive Prozesse u.a. durch den superioren parietalen Cortex gesteuert (siehe die Übersichtsarbeit von Uncapher u. Wagner, 2009). Die beobachtete, unmodulierte neuronale Antwort in dieser Region spiegelt somit vermutlich eine gleichbleibende Zuweisung von Aufmerksamkeitsressourcen im Sinne des Konzepts der fokussierten Aufmerksamkeit wider, um letztendlich eine effektive Enkodierung zu gewährleisten.

4.3.2 Unterschiede zwischen beiden Experimenten

Die ausschließlich in Experiment 2 vorhandene ventrale PFC-Aktivierung (BA 47) könnte womöglich im Versuchsaufbau begründet sein. Einer kürzlich in der Zeitschrift *Neuron* erschienenen Arbeit zufolge (Dosenbach et al., 2006) spiegeln fronto-ventral gelegene

Aktivierungen kognitive Prozesse wider, die insbesondere die Aufrechterhaltung von aufgabenspezifischen Anforderungen gewährleisten. Im Falle von Experiment 2 scheint durch die längeren Präsentationszeiten ein solcher kognitiver Prozess im Sinne einer laufenden Auffrischung der Enkodierabsicht notwendig zu sein und damit eine Aktivierung von BA 47 zu bewirken, wohingegen in Experiment 1 der „Enkodierdruck“ durch die verkürzten Präsentationszeiten permanent präsent zu sein scheint und damit keine Aktivierung in BA 47 erforderlich macht.

4.4 Dissoziation zwischen lernratenabhängigen und lernratenunabhängigen Enkodierprozessen

Wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt werden konnte, wurden in beiden Experimenten posteriore Abschnitte ausschließlich lernratenabhängig aktiviert, während lernratenunabhängige Enkodierprozesse von frontalen Arealen gesteuert werden. Somit konnte durch Anwendung einer gestuften Lernrate gezeigt werden, dass eine eindeutige Dissoziation zwischen anterioren und posterioren Gehirnabschnitten hinsichtlich ihrer Funktion bei der Enkodierung episodischer Informationen besteht. Während posteriore Abschnitte, allen voran der Hippocampus, spezifisch auf die jeweilige Lernanforderung reagieren, kann anterioren Gehirnarealen eine allgemeine, aufgabenspezifische, die Enkodierprozesse unterstützende Funktion zugeschrieben werden.

4.5 Zusammenfassende und vergleichende Diskussion

Für die Untersuchung der neurobiologischen Grundlagen des Lernens in Abhängigkeit von Lebensalter und *Lernrate* sollten in dieser Arbeit zwei unterschiedliche Operationalisierungen eines parametrisierten fMRT-Paradigmas zum Neulernen von Gesichter-Namen Assoziationen an jungen, gesunden Probanden erprobt werden.

In der Entwicklungsphase des *Lernrate*-Paradigma entstand die experimentelle Realisierung für Experiment 2 als Antwort auf einige „Unzulänglichkeiten“ der

experimentellen Umsetzung von Experiment 1. Insbesondere die dort beobachteten Erinnerungsleistungen, welche sich zwar über die *Lernraten* hinweg nicht signifikant unterschieden, jedoch in allen *Lernraten* nur knapp über Zufall lagen, führen diese Unzulänglichkeiten hinsichtlich einer reliablen Beurteilung von Enkodiererfolg vor Augen. Die beobachtbaren Effekte erklären sich wahrscheinlich aus dem Versuchsaufbau von Experiment 1. Sowohl die Integration aller *Lernraten* in einen vergleichsweise zeitlich extendierten Lerndurchgang als auch die Auswahl der Distraktoren aus der Liste der Zielnamen im Gedächtnistest, rief möglicherweise Interferenzen hervor und erschwerte somit die Wiedererkennung des richtigen Namens. Daher wurden insbesondere unter Berücksichtigung der späteren Anwendung des *Lernrate*-Paradigma bei älteren Probanden zur Optimierung und Vereinfachung folgende Maßnahmen ergriffen. Erstens wurden in Experiment 2 alle *Lernraten* in separaten Durchgängen mit aufeinander folgenden Lern- und Abrufphasen durchgeführt. Zweitens wurden in der Abrufphase Namen als Distraktoren verwendet, die in der Enkodierphase nicht präsentiert worden waren. Zusätzlich wurde die Abrufprozedur vereinfacht, indem anstelle der remember/know-Abfrage der einfache, gestützte Abruf gewählt wurde. Dies erschien auch deshalb sinnvoll, da subsequent memory effects nach Sicherheit der Erinnerung im Blockdesign ohnehin nicht analysiert werden können. Außerdem wird dadurch insbesondere für ältere Probanden die Instruktion leichter zu verstehen und die Bedienung der Tastatur erleichtert. Da sowohl die prozentual richtig erinnerten Gesichter-Namen Assoziationen in Experiment 2 weit über Zufall lagen und auch die interindividuellen Unterschiede in den Lernleistungen geringer ausfielen als in Experiment 1, weisen die Verhaltensdaten in Experiment 2 auf eine gelungene Optimierung des experimentellen Paradigma hin.

Zur weiteren Optimierung wurde in Experiment 2 die Parametrisierung aufbauend auf den Ergebnisse des vorab durchgeführten Experiments (*Subjektive Lernrate*) vorgenommen. Die Ergebnisse der *Subjektiven Lernrate* zeigten, dass die in Experiment 1 gewählte Stufe von 12 Items schon deutlich über der selbst gewählten Lernmenge der Probanden von rund 7,5 Gesichter-Namen Assoziationen lag. Die erste Stufe mit 12 zu lernenden Gesichter-Namen Assoziationen wurde daher auch in Experiment 2 beibehalten und eine parametrische Abstufung der Lernmenge, annähernd linear zur *Subjektiven Lernrate* auch für die weiteren drei Lernmengen vorgenommen. Auch zeigte sich, dass die selbst gewählten Präsentationszeiten mit einem Mittelwert von 12 Sekunden deutlich höher lagen

als die in Experiment 1 festgelegte Präsentationszeit für die niedrigste Lernrate. Somit wurden in Experiment 2 die Präsentationszeiten pro Item in jeder Lernrate erhöht, da in Experiment 1 möglicherweise schon für junge, gesunde Probanden bereits in der niedrigsten Lernrate eine zu kurze Präsentationszeit pro Gesichter-Namen-Assoziation gewählt wurde. Zur Gewährleistung gleicher Blocklängen in beiden Experimenten wurden die Präsentationszeiten in Experiment 2 an die zuvor festgelegten Lernmengen angepasst. Unter diesen Voraussetzungen ergab sich für die unterste Stufe eine Präsentationszeit von 10,4 Sekunden, die geringfügig unter der mittleren Präsentationszeit der *Subjektiven Lernrate* von 12 Sekunden lag. Damit sollte bereits in der untersten Stufe der *Lernrate* ein „Enkodierdruck“ jenseits der *Subjektiven Lernrate* aufgebaut werden und gleichwohl war die Vergleichbarkeit beider Experimente durch Gleichhaltung der Blocklängen gewährleistet.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Einführung einer vierten Lernrate in Experiment 2 zur Ergänzung der Aussagekraft des Paradigmas diene, denn für eine umfassende Interpretation der anforderungsabhängigen Modulation des neuronalen Aktivierungsverhaltens insbesondere im Hippocampus erscheinen drei Datenpunkte, wie in Experiment 1 verwendet, möglicherweise nicht ausreichend. Außerdem konnte somit ein breiteres Spektrum an Lernanforderungen bereitgestellt werden. Tatsächlich wurde die Einführung von vier *Lernraten* in Experiment 2 gewissermaßen „belohnt“, denn die Probanden scheinen insbesondere in der höchsten *Lernrate* tatsächlich an eine obere Lerngrenze zu stoßen, da ein signifikanter Abfall der Lernleistung zu beobachten war.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Insgesamt zeigt sich also, dass die in Experiment 2 getroffenen Maßnahmen zur Verbesserung des *Lernrate*-Paradigma tatsächlich fruchtbar waren. Jedoch ergab sich dabei, dass die lang gewählten Präsentationszeiten insbesondere in den niedrigen *Lernraten* der hippocampalen Dynamik vermeintlich entgegenstehen. Wie jedoch weiter oben bereits ausgeführt, ist nicht davon auszugehen, dass artifizielle Modulationseffekte gemessen wurden. Somit erscheint Experiment 2 ein gelungenes Paradigma für die Untersuchung von Enkodierprozessen vor allem auch bei älteren Probanden zu sein, indem es adäquate Lernvoraussetzungen für diese Versuchspersonengruppe aufweist.

Aus der experimentalpsychologischen Altersforschung ist bekannt, dass zunehmende Variabilität von Gedächtnisleistungen im Alter eine besondere Rolle spielt und dieser Variabilität neuronale Korrelate zugrunde liegen (Cabeza et al., 1997; Gutchess et al., 2005). Folglich stellt das Alter immer auch eine bedeutende Einflussgröße auf die Beobachtung von Ort und Ausmaß neuronaler Aktivierung dar. Es ist anzunehmen, dass in Kombination mit dem in dieser Arbeit erprobten *Lernrate*-Paradigma aufschlussreiche Ergebnisse für die Altersforschung erarbeitet werden können. Insbesondere im Rahmenkonzept der einleitend erwähnten Kompensationshypothese, die den im Alter zusätzlich rekrutierten Hirnarealen eine kompensatorische Funktion zuschreibt (siehe Cabeza et al., 2002), ist dieses Vorhaben eine interessante und vor allem alltagsnahe Erweiterung. Denn das gesamte Konzept der altersassoziierten funktionalen Kompensation als Erklärung für die verschiedentlich beobachteten Mehraktivierung älterer im Vergleich zu jüngeren Probanden, war bisher lediglich ein ex-post-facto Interpretation eben jener Ergebnisse. Mit dem neuen und in verschiedenen Realisierungen geprüften Lernrate-Paradigma sollte die funktionale Kompensationshypothese mehr direkt und innerhalb einer Altersgruppe beobachtbar werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde in zum Teil unterschiedlichen Operationalisierungen ein Paradigma mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht, welches grundsätzlich Gehirnaktivität in Abhängigkeit einer parametrisch gestuften Lernrate während des Lernens von Gesichter-Namen Assoziationen messbar machen sollte. Ein besonderer Anwendungsaspekt, der immer auch im Hintergrund die einzelnen Operationalisierungen mit bestimmte, war der Einsatz dieses Paradigmas für die Untersuchung der neuronalen Aktivierung von episodischer Enkodierung in Versuchspersonen unterschiedlichen Alters. Es wurde davon ausgegangen, dass insbesondere der Hippocampus als die relevante Gehirnstruktur für das Bilden assoziativer Verknüpfungen und das Anlegen entsprechender Gedächtnisspuren auf die ansteigenden *Lernraten* mit einem lernratenabhängigen neuronalen Aktivierungsverhalten reagiert. Demgegenüber wurde erwartet, dass der präfrontale Cortex (PFC) als allgemeine, enkodierungsunterstützende Gehirnregion unabhängig von allen *Lernraten* ein

gleich bleibend hohes Aktivierungsmuster zeigt.

In zwei unterschiedlichen Operationalisierungen wurden fMRT-Experimente im Blockdesign durchgeführt, wobei jeweils die Lernrate durch parametrische Variation von Lernzeit und Menge der zu lernenden Gesichter-Namen Assoziationen innerhalb einer festgelegten Blocklänge moduliert wurde. Beide Operationalisierungen des Grundparadigmas wurden an zwei unterschiedlichen Gruppen von 14 bzw. 13 jungen, gesunden Versuchspersonen getestet und nachfolgend vergleichend evaluiert. In beiden Experimenten zeigte sich bereits auf der Verhaltensebene, dass die ansteigenden *Lernraten* nicht zu gravierenden Leistungseinbußen in den Gedächtnisabrufaufgaben führten, die im Anschluss an die Enkodierung durchgeführt worden waren. Die Erinnerungsleistung nahm in Experiment 1 über die drei ansteigenden *Lernraten* nicht signifikant ab. In Experiment 2 war ein signifikanter Leistungsabfall lediglich in den zwei schwierigsten *Lernraten* zu verzeichnen. Diese Verminderung war jedoch deutlich geringer ausgeprägt als sie rechnerisch infolge der parametrischen Stufung hätte ausfallen müssen, wenn nicht neuronale Kompensationsmechanismen ganz offensichtlich einer solchen Entwicklung entgegen gewirkt hätten. Funktionell zeigte sich in beiden Experimenten eine lernratenabhängige neuronale Aktivierung in verschiedenen Arealen des Neocortex, vor allem aber sowohl im linken als auch im rechten Hippocampus. In der Zusammenschau mit den Verhaltensbeobachtungen indiziert diese hippocampale Modulation sehr wahrscheinlich kompensatorische Funktionalität. Den Vorhersagen aus der Literatur folgend war der präfrontale Cortex unmoduliert über alle *Lernraten* hinweg aktiviert. Somit lässt sich weiterhin zusammenfassen, dass eine klare Dissoziation zwischen lernratenabhängiger, modulierter Aktivität in posterioren Gehirnabschnitten und lernratenunabhängiger, unmodulierter Aktivität in anterior gelegenen, frontalen Arealen besteht.

Beide Experimente sind somit in sich gelungene Realisierungen des Grundparadigmas, das die lernratenabhängige Aktivierung des Hippocampus und lernratenunabhängige Aktivität in präfrontalen Arealen bei jungen, gesunden Probanden reliabel erfasst. In einem zusammenfassenden Vergleich werden die Vor- und Nachteile beider Experimente für die Untersuchung der neurobiologischen Grundlagen des Lernens in Abhängigkeit von Lebensalter und Lernrate diskutiert.

6. LITERATUR

1. Amaral DG, Insausti R (1990) Hippocampal formation. In: The human nervous system (Praxinos G, ed.), pp 711-755. San Diego: Academic Press.
2. Barbas H, Blatt GJ (1995) Topographically specific hippocampal projections target functionally distinct prefrontal areas in the rhesus monkey. *Hippocampus* 5:511-533.
3. Buckner RL, Snyder AZ, Sanders AL, Raichle ME, Morris JC (2000) Functional brain imaging of young, nondemented, and demented older adults. *J Cogn Neurosci* 12 Suppl 2:24-34.
4. Burwell RD, Witter MP, Amaral DG (1995) Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus* 5:390-408.
5. Cabeza R (2002) Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging* 17:85-100.
6. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR (2002) Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage* 17:1394-1402.
7. Cabeza R, Grady CL, Nyberg L, McIntosh AR, Tulving E, Kapur S, Jennings JM, Houle S, Craik FI (1997) Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 17:391-400.
8. Carmichael ST, Price JL (1995) Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 363:615-641.
9. Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989) Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J Comp Neurol* 287:393-421.

10. Chua EF, Schacter DL, Rand-Giovannetti E, Sperling RA (2007) Evidence for a specific role of the anterior hippocampal region in successful associative encoding. *Hippocampus* 17:1071-1080.
11. Corbetta M, Patel G, Shulman L (2008) The reorienting system of the human brain: From environment to theory of mind. *Neuron* 58: 306-324.
12. Davachi L (2006) Item, context and relational episodic encoding in humans. *Curr Opin Neurobiol* 16:693-700.
13. Davachi L, Wagner AD (2002) Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning. *J Neurophysiol* 88:982-990.
14. Dolan RJ, Fletcher PC (1997) Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. *Nature* 388:582-585.
15. Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ (1994) Two functional components of the hippocampal memory system. *Behavioral and brain science* 17:449-518.
16. Fletcher PC, Henson RN (2001) Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 124:849-881.
17. Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ (1998) The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain* 121:1239-1248.
18. Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ (2000) "Sculpting the response space"-an account of left prefrontal activation at encoding. *Neuroimage* 12:404-417.
19. Fletcher PC, Frith CD, Grasby PM, Shallice T, Frackowiak RS, Dolan RJ (1995) Brain systems for encoding and retrieval of auditory-verbal memory. An in vivo study in humans. *Brain* 118 (Pt 2):401-416.
20. Gutchess AH, Welsh RC, Hedden T, Bangert A, Minear M, Liu LL, Park DC (2005) Aging and the neural correlates of successful picture encoding: frontal activations compensate for decreased medial-temporal activity. *J Cogn Neurosci* 17:84-96.

21. Habib R, Nyberg L, Tulving E (2003) Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model revisited. *Trends Cogn Sci* 7:241-245.
22. Henson RN, Rugg MD, Shallice T, Josephs O, Dolan RJ (1999) Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 19:3962-3972.
23. Hopfinger JB, Buonocore MH, Mangun GR (2000) The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nat Neurosci* 3:284-291.
24. Janowsky JS, Shimamura AP, Kritchevsky M, Squire LR (1989) Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. *Behav Neurosci* 103:548-560.
25. Kanwisher N, McDermott J, Chun MM (1997) The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 17:4302-4311.
26. Kapur S, Craik FI, Tulving E, Wilson AA, Houle S, Brown GM (1994) Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory: levels of processing effect. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:2008-2011.
27. Kastner S, Ungerleider LG (2000) Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci* 23:315-341.
28. Killgore WD, Casasanto DJ, Yurgelun-Todd DA, Maldjian JA, Detre JA (2000) Functional activation of the left amygdala and hippocampus during associative encoding. *Neuroreport* 11:2259-2263.
29. Kirwan CB, Stark CE (2004) Medial temporal lobe activation during encoding and retrieval of novel face-name pairs. *Hippocampus* 14:919-930.
30. Kolb B, Whishaw IQ (1996) *Neuropsychologie* (2. Aufl.). Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg: 204-221.

31. Kuriki S, Takeuchi F, Hirata Y (1998) Neural processing of words in the human extrastriate visual cortex. *Brain Res Cogn Brain Res* 6:193-203.
32. Kuskowski MA, Pardo JV (1999) The role of the fusiform gyrus in successful encoding of face stimuli. *Neuroimage* 9:599-610.
33. Mayer AR, Franco AR, Canive J, Harrington DL (2009) The effects of stimulus modality and frequency of stimulus presentation on cross-modal distraction. *Cereb Cortex* 19:993-1007.
34. McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC (1995) Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev* 102:419-457.
35. Meltzer JA, Constable RT (2005) Activation of human hippocampal formation reflects success in both encoding and cued recall of paired associates. *Neuroimage* 24:384-397.
36. Milner B (1972) Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin Neurosurg* 19:421-446.
37. Mishkin M (1982) A memory system in the monkey. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 298:83-95.
38. Murray EA, Bussey TJ (1999) Perceptual-mnemonic functions of the perirhinal cortex. *Trends Cogn Sci* 3:142-151.
39. Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113.
40. Powell HW, Koepp MJ, Symms MR, Boulby PA, Salek-Haddadi A, Thompson PJ, Duncan JS, Richardson MP (2005) Material-specific lateralization of memory encoding in the medial temporal lobe: blocked versus event-related design. *Neuroimage* 27:231-239.

41. Prince SE, Daselaar SM, Cabeza R (2005) Neural correlates of relational memory: successful encoding and retrieval of semantic and perceptual associations. *J Neurosci* 25:1203-1210.
42. Ranganath C, Rainer G (2003) Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat Rev Neurosci* 4:193-202.
43. Rempel-Clower NL, Barbas H (2000) The laminar pattern of connections between prefrontal and anterior temporal cortices in the Rhesus monkey is related to cortical structure and function. *Cereb Cortex* 10:851-865.
44. Rombouts SA, Scheltens P, Machielson WC, Barkhof F, Hoogenraad FG, Veltman DJ, Valk J, Witter MP (1999) Parametric fMRI analysis of visual encoding in the human medial temporal lobe. *Hippocampus* 9:637-643.
45. Rosazza C, Minati L, Ghielmetti F, Maccagnano E, Erbetta A, Villani F, Epifani F, Spreafico R, Bruzzone MG (2009) Engagement of the medial temporal lobe in verbal and nonverbal memory: assessment with functional MR imaging in healthy subjects. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:1134-1141.
46. Rosene DL, Van Hoesen GW (1977) Hippocampal efferents reach widespread areas of cerebral cortex and amygdala in the rhesus monkey. *Science* 198:315-317.
47. Schacter DL (1987) Implicit expressions of memory in organic amnesia: learning of new facts and associations. *Hum Neurobiol* 6:107-118.
48. Schacter DL, Harbluk JL, McLachlan DR (1984) Retrieval without recollection: An experimental analysis of source amnesia. *J Verb Learn Verb Behav* 23:593-611.
49. Scoville WB, Milner B (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20:11–21 20:11-21.
50. Shallice T, Fletcher P, Frith CD, Grasby P, Frackowiak RS, Dolan RJ (1994) Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature* 368:633-635.

51. Shimamura AP, Janowsky JS, Squire LR (1990) Memory for the temporal order of events in patients with frontal lobe lesions and amnesic patients. *Neuropsychologia* 28:803-813.
52. Simons JS, Verfaellie M, Galton CJ, Miller BL, Hodges JR, Graham KS (2002) Recollection-based memory in frontotemporal dementia: implications for theories of long-term memory. *Brain* 125:2523-2536.
53. Small SA (2002) The longitudinal axis of the hippocampal formation: its anatomy, circuitry, and role in cognitive function. *Rev Neurosci* 13:183-194.
54. Small SA, Nava AS, Perera GM, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y (2001) Circuit mechanisms underlying memory encoding and retrieval in the long axis of the hippocampal formation. *Nat Neurosci* 4:442-449.
55. Sperling R, Chua E, Cocchiarella A, Rand-Giovannetti E, Poldrack R, Schacter DL, Albert M (2003) Putting names to faces: successful encoding of associative memories activates the anterior hippocampal formation. *Neuroimage* 20:1400-1410.
56. Sperling RA, Bates JF, Cocchiarella AJ, Schacter DL, Rosen BR, Albert MS (2001) Encoding novel face-name associations: a functional MRI study. *Hum Brain Mapp* 14:129-139.
57. Squire LR (1982) Comparisons between forms of amnesia: some deficits are unique to Korsakoff's syndrome. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 8:560-571.
58. Squire LR, Zola-Morgan S (1983) The neurology of memory: the case for correspondence between the findings for human and nonhuman primates. In: *The Physiological Basis of Memory* (Deutsch JA, ed). New York: Academic Press.
59. Squire LR, Zola-Morgan S (1991) The medial temporal lobe memory system. *Science* 253:1380-1386.
60. Squire LR, Zola SM (1996) Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:13515-13522.

61. Suzuki WA (1996) The anatomy, physiology and functions of the perirhinal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 6:179-186.
62. Suzuki WA, Amaral DG (1994a) Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J Comp Neurol* 350:497-533.
63. Suzuki WA, Amaral DG (1994b) Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *J Neurosci* 14:1856-1877.
64. Tulving E (1985) How many memory systems are there? . *Am Psychol* 40:385–398.
65. Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S (1994) Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:2016-2020.
66. Tulving E, Markowitsch HJ, Craik FE, Habib R, Houle S (1996) Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. *Cereb Cortex* 6:71-79.
67. Ulrich M, Jonas C, Groen G (2010) Functional compensation of increasing memory encoding demands in the hippocampus. *Neuroreport*, 21:59-63.
68. Uncapher MR, Wagner AD (2009) Posterior parietal cortex and episodic encoding: insights from fMRI subsequent memory effects and dual-attention theory. *Neurobiol Learn Mem* 91:139-154.
69. Wagner AD, Schacter DL, Rotte M, Koutstaal W, Maril A, Dale AM, Rosen BR, Buckner RL (1998) Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science* 281:1188-1191.
70. Webster MJ, Bachevalier J, Ungerleider LG (1994) Connections of inferior temporal areas TEO and TE with parietal and frontal cortex in macaque monkeys. *Cereb Cortex* 4:470-483.

71. Zeineh MM, Engel SA, Thompson PM, Bookheimer SY (2003) Dynamics of the hippocampus during encoding and retrieval of face-name pairs. *Science* 299:577-580.

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Georg Grön, der mir die Durchführung der Dissertation ermöglichte und mir stets mit Rat und Unterstützung zur Seite stand. Besonders bedanken möchte ich mich für seine engagierte fachliche Betreuung, seinen Beistand und seine Förderung, die weit über den Rahmen der Dissertation hinausging.

Weiterhin möchte ich mich besonders bei meiner Kollegin Sonja Botterweck bedanken, die einen wesentlichen Beitrag zur Entstehung und Durchführung des Projektes leistete.

Mein ganz besonderer Dank gilt außerdem allen meinen ehemaligen Kollegen bzw. Freunden, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben, insbesondere Bärbel Herrnberger für ihre Unterstützung bei allen Fragen rund um Matlab, Frank Wolf und Stefan Oberrieder für die Hilfe bei der Programmierung der Versuchsanordnungen sowie Petra Neumann und Katja Erhardt für ihre moralische Unterstützung.

Auch bei Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer möchte ich mich für die optimalen Voraussetzungen zur Durchführung des Projekts und die allseits guten Arbeitsbedingungen in der Klinik bedanken.

Last but not least möchte ich mich bei allen Probanden für ihre Teilnahme an der Studie, ihre Kooperationsbereitschaft und ihr Durchhaltevermögen bedanken.