

**Belohnung, Neuheitsdetektion und Gedächtnisbildung:
Interaktion von dopaminergem Mittelhirn und medialem
Temporallappen beim Menschen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

**doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.),**

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

von Dipl. biol. Bianca Wittmann,
geb. am 24.04.1978 in Stuttgart.

Gutachter: Prof. Dr. Emrah Düzel
Prof. Dr. Werner Schmidt
Prof. Dr. Julietta Frey

Eingereicht am: 24.10.2005
Verteidigt am: 10.02.2006

Nur auf dem Pfad der Nacht erreicht man die Morgenröte.
(Khalil Gibran)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	6
Hinweise zur Begriffswahl	6
Thema und Aufbau der Arbeit	7
1. Wissenschaftliche Einführung.....	7
1.1 Das Belohnungssystem.....	7
1.1.1 Theoretische und anatomische Grundlagen.....	7
1.1.2 Aktivität dopaminergere Areale in Belohnungsparadigmen.....	11
1.2 Das episodische Gedächtnis.....	13
1.2.1 Gedächtnismodelle.....	13
1.2.2 Die Rolle des medialen Temporallappens in episodischen Gedächtnisparadigmen.....	15
1.2.3 Der Einfluss von emotionaler Information auf das episodische Gedächtnis.....	17
1.3 Die Rolle der dopaminergen Areale und des Hippocampus bei der Verarbeitung von Neuheit und Gedächtniskodierung	19
1.3.1 Funktionelle Interaktion des dopaminergen Mittelhirns und des Hippocampus.....	19
1.3.2 Wahrnehmung von Neuheit beim Menschen und ihr Effekt auf Enkodierung.....	23
1.4 Die ereigniskorrelierte funktionelle Kernspintomographie (fMRI)	25
1.5 Fragestellungen und experimentelle Ansätze	27
1.5.1 Experiment 1 – Belohnungserwartung und Gedächtnisbildung.....	27
1.5.2 Experiment 2 – Interaktion von Emotionalität und Belohnungserwartung bei Gedächtnisbildung	28
1.5.3 Experiment 3 – Erwartung und Wahrnehmung neuer Bilder	29
2. Experimentelle Methoden.....	31
2.1 Experiment 1 – Belohnungserwartung und Gedächtnisbildung.....	31
2.1.1 Teilnehmer.....	31
2.1.2 Versuchsablauf.....	31
2.1.3 FMRI-Aufnahmen	33
2.1.4 Datenverarbeitung und Analyse	34
2.1.4.1 Vorverarbeitung	34

2.1.4.2 Statistik	34
2.2 Experiment 2 – Interaktion von Emotionalität und Belohnungserwartung bei Gedächtnisbildung.....	35
2.2.1 Teilnehmer.....	35
2.2.2 Versuchsablauf.....	35
2.2.3 FMRI-Aufnahmen	39
2.2.4 Datenverarbeitung und Analyse	39
2.2.4.1 Vorverarbeitung	39
2.2.4.2 Statistik	39
2.3 Experiment 3 – Erwartung und Wahrnehmung neuer Bilder.....	40
2.3.1 Teilnehmer.....	40
2.3.2 Versuchsablauf	40
2.3.3 FMRI-Aufnahmen	41
2.3.4 Datenverarbeitung und Analyse	42
2.3.4.1 Vorverarbeitung	42
2.3.4.2 Statistik	42
3. Ergebnisse.....	43
3.1 Experiment 1 – Belohnungserwartung und Gedächtnisbildung.....	43
3.1.1 Belohnungsteil.....	43
3.1.1.1 Verhaltensdaten.....	43
3.1.1.2 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung.....	43
3.1.2 Unmittelbarer Gedächtnistest	45
3.1.2.1 Verhaltensdaten.....	45
3.1.2.2 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung.....	45
3.1.3 Verzögerter Gedächtnistest.....	47
3.1.3.1 Verhaltensdaten.....	47
3.1.3.2 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung.....	47
3.1.4 Belebtheitseffekt	50
3.2 Experiment 2 – Interaktion von Emotionalität und Belohnung bei Gedächtnisbildung.....	50
3.2.1 Belohnungsaufgabe.....	50
3.2.1.1 Verhaltensdaten.....	50
3.2.1.2 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung.....	51
3.2.2 Interaktionen zwischen Emotionalität und Belohnung	52
3.2.3 Gedächtnistest.....	53

3.2.3.1 Verhaltensdaten.....	53
3.2.3.2 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung.....	54
3.3 Experiment 3 – Erwartung und Wahrnehmung neuer Bilder	56
3.3.1 Verhaltensdaten.....	56
3.3.2 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung	57
3.3.2.1 Verarbeitung der Hinweise.....	57
3.3.2.2 Verarbeitung der Bilder	58
4. Diskussion	62
4.1 Belohnung und Belohnungserwartung	62
4.1.1 Verhaltenseffekte.....	62
4.1.2 Aktivierung des Belohnungssystems	63
4.1.3 Einfluss von emotionaler Wahrnehmung auf Belohnung.....	65
4.2 Gedächtnis	66
4.2.1 Experiment 1 – Belohnungserwartung und Gedächtnisbildung.....	66
4.2.2 Experiment 2 – Interaktion von Emotionalität und Belohnung bei Gedächtnisbildung	69
4.3 Neuheit	71
4.3.1 Erwartung von Stimulusneuheit.....	71
4.3.2 Wahrnehmung von Stimulusneuheit.....	74
4.3.3 Kontextuelle Neuheit.....	75
4.4 Modell des funktionellen Zusammenwirkens dopaminergere Areale und des Hippocampus – Zusammenfassung und Ausblick.....	76
5. Literatur.....	80
6. Anhang.....	98
6.1 Erklärungen für Probanden	98
6.1.1 Experiment 1.....	98
6.1.2 Experiment 2 – Belohnungsteil	99
6.1.3 Experiment 2 – Gedächtnistest.....	100
6.1.4 Experiment 3.....	101
6.2 Weitere Tabellen der aktivierten Areale	102
6.3 Vorläufige Daten: Belohnungserwartung bei Schizophrenie	103
Lebenslauf.....	104
Dank.....	105

Abkürzungsverzeichnis

ADHD	Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitätsstörung
ANOVA	Varianzanalyse
BA	Brodman-Areal
BOLD	Blood oxygenation level dependent
CA	Cornu ammonis, Ammonshorn (Subregion des Hippocampus)
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat, Adenosin-3',5'-monophosphat
COMT	Catechol-O-Methyltransferase (Enzym des Dopaminabbauwegs)
CREB	cAMP responsive element binding proteins (Transkriptionsfaktoren)
DM	Difference due to memory
ERP	event-related potential, ereigniskorreliertes Potential
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
FWHM	Full width half maximum
IAPS	International affective picture system
LTP	Long-term potentiation
MR	Magnetresonanz
MNI	Montreal Neurological Institute
MT	Magnetisation transfer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PFC	Präfrontaler Cortex
PKA	Proteinkinase A (ein second messenger)
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Echo time
TR	Repetition time

Hinweise zur Begriffswahl

In der vorliegenden Arbeit werden die Begriffe Studie, Untersuchung, Experiment und Versuch weitgehend synonym verwendet. In Abschnitten, die sich mit Aktivierungen aus fMRI-Experimenten beschäftigen, ersetzt der Begriff Substantia nigra zur leichteren Lesbarkeit häufig den Begriff Substantia nigra / VTA bzw. den Begriff dopaminerges Mittelhirn, die aufgrund der mit fMRI möglichen Lokalisationsgenauigkeit korrekter sind. Ebenso wird der Begriff hippocampales Gedächtnis(-system) der Kürze wegen den Begriff hippocampusabhängiges Gedächtnis(-system) ersetzen.

Thema und Aufbau der Arbeit

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Einfluss der dopaminergen Areale des Mittelhirns auf die Bildung des episodischen Gedächtnisses im medialen Temporallappen des Menschen sowie mit der Interaktion beider Hirnregionen bei der Vorhersage und Wahrnehmung von Neuheit. Als Methode wird die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) verwendet. Im ersten Kapitel soll zunächst ein Überblick über die relevanten Erkenntnisse aus der Literatur gegeben werden. Da die Fragestellung der Arbeit mehrere Teilbereiche der wissenschaftlichen Forschung integriert, werden zur besseren Verständlichkeit zunächst die Einzelfelder behandelt, bevor anschließend die Theorien zu ihrem Zusammenspiel erläutert werden. Eine kurze Einführung in die Grundlage von fMRI folgt. Im zweiten und dritten Kapitel werden die hier vorliegenden Experimente methodisch vorgestellt und ihre Ergebnisse dargelegt. Im vierten Kapitel werden die Experimente dann zunächst unter den Aspekten Belohnung, Gedächtnis und Neuheit und anschließend in ihrer Gesamtbedeutung diskutiert.

1. Wissenschaftliche Einführung

1.1 Das Belohnungssystem

1.1.1 Theoretische und anatomische Grundlagen

Die Definition eines Systems, das Belohnung vermittelt, ist eng verbunden mit behavioristischen Begriffen wie Verhaltensverstärkung und Bestrafung. Verhaltensverstärkende Ereignisse lösen Annäherungsverhalten aus, bestrafende Ereignisse führen zu Vermeidungsverhalten. Zunächst wurden diese Verhaltensweisen als unabhängig von inneren Zuständen gesehen. Später wurden hedonische Elemente mit den Grundlagen der Verhaltensverstärkung zum Konzept eines generellen motivationalen Systems integriert. Wesentlich für die anatomische Zuordnung dieses sogenannten Belohnungssystems war die Entwicklung der Methode der intrakraniellen Selbststimulation, bei der Tiere lernen, durch operantes Verhalten bestimmte Hirnareale zu reizen. Noch Anfang der 50er Jahre wurde vor allem der Hypothalamus als wesentliche Struktur zur Vermittlung von Belohnung betrachtet, da dieser für natürliche Belohnungen wie Essen und sexuelle Aktivität eine große Rolle spielt und in Läsionsstudien zur Verminderung des entsprechenden Verhaltens führt. Mit der Möglichkeit, über die Implantation von Elektroden zahlreiche Hirnareale auf verhaltensverstärkende Funktionen zu testen, entwickelte sich die Hypothese, dass es ein

generelles Motivations- oder Belohnungssystem geben müsse. Olds und Milner (1954) konnten zeigen, dass eine direkte elektrische Stimulation verschiedener Hirnareale von Ratten in hohem Maße verhaltensverstärkend wirkt. Im Laufe der folgenden Jahrzehnte kristallisierte sich heraus, dass eine Aktivierung der dopaminergen Neurone der Area tegmentalis ventralis (VTA) durch elektrische Stimulation des medialen Vorderhirnbündels eine zentrale Rolle bei der Vermittlung dieses Belohnungseffektes spielt (Bozarth, 1994). Diese Befunde wurden durch neurochemische und pharmakologische Methoden gestützt und gewannen zunehmende Bedeutung besonders für Untersuchungen zu Drogenabhängigkeit.

Einige Autoren zweifeln heute an der Theorie von Dopamin als zentralem Vermittler von positiver Motivation angesichts der Befunde, dass dopaminerge Aktivität auch mit negativen Stimuli einhergeht, beispielsweise mit Furchtkonditionierung (Pezze und Feldon, 2004), mit der Verarbeitung von wichtigen (salienten), aufregenden und neuen Stimuli (Horvitz, 2000), und dass sich striatale Aktivität auch auf Schmerzreize hin findet (Jensen et al., 2003). Ein wesentliches gemeinsames Element der unterschiedlichen Befunde scheint die Steuerung von Verhaltensreaktionen auf Umweltreize und die Bereitstellung einer höheren Arbeitsgedächtniskapazität durch Dopamin zu sein, so dass eine integrative Theorie die Funktion von Dopamin in der erfolgreichen Ausführung zielgerichteten Verhaltens sieht (Horvitz, 2000). Hierbei scheint die Vorhersage wichtiger Ereignisse durch dopaminerge Signale eine grundlegende Rolle zu spielen (Schultz et al., 1997; Pezze und Feldon, 2004). Manche Autoren konzentrieren sich jedoch auch auf eine Untergliederung des Belohnungsereignisses in mehrere Aspekte: Lernen (v.a. Konditionierungsprozesse), Affekt (Genuss) und Motivation (Wollen) (Berridge und Robinson, 2003; Salamone und Correa, 2002; Cannon und Bseikri, 2004); ein Verständnis der Rolle von Dopamin innerhalb dieser Unter Aspekte wird viel dazu beitragen, die Gemeinsamkeiten zwischen den verschiedenen Situationen, die mit dopaminergem Aktivität einhergehen, zu erkennen. Eine Ursache für divergente bis widersprüchliche Befunde könnte darin liegen, dass dopaminerge Projektionen in zahlreiche Hirnareale existieren und in den Zielgebieten unterschiedliche Auswirkungen mit einer verstärkten oder verringerten dopaminergen Aktivität verbunden sind. Die allgemeine Lehrmeinung sieht jedoch noch immer die Verarbeitung und Vorhersage von Belohnungsreizen (neben der ebenso zentralen Rolle im motorischen System) als wesentliche Aufgabe der dopaminergen Neurone des Mittelhirns an (Schultz, 2002).

Strukturell wird das Belohnungssystem heute als komplex und weitverzweigt angesehen. Zentrale Elemente sind die dopaminergen Neurone der VTA und der Substantia nigra und

deren Projektionen zum dorsalen (Neo-)Striatum (Nucleus caudatus, Putamen) sowie zum ventralen Striatum (Nucleus accumbens, ventrale Bereiche von Nucleus caudatus und Putamen). Weitere Efferenzen der dopaminergen Mittelhirnareale ziehen zur Amygdala, zum präfrontalen Cortex (PFC), zum Hippocampus, zum entorhinalen Cortex und zum cingulären Cortex (für ausführliche Darstellungen der Projektionen im basalen Vorderhirn, siehe Oades und Halliday, 1987; Gasbarri et al., 1994; Gasbarri et al., 1997; Heimer, 2003). Die Basalganglien sind zudem untereinander durch zahlreiche Projektionen verknüpft. Afferenzen erhält das Striatum aus allen Regionen des Cortex; für die vorliegende Arbeit spielen v.a. die reziproken Verbindungen zum Hippocampus und zur Amygdala eine Rolle.

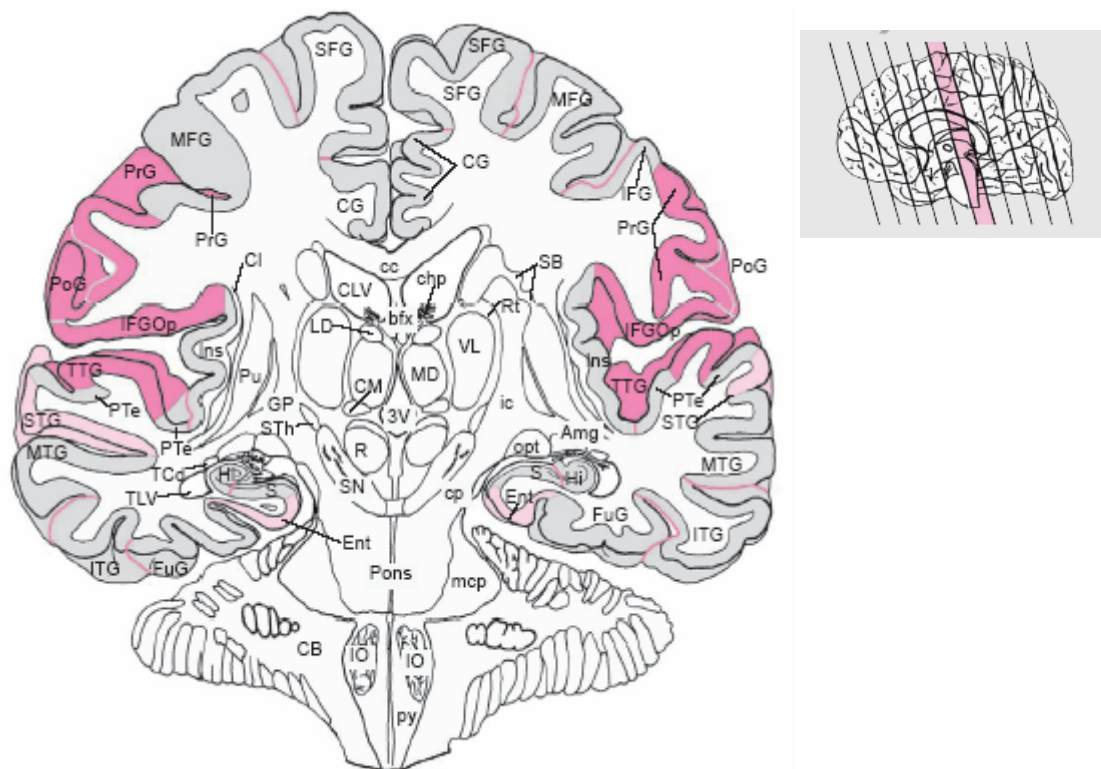


Abb. 2.1 Anatomische Lage der Substantia nigra

Schemazeichnung eines coronaren Schnitts durch das Gehirn eines Menschen (Lage siehe Ausschnitt rechts oben). Abkürzungen der für diese Arbeit relevanten Strukturen: Amg – Amygdala, CG – Gyrus cinguli, Ent – entorhinaler Cortex, FuG – Gyrus fusiformis, GP – Globus pallidus, Ins – Insula, Pu – Putamen, S – Subiculum, SN – Substantia nigra, TCd - Cauda nuclei caudati, (CM, LD, MD, Rt, VL – Thalamuskern). Die VTA – nicht sichtbar – befindet sich an der medio-rostralen Grenze der Substantia nigra. Abbildung entnommen aus Mai et al., 2004.

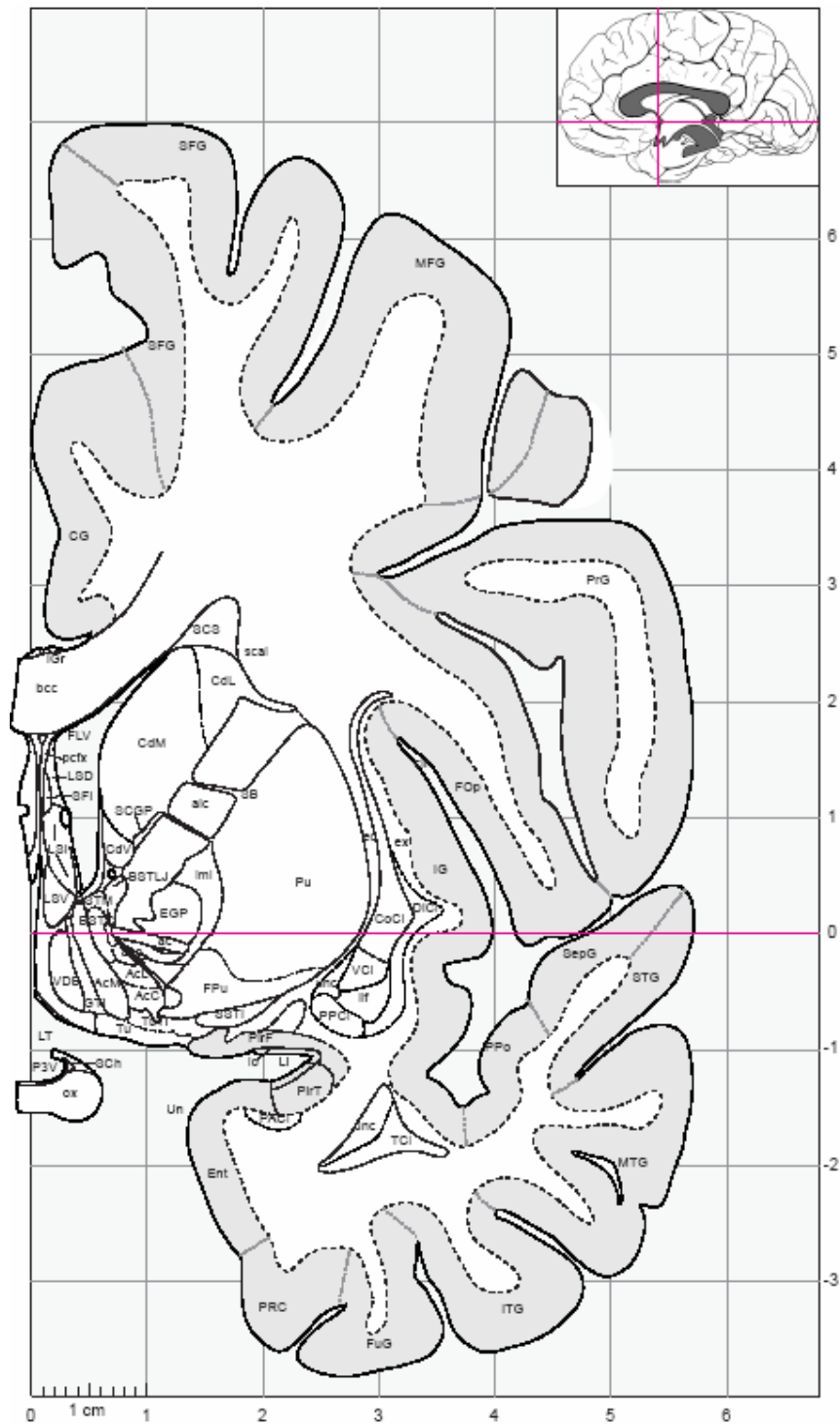


Abb. 2.2 Anatomische Lage des Striatums

Schemazeichnung eines coronaren Schnitts durch das Gehirn eines Menschen (Lage siehe Ausschnitt rechts oben). Abkürzungen der für diese Arbeit relevanten Strukturen: AcC – zentraler Nucleus accumbens (Kern), AcL – lateraler Nucleus accumbens (Kern), AcM – medialer Nucleus accumbens (Rinde), CdL – lateraler Nucleus caudatus, CdM – medialer Nucleus caudatus, CdV – ventraler Nucleus caudatus, CG – Gyrus cinguli, EGP – Globus pallidus externus, Fpu – Fundusregion des Putamen, Ent – entorhinaler Cortex, FuG – Gyrus fusiformis, IG – Insularer Gyrus, Pu – Putamen. Abbildung entnommen aus Mai et al., 2004.

1.1.2 Aktivität dopaminerger Areale in Belohnungsparadigmen

Beim Menschen konnten bereits in zahlreichen funktionellen Kernspin-(fMRI)-Versuchen mit verschiedenen Belohnungsstimuli und zeitlichen Belohnungsmustern Aktivierungen des Belohnungssystems gezeigt werden. Primäre Belohnung (ein süßer Geschmack) aktivierte das dopaminerge Mittelhirn und das Striatum (O'Doherty et al., 2002). In einer Studie zu finanzieller Belohnung und Bestrafung wurde eine höhere aktivierungsabhängige Durchblutung (BOLD-Antwort) in Nucleus caudatus, Putamen und Mittelhirn gezeigt (Knutson et al., 2000). Finanzielle Belohnung alleine führte zu höherer Aktivität des Nucleus caudatus, des Putamens, des ventralen Striatums und des Mittelhirns (Delgado et al., 2000; Elliott et al., 2003). Diese Antwort fiel stärker aus, wenn die Belohnung mit einer zielgerichteten Bewegung verknüpft war (Elliott et al., 2004).

Dopamin scheint jedoch nicht nur bei der direkten Verarbeitung von belohnenden Reizen eine Rolle zu spielen, sondern auch bei der Vorhersage belohnender Ereignisse. Diese Hypothese basiert auf Tierstudien, die nach erfolgter Konditionierung eine höhere Einzelzellaktivität auf den konditionierten Reiz hin zeigen konnten, jedoch nicht mehr auf den unkonditionierten Reiz hin (Ljungberg et al., 1992; Schultz et al., 1992; Schultz 1998). Bei intrakranieller Selbststimulation wurde Dopaminfreisetzung in Ratten zu Beginn der erhältlichen Stimulation gezeigt, ging aber in deren Verlauf wieder auf das basale Niveau zurück (Garris et al., 1999). Auch in Bildgebungsstudien beim Menschen konnte die Aktivierung dopaminerger bzw. dopaminerg innervierter Areale (dorsales und ventrales Striatum, Globus pallidus, Substantia nigra) durch belohnungsvorhersagende Stimuli gezeigt werden (Kirsch et al., 2003; Knutson et al., 2001a; Knutson et al., 2001b; O'Doherty et al., 2002). Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Aktivierungen durch Veränderungen dopaminerger Transmission hervorgerufen werden, wie PET-Studien unterstreichen (Koepp et al., 1998; Pappata et al., 2002; Zald et al., 2004). Die Daten deuten darauf hin, dass einige dieser Areale nicht länger auf den Belohnungsstimulus reagieren, wenn der Zusammenhang zwischen dem vorhersagenden Stimulus und dem Belohnungserhalt gelernt wurde (Knutson et al., 2001b; O'Doherty et al., 2002; O'Doherty et al., 2003; Delgado et al., 2005; Galvan et al., 2005), sondern dass der Belohnungserhalt statt dessen vom medialen präfrontalen Cortex verarbeitet wird (Knutson et al., 2003). Es scheint also beim Lernen der Assoziation zwischen dem unkonditionierten Stimulus und dem konditionierten Stimulus eine zeitliche Verschiebung der dopaminergen Antwort stattzufinden (Galvan et al., 2005). Dies hat zu der Annahme geführt, dass die dopaminerge Aktivität einen „Fehler“ der Belohnungsvorhersage kodiert: Wird zu einem bestimmten Zeitpunkt mehr oder weniger Belohnung erwartet als zum

vorhergehenden Zeitpunkt, steigt oder sinkt die dopaminerge Aktivität (Schultz 2002). Auch Ergebnisse von Studien mit Menschen stimmten mit diesem „temporal difference prediction error“-Modell des Belohnungslernens überein (McClure et al., 2003; O’Doherty et al., 2003). Eine neue Studie konnte zeigen, dass dieses Aktivitätsmuster beim Menschen auch auf verbales Feedback ohne explizite Belohnung zu finden ist (Rodriguez et al., 2005). Weitere elektrophysiologische Messungen an Affen zeigten, dass die zeitliche Komponente der dopaminergen Antwort von der Vorhersagbarkeit einer Belohnung abhängt, d.h. von der Wahrscheinlichkeit, dass nach einem Hinweisreiz eine Belohnung folgt (Fiorillo et al., 2003). Bei hoher Wahrscheinlichkeit für eine nachfolgende Belohnung findet die Aktivität überwiegend zum Zeitpunkt des Hinweises statt, bei geringer Wahrscheinlichkeit hingegen zum Zeitpunkt der (überraschenden, unerwarteten) Belohnung. Darüber hinausgehend konnte dieses Experiment aber auch nachweisen, dass es ein weiteres Muster dopaminergener Zellaktivität gibt, das bei maximaler Unzuverlässigkeit des Hinweises entsteht, also dann, wenn in genau der Hälfte der Fälle auf diesen Stimulus eine Belohnung folgt. In diesem Fall kommt es zu einem graduellen Anstieg der dopaminergen Aktivität zwischen dem Hinweiszeitpunkt und dem Zeitpunkt, zu dem die mögliche Belohnung eintreffen würde. Diese Hypothese konnte auch beim Menschen bereits in einem fMRI-Experiment gestützt werden (Dreher et al., 2005). Eine Variante der Kodierung von Wahrscheinlichkeit kann auch der Kontext sein: Wenn die Wahrscheinlichkeit einer Belohnung nicht nur vom Hinweis, sondern auch von der Anzahl vorausgegangener nichtbelohnter Durchgänge abhängt, verändert sich damit auch die Antwort dopaminergener Neurone (Nakahara et al., 2004). Weiterführende Experimente zeigten zudem, dass die Aktivität dopaminergener Neurone nicht nur von der Wahrscheinlichkeit einer Belohnung abhängt, sondern auch von deren Größe: Sie kodieren den erwarteten Wert eines folgenden Ereignisses (Tobler et al., 2005). Auch dieses Ergebnis konnte bereits im Menschen repliziert werden (Knutson und Cooper, 2005; Knutson et al., 2005).

1.2 Das episodische Gedächtnis

1.2.1 Gedächtnismodelle

Das Gedächtnis ist die Fähigkeit, Erfahrungen zu speichern (Enkodierung), zu behalten (Retention) und später zu reproduzieren oder wiederzuerkennen (Abruf). Man unterscheidet verschiedene Formen von Gedächtnis nach der Speicherdauer, nach dem Speicherinhalt und nach der Qualität der Wahrnehmung. Nach der Dauer werden vom sensorischen Speicher (sehr kurzzeitige Speicherung von Information der jeweiligen Sinnesinformation) über das Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis (Speicherung etwa 15 Sekunden lang, aber theoretisch so lange, wie die Aufmerksamkeit darauf gerichtet ist) bis hin zum Langzeitgedächtnis (Dauer nahezu unbegrenzt) verschiedene Phasen unterschieden. Die vorliegende Arbeit befasst sich ausschließlich mit Prozessen des Langzeitgedächtnisses. Aus diesem Grund soll hier auf die weitere Charakterisierung des Kurzzeitgedächtnisses verzichtet werden.

Innerhalb des Langzeitgedächtnisses wird zunächst zwischen dem bewusst zugänglichen deklarativen oder expliziten und dem unbewussten nicht-deklarativen oder impliziten Gedächtnis unterschieden. Dem impliziten Gedächtnis werden das prozedurale Gedächtnis (Bewegungsmuster), Priming (verbesserte Abrufbarkeit durch Aktivierung semantischer oder perzeptueller Repräsentationen), Gewohnheitslernen und einfache Konditionierungsformen zugeordnet. Beim deklarativen Gedächtnis werden semantisches und episodisches Gedächtnis unterschieden (Tulving, 1972). Das semantische Gedächtnis enthält das sogenannte Weltwissen, beispielsweise Vokabular und Grammatik von Sprachen sowie Regeln und Konzepte (wie etwa den Zusammenhang von Ursache und Wirkung). Das episodische Gedächtnis hingegen verarbeitet und speichert Informationen, die sich auf die eigene Erfahrung in ihrem zeitlichen Ablauf und Kontext beziehen (Tulving, 2002). Es ist deshalb häufig autobiographisch geprägt. Die vorliegende Arbeit befasst sich vor allem mit der episodischen Form des Langzeitgedächtnisses.

Hinsichtlich des Enkodierungsvorgangs werden absichtliches und unabsichtliches (beiläufiges) Lernen unterschieden. Absichtliches Lernen beinhaltet den Vorsatz, sich etwas merken zu wollen, beiläufiges Lernen findet statt, auch wenn die Versuchsperson sich auf eine andere Aufgabe konzentriert. Die Möglichkeit, über die Aufgabenstellung bei beiläufigem Lernen die Art der Verarbeitung von Informationen zu beeinflussen, führte zu der Theorie der „Tiefe“ von Informationsverarbeitung und ihrer Auswirkung auf die Gedächtnisleistung (Craik und Lockhart, 1972). Hierbei werden verschiedene Verarbeitungsebenen unterschieden: Zunächst werden die physikalischen oder

sensorischen Merkmale einer eingehenden Information analysiert. Anschließend werden Muster der Information erkannt, sie wird einer bekannten Kategorie zugeordnet, und es entstehen Verbindungen zu bereits bestehendem semantischem Wissen. Die Informationsverarbeitung geht also in einer Folge von Stufen voran, wobei in jeder folgenden Stufe ein größeres Ausmaß an kognitiver oder semantischer Analyse stattfindet - die Stufen variieren mit der "Tiefe der Verarbeitung". Je tiefer nun die Information bei ihrer ersten Präsentation verarbeitet wird, d. h. je umfassender die konzeptuelle oder semantische Analyse, desto besser kann diese Information später abgerufen werden. Dieser Effekt wird auf die Elaboriertheit der Verarbeitung zurückgeführt: Je ausführlicher die Beschäftigung mit dem zu erinnernden Gegenstand, desto besser wird dieser enkodiert. Grundsätzlich besteht auch die Möglichkeit, physikalische Eigenschaften der Information elaboriert zu verarbeiten. Dies ist jedoch seltener der Fall als bei einer semantischen Verarbeitung, so dass man im Allgemeinen davon ausgehen kann, dass eine rein physikalische Verarbeitungsaufgabe zu einer schlechteren Retention führt als eine semantische Aufgabe. Eine Erklärung für den Effekt der Elaboriertheit liegt in der gegenseitigen Beeinflussung von Enkodierungs- und Abrufprozessen. Wenn während der Enkodierung aufwendige (z. B. semantische) Abrufprozesse stattfinden, verstärkt das die neuronalen Verbindungen für diese Information (Richardson-Klavehn und Bjork, 2002).

Beim Gedächtnisabruf kann man ebenfalls verschiedene Arten unterscheiden. Es gibt Tests mit freier Wiedergabe, bei denen Versuchspersonen sich an die Information ohne weitere Hilfen erinnern sollen, Tests mit reizinduzierter Wiedergabe, bei der Abrufreize (wie etwa ein Oberbegriff für gelernte Wörter) eingesetzt werden, und Wiedererkennungstests, bei denen die vollständige Information aus der Lernphase erneut präsentiert wird. Bei letzteren werden neue Informationen derselben Modalität, sogenannte Distraktoren, verwendet, um zwischen dem tatsächlichen Erkennen und dem fehlerhaften Einordnen der Information als bekannt unterscheiden zu können.

Bei Wiedererkennungstests können Menschen zudem zwischen verschiedenen Arten der Gedächtnisleistung unterscheiden. Nach dem sogenannten „Remember / Know-“ bzw. „Erinnern / Wissen“-Verfahren (Tulving, 1985; Gardiner und Richardson-Klavehn, 2000) setzt eine „Erinnern“-Antwort voraus, dass sich die Versuchspersonen an irgendeinen Aspekt des Kontexts der ersten Informationspräsentation erinnern können. Dies entspricht einer erfolgreichen elaborierten Enkodierung: Nicht nur der Inhalt selbst wird erkannt, sondern auch Verknüpfungen, die sich mit der Lernphase verbinden. Eine „Wissen“-Antwort bedeutet hingegen, dass den Versuchspersonen die Information bekannt vorkommt, ohne dass sie diese mit zeitlichen oder inhaltlichen Details verbinden können.

Eine weitere Möglichkeit zur besseren Identifikation von episodischer Gedächtnisleistung besteht in sogenannten „Quellenaufgaben“. Eine Quellenfrage bezieht sich stets auf Details aus der Lernphase, beispielsweise auf den Bereich des Bildschirms, in dem ein bestimmtes Lernelement zu sehen war (räumliche Quelle), auf den Aufgabenkontext, in dem ein Element auftauchte (wenn z.B. vorher „semantische“ Versuchseinheiten mit „perzeptuellen“ Versuchseinheiten abwechselten; zeitliche Quelle) oder etwa auf die Farbe, in der ein bestimmtes Wort präsentiert wurde (perzeptuelle Quelle).

1.2.2 Die Rolle des medialen Temporallappens in episodischen Gedächtnisparadigmen

Ein wesentlicher Fokus der fMRI-Experimente zur Gedächtnisbildung lag von Beginn an auf Regionen des Temporallappens. Diese, im Besonderen der Hippocampus, waren schon seit langem in Läsionsstudien mit Gedächtnisfunktionen in Zusammenhang gebracht worden (einen der bekanntesten Fälle, den Patienten H. M., beschrieben Scoville und Milner 1957). In Tiermodellen zeigte sich ebenfalls ein ähnliches Muster wie beim Menschen: Die Beeinträchtigung betraf nicht den sofortigen Abruf der Information, sondern hing von der Verzögerung zwischen Lernen und Abruf ab (Gaffan, 1974; Mishkin, 1978). Weitere Tiermodelle und Patientenstudien zeigten, dass von einem Ausfall des medialen Temporallappens nur das deklarative Gedächtnis betroffen ist (Squire, 1992).

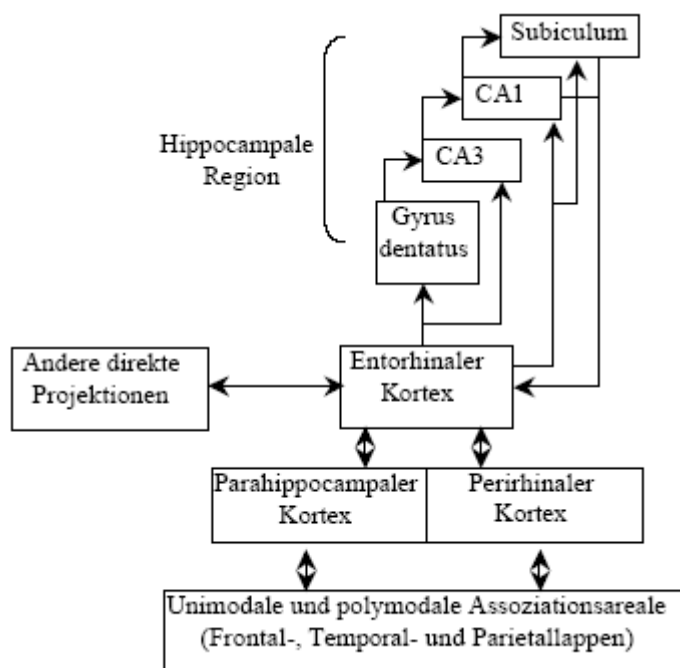


Abb. 1.3 Schematische Darstellung der neuronalen Verbindungen im medialen Temporallappen (modifiziert von U. Malecki nach Squire et al., 2004).

Das hippocampale Gedächtnissystem gliedert sich im Wesentlichen in drei Teile (Abbildung 1.3): Neokortikale Areale, die parahippocampale Region (perirhinaler, entorhinaler und parahippocampaler Cortex) und den Hippocampus (CA-Felder, Gyrus dentatus und Subiculum). Die derzeitige Annahme besagt, dass die beiden letzteren zum Gedächtnis beitragen, indem sie die Natur und Organisation von Gedächtnisrepräsentationen im Cortex verändern (Eichenbaum, 2000). Der Beitrag des Hippocampus zum Gedächtnis lässt sich im Zusammenhang der Projektionen vom Neocortex über parahippocampale Regionen in den Hippocampus besser verstehen. Kortikale Beiträge zum Gedächtnis bestehen vor allem in perzeptueller und kognitiver Verarbeitung, während die Bedeutung des parahippocampalen Cortex für die Verlängerung der Dauer der Gedächtnisrepräsentation und für die Vermittlung von Vertrautheit vor allem in einfachen Gedächtnistests zu tragen kommt (Eichenbaum, 2000). In Bildgebungsstudien unter Ruhebedingungen konnten signifikante Korrelationen zwischen einem Defizit des episodischen Gedächtnisses und erniedrigtem basalem Stoffwechsel in der hippocampalen Region gezeigt werden (Eustache et al., 1995). Frühe Bildgebungsstudien zeigten wiederholt Aktivierungen der hippocampalen Region bei Enkodierung und Abruf episodischer Information, aber es gab auch widersprüchliche Resultate (siehe auch Desgranges et al., 1998). Einige Studien an Patienten konnten ein Defizit des episodischen, aber nicht – oder nur in geringerem Maße – des semantischen Gedächtnisses nach Läsionen des Hippocampus nachweisen (Tulving et al., 1991; Vargha-Khadem et al., 1997). Weitere Bildgebungsstudien konnten zeigen, dass der Hippocampus bei Gedächtnisabruf vom „Erinnern“-Typ aktiver ist als bei Gedächtnisabruf vom „Wissen“-Typ (Eldridge et al., 2000). Dies entspricht ebenfalls einer Präferenz des Hippocampus für episodische Gedächtnisinhalte. Cansino et al. (2002) verwendeten eine Quellenaufgabe zur Untersuchung des episodischen Gedächtnisses und fanden parahippocampale und hippocampale Aktivierungen für korrekte Quellenerinnerung. Auch bei Ratten konnte die Notwendigkeit des Hippocampus für Gedächtnisabruf in Abhängigkeit vom internen Kontext gezeigt werden (Kennedy und Shapiro, 2004). Die Autoren argumentieren für eine Ähnlichkeit solcher kontextueller Aufgaben mit dem menschlichen episodischen Gedächtnis.

Eine wichtige Methode zur Untersuchung von Gedächtnisenkodierung beim Menschen besteht in der Analyse von Prozessen, die während der Lernphase stattfinden und mit späterer Gedächtnisleistung verbunden sind. Hierbei werden die Elemente der Lernphase nach der späteren Antwort des Probanden sortiert und getrennt in statistische Analysen überführt. Dieses Verfahren heißt „subsequent memory procedure“; die neuronalen

Unterschiede werden „difference due to memory effect“ (DM-Effekt) genannt (Paller und Wagner, 2002). Mit dieser Methode konnten die Beiträge einzelner Hirnregionen zu unterschiedlichen Arten von Gedächtnisbildung genauer untersucht werden. Eine Kombination mit der Erinnern/Wissen-Prozedur ergab etwa eine stärkere Aktivierung der parahippocampalen Region für später erinnerte Bilder (Brewer et al., 1998). Wagner et al. (1998) fanden stärkere parahippocampale und fusiforme Aktivität sowohl im Vergleich von semantischer Enkodierung mit perzeptueller Enkodierung in einem Blockdesign, als auch für den Vergleich von später erkannten Wörtern mit später vergessenen Wörtern. In einer anderen Studie wurde hippocampale Aktivität zwar für Wörter gefunden, die später erinnert wurden, jedoch nicht für Wörter, die später als vertraut eingestuft wurden (Henson et al., 1999).

Ein weiterer wichtiger Beitrag des Hippocampus besteht in der Bildung von Assoziationen (Henke et al., 1999, Wan et al., 1999; Prince et al., 2005), darunter beispielsweise räumliche Szenen (Burgess et al., 2002) und zeitliche Abläufe (Lisman und Otmakhova, 2001). Eine Aufgabe, die Verknüpfungen zwischen Wörtern erforderte, führte zu stärkerer hippocampaler Aktivierung als eine Aufgabe, bei der Assoziationen keine Rolle spielten; die parahippocampale Region hingegen war nur bei letzterer aktiv (Davachi und Wagner, 2002). Im selben Experiment zeigte sich ein DM-Effekt im Hippocampus nur für später erinnerte Elemente aus der assoziativen Aufgabe. Da aber andere Untersuchungen, besonders Patientenstudien, keine deutlich unterschiedliche Beteiligung des Hippocampus an assoziativem Gedächtnis im Verhältnis zum Gedächtnis für einzelne Stimuli finden konnten (Stark et al., 2002; Stark und Squire, 2003; Squire et al., 2004), sind weitere Studien über die Beiträge der verschiedenen Areale des medialen Temporallappens zur Gedächtnisbildung unerlässlich. Hierbei wird der Unterschied zwischen Erinnern und Wissen sowie zwischen assoziativem und einfachem Gedächtnis ein interessanter Fokus sein.

1.2.3 Der Einfluss von emotionaler Information auf das episodische Gedächtnis

Die Wahrnehmung und Bewertung emotionaler Ereignisse hängt wesentlich von einer intakten Amygdala ab, einer kleinen heterogenen Struktur anterior zum Hippocampus im medialen Temporallappen (siehe LeDoux, 1996). Patienten mit Läsionen der Amygdala weisen beispielsweise keine physiologischen Messwerte von Furchtkonditionierung auf (Bechara et al., 1995; LaBar et al., 1995), können die Konditionierungsprozedur jedoch später beschreiben, während Patienten mit hippocampalen Läsionen zwar messbare Furchtkonditionierung zeigen, jedoch keine Erinnerung an die Konditionierungssitzungen

haben (Bechara et al., 1995). Diese doppelte Dissoziation weist auf die Existenz separater Gedächtnissysteme hin, die für das emotionale bzw. episodische Gedächtnis wesentlich sind. Die Rolle des Hippocampus bei episodischem Gedächtnis wurde in den vorausgegangenen Abschnitten bereits beschrieben. Die Rolle der Amygdala bei Furchtkonditionierung, einer Form des impliziten Gedächtnisses (siehe Abschnitt 1.2.1), ist nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit und soll hier nur als Beispiel ihrer Notwendigkeit für emotionale Antworten dienen. Die Amygdala spielt jedoch nicht nur bei emotionalem Lernen, sondern auch bei emotionaler Verarbeitung eine große Rolle (siehe Zald, 2003; Baas et al., 2004, Phan et al., 2004, Morris und Dolan, 2004), sogar unabhängig von bewusster Wahrnehmung (Whalen et al., 1998; Critchley et al., 2002). Sie ist deshalb eine wichtige Struktur bei der Vermittlung des gedächtnisverbessernden Effekts sowohl angenehmer als auch unangenehmer emotionaler Stimuli (Hamann et al., 1999; Packard und Cahill, 2001; Phelps, 2004). Der Gedächtniseffekt negativer Stimuli wird von Noradrenalin vermittelt und wird durch den Antagonisten Propranolol blockiert sowie durch Amygdalaläsionen verhindert (Cahill et al., 1994; Cahill et al., 1995). Die verbesserte Gedächtnisleistung für emotionale Stimuli wird auf Interaktionen zwischen der Amygdala und dem Hippocampus nicht nur während der Enkodierung, sondern darüber hinaus auch während der nachfolgenden Konsolidierung zurückgeführt (McGaugh und Roozendaal, 2002). Eine Reihe von Bildgebungsstudien fand DM-Effekte für später erinnerte emotionale, aber nicht für neutrale, Stimuli in der Amygdala sowie Korrelationen zwischen der Amygdala-Aktivität und der Hippocampus-Aktivität (Cahill et al., 1996; Canli et al., 2000; Dolcos et al., 2004; Richardson et al., 2004). Die Amygdala ist also eine wichtige Struktur für die Modulation des episodischen Gedächtnisses. Sie hat zudem direkte Verbindungen mit dem dopaminergen Mittelhirn (Pitkanen, 2000). Die Frage, ob ihre Rolle bei angenehmen und unangenehmen Stimuli auf unterschiedliche Weise vermittelt wird und welche Rolle ihr im Zusammenspiel mit dopaminergen Arealen (siehe Abschnitt 1.3) zukommt, wird für ein Verständnis des hippocampal vermittelten Gedächtnisses wesentlich sein.

1.3 Die Rolle der dopaminergen Areale und des Hippocampus bei der Verarbeitung von Neuheit und Gedächtniskodierung

In den ersten zwei Abschnitten wurden die Grundlagen des dopaminergen Systems und des hippocampalen Gedächtnissystems zusammengefasst. Beide Systeme sind jedoch nicht funktionell getrennt, sondern durch reziproke Projektionen verbunden und wirken bei der Detektion von Neuheit und bei der bevorzugten Enkodierung von neuen Stimuli zusammen (Lisman und Grace, 2005). In diesem Abschnitt sollen bisherige Hinweise auf funktionelle Interaktionen des dopaminergen Mittelhirns und des Hippocampus - zunächst anhand von Tiermodellen und anschließend anhand von Bildungsstudien - besprochen werden.

1.3.1 Funktionelle Interaktion des dopaminergen Mittelhirns und des Hippocampus

Der Hippocampus erhält Projektionen sowohl von der VTA als auch von der Substantia nigra (Gasbarri et al., 1994; Gasbarri et al., 1997). Auf zellulärer Ebene konnten zahlreiche Studien eine Modulation der Induktion und Aufrechterhaltung von long-term potentiation (LTP) durch dopaminergen Input zeigen (Frey et al., 1990; Frey et al., 1991; Huang und Kandel, 1995; Frey und Morris, 1998; Bach et al., 1999; Morris et al., 2003; eine umfassendere Übersicht bietet Jay, 2003). Besonders die späte Phase von LTP, sogenannte late-LTP, ist abhängig von Dopamin (Sajikumar und Frey, 2004). Dies erklärt sich aus der dopamininduzierten Erhöhung der cAMP-Konzentration, die den second messenger PKA stimuliert und darüber zu einer CREB-Aktivierung führt, die zusammen mit einer weiteren Signalkaskade zu der für die späte Phase von LTP benötigten Proteinsynthese führt (Lisman und Grace, 2005). Eine dopamininduzierte Proteinsynthese konnte auch bereits gezeigt werden (Smith et al., 2005), ebenso wie eine neuheitsinduzierte Erhöhung der CREB-Konzentration (Winograd und Viola, 2004).

Die Bedeutung dieser Befunde für die Enkodierung neuer Stimuli ergibt sich einerseits aus der Bedeutung von LTP für synaptische Plastizität und hiermit für Lernprozesse (Morris und Frey, 1997; Frey und Morris, 1998; Pittenger und Kandel, 2003; Straube et al., 2003a, 2003b) sowie andererseits aus der Auslösung dopaminergener Zellaktivität durch Neuheit (Ljungberg et al., 1992; Horvitz et al., 1997; Rebec, 1998; Schultz, 1998; Legault und Wise, 2001). Letztere ist abhängig von den Projektionen des Hippocampus zur VTA (Legault und Wise, 2001). Eine Blockade des Subiculus blockiert die durch Neuheit ausgelöste Dopaminfreisetzung (Legault und Wise, 2001), während eine Anregung des

Subiculus die dopaminergen Zellen der VTA aktiviert (Blaha et al., 1997; Taepavarapruk et al., 2000; Floresco et al., 2001; Floresco et al., 2003).

Da es für die Detektion von Neuheit erforderlich ist, eingehende sensorische Information mit bereits im Gedächtnis gespeicherter sowie mit erwarteter Information zu vergleichen, und angesichts der Bedeutung des Hippocampus für Gedächtnisfunktionen, ist eine wesentliche Beteiligung hippocampaler Areale an Neuheitserkennung zu erwarten. Diese zeigte sich bereits in Einzelzelleitungen (Vinogradova, 2001; Fyhn et al., 2002), in Bildgebungsstudien mittels PET (Tulving et al., 1996) und fMRI (Strange und Dolan, 2001; Yamaguchi et al., 2004; Strange et al., 2005), und in einer Untersuchung zur Expression des Transkriptionsfaktors c-Fos in Ratten (Jenkins et al., 2004). In einer Patientenstudie mit intrakraniellen Ableitungen zeigte sich, dass der Hippocampus beim Menschen wesentlich für die Erkennung von Neuheit ist (Grunwald et al., 1998). Bei Katzen wurden hippocampale evozierte Potentiale schon innerhalb der ersten 100 ms nach einem auditorischen Oddball-Reiz nachgewiesen (Ruusuvirta et al., 1995). Dies deutet darauf hin, dass der Hippocampus an der Generation einer Neuheitsantwort beteiligt ist und seine Aktivität nicht nur auf die Innervation durch andere Areale, wie etwa das dopaminerge Mittelhirn, zurückgeht.

Die neuronale Basis der Neuheitsdetektion wird in der CA1-Region des Hippocampus vermutet, da diese sowohl Projektionen vom Gyrus dentatus und von CA3 erhält, die die Erinnerung an zeitliche Abläufe berechnen, als auch Projektionen vom Cortex, die sensorische Information vermitteln (Lisman und Grace, 2005). Aus dem Vergleich der von CA3 übermittelten Vorhersage mit der Außenwelt, die über den Cortex in CA1 gelangt, könnte sowohl Stimulus- als auch kontextuelle Neuheit errechnet werden (Hasselmo und Wyble, 1997; Lisman und Grace, 2005).

Für die Weiterleitung des Neuheitssignals vom Hippocampus zur VTA ist der Nucleus accumbens eine wichtige Zwischenstation (Lisman und Grace, 2005) – eine Blockade des PFC, eines anderen möglichen Zwischenwegs, beeinflusst den Effekt von Subiculumaktivität auf dopaminerge Aktivität nicht, eine Blockade des Nucleus accumbens jedoch schon (Floresco et al., 2001).

Eine Induktion von dopaminergem Zellaktivität durch hippocampale Neuheitssignale sollte angesichts der Modulation von LTP durch Dopamin wieder auf den Hippocampus zurückwirken. Dies konnte bereits gezeigt werden: Ratten, die eine neue Umgebung erkunden, weisen eine erleichterte LTP-Induktion in der CA1-Region des Hippocampus auf, die durch D1/D5-Rezeptorantagonisten blockiert wird, während die Applikation eines D1-Agonisten in einer vertrauten Umgebung ebenfalls zu erleichterter LTP-Induktion führt

(Li et al., 2003). Lisman und Grace (2005) verbinden diese Befunde von der gegenseitigen Beeinflussung des Hippocampus und des dopaminergen Mittelhirns zu einem Modell der Verschaltungen, die zu Neuheitsdetektion und verbessertem Gedächtnis beitragen könnten (Abbildung 1.3). Die Autoren sehen einen Grund für die komplexe Verschaltung auf dem Weg der Information vom Hippocampus zur VTA in der Möglichkeit, in den verschiedenen Arealen das Neuheitssignal jeweils mit motivationellen und emotionalen Signalen zu verrechnen und dadurch eine Überreaktion auf unwichtige neue Stimuli zu verhindern.

Auch für Belohnung gibt es bereits Hinweise für eine Interaktion des dopaminergen Mittelhirns mit dem Hippocampus. Bei Ratten fand sich ein Anstieg der neuronalen Aktivität im Hippocampus in belohnten, aber nicht in unbelohnten Armen eines Labyrinths (Hölscher et al., 2003), und die Synchronisation von Neuronen im Hippocampus mit Neuronen im Nucleus accumbens ist bei Belohnungsereignissen stärker (Tabuchi et al., 2003).

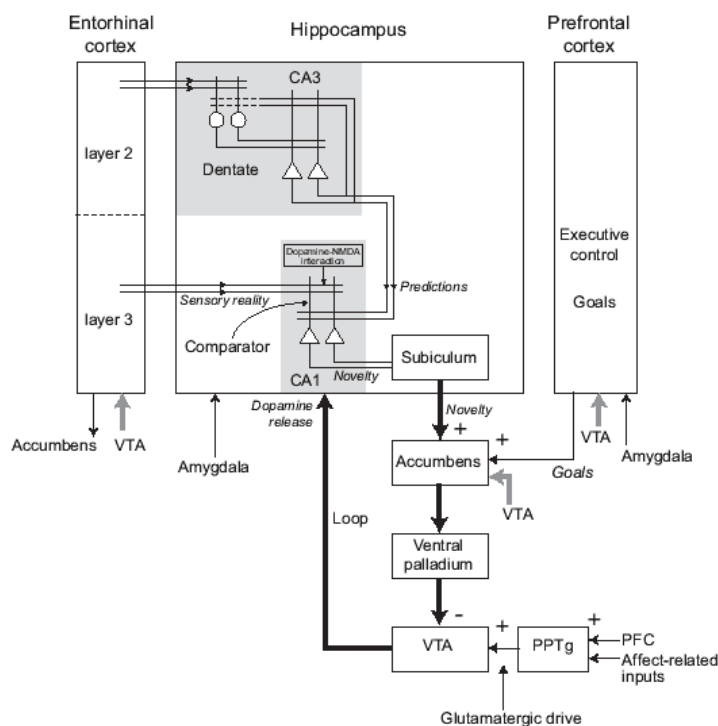


Abb. 1.3 Verschaltungen im Hippocampus und zwischen Hippocampus und VTA

CA1 erhält sowohl Vorhersagen (aus CA3) als auch sensorischen Input (über den entorhinalen Cortex) und berechnet daraus ein Neuheitssignal. Dieses wird über das Subiculum, den Nucleus accumbens und den ventralen Globus pallidus zu dopaminergen Zellen in der VTA geleitet. Diese wirken über dopaminerge Fasern zurück auf hippocampale Verarbeitung (Grafik übernommen aus Lisman und Grace, 2005). PPTg – Pedunculo-pontiner tegmentaler Nucleus.

Es ist zu erwarten, dass Dopamin durch die Verstärkung von LTP zu einer erhöhten Gedächtnisleistung führt, eine Blockade dopaminerger Transmission hingegen zu einer Verschlechterung des Gedächtnisses. Einige Tierversuche konnten hierfür bereits Hinweise erbringen. Packard und White (1991) injizierten D1- und D2-Agonisten in den Rattenhippocampus und fanden eine verbesserte Leistung der Tiere bei einer hippocampusabhängigen räumlichen Aufgabe im 8-Arm-Labyrinth. Bei einer hinweisreizabhängigen Aufgabe fand sich hingegen keine verbesserte Leistung nach Injektion in den Hippocampus, sondern nach Injektion in den Nucleus caudatus, der für Gewohnheitslernen eine Rolle spielt (Packard und Knowlton, 2002). D2-Antagonisten, die in den ventralen Hippocampus injiziert wurden, führten zu einer Verschlechterung von aversiv motiviertem Lernen im Labyrinth (Umegaki et al., 2001). Injektionen eines D1/D5-Agonisten in die CA1-Region verbesserten die langfristige Gedächtnisretention, während D1/D5-Antagonisten zu Vergessen führten (Bernabeu et al., 1997). Eine systemische Injektion eines D1-Agonisten verbesserte die Objektwiedererkennung von Ratten nach mehrstündigen Zeitintervallen, verschlechterte sie jedoch nach kurzen Intervallen (Hotte et al., 2005). Bei alternden Ratten und Mäusen konnten D1/D5-Agonisten Verbesserungen des räumlichen Gedächtnisses bewirken (Hersi et al., 1995; Bach et al., 1999). Retrograde Läsionen der dopaminergen Projektionen zum Hippocampus führten ebenfalls zu verschlechterter räumlicher Gedächtnisleistung (Gasbarri et al., 1996).

Auch beim Menschen gibt es bereits Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dopaminerger Neurotransmission und dem Gedächtnis. Bei Senioren konnten Defizite des episodischen Gedächtnisses besser durch D2-Rezeptorbindung im Nucleus caudatus und Putamen als durch das Alter erklärt werden (Bäckman et al., 2000). Die niedrigere Dopaminkonzentration im Striatum von ehemaligen Methamphetaminabhängigen ist mit deren Verschlechterung des verbalen Gedächtnis korreliert (Volkow et al., 2001). Ein Polymorphismus des dopaminabbauenden Enzyms Catechol-O-Methyltransferase (COMT) wurde auf seinen Zusammenhang mit dem Gedächtnis untersucht. Träger des Met/Met-Genotyps, der mit niedrigerer COMT-Aktivität und infolgedessen mit höherer Dopaminkonzentration einhergeht, zeigten ein besseres episodisches Gedächtnis als Träger des häufigeren Val/Val-Genotyps, dessen COMT-Aktivität höher ist (de Frias et al., 2004). Allerdings war in einer weiteren Studie zu kognitiven Fähigkeiten im Alter der heterozygote Met/Val-Genotyp derjenige, der mit den höchsten Gedächtnisleistungen einherging (Harris et al., 2005). Da die Hinweise auf eine Abhängigkeit präfrontaler Funktionen vom COMT-Genotyp zudem wesentlich zahlreicher sind und die Bedeutung von COMT für die präfrontale Dopaminkonzentration groß ist (Winterer und Goldman,

2003), sollten vorläufige Hinweise auf eine Bedeutung von COMT für das episodische Gedächtnis im Hippocampus vorsichtig betrachtet werden. Für die Bedeutung von Dopamin gibt es jedoch noch weitere Hinweise: Eine Studie zur L-DOPA-Verabreichung an normale Testpersonen konnte eine Verbesserung des verbalen Lernens und Langzeitgedächtnisses zeigen (Knecht et al., 2004). Nielson und Bryant (2005) erreichten ein verbessertes Langzeitgedächtnis durch finanzielle Belohnung, die in anderen Untersuchungen bereits mit dopaminergem Aktivität verbunden war (siehe Abschnitt 1.1.2). Zusammenfassend lässt sich herausstellen, dass bereits in zahlreichen Untersuchungen sowohl auf molekularer als auch auf neuropsychologischer Ebene ein gegenseitiger Einfluss des dopaminergen Mittelhirns und des Hippocampus gefunden wurde. Es existieren Hypothesen, welche Hirnstrukturen und Projektionen für diese Effekte verantwortlich sind und wie diese zusammenwirken (Lisman und Grace, 2005). Weitere Bestätigungen dieses Modells werden wichtige Erkenntnisse zum Verständnis des episodischen Gedächtnisses beitragen.

1.3.2 Wahrnehmung von Neuheit beim Menschen und ihr Effekt auf Enkodierung

Die Verbindung zwischen dopaminergem Aktivität und Gedächtnisbildung wird durch eine neuere fMRI-Studie in Gesunden gestützt, bei der Aktivität in der VTA und der medialen Substantia nigra mit hippocampaler Aktivität einherging: Beide Regionen wurden durch assoziative Neuheit aktiviert und zeigten einen DM-Effekt für spätere Gedächtnisleistung in einem Test zu freiem Abruf (Schott et al., 2004). Bereits 1996 hatten Tulving und Mitarbeiter anhand von PET-Daten die sogenannte „Novelty/encoding“-Hypothese zur Bedeutung des Hippocampus bei Neuheitsdetektion und der besseren Enkodierung neuer Stimuli aufgestellt. Im Folgenden zeigte eine Bildgebungsstudie hippocampale Aktivität abhängig vom Grad der Neuheit (Dolan und Fletcher, 1997). In einer Studie zu lokalen Feldpotentialen im Hippocampus wurde selektiv dessen Antwort auf die erste Präsentation eines Wortes durch die Gabe von Ketamin, einem NMDA-Antagonisten, reduziert (Grunwald et al., 1999). Dies war mit Gedächtnisdefiziten verbunden. Grunwald et al. (1998) hatten bereits die Notwendigkeit des intakten Hippocampus für Neuheitsdetektion gezeigt. Weitere EEG- und intrakranielle Elektrophysiologie-Studien konnten die Beteiligung von Regionen des medialen Temporallappens an der Verarbeitung von Neuheit zeigen (siehe Ranganath und Rainer, 2003). Eine Patientenstudie fand ebenfalls eine Reduktion der Neuheitsantwort nach hippocampalen Läsionen (Knight, 1996). In funktionellen MRI-Studien bewirkten kontextuell neue Stimuli

Aktivierungen des Hippocampus, die im zeitlichen Verlauf der Versuche habituierten (Strange et al., 1999; Strange und Dolan, 2001; Yamaguchi et al., 2004; Strange et al., 2005). Der Hippocampus wird auch durch assoziative Neuheit aktiviert (Düzel et al., 2003).

Im sogenannten von-Restorff-Modell zeigt sich der Effekt von kontextueller Neuheit auf die spätere Gedächtnisleistung. Einige kontextuell neue Elemente werden in einer Gruppe von homogenen Elementen präsentiert (beispielsweise Wörter in einer anderen Farbe als der Rest). Eine Reihe dieser Studien konnten eine Verbesserung des Gedächtnisses für diese Elemente im Vergleich mit den homogeneren Elementen zeigen (von Restorff, 1933; Parker et al., 1998; Habib et al., 2003). Die Größe der durch kontextuelle Neuheit bewirkten ereigniskorrelierten Potentialkomponente (ERP) P300, die auf medial temporale Areale zurückgeführt wird (Ranganath und Rainer, 2003), hängt direkt mit der späteren Gedächtnisleistung für kontextuell neue Elemente zusammen (Fabiani et al., 1995). Die fundamentale Rolle des Hippocampus für Neuheitsverarbeitung wird durch neue Befunde gestützt, dass Patienten mit Läsionen des Hippocampus keinen von-Restorff-Effekt aufweisen (Kishiyama et al., 2004). Kirchhoff et al. (2000) konnten in einer fMRI-Studie den Zusammenhang zwischen neuheitsinduzierter Aktivierung medial temporaler Areale und einem DM-Effekt in diesen Arealen zeigen. In einer neueren fMRI-Studie zeigten sich Aktivierungen im Hippocampus sowohl für neue Wortpaare als auch für Enkodierung und Abruf von Wortpaaren (Meltzer und Constable, 2005). In einer Studie zur Wahrnehmung von Stimulusneuheit im Rahmen eines Oddball-Paradigmas fand sich eine Koaktivierung von Hippocampus und Substantia nigra / VTA (Düzel, 2005), nachdem eine Studie zur unbewussten Wahrnehmung von Neuheit Aktivierungen im ventralen Striatum gefunden hatte (Berns et al., 1997). Zusammenfassend ließen sich bisher die aus Tierexperimenten gewonnenen Befunde zur wesentlichen Bedeutung des medialen Temporallappens und besonders des Hippocampus für die Erkennung und Verarbeitung von Neuheit sowie für die Enkodierung neuer Information auch auf den Menschen übertragen. Die genaue Rolle, die einzelne Areale für die unterschiedlichen Formen von Neuheit und für die Enkodierung spielen, ist bisher noch nicht eindeutig. Hier werden weitere Studien für zunehmende Klarheit sorgen.

1.4 Die ereigniskorrelierte funktionelle Kernspintomographie (fMRI)

fMRI ist ein räumlich hochauflösendes (2-3 mm), aber zeitlich niedrig auflösendes Verfahren, das die neuronale Aktivität nur indirekt misst. Bei diesem Verfahren wird das Verhältnis von Oxy- zu Desoxyhämoglobin in den Gefäßen des Gehirns gemessen. Hierfür wird die Tatsache ausgenutzt, dass Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin unterschiedliche magnetische Eigenschaften haben. Desoxyhämoglobin ist paramagnetisch, es bewirkt daher in stark suszeptibilitätsgewichteten MR-Sequenzen einen Signalabfall, während Oxyhämoglobin diamagnetisch ist und das MR-Signal nicht beeinflusst. Die Veränderung des Verhältnisses von Oxy- zu Desoxyhämoglobin über die Zeit wird BOLD-Signal (blood oxygenation level dependent signal) genannt. Hierbei zeigt sich der Effekt einer höheren Oxyhämoglobinkonzentration in Arealen mit stärkerer Nervenzellaktivität, dessen Ursache eine kompensatorische Vasodilatation bei höherem Sauerstoffverbrauch des Gewebes ist. Wahrscheinlich hat dabei eher die Aktivität exzitatorischer als inhibitorischer Neurone eine Auswirkung (Waldvogel et al., 2000). Ein höheres BOLD-Signal entspricht in diesem Zusammenhang einer höheren Oxyhämoglobinkonzentration und wird auch „Aktivierung“ genannt.

Das gemessene Signal reflektiert die Gesamtaktivität relativ großer Populationen von Neuronen (Logothetis et al., 2001). Auf diese Weise ermöglicht es die Identifikation von funktional spezialisierten Neuronenpopulationen, die während bestimmter Aufgaben aktiv sind, d.h. eine Analyse auf Systemebene. Andererseits lassen sich keine Aussagen über die genaue Form der neuronalen Aktivität innerhalb der Population treffen. Das gemessene Signal ist jedoch zumindest in auditorischen Arealen zuverlässig an das Feuerverhalten der Zellen gekoppelt (Mukamel et al., 2005), in visuellen Arealen an Oszillationen des lokalen Feldpotentials (Logothetis et al., 2001; Logothetis, 2003).

Da fMRI auf Blutflussveränderungen zurückgeht, verändert sich das gemessene Signal nur sehr langsam; es variiert im Sekundenbereich. Aufgrund dieser Reaktionsträgheit konnten lange Zeit keine ereigniskorrelierten Analyseverfahren entwickelt werden, da die Separation der Einzelsignale nicht möglich war. Deshalb wurde in längeren Zeitintervallen, sogenannten Blöcken, stimuliert, und in anderen Zeitintervallen eine Kontrollbedingung präsentiert. Seit 1997 existieren jedoch auch Analyseverfahren, mit denen die fMRI-Daten ereigniskorreliert ausgewertet werden können (Josephs et al., 1997; Zarahn et al., 1997; Burock et al., 1998; Friston et al., 1998). Dabei unterscheiden sich diese Verfahren in den modellierten Vorannahmen. Das Verfahren von Burock et al. (1998) trifft keine Vorannahmen über das gemessene Signal. Im Verfahren von Friston et

al. (1998), das in der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Software SPM2 umgesetzt ist, wird hingegen eine kanonische hämodynamische Antwortfunktion (HRF) angenommen, die mit den gemessenen Daten verglichen wird. Die Ermittlung der Korrelation zwischen dem gemessenen BOLD-Verlauf und der kanonischen HRF ergibt einen Wert „Beta“, der die Steigung der durchgeführten Regressionsanalyse angibt und für die weitere Statistik verwendet wird. Dieses Modell ermöglicht es nun, mit Hilfe einer Variation des Interstimulusintervalls und der Abfolge von Experimentalbedingungen (sogenanntes „Jittern“ zur Vermeidung von stets gleichen Summationseffekten) die hervorgerufenen Signale der einzelnen Ereigniskategorien recht gut zu trennen. In Gedächtnismodellen ist dadurch die Untersuchung des DM-Effekts mittels fMRI möglich geworden. Das Verfahren zur Analyse der Daten besteht in der Regel darin, zwei Bedingungen, die sich nur in einer Komponente unterscheiden, gegeneinander zu kontrastieren. Hierbei werden die Aktivierungen, die durch die eine Bedingung ausgelöst werden, von jenen der anderen Bedingung subtrahiert. Die verbleibenden Aktivierungen reflektieren also eine höhere Nervenzellaktivität in der einen Bedingung als in der anderen und werden dann als Effekt der Komponente bezeichnet, die sich zwischen den Bedingungen unterscheidet. Die in dieser Arbeit verwendete Software zerlegt die MR-Signale räumlich in sogenannte Voxel, die meist wenige Kubikmillimeter groß sind. Der Voxel, der in einem Areal den größten Unterschied zwischen den zwei kontrastierten Bedingungen aufweist, wird Peakvoxel genannt.

1.5 Fragestellungen und experimentelle Ansätze

1.5.1 Experiment 1 – Belohnungserwartung und Gedächtnisbildung

Bisherige Ergebnisse zur Bedeutung von Dopamin für LTP und Gedächtnis (Abschnitt 1.3.1) lassen eine Modulation der Erinnerungsleistung in einer episodischen Gedächtnisaufgabe durch eine gleichzeitige Aktivierung dopaminerger Areale erwarten. Die Befunde zur speziellen Beeinflussung von late-LTP lassen einen besonderen Einfluss auf Konsolidierungsprozesse und damit auf späte Formen des Langzeitgedächtnisses vermuten.

Daraus ergeben sich die Fragestellungen des ersten Versuchs:

1. Wird das Gedächtnis durch dopaminerge Aktivität moduliert, und ist eine solche Modulation spezifisch für bestimmte Zeiträume oder bestimmte Gedächtnisformen?
2. Geht eine solche Modulation während der Enkodierung von später erinnerten Bildern mit stärkerer fMRI-Aktivität in dopaminergen Arealen einher?

Zur Beantwortung dieser Fragen ist es wichtig, eine verlässliche Aktivierung der dopaminergen Areale des Mittelhirns für ausgewählte Stimuli zu erreichen, ohne eine Aufgabe zu verwenden, die die Enkodierung anderer zur Kontrolle dienender Stimuli direkt beeinflusst. Belohnungserwartung hat sich als zuverlässige Bedingung zur Anregung dopaminerge Aktivität erwiesen (siehe Abschnitt 1.1.2) und bietet den Vorteil, dass die an Belohnung gekoppelte Aufgabe sowie die tatsächliche Belohnung selbst sich zeitlich von der Aktivität in dopaminergen Arealen trennen lassen. Dadurch ist es möglich, die zu lernenden Stimuli zwar mit dopaminerge Aktivität zu verbinden, aber nicht mit unerwünschter Aktivität, die auf die Ausführung der Aufgabe oder auf die Enttäuschung über eventuelle Fehler zurückzuführen sind.

Um auf diese Weise die Verbindung zwischen der Aktivität im dopaminergen Mittelhirn und hippocampusabhängiger Gedächtnisenkodierung zu untersuchen, wurde ein ereigniskorreliertes fMRI-Paradigma mit einem abgewandelten „Monetary incentive delay task“ eingesetzt (Knutson et al., 2000). Bilder von lebendigen und nichtlebendigen Dingen dienten als Hinweise, die vorhersagten, ob die folgende Zahlenvergleichsaufgabe belohnt sein würde oder nicht (Abbildung 2.1). Die Teilnehmer wurden gebeten, jeweils anzugeben, ob sie einen belohnten oder unbelohnten Durchgang erwarteten. Sie wussten nichts über die folgenden Gedächtnistests; es handelte sich also um eine beiläufige Enkodierungsaufgabe. Die Schwierigkeit der folgenden Aufgabe wurde so angepasst,

dass in ca. 80 % der Durchgänge mit einem Belohnungshinweis auch eine Belohnung gegeben wurde, da bereits bekannt ist, dass die Antwort des dopaminergen Systems bei vollständiger Vorhersagbarkeit von Belohnung nicht mehr so stark ausfällt (Schultz, 1998). Direkt nach der Lernphase sowie drei Wochen später folgten Gedächtnistests. Der erste Test beschränkte sich aufgrund des Messverfahrens auf eine einfache Wiedererkennungsaufgabe, der zweite Test beinhaltete die Unterscheidung nach dem „Erinnern/Wissen“-Verfahren sowie eine Quellenfrage. Die fMRI-Daten wurden nach dem Belohnungsstatus sowie nach späterer Gedächtnisleistung (DM-Effekt) ausgewertet.

Angesichts der Befunde zur Kodierung von Belohnungserwartung durch Dopamin erwarteten wir eine erhöhte Aktivität in dopaminergen Arealen zum Zeitpunkt der Belohnungshinweise, aber keine oder geringere Aktivität zum Zeitpunkt des Belohnungserhalts. Unsere Hypothese war, dass diese Aktivität die hippocampusabhängige episodische Gedächtnisleistung, vermutlich besonders die Konsolidierung, verbessern würde. Dies sollte im späten Gedächtnistest mit verbessertem Erinnern und einem besseren Quellenabruf verbunden sein. Für die fMRI-Daten erwarteten wir einen DM-Effekt in dopaminergen Arealen und im Hippocampus für die belohnungsassoziierten Stimuli, aber nur im Hippocampus selbst für die neutralen Kontrollstimuli.

1.5.2 Experiment 2 – Interaktion von Emotionalität und Belohnung bei Gedächtnisbildung

Aus den Vorhersagen und den in Kapitel 3.1 vorgestellten Ergebnissen für das erste Experiment ergaben sich weiterhin die Fragen:

1. Beeinflussen sich Belohnungserwartung und Wahrnehmung emotionaler Stimuli gegenseitig?
2. Gibt es eine Wechselwirkung zwischen der Modulation des episodischen Gedächtnisses durch Belohnung und der Modulation des Gedächtnisses durch emotionale Stimuli (siehe Abschnitt 1.2.3)?

Um diesen Fragen nachzugehen, wurde in das im ersten Versuch beschriebene Paradigma ein weiterer Faktor, Emotionalität, eingeführt. Hierzu wurden die bisher emotional neutralen Hinweisbilder durch positive, negative und neutrale Bilder ersetzt. Die Hinweise auf belohnte bzw. unbelohnte Durchgänge bestanden nun aus einer Farbänderung des Fixationssterns in der Mitte der Bilder. Die Zahlenaufgabe blieb unverändert. Einen Tag nach der Lernphase wurde ein Gedächtnistest durchgeführt, in

dem eine Ja/Nein-Wiedererkennungsaufgabe, eine „Erinnern/Wissen“-Aufgabe und eine Quellenfrage nach dem vorigen Belohnungsstatus der Bilder enthalten waren.

Wir erwarteten einen Gedächtniseffekt durch den Belohnungsstatus der Bilder sowie dessen Modulation durch die Emotionalität der Bilder. Dies sollte durch unterschiedliche fMRI-Aktivierungen abhängig von Belohnung und Emotionalität gestützt werden.

1.5.3 Experiment 3 – Erwartung und Wahrnehmung neuer Bilder

Das Modell von Lisman und Grace (2005) sowie bisherige Befunde zu Koaktivierungen von Hippocampus und dopaminergen Mittelhirnarealen bei der Wahrnehmung von assoziativer Neuheit bzw. Stimulusneuheit (siehe Abschnitt 1.3.2) werfen die Frage auf, welchen Prozess die Aktivierung des dopaminergen Systems bei der Neuheitsverarbeitung widerspiegelt. Handelt es sich um ein belohnendes Ereignis? Wenn Neuheit an sich belohnend wäre, könnte man eine ähnliche Konditionierung auf neuheitsvorhersagende Stimuli vermuten, wie sie für belohnende Stimuli anderer Art bereits gezeigt wurde (siehe Abschnitt 1.1.2).

Die Fragen, die sich für das dritte Experiment stellen, sind also:

1. Findet sich eine Antwort dopaminerg oder hippocampaler Areale auf neuheitsvorhersagende Hinweise?
2. Gibt es einen hippocampalen oder dopaminergen Effekt der Hinweisvalidität, d. h. einen Effekt kontextueller Neuheit bei ungültigen Hinweisen?
3. Gibt es einen Effekt von Stimulusneuheit unabhängig vom vorhergehenden Hinweis?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurde ein der Belohnungsvorhersage ähnliches Paradigma konzipiert. Zwei unterschiedlich gefärbte Quadrate dienten als Hinweise zur Vorhersage, ob ein folgendes Bild neu sein würde oder aus einem Fundus von bereits vor der fMRI-Messung gesehenen Bildern stammen würde. Um möglichst viele Parameter an die bisher verwendeten Belohnungsparadigmen anzupassen, wurde die Wahrscheinlichkeit, dass ein Hinweis gültig war, d. h. von dem vorhergesagten Bildtyp gefolgt werden würde, auf 75 % festgesetzt. Zur Sicherung der Aufmerksamkeit der Teilnehmer und zur Kontrolle des Versuchserfolgs sollten diese die Neuheit bzw. Vertrautheit der Bilder mittels Knopfdruck beurteilen.

Als Verhaltenseffekt erwarteten wir kürzere Reaktionszeiten für die vertrauten Bilder als für die neuen Bilder. Zur Einschätzung, ob die Teilnehmer die Hinweise verarbeitet hatten,

diente die Reaktionszeit in Abhängigkeit von der Hinweisvalidität. Wir erwarteten kürzere Reaktionszeiten nach gültigen Hinweisen als nach ungültigen Hinweisen.

Aus den Ergebnissen bisheriger Versuche (Düzel, 2005) erwarteten wir für die fMRI-Ergebnisse eine Aktivierung des Hippocampus für neue Bilder vs. bekannte Bilder. Sollte unsere Hypothese richtig sein, dass sich das dopaminerge System für Neuheit ähnlich verhält wie für Belohnung, dann sollte dies mit einer Aktivierung dopaminergere Areale für Neuheitshinweise, aber nicht für die anschließenden neuen Bilder verbunden sein, da es im Laufe des Versuchs eine Verschiebung der Aktivität vom Zeitpunkt der Wahrnehmung zum Zeitpunkt der Vorhersage geben müsste. Ein funktionelles Netzwerk zwischen Hippocampus und dopaminergem Mittelhirn könnte sich in einer Aktivierung des Hippocampus für Neuheitshinweise widerspiegeln. Wir erwarteten, dass sich die bereits gezeigte Aktivierung des Hippocampus für kontextuelle Neuheit (siehe Abschnitt 2.3.2) in dem Kontrast zwischen Bildern, die auf ungültige Hinweise folgen, gegenüber Bildern, die auf gültige Hinweise folgen, zeigen würde, da ein ungültiger Hinweis bedeutet, dass ein der Erwartung und damit dem Kontext gegenüber abweichendes Ergebnis folgt.

2. Experimentelle Methoden

2.1 Experiment 1 – Belohnungserwartung und Gedächtnisbildung

2.1.1 Teilnehmer

Sechzehn gesunde, rechtshändige Erwachsene (mittleres Alter [\pm SD] 22,9 \pm 3 Jahre; 8 Frauen) nahmen an der Studie teil. Alle Teilnehmer bestätigten schriftlich ihre Zustimmung zur Untersuchung. Die Studie entsprach den Richtlinien des Ethikkomitees der Fakultät für Medizin an der Universität von Magdeburg.

2.1.2 Versuchsablauf

Vor der Messung im MRT erhielten die Teilnehmer eine schriftliche Anweisung (s. Anhang). Dann wurde ihnen die Aufgabe kurz demonstriert und das Geld gezeigt, das sie durch erfolgreiche Bewältigung der Aufgabe verdienen konnten. Anschließend übten sie diese in einer 3,5 min langen Trainingseinheit, die bereits belohnt wurde. Diese Trainingseinheit minimierte eventuelle Lerneffekte während der Aufnahme funktioneller Daten und war darauf angelegt, neuronale Belohnungsantworten vom Zeitpunkt der Belohnung zum Zeitpunkt der Belohnungserwartung zu verschieben (Knutson et al., 2001b). Im Gerät wurden dann anatomische und funktionelle Bilder aufgenommen. Es gab zwei achtminütige Untersuchungseinheiten der Belohnungsaufgabe, gefolgt von zwei vierminütigen Untersuchungseinheiten des unmittelbaren Gedächtnistests.

Jede der zwei Belohnungseinheiten bestand aus 60 Einzeldurchgängen mit einer Länge von 4,6 – 8,6 s (Abbildung 2.1 A). Während jedes belohnten Durchgangs sahen die Teilnehmer ein Graustufenbild als Hinweis (Rossion und Pourtois, 2004) während 1500 ms, gaben darauf mit einem Tastendruck (rechter Zeige- oder Mittelfinger) an, ob sie eine Belohnung erwarteten oder nicht, warteten ein variables Zeitintervall (Aufschub, 500 - 4500 ms Dauer) auf die Präsentation einer Zahl (Ziel, 100 ms) und antworteten auf diese wieder mit Tastendruck. Ein visuelles Feedback (1500 ms) erfolgte 1000 ms nach der Zielpräsentation. Daran schloss sich eine Fixationsphase von variabler Dauer (500 - 4500 ms) an.

In belohnten Durchgängen wurde eine Belohnung (0,50 €) durch einen grünen Aufwärtspfeil angezeigt und ein Verlust (0,20 €) mit einem roten Abwärtspfeil. In unbelohnten Durchgängen wurde unabhängig von der Antwort des Teilnehmers stets ein Fragezeichen gezeigt. Neun Teilnehmer erhielten belohnte Durchgänge im Anschluss an Bilder von Lebewesen (Tier, Frucht, Gemüse oder menschliches Körperteil), sieben

wurden in Durchgängen belohnt, die auf Bilder von künstlichen Objekten folgten. Jede Kategorie stellte die Hälfte der Hinweisbilder.

Bei der Zahlenvergleichsaufgabe (Pappata et al., 2002) sollten die Probanden entscheiden, ob die Zahl (1, 4, 6 oder 9) größer oder kleiner war als 5. Sie mussten so schnell wie möglich mit einem Tastendruck des rechten Zeige- oder Mittelfingers antworten. Wenn die Teilnehmer in den belohnten Durchgängen falsch antworteten oder das Zeitlimit überschritten, erhielten sie ein negatives Feedback, sonst ein positives Feedback. Das Zeitlimit für den Tastendruck wurde für jeden Teilnehmer individuell an die Reaktionszeiten in der direkt vorausgehenden Untersuchungseinheit angepasst, um ~80 % korrekte Antworten zu erhalten. Die Häufigkeit, mit der eine bestimmte Zeltaste oder Zahl gezeigt wurde, war für jede Einheit ausgeglichen. Die Teilnehmer wurden gebeten, auf die Hinweisbilder zu achten, um sich über den Belohnungsstatus des jeweiligen Durchgangs klar zu werden. Über den folgenden Gedächtnistest waren sie vorher nicht informiert.

In jedem der unmittelbaren Gedächtnisdurchgänge wurde den Probanden ein Bild gezeigt (1500 ms Dauer), gefolgt von einer unterschiedlich langen Fixationsphase (400 - 4400 ms). Sie sollten mit einem Tastendruck des rechten Zeige- oder Mittelfingers angeben, ob sie das Bild aus dem Belohnungsteil des Versuchs kannten oder nicht. Ein Drittel der Bilder war neu, davon stammte die Hälfte aus jeder der vorherigen Hinweiskategorien. Die Bilder waren über die Probanden ausgeglichen hinsichtlich ihres Vorkommens in der Lernphase bzw. als Distraktoren in der Gedächtnisphase verteilt. Der unmittelbare und der verzögerte Gedächtnistest bestanden jeweils aus 90 Einzeldurchgängen mit einer Bildpräsentationsdauer von 2 s, gefolgt von einer variablen Fixationsphase (400 – 4400 ms).

Drei Wochen nach dem ersten Versuchstag erfolgte der verzögerte Gedächtnistest an einem PC (Abbildung 2.1 B) mit denselben Bildern wie im unmittelbaren Gedächtnistest, einschließlich der ehemaligen Distraktoren. Es wurden keine neuen Distraktoren hinzugefügt. Jedes Bild wurde für eine Dauer von 1500 ms präsentiert. Die Teilnehmer sollten ihre Gedächtnisleistung für das Bild durch Tastendruck (rechter Zeigefinger, Mittelfinger oder Ringfinger) nach dem „Remember / Know-“ bzw. „Erinnern / Wissen“-Verfahren (Tulving, 1985; Düzel et al., 1997) angeben. Eine „Erinnern“-Antwort sollten die Teilnehmer geben, wenn sie sich an irgendeinen Aspekt des Kontexts von der ersten Präsentation des Bildes erinnern konnten, eine „Wissen“-Antwort sollten sie geben, wenn das Bild bekannt war, ohne dass sie sich an etwas Bestimmtes erinnern konnten, und eine „Neu“-Antwort, wenn sie sich überhaupt nicht an eine frühere Präsentation des Bilds

erinnern konnten. Nach einer Pause von 500 ms wurde für eine Dauer von 1500 ms eine Quellenfrage auf dem Bildschirm gezeigt („Lern oder Test?“). Die Teilnehmer sollten nun entscheiden, ob sie das vorhergehende Bild zum ersten Mal im Belohnungsteil oder als neues Bild im unmittelbaren Gedächtnistest gezeigt bekommen hatten. Für vorher als neu eingestufte Bilder trafen sie diese Entscheidung nicht. Die Daten einer Teilnehmerin wurden aus der Analyse des Verhaltens und des DM-Effekts für den verzögerten Test herausgenommen, weil sie zu wenige Antworten auf die Quellenfrage gab.

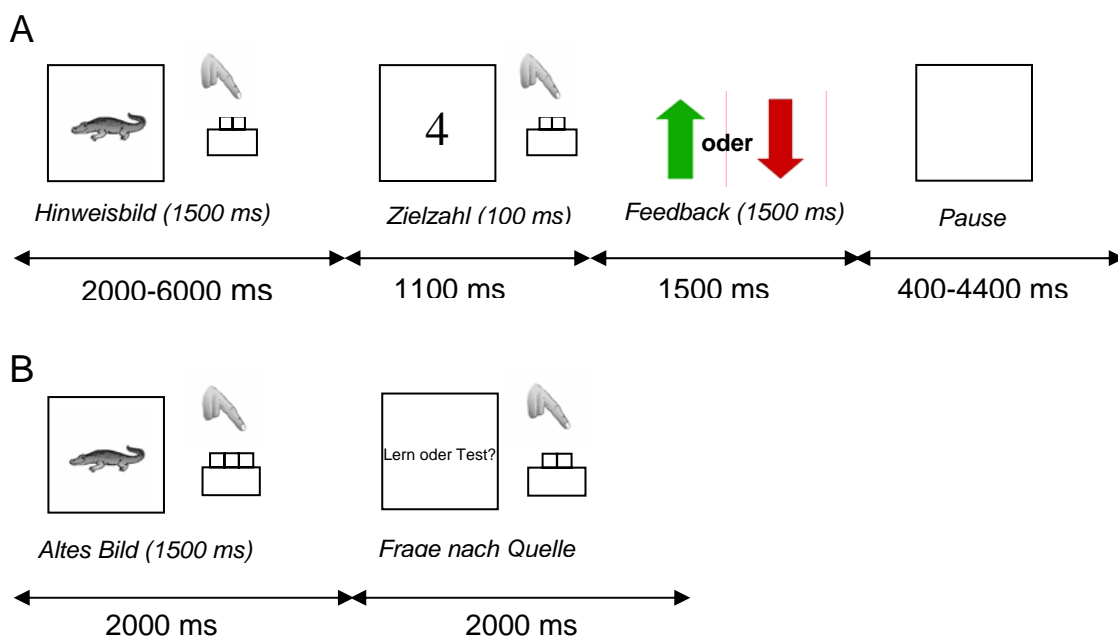


Abb. 2.1 Versuchsaufbau

- (A) Ablauf eines belohnten Durchgangs. Bei unbelohnten Durchgängen erschien ein Fragezeichen anstelle des grünen oder roten Pfeils.
- (B) Ablauf eines Durchgangs beim verzögerten Gedächtnistest. Nach der „Erinnern/Wissen/Neu“-Entscheidung gaben die Probanden die Quelle der erkannten Bilder an.

2.1.3 FMRI-Aufnahmen

Funktionelle Bilder wurden auf dem MRT-Scanner GE Medical Systems Signa 1,5 T in einer Echoplanar-Imaging-(EPI-)Sequenz mit einer TR von 2 s und einer TE von 35 ms aufgenommen. Die Bilder bestanden aus 23 axialen Schichten (64 x 64; Voxelgröße = 3,13 x 3,13 x 6 mm [Schichtdicke 5 mm mit 1 mm Schichtzwischenraum]) und wurden in einer abwechselnden Folge aufgenommen (1 bis 23 in Zweisritten, 2 bis 22 in Zweisritten, von unten nach oben). Die Belohnungseinheiten hatten 240 Volumen, die Gedächtniseinheiten hatten 120 Volumen. Pro Session wurden jeweils 6 Volumen vor Beginn aufgenommen und verworfen.

2.1.4 Datenverarbeitung und -analyse

2.1.4.1 Vorverarbeitung

Die Daten wurden mit der Software Statistical Parametric Mapping (SPM2; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London, UK) analysiert. Zunächst wurde für die unterschiedlichen Aufnahmezeiten der einzelnen Schichten innerhalb der Volumen korrigiert. Danach wurden die funktionellen Volumen mit einer affinen Rigid-Body-Transformation bewegungskorrigiert und anschließend in den MNI-Raum überführt. Als letzter Schritt der Vorverarbeitung wurden die Daten räumlich geglättet (dreidimensionaler Gaussfilter, „Full width half maximum“ (FWHM: 8 mm). Zusätzlich wurde das normalisierte strukturelle T1-gewichtete Hirnvolumen auf die funktionellen Volumen coregistriert, um die Ergebnisse der Einzelprobanden entsprechend abbilden zu können.

2.1.4.2 Statistik

Für die Analyse wurden die Daten voxelweise auf ihren globalen Mittelwert normiert und hochpassgefiltert. Danach wurde die Übereinstimmung der Daten mit der kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion aus SPM2 geschätzt und die relevanten Kontraste berechnet (T-Tests): Belohnt vs. unbelohnt für den Hinweiszeitpunkt, belohnt vs. unbelohnt für den Ergebniszeitpunkt, erinnert vs. vergessen und die Kombinationen von erinnert, vergessen, belohnt und unbelohnt für den sofortigen Test, erinnert vs. vergessen und die Kombinationen von erinnert, vergessen, belohnt und unbelohnt für den verzögerten Test.

In einem zweiten Schritt wurde eine Random-effects-Analyse für die relevanten Kontraste berechnet. Dazu wurden die Kontrastergebnisse der Einzelprobanden in einem T-Test auf ihre Populationssignifikanz überprüft.

Schließlich wurden die Beta-Werte aus den Peakvoxeln in der Substantia nigra und dem Hippocampus extrahiert und mit dem Maximalwert der HRF für den allgemeinen Aktivitätslevel des Trials korrigiert, um den Prozentsatz der Signalveränderung zu erhalten.

Um die Mittelhirnaktivität besser zu lokalisieren, wurden die Aktivitätsbilder über ein gemittelt Bild aus fünf bereits vorher aufgenommenen räumlich normalisierten Magnetisation transfer (MT)-Bildern gelegt (Schott et al., 2004). Auf MT-Bildern kann die Substantia nigra sehr leicht von umgebenden Strukturen unterschieden werden (Eckert et al., 2004).

Unsere Hypothese einer Aktivierung des Belohnungssystems wurde bei einer Schwelle von $p < 0,0005$ in einer Ganzhirn-Analyse für den Belohnungserwartungskontrast (belohnte vs. unbelohnte Hinweise) und den Belohnungsergebniskontrast (belohnt vs. unbelohnt) getestet. Für die Gedächtniskontraste (erkannte vs. vergessene Bilder) erwarteten wir Aktivitätsunterschiede in Mittelhirn und Hippocampus. Da in die Gedächtniskontraste weniger Trials pro Bedingung eingingen als in die Belohnungskontraste, wählten wir eine Schwelle von $p < 0,005$. Alle p-Werte sind nicht für Mehrfachvergleiche korrigiert und für eine minimale Clustergröße von zehn benachbarten Voxeln angezeigt, wenn nichts anderes angegeben ist.

Zur Erstellung der Tabellen mit den Aktivierungen für die einzelnen Kontraste wurden die Koordinaten der Peakvoxel in den Talairachraum überführt und mittels der Software Talairach Daemon Client (Version 1.1, Research Imaging Center, University of Texas Health Science Center at San Antonio) den anatomischen Arealen im Gehirn zugeordnet (Lancaster et al., 2000).

Alle stereotaktischen Koordinaten in dieser Arbeit beziehen sich auf den Talairachraum (Talairach und Tournoux, 1988). Alle durchschnittlichen Verhaltenswerte sind Mittelwerte \pm Standardfehler, soweit nicht anders angegeben.

2.2 Experiment 2 – Interaktion von Emotionalität und Belohnung bei Gedächtnisbildung

2.2.1 Teilnehmer

Fünfundzwanzig gesunde Erwachsene (23 Rechtshänder, mittleres Alter [\pm SD] $24,0 \pm 2,0$ Jahre; 12 Frauen) nahmen an der Studie teil. Alle Teilnehmer bestätigten schriftlich ihre Zustimmung zur Untersuchung. Die Studie entsprach den Richtlinien des Ethikkomitees der Fakultät für Medizin an der Universität von Magdeburg.

2.2.2 Versuchsablauf

Vor der Messung im MRT erhielten die Teilnehmer eine schriftliche Anweisung (s. Anhang). Anschließend wurde ihnen die Aufgabe kurz demonstriert und das Geld gezeigt, das sie durch erfolgreiche Bewältigung der Aufgabe verdienen konnten. Sie übten diese dann in einer 5 min langen Trainingseinheit, die bereits belohnt wurde. Diese Trainingseinheit minimierte eventuelle Lerneffekte während der Aufnahme funktioneller Daten und war darauf angelegt, neuronale Belohnungsantworten vom Zeitpunkt der Belohnung zum Zeitpunkt der Belohnungserwartung zu verschieben (s. Experiment 1). Im

Gerät wurden dann anatomische und funktionelle Bilder aufgenommen. Es gab vier Untersuchungseinheiten der Belohnungsaufgabe, die jeweils 11,3 min lang waren. Jede Einheit bestand aus 90 Einzeldurchgängen mit einer Länge von jeweils 4 - 12 s (Abbildung 2.2 A). Der Belohnungsstatus des jeweiligen Durchgangs wurde durch einen Farbwechsel des Fixationssterns angezeigt. Während jedes belohnten Durchgangs sahen die Teilnehmer eine Fotografie aus dem International Affective Picture System (IAPS, Lang et al., 2005) während 1000 ms, gaben darauf mit einem Tastendruck (rechter oder linker Zeige- oder Mittelfinger) an, ob Menschen darauf zu sehen waren oder nicht, warteten ein variables Zeitintervall (Aufschub, 250 - 6000 ms Dauer) auf die Präsentation einer Zahl (Ziel, 100 ms) und antworteten auf diese wieder mit Tastendruck. Ein visuelles Feedback (1000 ms Dauer) erfolgte 1000 ms nach der Zielpräsentation. Daran schloss sich eine Fixationsphase von variabler Dauer (0 - 2900 ms) an. Der Farbwechsel des Fixationssterns erfolgte 350 ms vor der Präsentation des Bildes. Die Farbe wurde bis zum Erscheinen der Zielzahl beibehalten. Eine grüne Farbe signalisierte einen belohnten Durchgang, eine gelbe Farbe signalisierte einen unbelohnten Durchgang.

Die Bilder des IAPS waren nach ihrer emotionalen Valenz sortiert. Da in der Einstufung der Bilder große Unterschiede zwischen Männern und Frauen bestehen, erhielten die männlichen und weiblichen Teilnehmer unterschiedliche Bildersets zu sehen. Es wurden jeweils 30 als positiv, neutral und negativ eingestufte Bilder pro Untersuchungseinheit gezeigt. Die Durchschnittswerte (\pm Standardabweichung) der Einstufungen auf einer Skala von 1 (negativ) bis 9 (positiv) waren für die negativen Bilder bei den Männern $3,02 \pm 0,55$, bei den Frauen $2,70 \pm 0,76$, für die neutralen Bilder bei den Männern $5,01 \pm 0,36$, bei den Frauen $5,01 \pm 0,40$, und für die positiven Bilder bei den Männern $7,05 \pm 0,54$ und bei den Frauen $7,28 \pm 0,65$ (siehe Tabelle 2.1). Dies entspricht der durchschnittlich stärkeren emotionalen Bewertung der Bilder durch Frauen.

In belohnten Einzeldurchgängen wurde eine Belohnung (0,25 €) durch einen grünen Aufwärtspfeil angezeigt und ein Verlust (0,10 €) mit einem roten Abwärtspfeil. In nichtbelohnten Durchgängen wurde unabhängig von der Antwort des Teilnehmers stets ein Fragezeichen gezeigt. Jede Belohnungskategorie war mit jeweils der Hälfte der Bilder aus jeder emotionalen Kategorie verbunden.

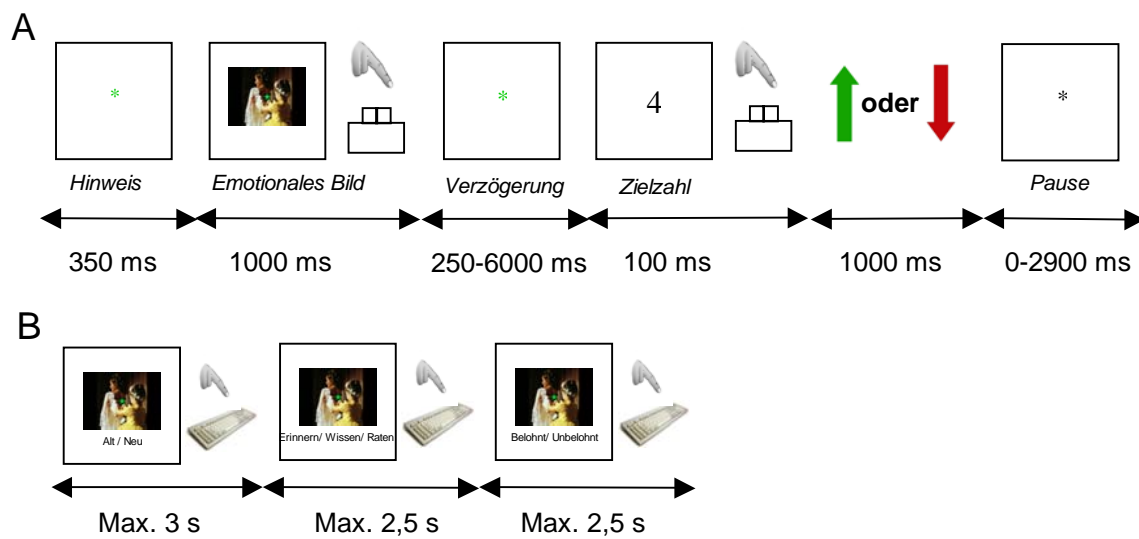


Abb. 2.2 Versuchsablauf des zweiten Experiments

- (A) Ablauf eines belohnten Durchgangs. Bei unbelohnten Durchgängen war der Hinweis gelb, und es erschien ein Fragezeichen anstelle des grünen oder roten Pfeils.
- (B) Ablauf eines Gedächtnisdurchgangs. Abhängig von der ersten Entscheidung des Teilnehmers erschienen die Aufforderungen für die weiteren Entscheidungen. Dargestellt ist ein Durchgang mit einer „Alt“-Entscheidung und einer „Wissen“- oder „Raten“-Entscheidung. Bei einer „Neu“-Entscheidung erschien als zweites die Aufforderung „Sicher / Geraten“, und es gab keine dritte Entscheidung.

Bei der Zahlenvergleichsaufgabe (siehe Abschnitt 2.1.2) sollten die Probanden entscheiden, ob die Zahl (1, 4, 6 oder 9) größer oder kleiner war als 5. Sie mussten so schnell wie möglich mit einem Tastendruck des rechten oder linken Zeige- oder Mittelfingers antworten.

Wenn die Teilnehmer in den belohnten Durchgängen falsch antworteten oder das Zeitlimit überschritten, erhielten sie ein negatives Feedback, sonst ein positives Feedback. Das Zeitlimit für den Tastendruck wurde für jeden Teilnehmer individuell an die Reaktionszeiten in der direkt vorausgehenden Untersuchungseinheit angepasst, um ~75 % korrekte Antworten zu erhalten. Die Häufigkeit, mit der eine bestimmte Zahl gezeigt wurde, war für jede Einheit randomisiert. Die Teilnehmer wurden gebeten, auf die Hinweise zu achten, um sich über den Belohnungsstatus des jeweiligen Durchgangs klar zu werden. Über den späteren Gedächtnistest waren sie vorher nicht informiert.

Tabelle 2.1 Durchschnittliche Einstufungen der Bilder aus dem IAPS

		Männer		Frauen	
		Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Negativ	Alte Bilder	3,02	0,55	2,70	0,76
	Distraktoren	3,21	0,54	2,75	0,61
Neutral	Alte Bilder	5,01	0,36	5,01	0,40
	Distraktoren	4,90	0,38	5,00	0,31
Positiv	Alte Bilder	7,05	0,54	7,28	0,65
	Distraktoren	6,72	0,44	7,19	0,50

Der ein bis zwei Tage später an einem PC (Abbildung 2.2 B) folgende Gedächtnistest bestand aus 480 Durchgängen mit einer entscheidungsabhängigen Dauer („self-paced“) mit Höchstgrenze. Alle 360 Bilder aus der Lernphase (120 aus jeder emotionalen Kategorie) wurden in randomisierter Reihenfolge, mit 120 Distraktoren vermischt (40 aus jeder emotionalen Kategorie), präsentiert. Die Distraktoren waren hinsichtlich der durchschnittlichen Emotionalität an die Bilder aus der Lernphase angeglichen. Die Durchschnittswerte der Einstufungen waren für die negativen Bilder bei den Männern $3,21 \pm 0,54$, bei den Frauen $2,75 \pm 0,61$, für die neutralen Bilder bei den Männern $4,90 \pm 0,38$, bei den Frauen $5,00 \pm 0,31$, und für die positiven Bilder bei den Männern $6,72 \pm 0,44$ und bei den Frauen $7,19 \pm 0,50$ (siehe Tabelle 2.1).

Die Teilnehmer erhielten schriftliche Instruktionen (s. Anhang). Sie sollten zunächst mit dem rechten Zeige- und Mittelfinger angeben, ob sie das Bild wiedererkannten oder nicht. Anschließend sollten sie ihre Gedächtnisleistung für wiedererkannte Bilder durch Tastendruck (rechter Zeigefinger, Mittelfinger oder Ringfinger) nach dem „Remember / Know-“ bzw. „Erinnern / Wissen“-Verfahren (Tulving, 1985; Düzel et al., 1997) angeben. Eine „Erinnern“-Antwort sollten die Teilnehmer geben, wenn sie sich an irgendeinen Aspekt des Kontexts von der ersten Präsentation des Bildes erinnern konnten, eine „Wissen“-Antwort sollten sie geben, wenn das Bild bekannt war, ohne dass sie sich an etwas Bestimmtes erinnern konnten, und eine „Raten“-Antwort, wenn sie sich nicht mehr sicher waren. Für als neu eingestufte Bilder sollten die Teilnehmer mit dem rechten Zeige- und Mittelfinger angeben, ob sie ihre Entscheidung sicher getroffen hatten oder nur geraten hatten. Danach sollten sie entscheiden, ob das vorhergehende Bild bei der ersten Präsentation mit einem belohnten oder unbelohnten Versuchsdurchgang verknüpft gewesen war. Das Bild wurde für die gesamte Dauer der Entscheidungen präsentiert. Unter dem Bild wurde jeweils angezeigt, welche Entscheidung gerade zu treffen war („Alt / Neu“, „Erinnern / Wissen / Raten“, „Sicher / Geraten“, „Belohnt / Unbelohnt“). Sobald der

Teilnehmer eine Entscheidung getroffen hatte, wechselte die Aufforderung unter dem Bild. Die Teilnehmer hatten für die erste Entscheidung maximal 3 s Zeit, für die zweite und dritte maximal 2,5 s. Anschließend folgte eine Fixationspause von 1 s Dauer. Nach jeweils 80 Durchgängen folgte eine längere Pause, deren Dauer der Teilnehmer durch Tastendruck selbst bestimmen konnte.

2.2.3 FMRI-Aufnahmen

Auf dem MRT-Scanner GE Medical Systems Signa 1,5 T wurden axiale EPI-Bilder mit einer TR von 2 s und einer TE von 35 ms aufgenommen. Die Bilder bestanden aus 23 axialen Schichten (64 x 64; Voxelgröße = 3,13 x 3,13 x 6 mm [Schichtdicke 5 mm mit 1 mm Schichtzwischenraum]) und wurden in einer abwechselnden Folge aufgenommen (1 bis 23 in Zweierschritten, 2 bis 22 in Zweierschritten, von unten nach oben). Es wurden 340 Volumen pro Untersuchungseinheit aufgenommen, jeweils 6 Volumen zusätzlich wurden vor Beginn aufgenommen und verworfen.

2.2.4 Datenverarbeitung und Analyse

2.2.4.1 Vorverarbeitung

Die Daten wurden mit der Software Statistical Parametric Mapping (SPM2; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London, UK) analysiert. Zunächst wurde für die unterschiedlichen Aufnahmezeiten der einzelnen Schichten innerhalb der Volumen korrigiert. Danach wurden die funktionellen Volumen mit einer affinen Rigid-Body-Transformation bewegungskorrigiert und anschließend in den MNI-Raum überführt. Als letzter Schritt der Vorverarbeitung wurden die Daten räumlich geglättet (dreidimensionaler Gaussfilter, FWHM: 8 mm). Zusätzlich wurde das normalisierte strukturelle T1-gewichtete Hirnvolumen auf die funktionellen Volumen coregistriert, um die Ergebnisse der Einzelprobanden entsprechend abbilden zu können.

2.2.4.2 Statistik

Für die Analyse wurden die Daten voxelweise auf ihren globalen Mittelwert normiert und hochpassgefiltert. Danach wurde die Übereinstimmung der Daten mit der kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion bzw. der zeitlichen Ableitung dieser BOLD aus SPM2 geschätzt und die relevanten Kontraste berechnet (T-Tests): Belohnt vs. unbelohnt für den Hinweiszeitpunkt, positiv vs. neutral, negativ vs. neutral, die Kombinationen von Belohnung und Emotionalität sowie erinnert vs. vergessen für die Kombinationen von Belohnung und Emotionalität.

In einem zweiten Schritt wurde eine Random-effects-Analyse für die relevanten Kontraste berechnet. Dazu wurden die Kontrastergebnisse der Einzelprobanden in einem T-Test auf ihre Populationssignifikanz überprüft.

Um die Mittelhirnaktivität besser zu lokalisieren, wurden die Aktivitätsbilder über ein gemittelttes Bild aus fünf bereits vorher aufgenommenen räumlich normalisierten Magnetisation transfer (MT)-Bildern gelegt (Schott et al., 2004). Auf MT-Bildern kann die Substantia nigra sehr leicht von umgebenden Strukturen unterschieden werden (Eckert et al., 2004).

Zur Erstellung der Tabellen mit den Aktivierungen für die einzelnen Kontraste wurden die Koordinaten der Peakvoxel in den Talairachraum überführt und mittels der Software Talairach Daemon Client (Version 1.1, Research Imaging Center, University of Texas Health Science Center at San Antonio) den anatomischen Arealen im Gehirn zugeordnet (Lancaster et al., 2000).

Alle stereotaktischen Koordinaten beziehen sich auf den Talairachraum (Talairach und Tournoux, 1988). Alle durchschnittlichen Verhaltenswerte sind Mittelwerte \pm Standardfehler.

2.3 Experiment 3 – Erwartung und Wahrnehmung neuer Bilder

2.3.1 Teilnehmer

Zwölf gesunde Erwachsene (12 Rechtshänder, mittleres Alter [\pm SD] $25,2 \pm 4,2$ Jahre; 7 Frauen) nahmen an der Studie teil. Alle Teilnehmer bestätigten schriftlich ihre Zustimmung zur Untersuchung. Die Studie entsprach den Richtlinien des Ethikkomitees der Fakultät für Medizin an der Universität von Magdeburg.

2.3.2 Versuchsablauf

Vor der Messung im MRT wurde den Teilnehmern die Aufgabe schriftlich erklärt (s. Anhang). Die schwarzweißen Landschaftsfotos, deren Luminanz und Kontrast aneinander angeglichen worden waren, waren in zwei Kategorien eingeteilt: 5 bekannte, häufig präsentierte Bilder, und 240 neue Bilder, die jeweils nur einmal gezeigt wurden. Zur Familiarisierung der bekannten Bilder waren diese in der Erklärung abgedruckt und wurden danach jeweils acht Mal in randomisierter Reihenfolge an einem PC-Bildschirm präsentiert. Im MRT-Gerät wurden dann anatomische und funktionelle Bilder aufgenommen. Es gab zwölf Untersuchungseinheiten, die jeweils 5,7 min lang waren. Jede Einheit bestand aus 40 Einzeldurchgängen mit einer Länge von jeweils 4,5 - 12 s.

Während jedes Durchgangs sahen die Teilnehmer ein gelbes oder blaues Quadrat (1500 ms) als Hinweis, ob das folgende Bild bekannt oder neu sein würde. Auf das nach einer variablen Pause (0 – 4,5 s) angezeigte Bild (1500 ms Dauer) gaben sie mit einem Tastendruck (rechter oder linker Zeige- oder Mittelfinger) so schnell wie möglich an, ob es aus der bekannten Bildkategorie stammte oder nicht. Anschließend folgte eine Fixationsphase von variabler Dauer (1,5 – 4,5 s). Die Hinweisfarben, die mit der bekannten bzw. neuen Kategorie verknüpft waren, waren über die Probanden ausgeglichen verteilt, ebenso wie die Antworthand und die Zuordnung der Finger zu den Kategorien.

2.3.3 FMRI-Aufnahmen

Auf einem 3-Tesla MRT-Scanner (Siemens Magnetom Trio, Erlangen, Deutschland) wurden EPI-Bilder mit einer TR von 1,5 s und einer TE von 30 ms aufgenommen. Die Bilder bestanden aus 24 Schichten entlang der Längsachse des Mittelhirns (64 x 64; FoV: 192 x 192 mm; Voxelgröße = 3 x 3 x 3 mm [Schichtzwischenraum 0,3 mm], Abb. 2.3) und wurden in einer abwechselnden Folge aufgenommen (1 bis 23 in Zweierschritten, 2 bis 24 in Zweierschritten, von unten nach oben). Dieses Teilvolumen deckte den Hippocampus, die Amygdala, den Hirnstamm (mit Diencephalon, Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata) sowie Teile des präfrontalen Cortex ab. Es wurden 226 Volumina pro Durchgang aufgenommen, jeweils 6 Volumina zusätzlich wurden zu Beginn aufgenommen und verworfen, um eine stabile Magnetisierung zu erhalten.

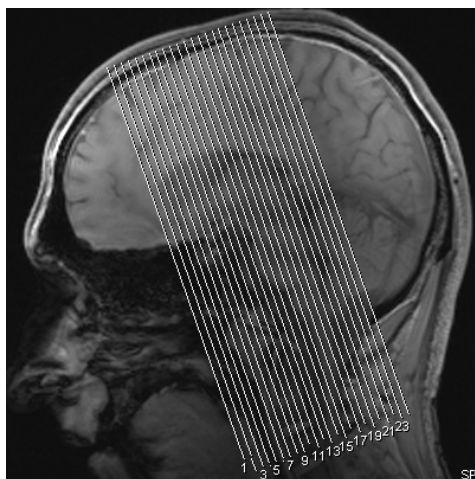


Abb. 2.3 Schichtführung parallel zur Längsachse des Mittelhirns.

2.3.4 Datenverarbeitung und Analyse

2.3.4.1 Vorverarbeitung

Die Daten wurden mit der Software Statistical Parametric Mapping (SPM2; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London, UK) analysiert. Zunächst wurde für die unterschiedlichen Aufnahmezeiten der einzelnen Schichten innerhalb der Volumen korrigiert. Danach wurden die funktionellen Volumen mit einer affinen Rigid-Body-Transformation bewegungskorrigiert und anschließend in den MNI-Raum überführt, wobei sie interpolativ in $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ große kubische Voxel umgewandelt wurden. Als letzter Schritt der Vorverarbeitung wurden die Daten räumlich geglättet (dreidimensionaler Gaussfilter, FWHM: 4 mm). Zusätzlich wurde das normalisierte strukturelle T1-gewichtete Hirnvolumen auf die funktionellen Volumen coregistriert, um die Ergebnisse der Einzelprobanden entsprechend abbilden zu können.

2.3.4.2 Statistik

Für die Analyse wurden die Daten voxelweise auf ihren globalen Mittelwert normiert und hochpassgefiltert. Danach wurde die Übereinstimmung der Daten mit der kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion aus SPM2 geschätzt und die relevanten Kontraste berechnet (T-Tests): Für den Hinweiszeitpunkt neu vs. bekannt, für den Ergebniszeitpunkt neu vs. bekannt und gültiger Hinweis vs. ungültiger Hinweis. In einem zweiten Schritt wurde eine Random-effects-Analyse für die relevanten Kontraste berechnet. Dazu wurden die Kontrastergebnisse der Einzelprobanden in einem T-Test auf ihre Populationssignifikanz überprüft.

Um die Mittelhirnaktivität besser zu lokalisieren, wurden die Aktivitätsbilder über ein gemitteltes Bild aus fünf bereits vorher aufgenommenen räumlich normalisierten Magnetisation transfer (MT)-Bildern gelegt (Schott et al., 2004). Zur Erstellung der Tabellen mit den Aktivierungen für die einzelnen Kontraste wurden die Koordinaten der Peakvoxel in den Talairachraum überführt und mittels der Software Talairach Daemon Client (Version 1.1, Research Imaging Center, University of Texas Health Science Center at San Antonio) den anatomischen Arealen im Gehirn zugeordnet (Lancaster et al., 2000). Alle stereotaktischen Koordinaten beziehen sich auf den Talairachraum (Talairach und Tournoux, 1988). Alle durchschnittlichen Verhaltenswerte sind Mittelwerte \pm Standardfehler. Wir wählten für alle Kontraste eine Schwelle von $p < 0,005$. Alle p-Werte sind nicht für Mehrfachvergleiche korrigiert und für eine minimale Clustergröße von fünf benachbarten Voxeln angezeigt, wenn nichts anderes angegeben ist.

3. Ergebnisse

3.1 Experiment 1 – Belohnungserwartung und Gedächtnisbildung

3.1.1 Belohnungsteil

3.1.1.1 Verhaltensdaten

Die Hinweisbilder wurden richtig erkannt ($97\% \pm 1\%$). Die Reaktionszeiten für belohnungsvorhersagende Hinweisbilder waren signifikant kürzer als für unbelohnte Hinweisbilder ($708\text{ ms} \pm 27\text{ ms}$ vs. $770\text{ ms} \pm 20\text{ ms}$; $p < 0,001$).

In der Zahlenvergleichsaufgabe unterschieden sich sowohl die Reaktionszeiten als auch der Prozentsatz richtiger Antworten. Die Teilnehmer gewannen im Mittel in $81\% \pm 2\%$ der belohnten Durchgänge Geld. Dies entsprach in etwa dem angestrebten Niveau von 80% richtiger Durchgänge. Der durchschnittliche Prozentsatz richtiger Antworten in den unbelohnten Durchgängen lag hingegen signifikant niedriger bei $68\% \pm 4\%$ ($p < 0,01$). Die Reaktionszeiten in den belohnten, als richtig eingestuften Durchgängen ($519\text{ ms} \pm 18\text{ ms}$) waren signifikant kürzer als in nichtbelohnten, als richtig eingestuften Durchgängen ($562\text{ ms} \pm 17\text{ ms}$; $p = 0,001$; Abbildung 3.1).

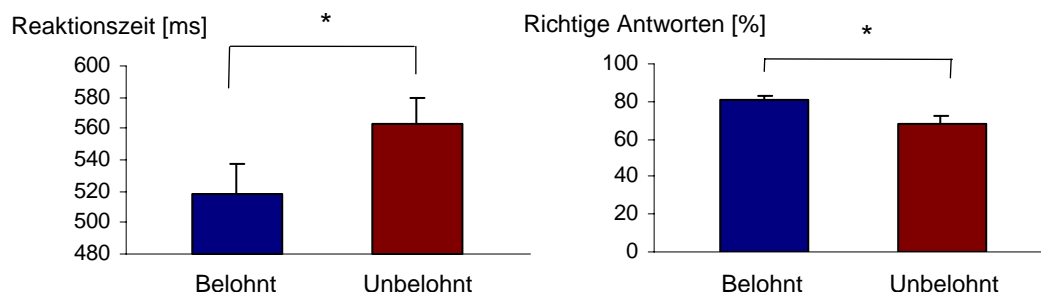


Abb. 3.1 Verhaltensdaten für Belohnung: Reaktionszeit für und Prozentsatz von richtigen Antworten für die Zahlenaufgabe

3.1.1.2 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung

Der BOLD-Kontrast zwischen belohnungsvorhersagenden Hinweisbildern und unbelohnten Hinweisbildern zeigte signifikante ($p < 0,0005$) Aktivierungen des dopaminergen Systems: im Striatum (bilaterales Putamen, rechter Nucleus caudatus, bilateraler Nucleus accumbens), dem linken Globus pallidus und der rechten Substantia nigra (Tabelle 3.1, Abbildung 3.2). Andere Hirngebiete, deren Aktivierung in

Belohnungsparadigmen bereits bekannt ist, so etwa Insula, anteriores Cingulum und Thalamus, waren ebenfalls aktiviert.

Tabelle 3.1 Anatomische Areale, die bei Belohnungserwartung aktiviert wurden

Areal	Links / Rechts	Talairach-Koordinaten			Z-Wert
		x	y	z	
Insula, BA 13	R	45	9	-3	4.41
Anteriores Cingulum, BA 25	L	-3	5	-8	4.06
Medialer Gyrus frontalis, BA 6	L	0	2	50	4.38
Gyrus praecentralis, BA 4, 6	L	-33	-8	64	4.16
	R	45	-9	47	4.34
	R	45	-11	61	4.23
Gyrus cinguli, BA 23	R	6	-16	28	3.88
Gyrus postcentralis, BA 5, 3	L	-39	-26	57	3.47
	L	-36	-46	63	4.04
Inferiorer Parietallappen, BA 40	L	-50	-30	40	3.71
	L	-53	-36	29	3.58
	R	68	-25	23	4.03
Präcuneus, BA 7	R	18	-44	55	4.03
	R	9	-61	56	3.63
Fusiformer Cortex, BA 37	L	-50	-53	-18	3.87
Putamen	L	-15	11	-8	3.86
	R	15	3	-8	3.80
Nucleus caudatus	R	9	9	8	3.70
Globus pallidus	L	-18	-3	-7	3.90
Substantia nigra / Mittelhirn	R	6	-21	-12	3.54
Thalamus	L	-15	-22	18	3.71
Cerebellum	R	3	-65	-27	3.62

Die Schwelle lag bei $p < 0,0005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit >10 Voxeln sind angegeben.

Der BOLD-Kontrast für den belohnten vs. unbelohnten Ergebniszeitpunkt zeigte wie erwartet keine Aktivierung des dopaminergen Systems. Belohnung im Vergleich zu unbelohnten Feedbacks war vielmehr mit signifikanten Aktivierungen ($p < 0,005$) im rechten Gyrus frontalis medius (Brodmann-Areal [BA] 10), Gyrus fusiformis, anteriorem und posteriorem Cingulum, sekundär visuellen Arealen, Cerebellum und Thalamus verbunden. Diese Dissoziation zwischen Belohnungserwartung und Belohnungsergebnis wurde bestätigt, indem der Ergebniskontrast (belohntes vs. unbelohntes Feedback) mit dem Erwartungskontrast (belohnungsvorhersagendes Hinweisbild vs. unbelohntes Hinweisbild, $p < 0,0005$) maskiert wurde. Die einzige beiden Kontrasten gemeinsame Aktivierung lag im Thalamus ($p < 0,005$; min. Clustergröße 5 Voxel).

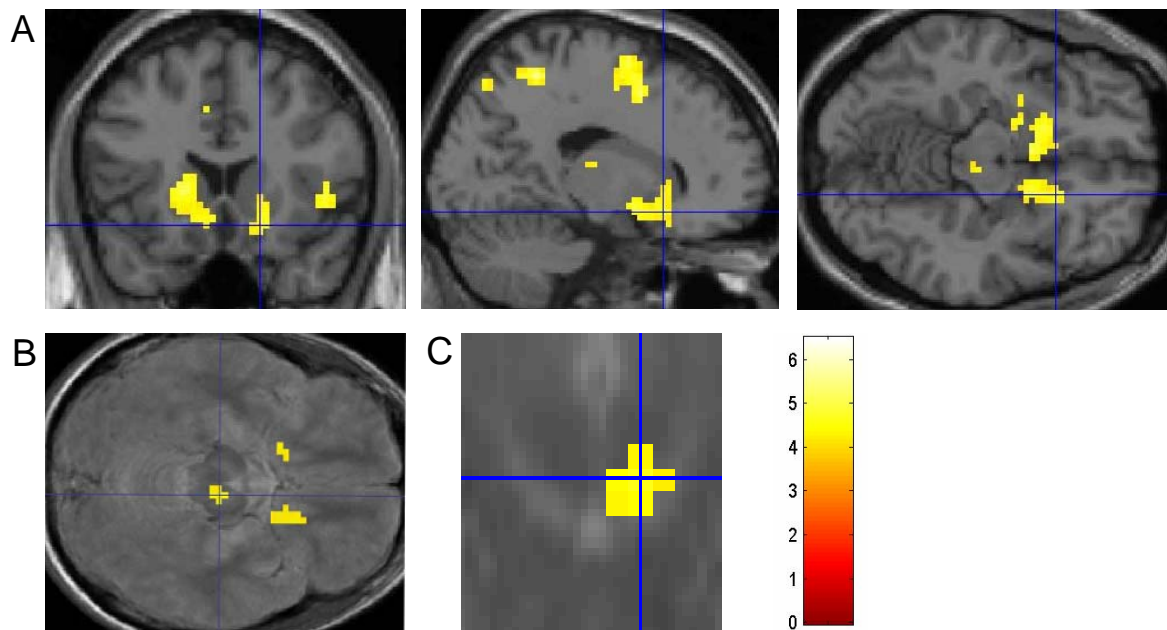


Abb. 3.2 Belohnungserwartung

Der Kontrast zwischen belohnungsvorhersagenden und unbelohnten Bildern ergab (A) signifikante Aktivierungen von Striatum, anteriorem Cingulum und Insula und (B) eine signifikante Aktivierung der Substantia nigra. (C) Vergrößerte, coronale Abbildung derselben Substantia nigra-Aktivierung. In (B) und (C) sind die Aktivierungsmuster zur besseren Abgrenzung der Substantia nigra über ein MT-Bild gelegt. $p < 0,0005$; Peakvoxel (A) $(x, y, z) = -15, 11, -8$; Peakvoxel (B und C) $(x, y, z) = 6, -21, -12$.

3.1.2 Unmittelbarer Gedächtnistest

3.1.2.1 Verhaltensdaten

Die Hitrate (richtige „Alt“-Einstufungen der gelernten Bilder) unterschied sich zwischen den Bedingungen nicht (Durchschnitt $77 \% \pm 2 \%$). Die durchschnittliche Rate richtiger Zurückweisungen (richtige „Neu“-Einstufungen der Distraktoren) lag bei $86 \% \pm 2 \%$.

3.1.2.2 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung

Der BOLD-Kontrast zwischen Hits und Misses (falsche „Neu“-Einstufungen gelernter Bilder) ergab eine höhere Aktivität für den Abruf von Hits im rechten Temporallappen (BA 20; $p < 0,005$). Hits für die vorher belohnte Kategorie waren mit höherer Aktivität in der linken Insula, der rechten Amygdala, dem linken Cuneus, dem Gyrus temporalis superior und dem Cerebellum verbunden als Hits aus der unbelohnten Kategorie.

In der DM-Analyse für späteres Wiedererkennen zeigten Bilder, die später erkannt wurden, eine höhere Aktivierung verschiedener Hirnareale beim Lernen - u.a. linke Insula, Gyrus fusiformis, linker präfrontaler Cortex und parahippocampaler Cortex - im Vergleich zu Bildern, die später vergessen wurden (Tabelle 3.2, Abbildung 3.3).

Tabelle 3.2 Anatomische Areale, die einen DM-Effekt für den unmittelbaren Gedächtnistest zeigten

Areal	Links / Rechts	Talairach-Koordinaten			Z-Wert
		x	y	z	
Gyrus frontalis inferior, BA 47	R	30	31	-14	3.50
Insula, BA 13	L	-36	-7	25	2.74
Gyrus praecentralis, BA 6, 4	L	-39	-13	31	3.52
	L	-15	-29	71	3.33
Gyrus parahippocampalis, BA 30	L	-12	-38	-3	4.06
Fusiformer Cortex, BA 37, 20	L	-45	-53	-12	3.38
	R	42	-36	-16	3.70
Cuneus, BA 18	R	12	-72	15	3.13
Superiorer Parietallappen, BA 7	L	-30	-73	45	3.13
Gyrus occipitalis superior, BA 19	R	36	-83	26	3.22
Gyrus occipitalis medius, BA 18, 19	L	-36	-93	7	3.40
	R	48	-56	-7	3.35
Cerebellum	L	-33	-59	-15	3.00

Die Schwelle lag bei $p < 0,005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit >10 Voxeln sind angegeben.

Getrennte Analysen der DM-Effekte von belohnungsassoziierten und unbelohnten Bildern ergaben Unterschiede in den Aktivierungsmustern. Belohnungsvorhersagende Bilder, die später wiedererkannt wurden, unterschieden sich nicht von belohnungsvorhersagenden Bildern, die später vergessen wurden (bei $p < 0,005$ und min. Clustergröße von 5 Voxeln). Im Gegensatz dazu führten unbelohnte Bilder, die später wiedererkannt wurden, im Vergleich mit später vergessenen unbelohnten Bildern zu einer stärkeren Aktivierung u.a. im linken präfrontalen Cortex, fusiformen Cortex, occipitalen Arealen und dem linken parahippocampalen Cortex.

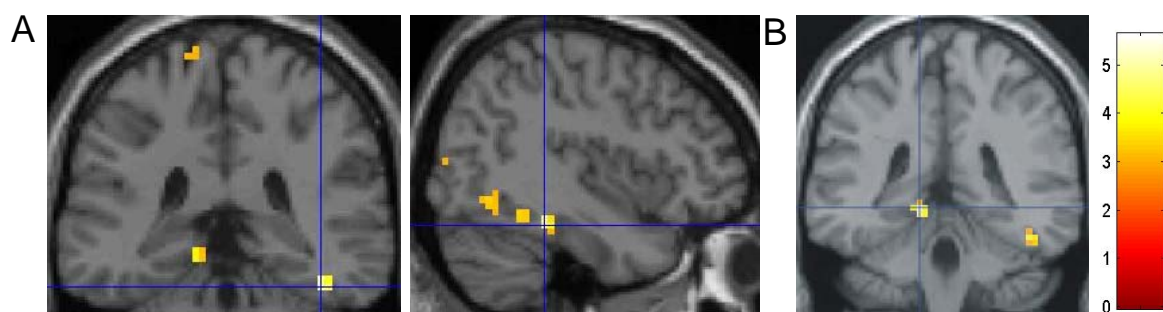


Abb. 3.3 Enkodierungseffekt: Unmittelbarer Gedächtnistest

Signifikante Aktivierungen des (A) rechten fusiformen Cortex und (B) des linken parahippocampalen Cortex während der Enkodierung für im unmittelbaren Gedächtnistest erinnerte vs. vergessene Bilder ($p < 0,005$)
Peakvoxel (A) $(x, y, z) = 42, -36, -16$; Peakvoxel (B) $(x, y, z) = -12, -38, -3$.

3.1.3 Verzögerter Gedächtnistest

3.1.3.1 Verhaltensdaten

Alte Bilder aus dem Belohnungsteil wurden besser wiedererkannt als Distraktorbilder aus dem unmittelbaren Gedächtnistest ($63 \% \pm 3 \%$ bzw. $44 \% \pm 2 \%$; $p < 0,001$). Dieser Effekt war unabhängig von der Kategoriezugehörigkeit.

Bei den alten Bildern ergab sich eine signifikant höhere Rate von „Erinnern“-Antworten für die vorher belohnungsvorhersagenden Bilder als für die neutralen Bilder ($29 \% \pm 4 \%$ vs. $20 \% \pm 3 \%$; $p < 0,05$ in einseitigem T-Test). Die Quellenfrage wurde für alte belohnungsvorhersagende Bilder besser gelöst als für alte neutrale Bilder ($61 \% \pm 3 \%$ vs. $55 \% \pm 3 \%$; $p < 0,05$; Abbildung 3.4). Nur die Quellenerinnerung für alte belohnte Bilder, nicht aber die für unbelohnte oder Distraktorbilder, lag signifikant über dem Zufallsniveau.

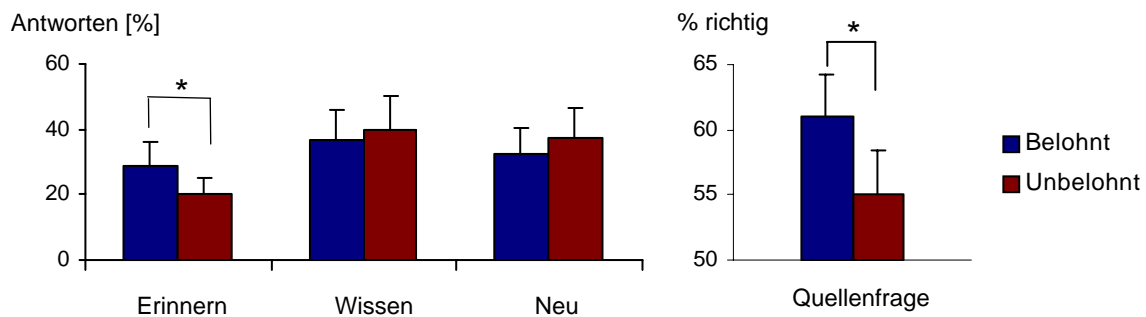


Abb. 3.4 Verhaltensergebnisse für den verzögerten Gedächtnistest

3.1.3.2 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung

Die DM-Analyse ergab eine erhöhte BOLD-Antwort im dopaminergen System (rechter Nucleus caudatus, rechte Substantia nigra), im Gyrus cinguli und im Hippocampus / parahippocampalen Cortex für später erkannte vs. später vergessene Bilder (Tabelle 3.3, Abbildung 3.5). Nach einer Maskierung dieses Kontrastes mit dem Belohnungserwartungskontrast (bei einer Schwelle von $p < 0,0005$) verblieben signifikante Aktivierungen ($p < 0,005$; min. Clustergröße: 5 Voxel) im linken Nucleus caudatus und der rechten Substantia nigra, ebenso im Gyrus praecentralis (BA 6) und postcentralis (BA 2). Dies bestätigte, dass dieselbe Region der Substantia nigra durch Belohnungserwartung und durch erfolgreiche Enkodierung aktiviert wurde.

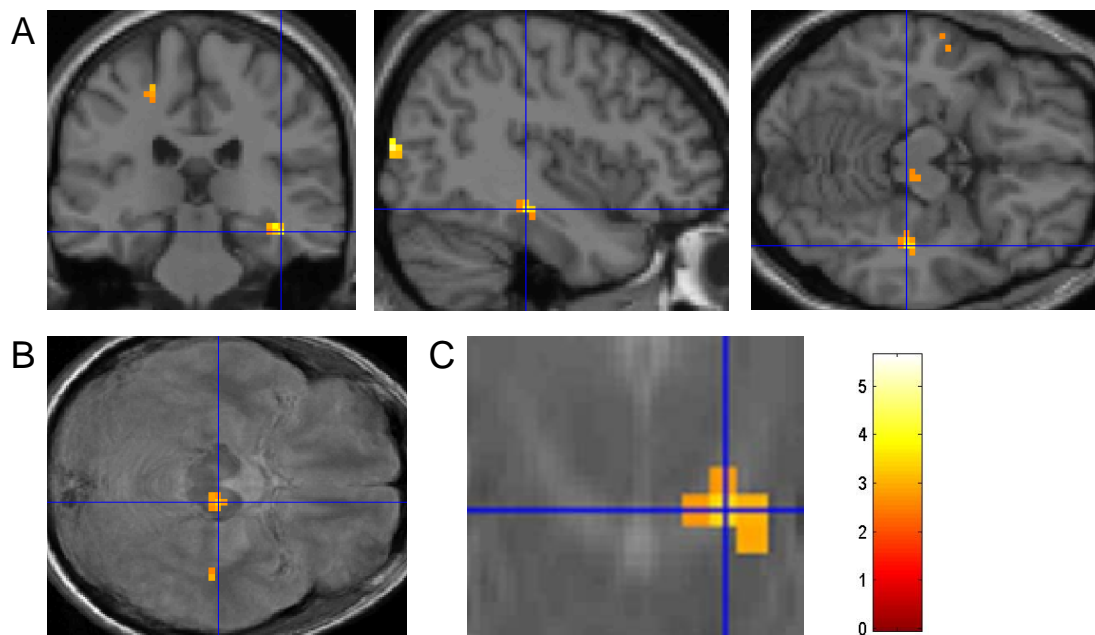


Abb. 3.5 Enkodierungseffekt: Verzögerter Gedächtnistest

Signifikante Aktivierungen von Hippocampus (A) und Substantia nigra (A-C) bei der Enkodierung für im verzögerten Gedächtnistest erkannte vs. vergessene Bilder. In (B) und (C) sind die Aktivierungsmuster zur besseren Abgrenzung der Substantia nigra über ein MT-Bild gelegt. Bei (C) handelt es sich um eine vergrößerte, coronale Abbildung der Aktivierung aus (B). $p < 0,005$; Peakvoxel (A) $(x, y, z) = 42, -27, -11$; Peakvoxel (B und C) $(x, y, z) = 9, -21, -14$.

Getrennte DM-Analysen wurden für belohnungsvorhersagende und unbelohnte Bilder durchgeführt, um zu klären, ob die Aktivität in der Substantia nigra besonders mit der Gedächtnisbildung für belohnungsassoziierte Bilder zusammenhing. Tatsächlich zeigte sich für später erkannte belohnungsvorhersagende Bilder eine erhöhte BOLD-Antwort in der rechten Substantia nigra (weitere aktivierte Areale waren die linke Insula und sekundäre visuelle Areale [BA 18 und BA 19]; $p < 0,005$), während die Substantia nigra im DM-Effekt für unbelohnte Bilder keine erhöhte Aktivität zeigte (es ergaben sich hier Aktivierungen des rechten Nucleus ruber, des linken Gyrus cinguli [BA 24] und des linken Gyrus parahippocampalis [BA 30]; $p < 0,005$).

Tabelle 3.3 Anatomische Areale, die einen DM-Effekt für den verzögerten Gedächtnistest zeigten

Areal	Links / Rechts	Talairach-Koordinaten			Z-Wert
		x	y	z	
Medialer Gyrus frontalis, BA 46	L	-53	30	23	3.68
Gyrus cinguli, BA 24, 31	L	-6	-1	30	3.93
	L	-21	-21	45	3.79
	L	-15	-15	42	2.86
	R	15	-13	34	2.89
Medialer Gyrus temporalis, BA 21	L	-62	-12	-7	3.31
Gyrus parahippocampalis, BA 36 / Hippocampus	R	42	-27	-11	3.48
Superiorer Parietallappen, BA 7	R	18	-70	59	3.36
Gyrus occipitalis medius, BA 19	R	39	-84	15	4.44
Nucleus caudatus	R	15	-7	28	2.89
Substantia nigra / Mittelhirn	R	9	-21	-14	3.10

Die Schwelle lag bei $p < 0,005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit >10 Voxeln sind angegeben.

Um die Beziehung zwischen Belohnungserwartung, Gedächtnisbildung und der Aktivität von Substantia nigra und Hippocampus / parahippocampalem Cortex weiter zu klären, wurde eine zweifaktorielle (1. Faktor Belohnung: belohnungsvorhersagend vs. unbelohnt, 2. Faktor Gedächtnis: später erkannt vs. vergessen) ANOVA für Messwiederholungen (Repeated-measures-ANOVA, SPSS 10.0) über die Signalveränderung in den Peakvoxeln beider Hirnregionen durchgeführt. Für die Substantia nigra ergaben sich signifikante Effekte für Belohnung ($F[1,15] = 6,8$; $p < 0,05$) und spätere Gedächtnisleistung ($F[1,15] = 14,0$; $p < 0,01$) sowie eine Interaktion zwischen Belohnung und Gedächtnisleistung ($F[1,15] = 4,6$; $p < 0,05$; Abbildung 3.6). Für den Hippocampus ergaben sich signifikante Effekte für Belohnung ($F[1,15] = 4,9$; $p < 0,05$) und Gedächtnisleistung ($F[1,15] = 19,5$; $p = 0,001$), aber keine Interaktion zwischen beiden.

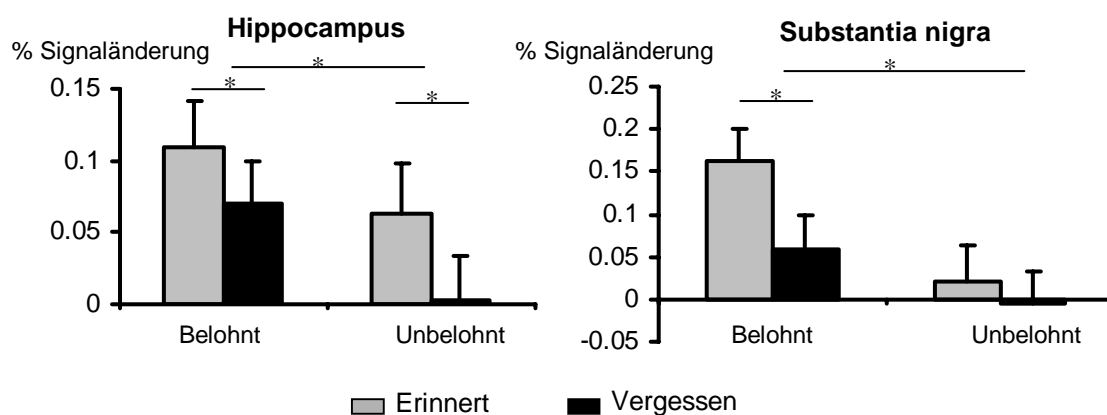


Abb. 3.6 Signaländerung in den Peakvoxeln von Hippocampus und Substantia nigra für den Belohnungseffekt und den DM-Effekt.

3.1.4 Belebtheitseffekt

Im unmittelbaren Gedächtnistest fanden wir einen signifikanten Unterschied zwischen Bildern von lebendigen und nichtlebendigen Dingen ($19\% \pm 3\%$ vs. $9\% \pm 2\%$; $p < 0,01$), der nicht vom zugeordneten Belohnungsstatus abhing. Im verzögerten Gedächtnistest war die Hitrate für lebendige Bilder ($68\% \pm 5\%$) signifikant höher als die für nichtlebendige Bilder ($58\% \pm 4\%$; $p < 0,05$). Diese Ergebnisse waren unerwartet, beeinträchtigten die Analyse des Belohnungseffektes jedoch nicht, da die Zuordnung der lebendigen bzw. nichtlebendigen Bilder zur Belohnungskategorie über die Teilnehmer ausgeglichen verteilt war.

3.2 Experiment 2 – Interaktion von Emotionalität und Belohnung bei Gedächtnisbildung

3.2.1 Belohnungsaufgabe

3.2.1.1 Verhaltensdaten

Die Reaktionszeiten für IAPS-Bilder, die mit einem belohnungsvorhersagenden Hinweis verbunden waren, waren signifikant kürzer als für nicht mit Belohnung assoziierte Bilder ($643\text{ ms} \pm 16\text{ ms}$ vs. $706\text{ ms} \pm 20\text{ ms}$; $p < 0,001$). Ebenfalls waren die Reaktionszeiten für Bilder, auf denen Menschen erkannt wurden, kürzer als die für Bilder, auf denen keine Menschen erkannt wurden ($642\text{ ms} \pm 19\text{ ms}$ vs. $734\text{ ms} \pm 20\text{ ms}$; $p < 0,001$). Eine ANOVA für die Faktoren „Mensch identifiziert“ und „belohnungsassoziiert“ ergab zudem eine signifikante Interaktion zwischen beiden Faktoren ($F(1,24) = 9,18$; $p < 0,01$). Die kürzere Reaktionszeit für belohnungsassoziierte Bilder kam durch die Bilder zustande, auf denen Menschen erkannt wurden. Ein post hoc T-Test für die Bilder ohne Menschen allein ergab keinen signifikanten Effekt der Belohnungsassoziiiertheit.

In der Zahlenvergleichsaufgabe unterschieden sich sowohl die Reaktionszeiten als auch der Prozentsatz richtiger Antworten. Die Teilnehmer gewannen im Mittel in $76,2\% \pm 0,7\%$ der belohnten Durchgänge Geld. Dies entsprach in etwa dem angestrebten Niveau von 75% richtiger Durchgänge. Der durchschnittliche Prozentsatz richtiger Antworten in den unbelohnten Durchgängen lag hingegen signifikant niedriger bei $59,5\% \pm 2,6\%$ ($p < 0,001$). Die Reaktionszeiten in den belohnten, als richtig eingestuften Durchgängen ($436\text{ ms} \pm 9\text{ ms}$) waren signifikant kürzer als in nichtbelohnten, als richtig eingestuften Durchgängen ($461\text{ ms} \pm 9\text{ ms}$; $p < 0,001$; Abbildung 3.7).

Weder für die Bilder noch für die Zahlenvergleichsaufgabe zeigte sich eine Beeinflussung der Verhaltensparameter durch die Emotionalität der Bilder des jeweiligen Durchgangs.

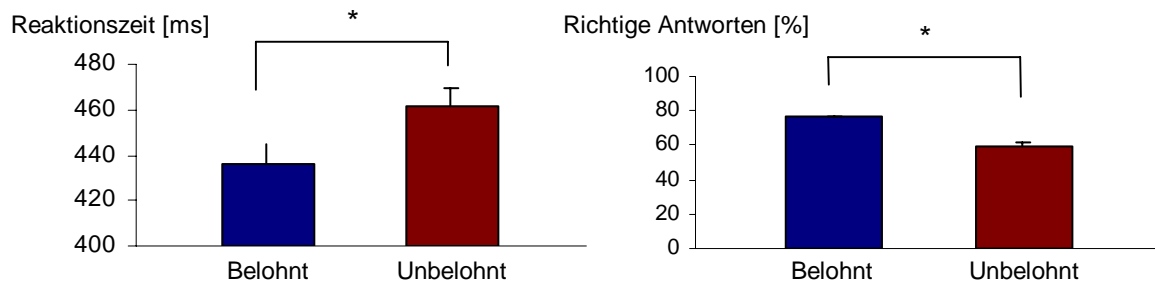


Abb. 3.7 Verhaltensdaten für Belohnung: Reaktionszeit und Prozentsatz richtiger Antworten für die Zahlenaufgabe

3.2.1.2 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung

Der BOLD-Kontrast zwischen belohnungsassoziierten Bildern und nicht belohnungsassoziierten Bildern zeigte signifikante ($p < 0,0001$) Aktivierungen des dopaminergen Systems: im Striatum (linker Nucleus caudatus, bilaterales Putamen, bilateraler Nucleus accumbens) und der linken Substantia nigra / VTA (Tabelle 3.4; Abbildung 3.8). Das anteriore Cingulum, dessen Aktivierung in Belohnungsparadigmen häufig ist, war ebenfalls aktiviert.

Tabelle 3.4 Anatomische Areale, die bei Belohnungserwartung aktiviert wurden

Areal	Links / Rechts	Talairach-Koordinaten			T-Wert
		x	y	z	
Medialer Gyrus frontalis, BA 9	L	-36	31	29	5.44
Gyrus cinguli, BA 9	L	-6	28	32	4.96
Anteriore Cingulum, BA 32	L	-3	36	18	4.72
Medialer Gyrus frontalis, BA 6	L	-27	-6	47	7.44
Gyrus praecentralis, BA 6	R	30	-6	50	6.14
Gyrus fusiformis, BA 37	R	36	-48	-23	5.64
Präcuneus, BA 7	L	-3	-61	58	6.52
Superiorer Parietallappen, BA 7	L	-30	-62	45	4.99
Medialer Gyrus occipitalis, BA 18	R	36	-85	-1	5.3
Nucleus caudatus	L	-9	4	14	5.37
Putamen	L	-15	11	-6	5.33
	R	21	11	-8	4.45
Substantia nigra / Mittelhirn	L	-9	-18	-7	6.08

Die Schwelle lag bei $p < 0,0001$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit >10 Voxeln sind angegeben.

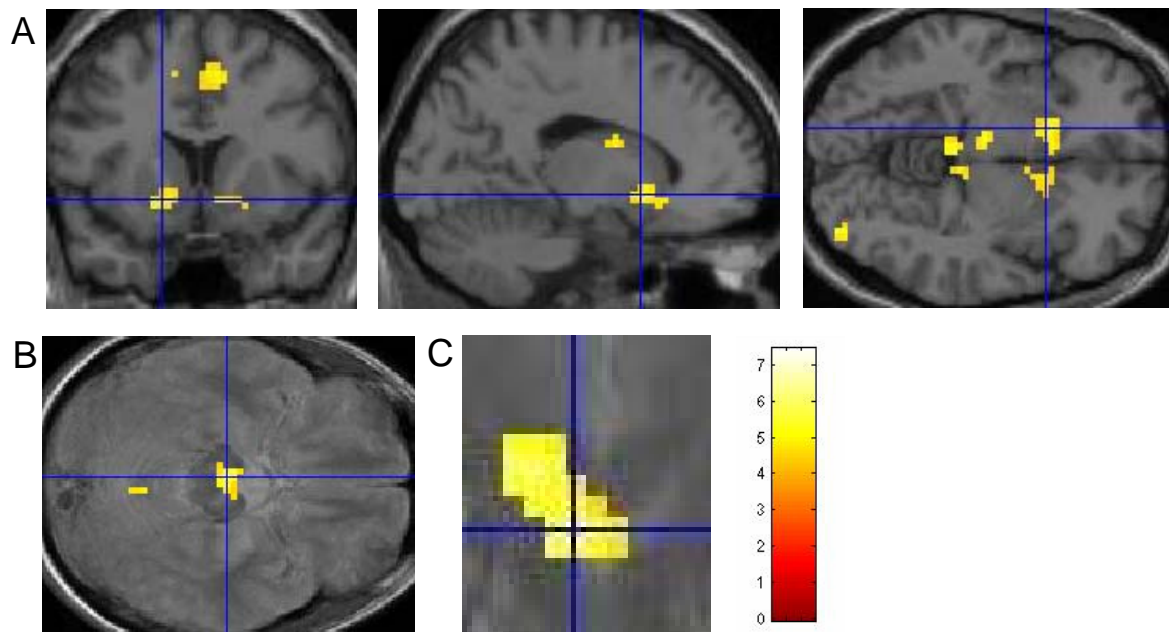


Abb. 3.8 Belohnungserwartung

Der Kontrast zwischen belohnungsassoziierten und nicht belohnungsassoziierten Bildern ergab (A) signifikante Aktivierungen von ventralem Striatum und anteriorem Cingulum und (B) eine signifikante Aktivierung der linken Substantia nigra / VTA. (C) Vergrößerte, coronale Abbildung derselben Mittelhirn-Aktivierung. In (B) und (C) sind die Aktivierungsmuster zur besseren Abgrenzung der Substantia nigra über ein MT-Bild gelegt. $p < 0,0001$; Peakvoxel (A) $(x, y, z) = -15, 11, -6$; Peakvoxel (B und C) $(x, y, z) = -3, -18, -18$.

3.2.2 Interaktionen zwischen Emotionalität und Belohnung

Im Kontrast positive vs. neutrale Bilder, belohnungsassoziiert vs. nicht belohnungsassoziiert, ergaben sich signifikante ($p < 0,005$) Aktivierungen im ventralen Striatum (Globus pallidus und Nucleus caudatus) sowie im frontalen Cortex (Abbildung 3.9; Tabelle im Anhang). Die Signaländerung in Prozent wurde in einer ANOVA auf eine Interaktion von Emotionalität und Belohnung getestet. Es ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen Emotionalität (positiv, neutral, negativ) und Belohnungsassoziation (belohnt, unbelohnt; $F[1,2] = 4,0$; $p < 0,05$). Post hoc T-Tests zeigten einen signifikant größeren Belohnungseffekt im Nucleus accumbens für positive als für neutrale Bilder (0,08 vs. 0,03; $p < 0,05$), jedoch keinen Unterschied zwischen negativen und neutralen Bildern (es gab allerdings einen Trend mit $p = 0,09$), und keinen Unterschied zwischen positiven und negativen Bildern. Emotionalität verstärkte also den Belohnungseffekt im ventralen Striatum.

Umgekehrt zeigte sich kein Einfluss der Belohnung auf die Wahrnehmung von Emotionalität. Diese war verbunden mit einer Aktivierung in der rechten Amygdala. Für diesen Peakvoxel ergaben sich höhere Betawerte für positive und negative Bilder als für

neutrale Bilder ($F[1,2] = 3,3$; $p < 0,05$), aber kein Unterschied zwischen belohnungsassoziierten und nicht belohnungsassoziierten Bildern.

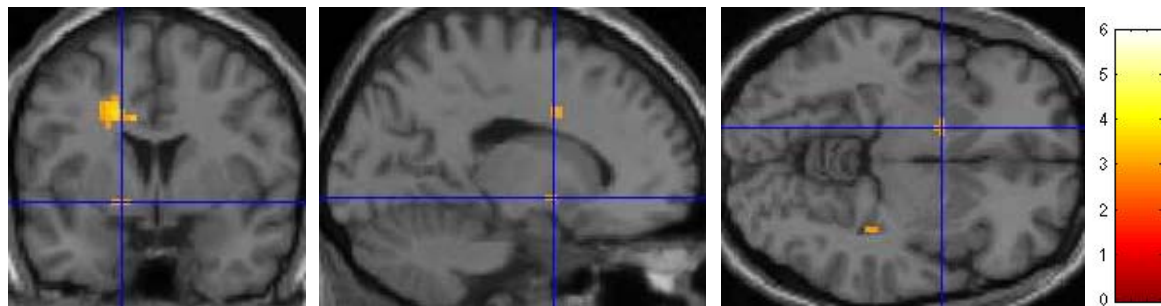


Abb. 3.9 Emotionalität und Belohnung

Signifikant stärkere Aktivierung des ventralen Striatums für den Belohnungseffekt bei positiven Bildern als bei neutralen Bildern. $p < 0,005$; Clustergöße > 4 Voxel. Peakvoxel (x, y, z) = -15, 3, -5.

3.2.3 Gedächtnistest

3.2.3.1 Verhaltensdaten

Für die korrigierte Hitrate (Hits minus falsch als alt eingestufte neue Bilder) ergab sich in einer ANOVA mit den Faktoren Emotionalität (positiv / negativ), Belohnung (belohnungsassoziiert oder nicht belohnungsassoziiert) und Geschlecht (männlich / weiblich) ein Trend zu einer Interaktion zwischen dem Faktor Emotionalität und dem Faktor Belohnung ($F[1,1] = 3,6$; $p = 0,072$). Bei positiven Bildern war die korrigierte Hitrate für vorher belohnungsassoziierte Bilder im Trend höher als für nicht belohnungsassoziierte Bilder (21,9 % bzw. 18,9 %; $p = 0,064$). Dies war vor allem auf Erinnern-Antworten zurückzuführen (13,7 % für belohnt, 11,7 % für unbelohnt), weniger auf Wissen-Antworten (8,7 % bzw. 7,7 %). Bei negativen Bildern war die korrigierte Hitrate hingegen für belohnte Bilder und nicht belohnte Bilder gleich (17,6 % bzw. 18,4 %).

Für die False Alarms (falsch als alt eingestufte, neue Bilder) ergab sich ein signifikanter Effekt der Emotionalität ($F(1,24) = 14,2$; $p < 0,001$): Für positive Bilder lag der Wert bei $32,8 \% \pm 3,8 \%$, für negative Bilder bei $41,0 \% \pm 3,8 \%$ und für neutrale Bilder bei $28,5 \% \pm 3 \%$. Auf die oben erwähnten Unterschiede zwischen belohnungsassoziierten Bildern und nicht belohnungsassoziierten Bildern hatte der False-Alarm-Effekt keinen Einfluss, da die neuen Bilder keiner der Belohnungskategorien zugehörten.

Für die Reaktionszeit beim Gedächtnistest ergab sich in einer ANOVA mit den Faktoren Emotionalität (positiv / neutral / negativ), Belohnung (belohnungsassoziiert / nicht belohnungsassoziiert) und Gedächtnisleistung (Hits / Misses) ein signifikanter Effekt der Emotion ($F[1,2] = 23,9$; $p < 0,001$), ein signifikanter Effekt der Gedächtnisleistung ($F[1,1] = 6,1$; $p < 0,05$) sowie eine Interaktion zwischen Emotion und Gedächtnisleistung ($F[1,2] = 8,0$; $p = 0,001$; Abbildung 3.10). Post hoc T-Tests zeigten, dass der Emotionseffekt auf einer signifikant längeren Reaktionszeit für negative Bilder beruhte ($p < 0,001$ für den Vergleich mit positiven oder neutralen Bildern). Der Effekt der Gedächtnisleistung lag an einer signifikant längeren Reaktionszeit für Misses als für Hits ($p < 0,001$). Die Interaktion zwischen Emotion und Gedächtnisleistung beruhte auf einem signifikant größeren Unterschied zwischen Hits und Misses für die negativen Bilder als für die positiven oder neutralen Bilder ($p < 0,01$ für die Differenz zwischen Hits und Misses bei positiven vs. dieser Differenz bei negativen Bildern; $p < 0,001$ für diese Differenz bei neutralen vs. negativen Bildern).

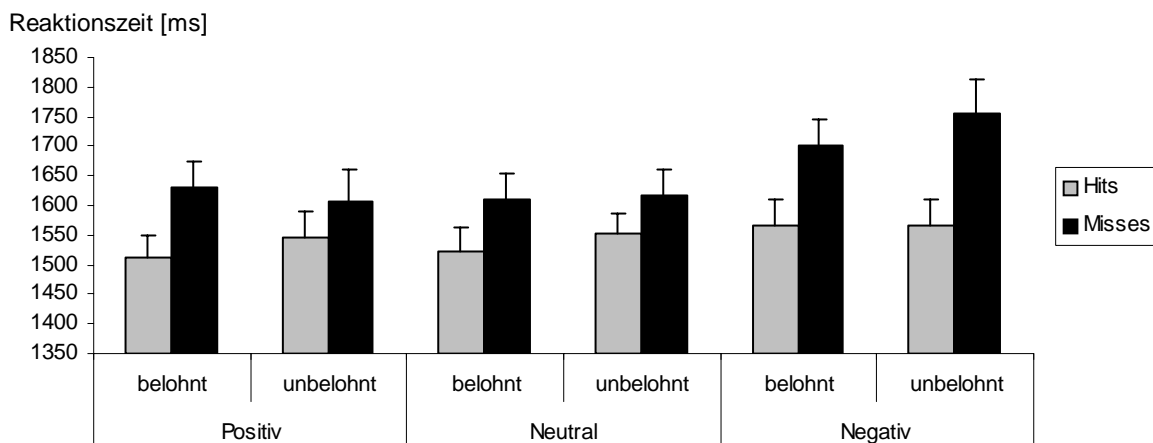


Abb. 3.10 Reaktionszeiten beim Gedächtnistest. Weitere Erläuterungen im Text.

3.2.3.2 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung

Da es beim Verhalten einen Trend zu einer Interaktion zwischen Emotionalität und Belohnung für die korrigierte Hitrate gab, wurden die DM-Effekte der positiven und negativen Bilder auf diese Unterschiede hin untersucht.

Bei den positiven Bildern war die Hitrate für belohnte Bilder höher als für unbelohnte Bilder. Es wurde also ein Zweistichproben-T-Test für den Unterschied zwischen dem DM-Effekt für positive belohnte Bilder und dem DM-Effekt für positive unbelohnte Bilder durchgeführt. Dieser ergab u.a. in der rechten Amygdala, im linken ventralen Putamen und im linken parahippocampalen Cortex (BA 27) signifikant größere Aktivierungen für

belohnte Bilder als für unbelohnte Bilder, die später wiedererkannt wurden ($p < 0,005$; min. Clustergröße 4 Voxel; Abbildung 3.11; Tabelle im Anhang).

Für negative Bilder ergab der gleiche Kontrast jedoch keine Unterschiede, entsprechend dem Fehlen von Unterschieden zwischen belohnten und unbelohnten Bildern für die korrigierte Hitrate.

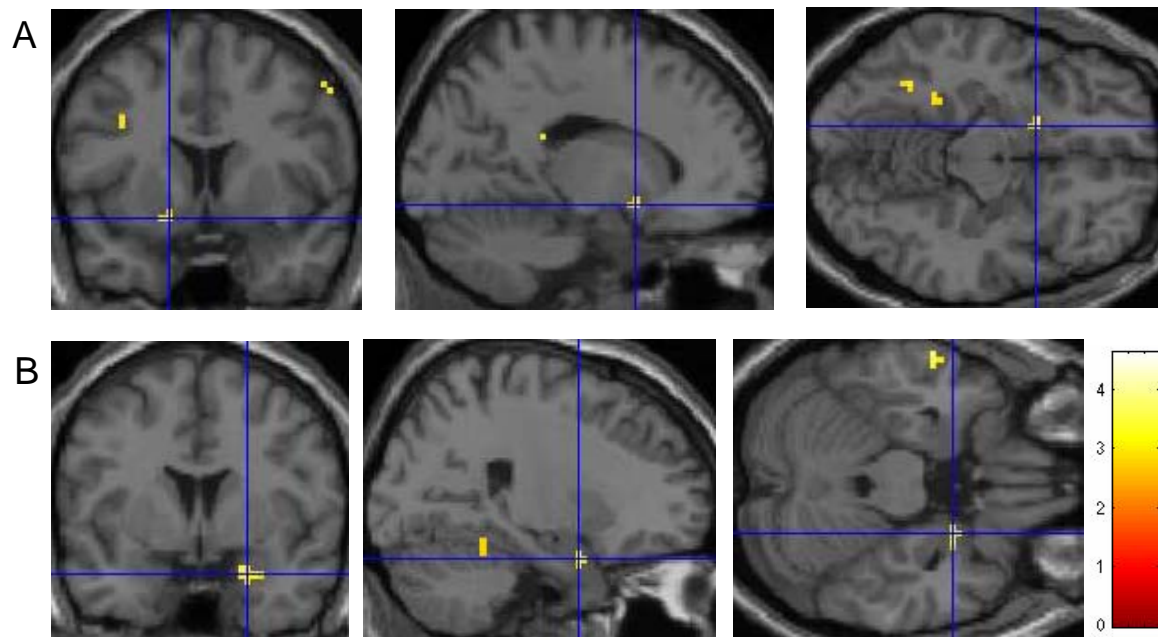


Abb. 3.11 DM-Effekt der positiven Bilder

(A) Signifikante Aktivierung des ventralen Striatums und (B) signifikante Aktivierung der Amygdala für den Unterschied zwischen dem DM-Effekt für positive belohnte und dem DM-Effekt für positive unbelohnte Bilder. Peakvoxel (A) $(x, y, z) = -15, 9, -12$; Peakvoxel (B) $(x, y, z) = 24, 3, -24$; $p < 0.005$; minimale Clustergröße: 4 Voxel.

3.3 Experiment 3 – Erwartung und Wahrnehmung neuer Bilder

3.3.1 Verhaltensdaten

Die Bilder wurden überwiegend richtig als neu oder bekannt eingestuft. Diese Einstufung gelang den Teilnehmern unabhängig davon, ob der vorherige Hinweis gültig war oder nicht und ohne Einfluss von Bekanntheit oder Neuheit stets gleich gut (durchschnittliche Rate richtiger Einstufungen: $92,0\% \pm 3,3\%$).

Die Reaktionszeiten zeigten hingegen einen signifikanten Einfluss der Hinweisvalidität und der Bekanntheit der Bilder. Bekannte Bilder wurden schneller eingestuft als neue Bilder ($702\text{ ms} \pm 34\text{ ms}$ vs. $745\text{ ms} \pm 36\text{ ms}$; $p < 0,01$), und Bilder nach einem gültigen Hinweis wurden schneller eingestuft als Bilder nach einem ungültigen Hinweis ($708\text{ ms} \pm 38\text{ ms}$ vs. $739\text{ ms} \pm 33\text{ ms}$; $p < 0,05$). Dies zeigt, dass die Hinweise von den Teilnehmern wahrgenommen und beachtet wurden.

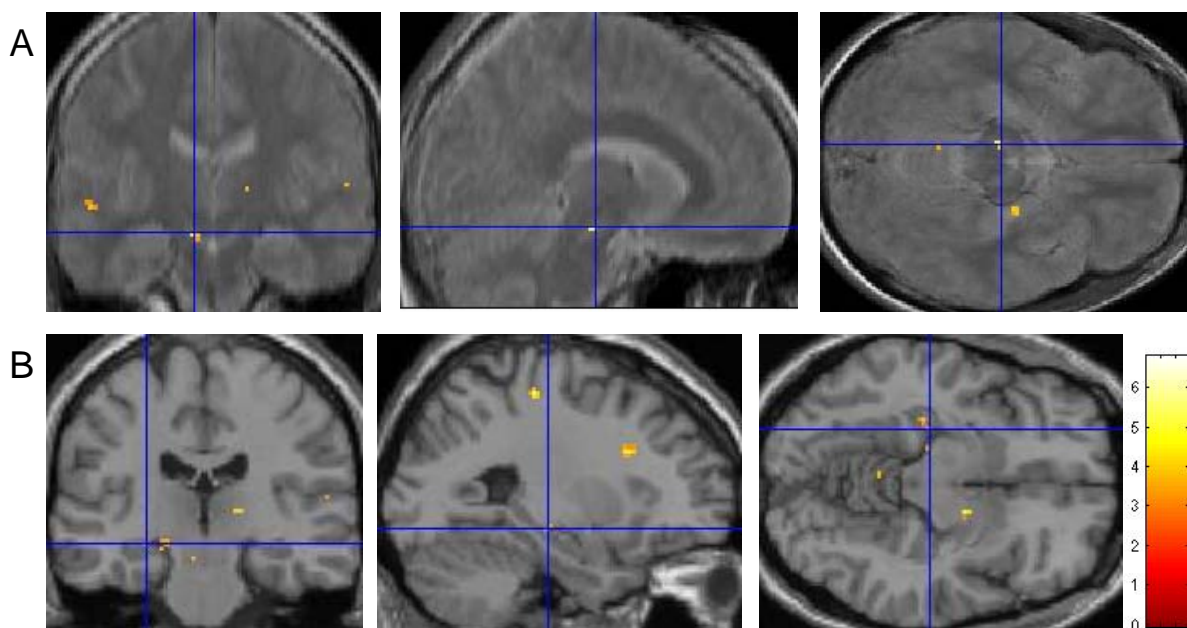


Abb. 3.12 Neuheitshinweise vs. Bekanntheitshinweise

(A) Aktivierung der linken Substantia nigra und der rechten Amygdala. Zur besseren Abgrenzung der Substantia nigra sind die Aktivierungen über ein MT-Bild gelegt. Peakvoxel $(x, y, z) = -8, -18, 11$.

(B) Signifikante Aktivierungen von linkem Hippocampus, rechtem Globus pallidus und Thalamus. Peakvoxel $(x, y, z) = -16, -22, -7$.

3.3.2 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung

3.3.2.1 Verarbeitung der Hinweise

Der BOLD-Kontrast zwischen Neuheitshinweisen und Bekanntheitshinweisen zeigte die erwarteten signifikanten ($p < 0,005$) Aktivierungen des dopaminergen Systems: Striatum (rechter Nucleus caudatus), rechter Globus pallidus und linke Substantia nigra waren aktiviert (Tabelle 3.5, Abbildung 3.12), ebenso wie der linke Hippocampus. Weitere Aktivierungen fanden sich u. a. in parahippocampalem Cortex, Insula und Amygdala.

Für den Kontrast zwischen Bekanntheitshinweisen und Neuheitshinweisen fanden sich Aktivierungen im rechten Hippocampus und parahippocampalen Cortex sowie in Insula und Gyrus frontalis ($p < 0.005$; Tabelle im Anhang).

Tabelle 3.5 Anatomische Areale, die bei Neuheitserwartung aktiviert werden

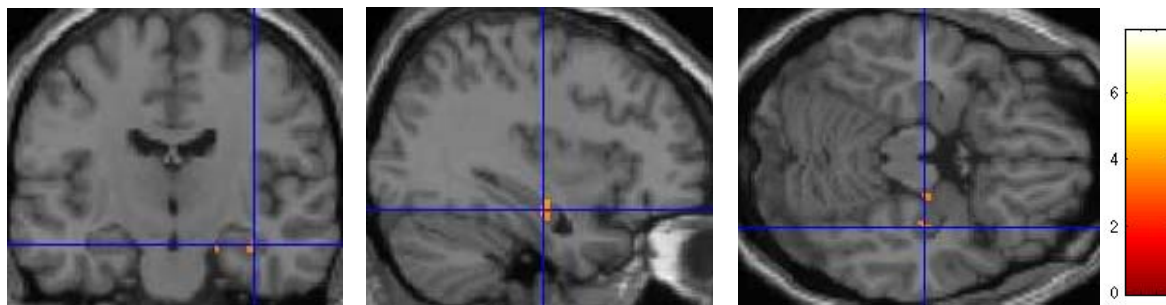
Areal	Links / Rechts	Talairach-Koordinaten			T-Wert
		x	y	z	
Medialer Gyrus frontalis, BA 8	R	22	21	36	3.34
Medialer Gyrus frontalis, BA 6	L	-2	-3	59	6.61
	L	-12	-11	58	5.35
Gyrus praecentralis, BA 6	R	48	-1	28	6.24
	L	-34	-4	32	3.62
Gyrus praecentralis, BA 4	L	-48	-6	41	3.48
	L	-28	-23	51	6.51
Insula, BA 13	L	-28	24	14	3.61
Gyrus cinguli, BA 24	L	-20	2	35	4.02
Gyrus temporalis, BA 42	R	59	-17	8	3.61
Gyrus temporalis superior, BA 22	L	-53	-18	-1	3.84
Gyrus temporalis superior, BA 41	L	-42	-41	6	4.86
Hippocampus	L	-30	-24	-7	3.78
Gyrus parahippocampalis, BA 30	L	-12	-33	-2	4.7
Inferiorer Parietallappen, BA 40	L	-48	-31	31	4.32
	L	-50	-29	40	4.22
Globus pallidus	R	16	-4	-8	4.75
Nucleus caudatus	R	18	16	18	4.67
	R	24	-38	17	3.78
Substantia nigra / Mittelhirn	L	-8	-18	-11	4.7
Amygdala	R	26	-10	-13	4.07
Thalamus	R	8	-10	2	3.59
	R	16	-19	6	5.23
	L	-18	-24	-4	3.9

Die Schwelle lag bei $p < 0,005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 5 Voxeln sind angegeben.

3.3.2.1 Verarbeitung der Bilder

Für die Präsentation der Bilder wurde zunächst der Effekt der Hinweise – unabhängig von Neuheit oder Bekanntheit der Bilder - untersucht.

Bilder, die nach einem ungültigen Hinweis gezeigt wurden, waren mit signifikanten ($p < 0,005$) Aktivierungen im rechten Hippocampus, rechten parahippocampalen Cortex (BA 34), rechter Insula, Gyrus cinguli (BA 23) und Gyrus temporalis superior (BA 38) verbunden (Abbildung 3.13; Tabelle 3.6).



3.13 Effekt der ungültigen vs. gültigen Hinweise

Signifikante Aktivierungen im rechtem Hippocampus und parahippocampalen Cortex. $p < 0,005$; Peakvoxel (x, y, z) = 36, -14, -14.

Bilder, die nach einem gültigen Hinweis gezeigt wurden, waren u.a. mit Aktivierungen im lateralen Globus pallidus beidseits, rechten ventralen Putamen und ausgedehnten Insula-Aktivierungen verbunden (Abbildung 3.14; Tabelle 3.7).

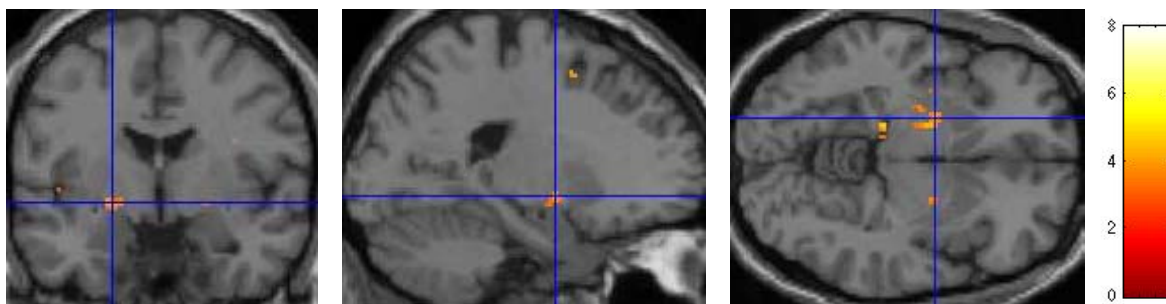


Abb. 3.14 Effekt der gültigen vs. ungültigen Hinweise

Signifikante Aktivierungen in rechtem Putamen und bilateralem Globus pallidus. $p < 0,005$; Peakvoxel (x, y, z) = -20, -2, -5.

Tab. 3.6 Anatomische Areale, die bei Bildern nach ungültigem vs. gültigem Hinweis aktiviert wurden

Areal	Links / Rechts	Talairach-Koordinaten			T-Wert
		x	y	z	
Gyrus temporalis superior, BA 38	R	46	7	-19	3.84
Gyrus parahippocampalis, BA 34	R	20	-12	-16	3.69
Hippocampus	R	36	-14	-14	4.01
Insula, BA 13	R	44	-19	10	7.85
Gyrus cinguli, BA 23	R	2	-26	25	4.53

Die Schwelle lag bei $p < 0,005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 5 Voxeln sind angegeben.

Anschließend wurde der Effekt der Neuheit bzw. Vertrautheit der Bilder - unabhängig vom vorausgehenden Hinweis - untersucht.

Neue Bilder waren im Kontrast zu bekannten Bildern mit Aktivierungen im linken Hippocampus, parahippocampalen Arealen, ventralem Putamen, ventralem Nucleus caudatus und weiteren Regionen verbunden (Abbildung 3.15; Tabelle 3.8).

Tabelle 3.7 Anatomische Areale, die bei Bildern nach gültigem vs. ungültigem Hinweis aktiviert wurden

Areal	Links / Rechts	Talairach-Koordinaten			T-Wert
		x	y	z	
Medialer Gyrus frontalis, BA 32	L	-20	10	47	3.91
Gyrus frontalis inferior, BA 9	L	-40	5	31	4.04
Gyrus praecentralis, BA 9	R	34	6	33	5.05
Gyrus cinguli, BA 24	R	4	2	31	4.04
Insula, BA 13	L	-38	10	12	5.37
	L	-34	5	16	7.97
	L	-42	0	-2	3.47
	R	38	8	12	7.3
	R	44	-3	11	4.3
Gyrus fusiformis, BA 20	R	38	-3	20	3.53
	L	-36	-7	-22	3.83
	L	-61	-11	15	4
Inferiorer Parietallappen, BA 40	L	-59	-37	28	4.22
Gyrus parahippocampalis, BA 19	L	-40	-43	0	5.43
Claustrum	L	-34	-4	-3	3.72
	L	-32	-7	6	4.38
Lateraler Globus pallidus	R	22	-4	-3	5.07
	L	-20	-2	-5	4.54
	L	-24	-10	-3	5.01
Putamen	R	24	-9	13	4.99
Thalamus	R	4	-6	2	3.68
	L	-16	-27	-4	4.74

Die Schwelle lag bei $p < 0,005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 5 Voxeln sind angegeben.

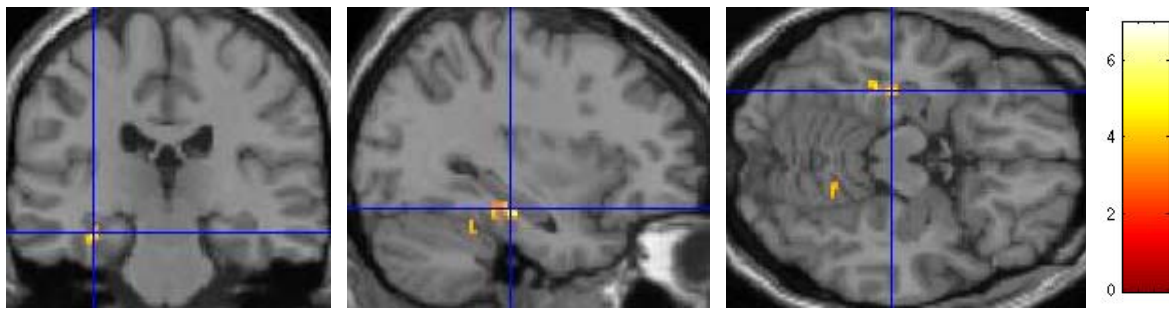


Abb. 3.15 Effekt der Stimulusneuheit

Signifikante Aktivierungen im linken Hippocampus und parahippocampalen Arealen für neue Bilder vs. bekannte Bilder. Im Fokus liegt der Voxel mit dem höchsten T-Wert für diesen Kontrast. $p < 0,005$; Peakvoxel (x, y, z) = -32, -24, -12.

Für den Kontrast zwischen bekannten Bildern und neuen Bildern ergaben sich Aktivierungen in der linken Substantia nigra sowie im Gyrus frontalis (BA 6), Gyrus temporalis (BA 21) und Gyrus cinguli (BA 24) (Abbildung 3.16; Tabelle im Anhang).

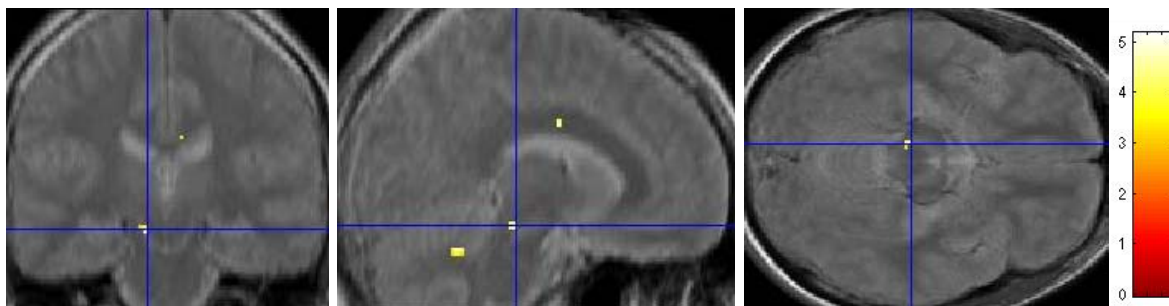


Abb. 3.16 Effekt der Stimulusvertrautheit

Signifikante Aktivierungen in der linken Substantia nigra und im posterioren Gyrus cinguli für bekannte Bilder vs. neue Bilder. $p < 0,005$; Peakvoxel (x, y, z) = -8, -24, -11. Zur besseren Abgrenzung der Substantia nigra wurden die Aktivierungen über ein MT-Bild gelegt.

Tabelle 3.8 Anatomische Areale, die für neue vs. alte Bilder aktiviert werden

Areal	Links / Rechts	Talairach-Koordinaten			T-Wert
		x	y	z	
Anteriores Cingulum, BA 32	L	-6	30	26	4.35
Medialer Gyrus frontalis, BA 8	R	18	25	39	5.42
	R	24	23	36	4.17
Medialer Gyrus frontalis, BA 6	L	-24	2	40	4.46
Gyrus frontalis inferior, BA 47	R	34	11	-9	3.99
Insula, BA 13	L	-38	2	5	4.04
Gyrus praecentralis, BA 4	L	-46	-6	43	4.31
Gyrus cinguli, BA 32	R	4	23	38	5.43
	R	18	15	31	4.57
Gyrus cinguli, BA 23	L	-4	-12	32	4.27
Hippocampus	L	-32	-24	-12	6.96
	L	-26	-18	-16	4.25
Gyrus parahippocampalis, BA 28	R	22	-18	-18	3.84
Gyrus parahippocampalis, BA 36	L	-36	-34	-13	4.71
Gyrus parahippocampalis, BA 37	L	-18	-49	-14	6.3
	L	-20	-49	-9	3.82
Gyrus temporalis inferior, BA 20	L	-46	-4	-33	4.97
Gyrus temporalis superior, BA 22	L	-57	4	0	4.25
	L	-51	-16	-3	4.34
Gyrus temporalis superior, BA 41	L	-53	-19	8	4.03
Gyrus temporalis superior, BA 42	L	-55	-36	13	5.55
Gyrus temporalis superior, BA 22	R	46	-20	-4	3.67
Gyrus temporalis superior, BA 29	R	48	-28	14	3.96
Gyrus fusiformis, BA 20	R	32	-38	-15	4.09
	R	30	-44	-21	4.45
	L	-26	-44	-20	4.89
	L	-34	-42	-20	4.87
Putamen	R	20	2	2	5.31
Nucleus caudatus	L	-26	-38	17	4.38

Die Schwelle lag bei $p < 0,005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 5 Voxeln sind angegeben.

4. Diskussion

4.1 Belohnung und Belohnungserwartung

4.1.1 Verhaltenseffekte

Sowohl in Experiment 1 als auch in Experiment 2 waren Belohnungsdurchgänge mit einer signifikant verringerten Reaktionszeit und einer höheren Rate richtiger Antworten in der belohnten Zahlenvergleichsaufgabe verbunden. Eine kürzere Reaktionszeit bei Belohnung war bereits in einigen früheren Studien gefunden worden (Knutson et al., 2001a; Kirsch et al., 2003; Zink et al., 2004; Tricomi et al., 2004; Zald et al., 2004; Galvan et al., 2005), andere Studien konnten jedoch keinen solchen Effekt zeigen (Knutson et al., 2001b; Elliott et al., 2004). Dieser Unterschied liegt vermutlich an unterschiedlichen verwendeten Aufgaben, da die Bewertung und Belohnung der Aufgabe in einigen Studien im Gegensatz zur Mehrheit der verwendeten Paradigmen nicht von der Reaktionszeit abhing und ein Reaktionszeitlimit den Verhaltenseffekt möglicherweise vergrößert. Da aber auch einige Studien ohne Einfluss der Reaktionszeit auf das Belohnungsergebnis eine kürzere Reaktionszeit fanden (Tricomi et al., 2004; Zald et al., 2004), spielen wahrscheinlich weitere Unterschiede zwischen den Studien (z. B. ob die Teilnehmer nur einen Knopf drücken oder zwischen verschiedenen Reaktionen auswählen müssen) ebenfalls eine Rolle.

Die Reaktionszeit und die Rate richtiger Antworten hingen in den hier vorgestellten Experimenten voneinander ab: Die angestrebte Rate richtiger Antworten für die belohnten Durchgänge bestimmte das Reaktionszeitlimit, so dass eine längere Reaktionszeit für unbelohnte Durchgänge automatisch mit einer niedrigeren Rate richtiger Antworten verbunden war. Aus diesem Grund wird die letztere hier nicht weiter diskutiert.

Belohnung beeinflusste zudem die Reaktionszeit bereits zum Zeitpunkt der Belohnungshinweise. Dies war sowohl in Experiment 1 der Fall, in dem die Teilnehmer anhand der Bilder den Belohnungsstatus beurteilen mussten, als auch in Experiment 2, in dem die Teilnehmer unabhängig von der Belohnung in jedem Durchgang Menschen auf dem Bild suchen mussten. Dies deutet darauf hin, dass der Einfluss der Belohnungshinweise auf die Reaktionszeit in einer generellen Modulation kognitiver Verarbeitung lag, beispielsweise in einer Erhöhung der Aufmerksamkeit. Eine Modulation von Aufmerksamkeitsprozessen wurde für Dopamin in Untersuchungen zur latenten Inhibition nachgewiesen (Joseph et al., 2000). In diesem Paradigma bewirkt eine höhere dopaminerge Transmission eine erhöhte Aufmerksamkeit für vorher als unwichtig kennengelernte Stimuli, die normalerweise bei einer erneuten Präsentation weniger

effektiv verarbeitet werden. Auch Menschen bringen belohnten Stimuli mehr Aufmerksamkeit entgegen als unbelohnten Stimuli (Posner, 1980). Maunsell (2004) argumentiert, dass eine allgemein gehaltene, motivationelle Definition von Belohnung und eine allgemein gehaltene Definition von Aufmerksamkeit große Überlappungen in den beteiligten Systemen aufweisen. Einiges deutet also darauf hin, dass Aufmerksamkeitsmodulation einen Teil einer umfassenderen Belohnungsantwort ausmacht.

Die kürzere Reaktionszeit in Experiment 2 für Bilder, auf denen Menschen gefunden wurden, im Vergleich zu Bildern, auf denen keine Menschen gefunden wurden, lässt sich auf einen Suchprozess zurückführen. Sobald ein Mensch gesehen wird, ist der Suchprozess beendet; wird jedoch kein Mensch gesehen, dauert der Suchprozess etwas länger, bis nach einer bestimmten Zeit die Entscheidung getroffen wird, dass kein Mensch auf dem Bild zu sehen ist. Dieser Prozess ähnelt dem Suchprozess für Gedächtnisinformationen, von dem in Abschnitt 4.2.2 die Rede sein wird (Makino et al., 2004).

4.1.2 Aktivierung des Belohnungssystems

Sowohl in Experiment 1 als auch in Experiment 2 fanden sich ausgedehnte Aktivierungen des dopaminergen Belohnungssystems zum Zeitpunkt der Belohnungshinweise. Beiden Experimenten gemeinsam waren hierbei Aktivierungen der Substantia nigra / VTA und des bilateralen Nucleus accumbens. Diese Regionen spielten schon in früheren Versuchen zur Belohnungsvorhersage eine zentrale Rolle (Knutson et al., 2001a; O'Doherty et al., 2002; Pappata et al., 2002; Kirsch et al., 2003). Das Ziel, dopaminerge Aktivität auszulösen, wurde also (soweit eine Beurteilung mittels fMRI möglich ist) erreicht. Weitere übereinstimmende Aktivierungen für die Belohnungserwartung - außerhalb des dopaminergen Systems - lagen im anterioren Cingulum, im Gyrus frontalis und praecentralis (BA 6), im Präcuneus (BA 7) und im Gyrus fusiformis (BA 37). Brodmann-Areal 6 spielt bei der Vorbereitung von Bewegungen eine große Rolle und erhält Informationen aus dem Brodmann-Areal 7, das an multimodaler Integration beteiligt ist. Diese Aktivierungen könnten aus der Motorkomponente der Aufgabenstellung erklärt werden. Ein weiterer Erklärungsansatz besteht in der Beteiligung dieser Regionen an visuell-räumlicher Aufmerksamkeit (Rockland und van Hoesen, 1999; Mesulam, 2000). In Aufmerksamkeitsaufgaben sind BA 6 und BA 7 oft zusammen aktiv (z.B. Kim et al., 1999). Beide Regionen sind auch in Belohnungsaufgaben häufig aktiv (Knutson et al., 2000; Knutson et al., 2001a; Knutson et al., 2001b; Kirsch et al., 2003). BA 6 reagierte in einer

Studie bei einer größeren finanziellen Belohnung stärker (Elliott et al., 2003), in einer anderen Studie dann stärker, wenn für die Belohnung eine Bewegung ausgeführt werden musste (Elliott et al., 2004). Eine gemeinsame Funktion dieser Areale in den verschiedenen Paradigmen könnte in der attentional-motivational modulierten räumlichen Orientierung bestehen, die in Belohnungsaufgaben sowohl bei größerer Belohnung als auch bei erforderlichen motorischen Aufgaben stärker ausfällt. Die Aktivierungen des dopaminergen Systems liegen hingegen in jenen Arealen, die weniger an den motorischen Funktionen der Basalganglien beteiligt sind als an den motivationalen Funktionen, und die auch in Belohnungsparadigmen ohne motorische Komponente aktiviert werden (O'Doherty et al., 2002; McClure et al., 2003; O'Doherty et al., 2003).

Das anteriore Cingulum ist an der Beurteilung motivationaler und emotionaler Bedeutung und der Regulation emotionaler Reaktionen beteiligt und spielt möglicherweise eine besondere Rolle bei der Steuerung von Aufmerksamkeit für emotionale Stimuli (Phan et al., 2004). Es könnte an der im letzten Abschnitt besprochenen kürzeren Reaktionszeit für mit Belohnungshinweisen verbundene Bilder beteiligt sein. Das anteriore Cingulum erhält dopaminerge Afferenzen aus der VTA, die Belohnungssignale weitergeben und für seine Aktivierung in Belohnungsparadigmen sorgen könnten (Allman et al., 2001). Die Aktivierungen im fusiformen Cortex stehen wahrscheinlich im Zusammenhang mit für die fusiforme Gesichtsregion bereits gezeigten Modulationen von visueller Verarbeitung durch Aufmerksamkeit oder Emotionalität (Vuilleumier et al., 2001).

Zum Zeitpunkt des Belohnungserhalts zeigten sich in Experiment 1 wie erwartet keine Aktivierungen des dopaminergen Systems. Dies entspricht der Eigenschaft dopaminerge Neurone, den frühesten Zeitpunkt eines belohnenden Ereignisses zu kodieren (Ljungberg et al., 1992; Schultz, 1998; Schultz, 2002; Fiorillo et al., 2003). Es fanden sich hingegen Aktivierungen u.a. im rechten medialen Gyrus frontalis (BA 10) im Vergleich von belohnten vs. unbelohnten Ergebnissen. Der mediale Gyrus frontalis war schon in einer früheren Studie mit der Verarbeitung belohnter Ereignisse nach vorhersagenden Stimuli in Zusammenhang gebracht worden (Knutson et al., 2003). In Experiment 2 lag der Fokus auf der Interaktion der emotionalen Bilder und der Belohnungshinweise, so dass der Zeitpunkt des Belohnungserhalts nicht weiter ausgewertet wurde.

4.1.3 Einfluss von emotionaler Wahrnehmung auf Belohnung

Das Verhalten in der Belohnungsaufgabe wurde durch Emotionalität nicht beeinflusst.

Es zeigte sich jedoch ein Einfluss des Emotionsgehalts der Bilder auf die fMRI-Korrelate von Belohnung: Der Belohnungseffekt im Nucleus accumbens war für positive Bilder stärker als für neutrale Bilder. Für negative Bilder gab es hier einen Trend zu einem größeren Belohnungseffekt. Dieses Ergebnis lässt sich mit Theorien erklären, die Dopamin eine Rolle bei zielgerichtetem Verhalten im Kontext von wichtigen und anregenden Stimuli zuschreiben (Blackburn et al., 1992; Horvitz, 2000), da die Bedeutung von positiven und negativen Emotionen für das Verhalten groß ist. Die Verrechnung des Belohnungswerts eines bestimmten Stimulus mit dem emotionalen Gehalt dieses Stimulus könnte im Nucleus accumbens stattfinden, da dieser sowohl dopaminerge Belohnungsinformation erhält als auch Afferenzen von der Amygdala (Pitkanen, 2000; Heimer, 2003; Phillips et al., 2003; Morgane et al., 2005), die u.a. bei Furchtkonditionierung eine Rolle spielen (Pezze und Feldon, 2004). Bisher wurden Antworten des dopaminergen Systems auf emotional positive oder aversive Ereignisse jedoch meist im Rahmen von beträchtlicher Verhaltensaktivität oder in Konditionierungsprozessen gefunden; für milde aversive Ereignisse konnte keine dopaminerge Aktivität gezeigt werden (Horvitz, 2000). Die Bedeutung der Befunde aus Experiment 2 ist deshalb aus der gegenwärtigen Literatur nicht eindeutig zu erklären. Allgemein deuten diese Ergebnisse und frühere Studien darauf hin, dass im ventralen Striatum mehrere Arten von wichtigen Informationen im Hinblick auf das Verhalten verrechnet werden.

Im Gegensatz zur Modulation der Belohnungsaktivität durch Emotionalität fand sich in Experiment 2 keine Modulation der emotionsinduzierten Aktivität der Amygdala durch Belohnung. Sowohl positive als auch negative Bilder waren mit einer größeren Signalveränderung im Peakvoxel der rechten Amygdala verbunden als neutrale Bilder, wie bereits zahlreiche andere Studien zeigen konnten (siehe Zald, 2003; Phan et al., 2004; Morris und Dolan, 2004). Die Ergebnisse von Studien zur Wahrnehmung maskierter ängstlicher Gesichter sprechen dafür, dass die Amygdala bei unbewusst wahrgenommenen emotionalen Stimuli ebenso aktiviert wird wie bei bewusster Wahrnehmung (Whalen et al., 1998; Morris et al., 1998; Critchley et al., 2002). Dies könnte durch eine automatische Verarbeitung von Emotionen durch die Amygdala begründet sein, die nicht durch andere Prozesse verändert wird. Die Ergebnisse von Experiment 2, dass auch Belohnung keine Veränderung der emotionalen Prozessierung bewirkt, stimmen mit dieser Annahme überein.

Die erste Frage des zweiten Experiments, ob sich Belohnungserwartung und Wahrnehmung emotionaler Stimuli gegenseitig beeinflussen, lässt sich nun dahingehend beantworten, dass sich emotionale Wahrnehmung positiver Bilder auf die Verarbeitung von Belohnung auswirkt, jedoch zumindest in diesem Experiment kein Effekt von Belohnung auf emotionale Stimuli auftrat.

4.2 Gedächtnis

4.2.1 Experiment 1 – Belohnungserwartung und Gedächtnisbildung

Belohnungsvorhersagende Stimuli waren mit einer höheren Rate von Erinnern-Antworten und mit besserem Quellengedächtnis verbunden als unbelohnte Stimuli. Die allgemeine Wiedererkennungslleistung war jedoch für beide Stimulustypen gleich. Da sowohl eine Erinnern-Antwort als auch Quellenerinnerung - im Gegensatz zu reiner Wiedererkennung durch Bekanntheit - von einer Erinnerung an den Kontext der Lernphase abhängen, scheint der Einfluss von Belohnungserwartung spezifisch für das episodische Gedächtnis zu sein. Dieses hängt stärker vom Hippocampus ab als das bekanntheitsbasierte nicht-episodische Gedächtnis (Düzel et al., 2001; Yonelinas et al., 2002). Somit wird die Annahme, dass der Hippocampus für die Neuromodulation des Langzeitgedächtnisses durch Belohnung eine wesentliche Struktur darstellt, durch dieses Ergebnis gestützt.

Auch die fMRI-Ergebnisse des ersten Experiments bestätigen dies. Die Aktivität in dopaminergen Mittelhirnarealen war für die Enkodierung von Bildern, die im verzögerten Gedächtnistest wiedererkannt wurden, höher als für Bilder, die vergessen wurden. Bei der getrennten Analyse für belohnte und unbelohnte Bilder fand sich dieser DM-Effekt nur bei belohnten Bildern wieder. Im DM-Effekt über alle Bilder gingen die dopaminergen Aktivierungen mit Aktivierungen im posterioren Hippocampus einher. Hippocampale Aktivierungen waren schon in einer Reihe früherer Studien mit erfolgreicher Enkodierung ins episodische Gedächtnis verbunden (beispielsweise in Brewer et al., 1998; Henson et al., 1999; Davachi und Wagner, 2002; Schott et al., 2004). Die Analyse der Signalveränderung im Peakvoxel des Hippocampus zeigte, dass dieser nicht nur durch spätere Gedächtnisleistung, sondern auch durch Belohnung stärker aktiviert war. Dies ist gut mit dem Modell einer dopaminerg-hippocampalen Schleife vereinbar, wie es etwa Lisman und Grace (2005) für Neuheit formuliert haben (Abbildung 1.2). Die in Experiment 1 gefundene Assoziation zwischen Hippocampusaktivität und Mittelhirnaktivität stützt ebenso wie die Verhaltensdaten die Hypothese, dass dopaminerge Neuromodulation hippocampusabhängige Gedächtnisbildung verstärkt, und fügt sich gut in Modelle zu

dopaminergem Modulation von hippocampusabhängiger Gedächtnisbildung ein (Lisman und Otmakhova, 2001).

Der DM-Effekt im Hippocampus war im Gegensatz zu jenem im Mittelhirn auch bei unbelohnten Stimuli vorhanden. Dies weist, ebenso wie bereits häufiger gefundene DM-Effekte im Hippocampus außerhalb von Belohnungskontexten (siehe Abschnitt 1.2.2) darauf hin, dass dopaminerge Neuromodulation auf hippocampale Gedächtnisprozesse einwirkt, die nicht spezifisch für Belohnungserwartung sind, sondern wesentlich auch für die Enkodierung unbelohnter Stimuli.

Im sofortigen Gedächtnistest zeigte sich im Gegensatz zum verzögerten Gedächtnistest keine Modulation der Gedächtnisleistung durch Belohnung. Das Fehlen einer Gedächtnismodulation, ebenso wie fehlende hippocampale und dopaminerge Aktivierungen für den DM-Vergleich, deuten darauf hin, dass eine gemeinsame Aktivierung von Mittelhirn und Hippocampus stärker auf das längerfristige Gedächtnis einwirkt als auf das sofortige Gedächtnis. Einer stärkeren Bedeutung dieser Koaktivierung für langfristige Gedächtnisprozesse entsprechen die Befunde aus *in vitro*-Modellen, dass dopaminerge Neuromodulation für die Expression von late-LTP, aber nicht von early-LTP von Bedeutung ist und dadurch Konsolidierung beeinflusst (Frey et al., 1990; Huang und Kandel, 1995; Sajikumar und Frey, 2004). Eine verstärkte Konsolidierung für belohnte Stimuli könnte zu einer erhöhten Erinnerungsleistung für diese Stimuli geführt haben. Es ist aber auch möglich, dass der Verhaltenseffekt, der im späten Test sichtbar war, mit einer stärker am episodischen Gedächtnis orientierten Testprozedur schon im frühen Test messbar gewesen wäre. Obwohl der DM-Effekt für die belohnungsvorhersagenden Stimuli im Vergleich zu den unbelohnten Stimuli für den sofortigen Gedächtnistest keine Unterschiede in dopaminergen oder hippocampalen Arealen zeigte und obwohl die Wiedererkennungsleistung im frühen Test für beide Stimulustypen gleich war, lässt sich diese Möglichkeit nicht ganz ausschließen. Die Verwendung eines einfachen Wiedererkennungstests im sofortigen Test war durch die Tatsache bedingt, dass die Teilnehmer zwischen der Lernphase und der direkt darauffolgenden Testphase im Kernspintomographen verblieben. Die Erklärung der Erinnern/Wissen-Prozedur ist jedoch recht aufwendig und lässt unter diesen Umständen eine Beurteilung des Verständnisses der Teilnehmer für die Unterscheidung zwischen Erinnern und Wissen leider nicht mit ausreichender Sicherheit zu, so dass auf dieses zusätzliche Messinstrument verzichtet wurde. In einer früheren Studie wurde ein DM-Effekt in Mittelhirnarealen auch in einem sofortigen Gedächtnistest gefunden (Schott et al., 2004). Anders als Experiment 1 erforderte dieser Test jedoch die freie Wiedergabe gelernter Wörter und war dadurch

schwieriger und stärker auf das episodische Gedächtnis zugeschnitten. Die Wahrscheinlichkeit, dass frei abrufbare Stimuli auch konsolidiert werden, ist größer als bei wiedererkannten Stimuli. Ein Test, der einen größeren Prozentsatz an Stimuli ergeben hätte, die später Konsolidierung durchlaufen, hätte möglicherweise auch im sofortigen Gedächtnistest in Experiment 1 zu einem DM-Effekt im Mittelhirn geführt. Eine solche Aktivierung würde aber bei gleichzeitigem Fehlen einer unterschiedlichen Gedächtnisleistung für belohnte und unbelohnte Stimuli dennoch Konsolidierung als Erklärung für die belohnungsabhängige Verbesserung der Gedächtnisleistung im späten Test wahrscheinlich machen.

Durch die Möglichkeit, mit den fMRI-Ergebnissen für die „subsequent memory“-Untersuchung einen direkten Zusammenhang zwischen dem verzögerten Gedächtnistest und der Hirnaktivität bei der ersten Stimuluspräsentation herzustellen, lässt sich die belohnungsbedingte Verbesserung des episodischen Gedächtnisses auf neuronale Prozesse in der Lernphase und die dadurch ausgelösten späteren Konsolidierungsprozesse zurückführen, nicht auf Effekte während des sofortigen Gedächtnistests. Dies wird auch durch die Verhaltensdaten gestützt, die zeigen, dass die Teilnehmer sich daran erinnerten, ob sie die belohnten Bilder während der Lernphase oder während der sofortigen Testphase gesehen hatten. Zudem war der sofortige Gedächtnistest für unbelohnte Stimuli gleich wie für belohnungsvorhersagende Stimuli, so dass die unbelohnten Stimuli eine gute Kontrolle für einen eventuellen Einfluss des sofortigen Gedächtnistests auf die Leistung im verzögerten Gedächtnistest darstellen.

Zusammenfassend lassen sich die Fragen, die die Grundlage des ersten Experiments bildeten, nun wie folgt beantworten: 1. Das Gedächtnis wurde durch dopaminerge Aktivität moduliert. Diese Modulation war spezifisch für das episodische Gedächtnis und konnte erst nach einem längeren Zeitraum beobachtet werden. 2. Die Gedächtnismodulation war mit einer stärkeren dopaminergen Aktivität während der Enkodierung von später erinnerten Bildern verbunden.

4.2.2 Experiment 2 - Interaktion von Emotionalität und Belohnung bei Gedächtnisbildung

Im zweiten Experiment zeigte sich der Einfluss von Belohnung auf die Gedächtnisleistung nur für positive Bilder (Abschnitt 3.2.3.1). Dieser Effekt war im Trend v. a. auf Erinnerungsantworten zurückzuführen und bestätigt dadurch die Ergebnisse von Experiment 1, dass sich Belohnung besonders auf das episodische Gedächtnis auswirkt. Da es in Experiment 2 keinen sofortigen Gedächtnistest gab, stützt dies die im vorigen Abschnitt ausgeführte Annahme, dass die Modulation des Gedächtnisses aus der Enkodierungsphase resultiert. Für neutrale oder negative Bilder zeigte sich in Experiment 2 kein Belohnungseinfluss. In dieser Hinsicht stimmen die Verhaltensdaten des Gedächtnistests mit den fMRI-Ergebnissen eines stärkeren Belohnungseffekts bei positiven Bildern überein.

Die fehlende Gedächtnismodulation für neutrale Bilder im Vergleich zu Experiment 1 könnte mehrere Ursachen haben. Zum einen betrug die Zeit zwischen der Lern- und der Gedächtnisphase im zweiten Experiment nur einen Tag anstelle von drei Wochen wie in Experiment 1. Da wir in Experiment 1 bereits keinen Effekt unmittelbar nach der Lernphase fanden, ist es möglich, dass der Effekt dopaminerger Modulation im Hippocampus auf langfristige Konsolidierungsprozesse zurückgeht, die erst nach mehr als 24 Stunden einen messbaren Effekt bewirken. Hierzu wären weitere Studien mit kontrollierter Variation des Lern-Test-Intervalls nötig. Eine zweite Möglichkeit besteht darin, dass die allgemeine Gedächtnisleistung in Experiment 2 auf einem zu niedrigen Niveau lag, um geringe Unterschiede detektieren zu können. Die durchschnittliche Rate der Erinnerungsantworten von ca. 20 % ist jedoch nicht drastisch verschieden von der Erinnerungs-Rate von ca. 24,5 % im ersten Experiment.

Eine weitere Erklärung, die in Einklang mit den fMRI-Daten steht, besteht in der Annahme, dass in einer bestimmten Situation jeweils diejenigen Stimuli einen Gedächtnisvorteil erfahren, die mit der in dieser Situation größten Aktivierung des Belohnungssystems einhergehen. In Experiment 2 waren dies die positiven Stimuli, für die sich auch eine Gedächtnisverbesserung fand. Evolutionär gesehen wäre dies insofern sinnvoll, als beispielsweise unter einer Reihe von Futterquellen diejenige am häufigsten aufgesucht werden sollte, die das reichlichste Futter im Verhältnis zum Aufwand bietet (Kirshenbaum et al., 2000). Vögel, die Futter in eigenen Verstecken platzieren, erinnern sich nicht nur an den Ort des Verstecks, sondern auch an die Zeit, zu der sie das Futter versteckt haben, und an die Art des Futters (Healy und Hurly, 2004). Dieses Gedächtnis entspricht den Definitionen des episodischen Gedächtnisses (siehe Abschnitt 1.2.1). In Übereinstimmung mit der Bedeutung des Hippocampus für das episodische Gedächtnis führten Läsionen

des Hippocampus zum Verlust dieser Gedächtnisfunktionen der Vögel (Healy und Hurly, 2004). Eine bessere Enkodierung der räumlichen Lage einer Futterquelle mit hohem Belohnungswert verglichen mit anderen, schlechteren Futterquellen stellt einen Überlebensvorteil dar. Da das dopaminerge System / der Nucleus accumbens die Stärke der Belohnung kodieren kann (Breiter et al., 2001; Knutson et al., 2001b; Kirsch et al., 2003; Knutson et al., 2005), scheint diese Erklärung für die Gedächtnisverbesserung durch positive belohnte Stimuli in Experiment 2 und neutrale belohnte Stimuli in Experiment 1 am wahrscheinlichsten, da diese jeweils die stärkste Belohnung (in Experiment 2 gemessen anhand der Signalveränderung) darstellten. Eine Kombination aus den hier erwähnten Faktoren ist ebenfalls möglich. Sie könnte darin bestehen, dass der Gedächtnisvorteil für stärker belohnte Stimuli größer ist als für weniger stark belohnte Stimuli und deswegen bereits früher zu messen ist bzw. auch bei einem niedrigen Niveau allgemeiner Gedächtnisleistung noch nachzuweisen ist. Welche dieser Möglichkeiten tatsächlich für den gefundenen Unterschied zwischen Experiment 1 und 2 verantwortlich sind, stellt eine interessante Frage für zukünftige Untersuchungen dar, die über die physiologischen Grundlagen dopaminerger Neuromodulation des Hippocampus weitere Auskunft geben können.

Die Ergebnisse des DM-Vergleichs für positive belohnte und positive unbelohnte Bilder zeigten eine stärkere Aktivierung der rechten Amygdala, des linken ventralen Putamens und des linken parahippocampalen Cortex im Vergleich von belohnten erinnerten mit unbelohnten erinnerten Bildern. Dies deutet darauf hin, dass der stärkere Belohnungseffekt für positive Bilder tatsächlich mit der besseren Gedächtnisleistung für diese Bilder zusammenhängt, und ist ein weiterer Hinweis auf die funktionelle Schleife, die von Belohnungsarealen und dem medialen Temporallappen, in diesem Fall allerdings dem parahippocampalen Cortex, gebildet wird. Zudem stützt es die in Abschnitt 4.1.3 ausgeführte Annahme, dass der dopaminerge Input im ventralen Striatum mit emotionaler Information aus der Amygdala verrechnet wird.

Für die Reaktionszeiten im Gedächtnistest ergab sich ein signifikanter Effekt der Gedächtnisleistung. Dieser lässt sich aus der oben erwähnten Ähnlichkeit von Suchprozessen für Gedächtnisinformationen zu visuellen Suchprozessen erklären: Die Suche ist zu Ende, wenn das Bild als alt erkannt wird, und dauert bei Nichterkennen länger, bis die Entscheidung für „neu“ getroffen wird (Makino et al., 2004). Weiterhin unterschieden sich die Reaktionszeiten zwischen den unterschiedlichen Bildkategorien: Die Reaktionszeit für negative Bilder war länger als für positive oder neutrale Bilder. Eine frühere Studie mit emotionalen Wörtern konnte allerdings keinen Reaktionszeiteffekt für

negative Stimuli zeigen (Maratos et al., 2001); ebenso eine Studie, die ebenso wie Experiment 2 Bilder des IAPS verwendete (Sharot et al., 2004). Möglicherweise liegen diese Unterschiede an den unterschiedlichen Abrufbedingungen: Die Aufgabe beim Abruf („alt/neu“ oder „erinnern/wissen“) sowie die Zeitlimits und die Komplexität der Stimuli könnten die Reaktionszeiten beeinflussen.

Zusammenfassend zeigte sich auch im zweiten Experiment ein Einfluss von Belohnungserwartung auf das episodische Gedächtnis. Dieser Effekt wurde durch Emotionalität dahingehend moduliert, dass er nur für positive Bilder auftrat, womit die zweite Grundfrage dieses Experiments beantwortet ist. Der Gedächtnisbonus ging einher mit einem größeren Belohnungseffekt im Nucleus accumbens für positive Bilder und einem stärkeren DM-Effekt für belohnte positive Bilder als für unbelohnte positive Bilder in der Amygdala und im ventralen Putamen. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass dopaminerge Aktivität einen positiven Einfluss auf die Bildung des episodischen Langzeitgedächtnisses hat.

4.3 Neuheit

4.3.1 Erwartung von Stimulusneuheit

Die Erwartung eines neuen Bildes löste im Vergleich zur Erwartung eines bekannten Bildes Aktivierungen im dopaminergen System aus. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Wahrnehmung von neuen Stimuli und neuen Situationen mit dopaminergem Aktivität (Ljungberg et al., 1992; Horvitz et al., 1997; Rebec, 1998; Legault und Wise, 2001) und in fMRI-Studien mit Aktivierungen der Substantia nigra (Düzel, 2005) einhergeht. Unsere Hypothese, dass sich diese dopaminerge Kodierung von Neuheit analog zur dopaminergen Kodierung von Belohnung verhält, konnte mit Experiment 3 bestätigt werden: Auch bei der Verarbeitung von Neuheit kodiert das dopaminerge System den frühesten Hinweis auf ein nachfolgendes Ereignis.

Dies könnte sich dadurch erklären lassen, dass Neuheit an sich belohnend ist und es sich bei der Wahrnehmung von neuen Stimuli also um ein belohnendes Ereignis handelt, das sich in dieser Hinsicht nicht von der Belohnung in Experiment 1 und 2 unterscheidet. Diese Erklärung wird dadurch gestützt, dass Tiere beispielsweise das Erkunden einer neuen Umgebung oder neuer Objekte gegenüber dem Verbleiben in einer vertrauten Umgebung bevorzugen (Ennaceur und Delacour, 1988), dass die Exploration eines neuen Objekts bei Ratten zu verringerter Selbstadministration von Amphetamin führt (Klebaur et al., 2001) und dass das Vorhandensein neuer Objekte zu Platzpräferenz für diese Umgebung führt

(Bevins und Bardo, 1999). Bei Ratten haben visuelle Stimuli - ohne Kopplung an Belohnung – verhaltensverstärkende Wirkung (Reed et al., 1996). Die bisherige Literatur stärkt also die Annahme eines Belohnungseffekts durch Neuheit. Die Demonstration eines neuheitsvorhersagenden dopaminergen Effekts in Experiment 3 ist vor diesem Hintergrund ein weiterer wichtiger Beitrag zur Klärung des Verhältnisses von Neuheit und Belohnung. Zur weiteren Untersuchung der Frage nach dem grundlegenden Mechanismus von dopaminergem Neuheitskodierung beim Menschen könnte ein probabilistisches Konditionierungsexperiment dienen, bei dem sich die Teilnehmer beispielsweise in jedem Durchgang zwischen mehreren Stimuli entscheiden müssen und ihre Wahl die Wahrscheinlichkeit der Präsentation eines neuen Bilds beeinflusst. In einem solchen Szenario sollten sich die Teilnehmer im Verlauf des Experiments zunehmend für solche Hinweise entscheiden, die an neue Bilder gekoppelt sind, falls die Annahme zutrifft, dass die Wahrnehmung von Neuheit einen eigenen Belohnungswert und damit verhaltensverstärkende Wirkung hat (siehe Abschnitt 1.1.1). Dies wäre nach den Ergebnissen aus der tierexperimentellen Literatur, etwa zu Platzpräferenz durch Neuheit (Bevins und Bardo, 1999), zu erwarten.

Bemerkenswert ist im Zusammenhang mit einer allgemeinen Diskussion zur Relevanz dopaminergem Aktivität, dass die Wahrnehmung der Hinweise in Experiment 3 nicht mit einer motorischen Aufgabe einherging, wie dies noch in Experiment 1 und 2 bei den belohnungsassoziierten Bildern der Fall gewesen war. Die beobachtete Aktivierung des dopaminergen Mittelhirns ist also ausschließlich auf den Unterschied zwischen der nachfolgenden Neuheit und Vertrautheit zurückzuführen. Möglich wäre, dass die Mittelhirnaktivität aus der motorischen Vorbereitung auf die nachfolgende Aufgabe zu den Bildern resultierte. In diesem Fall sollte höhere Aktivität mit einer kürzeren Reaktionszeit einhergehen; die Reaktionszeit für neue Bilder war jedoch länger als für vertraute Bilder. Im Zusammenhang mit Neuheit gibt es dopaminerge Aktivität also ohne direkten Zusammenhang mit Bewegung, ebenso wie bereits früher im Zusammenhang mit Belohnung (O'Doherty et al., 2002; McClure et al., 2003; O'Doherty et al., 2003, Ramnani et al., 2004). Dies stärkt die Parallelen zwischen der dopaminergen Verarbeitung von Neuheit und Belohnung. Die erste vorab gestellte Frage zum dritten Experiment lässt sich nun dahingehend beantworten, dass es tatsächlich eine dopaminerge Antwort auf neuheitsvorhersagende Stimuli gibt.

Das zweite entscheidende Ergebnis für die Vorhersage von Neuheit ist die Aktivierung des linken Hippocampus für den Kontrast Neuheitshinweis vs. Vertrautheitshinweis. Die Aktivierung des Hippocampus für neue Stimuli konnte schon in früheren

Bildgebungsstudien gezeigt werden (Tulving et al., 1996; Dolan und Fletcher, 1997; siehe auch Ranganath und Rainer, 2003). Das Modell von Lisman und Grace (2005) sieht die Ursache für die hippocampale Antwort auf Neuheit im Vergleich des wahrgenommenen Stimulus mit Gedächtnisinformationen. Die Aktivierung des Hippocampus bei der Wahrnehmung eines stets gleichen Hinweisquadrats kann durch dieses Modell nicht erklärt werden, da der Hinweis selbst keine neue Komponente aufweist. Eine mögliche Erklärung für diese Aktivierung liegt in der Verbindung der dopaminergen Mittelhirnareale zum Hippocampus. Dopamin beeinflusst die synaptische Übertragung in der CA1-Region des Hippocampus (Lisman und Otmakhova, 2001; Jay, 2003). Es ist möglich, dass die neuheitsvorhersagende Aktivität der dopaminergen Areale eine höhere Aktivität des Hippocampus ausgelöst hat. Dazu passen die Ergebnisse des Vergleichs der Signalveränderung im Hippocampus in Experiment 1, die einen signifikanten Effekt der Belohnung aufwiesen, der mit dem Belohnungseffekt im Mittelhirn einherging (Abbildung 3.6). Eine andere Erklärung liegt in der Beteiligung des Hippocampus an Konditionierung. In Studien zu aversiver klassischer Konditionierung konnte eine höhere Aktivität des Hippocampus für den konditionierten Reiz gezeigt werden (Knight et al., 2004; siehe auch LaBar und Disterhoft, 1998). Zu dieser Erklärung könnte die stärkere Aktivierung des rechten Hippocampus durch Vertrautheitshinweise als durch Neuheitshinweise passen: Verschiedene Areale des Hippocampus oder eine Lateralisierung der Antwort könnten die Unterscheidung zwischen zwei zu diskriminierenden Konditionierungsstimuli vermitteln. Bisher konnte beim Menschen jedoch keine Aktivierung des Hippocampus für appetitive Konditionierung gezeigt werden (siehe Abschnitt 1.1.2). Ein weiterer Erklärungsansatz ergibt sich aus einer neuen Studie, die die Entropie eines experimentellen Paradigmas variierte (d.h. wie geordnet und vorhersagbar die Stimuli erscheinen). Diese fand hippocampale Antworten bei höherer Entropie der Situation, jedoch nicht bei einzelnen überraschend erscheinenden Stimuli (Strange et al., 2005). Die Autoren sehen die Rolle des Hippocampus in diesem Zusammenhang als Vorhersage der Neuheit des Kontexts, um die Balance von Bottom-up und Top-down-Regulationsprozessen zu gewährleisten. In Experiment 3 wurde jedoch die Entropie des Kontexts nicht variiert: Jeder Hinweis war mit 75 % Wahrscheinlichkeit gültig. Unsere Ergebnisse deuten also darauf hin, dass der Hippocampus auch die Erwartung für ein neues Ereignis kodiert. Eine einheitliche Sicht könnte etwa sein: Wenn die Wahrscheinlichkeit, dass ein nachfolgendes Ereignis neu ist, nur aus dem Kontext vorherzusagen ist, wie in der Studie von Strange et al. (2005), hängt auch die hippocampale Antwort vom Kontext ab; wenn die Neuheit jedoch durch einzelne Stimuli vorhergesagt wird, wie in Experiment 3, hängt die Antwort von den einzelnen

Stimuli ab. Welche Rolle hierbei die dopaminergen Areale spielen und welche Prozesse der hippocampalen Aktivierung für Neuheitserwartung zugrunde liegen, muss angesichts der wenigen bisherigen Untersuchungen zunächst offen bleiben. Die Annahme, dass es sich zumindest bei der hier beobachteten Reaktion auf einzelne Stimuli um dieselben funktionellen Schleifen handelt, die bei Belohnung und bei dopaminergem Gedächtnismodulation eine Rolle spielen, liegt jedoch nahe.

4.3.2 Wahrnehmung von Stimulusneuheit

Die Wahrnehmung von Stimulusneuheit war – in Übereinstimmung mit unserer Erwartung – mit Aktivierungen des Hippocampus verbunden. Dies entspricht der Annahme, dass hippocampale Regionen die Stimulusinformation mit der Gedächtnisinformation vergleichen, wie es das Modell von Lisman und Grace (2005) formuliert, und repliziert Ergebnisse aus früheren Studien (Tulving et al., 1996; Dolan und Fletcher, 1997; Saykin et al., 1999; Constable et al., 2000; Düzel, 2005; siehe auch Ranganath und Rainer, 2003). Die hippocampale Aktivierung ging mit Aktivierungen des ventralen Striatums einher, jedoch nicht mit Aktivität im dopaminergem Mittelhirn. Dies könnte auf dieselben Prozesse zurückgehen wie bei Belohnungsvorhersage, bei der dopaminerge Areale in weit geringerem Ausmaß auf Belohnung reagieren, wenn diese vorher durch einen Hinweis angekündigt wird (Ljungberg et al., 1992; Schultz, 1998; Schultz, 2002; Fiorillo et al., 2003). Die Annahme, dass es sich bei der Verarbeitung von Neuheit im dopaminergen System um ein Belohnungssignal oder zumindest ein der Belohnung eng assoziiertes Signal handelt, wird dadurch gestärkt. Die vorab gestellte Frage nach dem Effekt von Stimulusneuheit ist durch die gefundenen Aktivierungen des Hippocampus wie erwartet beantwortet worden.

Interessant bei der Betrachtung der Aktivierungen bei der Bildwahrnehmung ist auch der umgekehrte Vergleich: Vertraute Bilder vs. neue Bilder. Dieser Vergleich zeigte Aktivierungen in der linken Substantia nigra. Bisher wurde eine solche Aktivität dopaminergem Areale bei bekannten Stimuli meines Wissens noch nicht gefunden. Eine mögliche Erklärung dieser – überraschenden – Aktivität könnte in der kürzeren Reaktionszeit liegen, die mit der Einordnung bekannter Bilder verbunden war. Hierfür spricht auch die Aktivierung des Brodmann-Areals 6 (prämotorischer Cortex / supplementär-motorisches Areal) in diesem Vergleich. Dieses Areal ist an motorischer Prozessierung beteiligt. Für diese Erklärung spricht auch das Fehlen einer Koaktivierung des Hippocampus für diese Bilder, die in Einklang mit der in anderen Studien gefundenen

schlechteren Enkodierung vertrauter Bilder steht (Tulving et al., 1996; Grunwald et al., 1999; Habib et al., 2003).

4.3.3 Kontextuelle Neuheit

Der Kontrast zwischen den nach ungültigen und gültigen Hinweisen erscheinenden Bildern entsprach in diesem Experiment der Wahrnehmung kontextueller Neuheit. Diese ist dadurch definiert, dass ein Ereignis von der situationsbedingten Erwartung abweicht. Dies war der Fall, da nach einem Hinweis nur in 25 % der Fälle der nicht vorhergesagte Stimulustyp erschien. Für die Wahrnehmung verschiedener Arten von kontextueller Neuheit konnten schon eine Reihe früherer Studien Aktivierungen im Hippocampus finden (Strange et al., 1999; Strange und Dolan, 2001; Yamaguchi et al., 2004; Strange et al., 2005; Düzel, 2005). Nur eine Studie fand Aktivierungen in Arealen des dopaminergen Systems (Berns et al., 1997). In dieser Studie handelte es sich jedoch wahrscheinlich um implizites Lernen, an dem bekanntermaßen dopaminerge Systeme beteiligt sind (Knowlton et al., 1996). In Übereinstimmung mit der Mehrzahl bisheriger Studien fanden sich auch in Experiment 3 hippocampale Aktivierungen für die Wahrnehmung kontextuell neuer Bilder. Dies bestätigt die Bedeutung des Hippocampus als Neuheitsdetektionssystem (Lisman und Grace, 2005). Das dopaminerge System war jedoch nicht aktiviert, ebenso wie in einer Studie zur Unterscheidung mehrerer Arten von Neuheit (Düzel, 2005). Dies deutet darauf hin, dass das hippocampale System die Repräsentation verschiedener Arten von Neuheit kodiert, darunter Stimulusneuheit, perzeptuelle Neuheit und kontextuelle Neuheit, während das dopaminerge System nur im Zusammenhang mit Stimulusneuheit aktiv wird. Vor dem Hintergrund des dopaminergen Einflusses auf Gedächtniskodierung (s. Abschnitt 4.2) scheint eine verstärkte Gedächtniskodierung abweichender Ereignisse nur dann stattzufinden, wenn diese mit neuen Reizen verbunden sind.

Im Zusammenhang mit dem für Belohnung aufgestellten „temporal difference“-Modell (siehe Abschnitt 1.1.2) ließe sich der Kontrast zwischen ungültigen und gültigen Hinweisen auch als Ereignis mit hohem Vorhersagefehler interpretieren. In diesem Fall wären in Belohnungsparadigmen dopaminerge Areale aktiv (Schultz 2002; McClure et al., 2003; O'Doherty et al., 2003; Rodriguez et al., 2005). Das Ausbleiben dopaminergener Aktivierungen für ungültige Hinweise in Experiment 3 könnte auf einen Unterschied zwischen der Verarbeitung von Belohnung und jener von Neuheit deuten. Angesichts der zahlreichen Parallelen zwischen der dopaminergen Kodierung von belohnenden und neuen Ereignissen stellt die Untersuchung möglicher Unterschiede einen interessanten Aspekt dar.

Im Gegensatz zur Wahrnehmung kontextuell neuer Stimuli war die Wahrnehmung von Bildern, die den vorhersagenden Hinweisen entsprachen, mit Aktivierungen in ventral striatalen Arealen verbunden (Abbildung 3.14). Diese Aktivierungen lassen sich vermutlich auf den Konditionierungsaspekt des Paradigmas zurückführen: Das Erscheinen eines vorausgesagten Bildes entspricht in diesem Fall einem impliziten positiven Feedback. Eine Patientenstudie konnte die Beteiligung dopaminerger Areale an der Evaluation verhaltensrelevanter positiver Feedbacks zeigen (Frank et al., 2004). Da die Teilnehmer angewiesen worden waren, die Bilder so schnell wie möglich nach vertraut / neu zu klassifizieren, war die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit eines gültigen Hinweises auch in Experiment 3 verhaltensrelevant. Die Aktivität des ventralen Striatums vermittelte wahrscheinlich diesen Effekt.

4.4 Modell des funktionellen Zusammenwirkens dopaminerger Areale und des Hippocampus – Zusammenfassung und Ausblick

Aus den in dieser Arbeit vorgestellten Experimenten ergeben sich neue Hinweise auf die Art der funktionellen Interaktion zwischen dem dopaminergen Mittelhirn und dem Hippocampus sowie auf die Bedingungen, unter denen eine solche Interaktion stattfindet. Das erste Experiment zeigte, dass eine Aktivierung dopaminerger Areale, wie sie bei Belohnungsvorhersage auftritt, die Gedächtnisbildung und vermutlich die Gedächtniskonsolidierung im Hippocampus verstärkt. Besonders das episodische Gedächtnis, wie es durch die „Erinnern/Wissen“-Prozedur (Tulving, 1985) und Quellenfragen gemessen wird, profitiert von diesem Einfluss. Das zweite Experiment konnte diese Ergebnisse stützen und zeigen, dass der Effekt von Belohnung in einem emotionalen Kontext nur für positive Stimuli auftritt. Dies ging einher mit einem stärkeren Belohnungseffekt für positive Stimuli als für neutrale Stimuli, so dass die Annahme nahe liegt, dass in einem Kontext, in dem die Stärke der Belohnung variiert, die Stimuli mit dem höchsten Belohnungswert auch den größten Gedächtnisvorteil erfahren. Dieses Ergebnis scheint aus einer evolutionären Perspektive vorteilhaft, da es für Tiere nützlich ist, die Umstände belohnender Situationen, wie etwa den Ort von Nahrung, besonders gut zu enkodieren. Hier wäre als nächster Schritt ein Experiment interessant, das die Stärke der Belohnung in einem neutralen Kontext kontrolliert variiert, wie es etwa Knutson et al. (2005) in einem reinen Belohnungsexperiment bereits eingeführt haben, und dies mit einer Untersuchung der Gedächtnisleistung kombiniert. Das dritte Experiment konnte eine Reihe von Parallelen zwischen der Verarbeitung von Belohnung und jener von Stimulusneuheit

aufzeigen: Beide führen zu einer prädiktiven Aktivierung des Mittelhirns in Situationen, in denen Hinweise mit großer Wahrscheinlichkeit zu Belohnung oder der Präsentation eines neuen Stimulus führen. Diese dopaminerge Aktivität geht jeweils mit einer stärkeren Aktivierung des Hippocampus einher, während bei beiden Paradigmen die Mittelhirnaktivität zum Zeitpunkt der tatsächlichen Belohnung oder Neuheit ausbleibt. Diese Parallelen deuten darauf hin, dass Neuheitswahrnehmung selbst ein belohnendes Ereignis ist. Bei Stimulusneuheit findet sich die stärkere Aktivierung des Hippocampus auch zum Zeitpunkt der Stimuluswahrnehmung. Diese könnte die bessere Enkodierung neuer Stimuli im Vergleich zu vertrauten Stimuli vermitteln (Tulving et al., 1996; Habib et al., 2003). Es wäre jetzt interessant, dies im Rahmen eines fMRI-Experiments mit besonderem Fokus auf Koaktivierungen des Mittelhirns und des Hippocampus in einem DM-Vergleich weiter zu untersuchen. Im Rahmen der Unterscheidung verschiedener Arten von Neuheit konnte Experiment 3 bestätigen, dass Mittelhirnareale nur bei Stimulusneuheit, aber nicht bei kontextueller Neuheit aktiviert sind, bei deren Detektion dagegen der Hippocampus eine Rolle spielt.

Diese Ergebnisse zeigen, dass im Zusammenspiel der dopaminergen Areale und des Hippocampus beide Regionen unterschiedliche, aber gleichrangige Aufgaben erfüllen. Das Modell von Lisman und Grace (2005) sieht - besonders bei der Neuheitsverarbeitung - den Hippocampus als übergeordnetes Areal an, das Neuheit detektiert und über seine Efferenzen zu einer Mittelhirnaktivität führt. Da der Hippocampus jedoch auch bei kontextueller Neuheit aktiviert ist, während dopaminerge Areale auf diese Art der Neuheit nicht reagieren, scheint auch das Mittelhirn – oder der Nucleus accumbens als Relaisstation zwischen dem Hippocampus und den dopaminergen Arealen – eine zusätzliche Verrechnung mit weiteren Informationen durchzuführen. Die in dieser Arbeit vorgestellten Experimente zeigen die Bedeutung, die dem dopaminergen System bei der Verarbeitung von belohnenden und neuen Situationen zukommt. Das ventrale Striatum scheint hierbei eine besonders entscheidende Rolle zu spielen: Es erhält Projektionen aus nahezu allen Regionen des Cortex und kann diese mit emotionalen und motivationalen Signalen verrechnen und über die Rückprojektion in dopaminerge Areale deren Aktivität verändern. Die dopaminerge Aktivität schließlich wirkt nicht nur auf den Nucleus accumbens zurück, sondern beeinflusst über die Efferenzen in den präfrontalen Cortex, den cingulären Cortex, den Hippocampus und weitere Areale die kognitive Verarbeitung der jeweiligen Situation. Weitere Studien zum Unterschied zwischen verschiedenen Formen von Neuheit sollten meiner Ansicht nach die jeweilige Bedeutung von Hippocampus, ventralem Striatum und dopaminergem Mittelhirn und die Interaktion dieser

Areale ins Zentrum rücken. Bei der näheren Untersuchung des Einflusses von Belohnung auf die Gedächtnisbildung sollte der Zusammenhang zwischen der Stärke der Belohnung, dem Enkodierungskontext, den Stimuluseigenschaften und der Art des Lernens (etwa räumlichem oder assoziativem Lernen) weiter geklärt werden.

Weiterhin wird es interessant sein, die bisherigen Ergebnisse in klinische Zusammenhänge zu übertragen. Einige Studien zu Adoleszenz und Alkoholismus konnten bereits die Anwendbarkeit der Belohnungsparadigmen auf spezielle Bevölkerungsgruppen zeigen (Knutson und Cooper, 2005). Das dopaminerge System ist bei einer Reihe von Krankheiten betroffen, so dass ein genaueres Wissen um die Zusammenhänge zwischen Belohnung, Neuheit und dem Gedächtnissystem für die Behandlung mehrerer Patientengruppen von Bedeutung sein wird.

Bei Schizophrenie zeigt sich eine tonische dopaminerge Hyperaktivität (Joyce, 1993). Gleichzeitig weist diese Patientengruppe ein verschlechtertes Gedächtnis auf (Nuechterlein et al., 2004; Schiltz et al., 2004; Paul et al., 2005). Ein Zusammenhang zwischen beiden Phänomenen sowie der NMDA-Hypofunktion bei Schizophrenen (Tamminga, 1998; Olney et al., 1999; Tamminga, 1999) kann in der spezifischen Funktion von Dopamin und NMDA-Rezeptoren in der CA1-Region gesehen werden und zudem die psychotischen Symptome erklären (Lisman und Otmakhova, 2001). Zur Klärung des Zusammenhangs zwischen der chronischen dopaminergen Hyperaktivität bei unbehandelten Schizophreniepatienten und der Wahrnehmung und Enkodierung von belohnten Stimuli wird derzeit das Paradigma aus Experiment 1 eingesetzt. Erste Ergebnisse zeigen, dass es bei diesen Patienten zu einem Ausbleiben der phasischen Aktivierung des dopaminergen Mittelhirns für belohnte Stimuli kommt (siehe Anhang; hierzu auch Juckel et al., 2005). Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen diesem Effekt und der Gedächtnisenkodierung wird zum Verständnis der Krankheitsprozesse beitragen.

Bei Morbus Parkinson ist das dopaminerge System im Gegensatz zur Schizophrenie chronisch hypoaktiv, die Betroffenen leiden jedoch ebenfalls an kognitiven Defiziten (van Oostrom et al., 2003). Die Untersuchung einer Patientengruppe mit unbehandelter Parkinson'scher Krankheit mit dem Belohnungs- und Gedächtnisparadigma aus Experiment 1 hat bereits begonnen. Angesichts der verringerten Fähigkeit von Parkinsonpatienten, durch positive Verstärkung zu lernen (Frank et al., 2004), erwarten wir auch in dieser Patientengruppe eine verringerte Aktivierung des dopaminergen Mittelhirns bei belohnten Stimuli. Auch bei normalen Alterungsprozessen kommt es zu einer Verringerung der Dichte dopaminerge Neurone und deren Aktivität (Rinne et al., 1990;

Fearnley und Lees, 1991; Snow et al., 1993), und Gedächtnisdefizite im Alter können besser durch D2-Rezeptorbindung erklärt werden als durch das Alter allein (Bäckman et al., 2000). Eine weitere Erkrankung mit Hypoaktivität im dopaminergen Mittelhirn ist das Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHD). Auch hier kommt es zu einer Verschlechterung des Gedächtnisses (z.B. Shin et al., 2003). Die Untersuchung der Interaktion zwischen Hippocampus und dopaminergem Mittelhirn bei Belohnung und Neuheit sowie ihren Gedächtniseffekten im Rahmen von chronischer Hypoaktivität des dopaminergen Systems könnte deshalb weiter zum Verständnis dieser Mechanismen beitragen und die Therapiemöglichkeiten erweitern. Von kognitiven oder auch pharmakologischen Methoden zur Verbesserung von Gedächtnisdefiziten können auch andere Bevölkerungs- und Patientengruppen profitieren. Die vorliegende Arbeit bietet mit der Einführung von Paradigmen zur Untersuchung des Zusammenspiels zwischen dem dopaminergen Mittelhirn und dem medialen Temporallappen im Kontext von Belohnung und Neuheit eine Grundlage für diese klinische Forschung. Sie erweitert das Modell von dopaminerg-hippocampaler Interaktion und zeigt die fundamentale Bedeutung dieses Zusammenspiels sowohl bei der Bildung des episodischen Gedächtnisses als auch bei der Wahrnehmung von Neuheit.

5. Literatur

Allman, J.M., Hakeem, A., Erwin, J.M., Nimchinsky, E., Hof, P. (2001). The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Ann N Y Acad Sci* 935, 107-117.

Baas, D., Aleman, A., Kahn, R.S. (2004). Lateralization of amygdala activation: a systematic review of functional neuroimaging studies. *Brain Res Brain Res Rev* 45, 96-103.

Bach, M.E., Barad, M., Son, H., Zhuo, M., Lu, Y.F., Shih, R., Mansuy, I., Hawkins, R.D., Kandel, E.R. (1999). Age-related defects in spatial memory are correlated with defects in the late phase of hippocampal long-term potentiation in vitro and are attenuated by drugs that enhance the cAMP signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 5280-5285.

Bäckman, L., Ginovart, N., Dixon, R.A., Wahlin, T.B., Wahlin, A., Halldin, C., Farde, L. (2000). Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system. *Am J Psychiatry* 157, 635-637.

Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., Damasio, A.R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science* 269, 1115-1118.

Bernabeu, R., Bevilaqua, L., Ardenghi, P., Bromberg, E., Schmitz, P., Bianchin, M., Izquierdo, I., Medina, J.H. (1997). Involvement of hippocampal cAMP/cAMP-dependent protein kinase signaling pathways in a late memory consolidation phase of aversively motivated learning in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94, 7041-7046.

Berns, G.S., Cohen, J.D., Mintun, M.A. (1997). Brain regions responsive to novelty in the absence of awareness. *Science* 276, 1272-1275.

Berridge, K.C., Robinson, T.E. (2003). Parsing reward. *Trends Neurosci* 26, 507-513.

Bevins, R.A., Bardo, M.T. (1999). Conditioned increase in place preference by access to novel objects: antagonism by MK-801. *Behav Brain Res* 99, 53-60.

Blackburn, J.R., Pfaus, J.G., Phillips, A.G. (1992). Dopamine functions in appetitive and defensive behaviours. *Prog Neurobiol* 39, 247-279.

Blaaha, C.D., Yang, C.R., Floresco, S.B., Barr, A.M., Phillips, A.G. (1997). Stimulation of the ventral subiculum of the hippocampus evokes glutamate receptor-mediated changes in dopamine efflux in the rat nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 9, 902-911.

Bozarth, M.A. (1994). Pleasure systems in the brain. In *Pleasure: The politics and the reality*, D. M. Warburton, ed. (New York, John Wiley & Sons), pp. 5-14.

Breiter, H.C., Aharon, I., Kahneman, D., Dale, A., Shizgal, P. (2001). Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* 30, 619-639.

Brewer, J.B., Zhao, Z., Desmond, J.E., Glover, G.H., Gabrieli, J.D. (1998). Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science* 281, 1185-1187.

Burgess, N., Maguire, E.A., O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 35, 625-641.

Burock, M.A., Buckner, R.L., Woldorff, M.G., Rosen, B.R., Dale, A.M. (1998). Randomized event-related experimental designs allow for extremely rapid presentation rates using functional MRI. *Neuroreport* 9, 3735-3739.

Cahill, L., Prins, B., Weber, M., McGaugh, J.L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 371, 702-704.

Cahill, L., Babinsky, R., Markowitsch, H.J., McGaugh, J.L. (1995). The amygdala and emotional memory. *Nature* 377, 295-296.

Cahill, L., Haier, R.J., Fallon, J., Alkire, M.T., Tang, C., Keator, D., Wu, J., McGaugh, J.L. (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 8016-8021.

Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J.D., Cahill, L. (2000). Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J Neurosci* 20, RC99.

Cannon, C.M., Bseikri, M.R. (2004). Is dopamine required for natural reward? *Physiol Behav* 81, 741-748.

Cansino, S., Maquet, P., Dolan, R.J., Rugg, M.D. (2002). Brain activity underlying encoding and retrieval of source memory. *Cereb Cortex* 12, 1048-1056.

Constable, R.T., Carpentier, A., Pugh, K., Westerveld, M., Oszunar, Y., Spencer, D.D. (2000). Investigation of the human hippocampal formation using a randomized event-related paradigm and Z-shimmed functional MRI. *Neuroimage* 12, 55-62.

Craik, F.I.M., Lockhart, R.S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *J Verb Learn Verb Behav* 11, 671-684.

Critchley, H.D., Mathias, C.J., Dolan, R.J. (2002). Fear conditioning in humans: the influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy. *Neuron* 33, 653-663.

Davachi, L., Wagner, A.D. (2002). Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning. *J Neurophysiol* 88, 982-990.

de Frias, C.M., Annerbrink, K., Westberg, L., Eriksson, E., Adolfsson, R., Nilsson, L.G. (2004). COMT gene polymorphism is associated with declarative memory in adulthood and old age. *Behav Genet* 34, 533-539.

Delgado, M.R., Nystrom, L.E., Fissell, C., Noll, D.C., Fiez, J.A. (2000). Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *J Neurophysiol* 84, 3072-3077.

Delgado, M.R., Miller, M.M., Inati, S., Phelps, E.A. (2005). An fMRI study of reward-related probability learning. *Neuroimage* 24, 862-873.

Desgranges, B., Baron, J.C., Eustache, F. (1998). The functional neuroanatomy of episodic memory: the role of the frontal lobes, the hippocampal formation, and other areas. *Neuroimage* 8, 198-213.

Dolan, R.J., Fletcher, P.C. (1997). Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. *Nature* 388, 582-585.

Dolcos, F., LaBar, K.S., Cabeza, R. (2004). Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron* 42, 855-863.

Dreher, J.C., Kohn, P., Berman, K.F. (2005). Neural Coding of Distinct Statistical Properties of Reward Information in Humans. *Cereb Cortex*. Jul 20; [Epub ahead of print]

Duzel, E., Yonelinas, A.P., Mangun, G.R., Heinze, H.J., Tulving, E. (1997). Event-related brain potential correlates of two states of conscious awareness in memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94, 5973-5978.

Duzel, E., Vargha-Khadem, F., Heinze, H.J., Mishkin, M. (2001). Brain activity evidence for recognition without recollection after early hippocampal damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 8101-8106.

Düzel, E., Habib, R., Rotte, M., Guderian, S., Tulving, E., Heinze, H.J. (2003). Human hippocampal and parahippocampal activity during visual associative recognition memory for spatial and nonspatial stimulus configurations. *J Neurosci* 23, 9439-9444.

Düzel, E. (2005). Activation of human midbrain structures by novelty, reward and the formation of explicit memory. Annual meeting of the Cognitive Neuroscience Society 2005. <http://www.tamilerevents.com/cns2005/symposia.htm>

Eckert, T., Sailer, M., Kaufmann, J., Schrader, C., Peschel, T., Bodammer, N., Heinze, H.J., Schoenfeld, M.A. (2004). Differentiation of idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and healthy controls using magnetization transfer imaging. *Neuroimage* 21, 229-235.

Eichenbaum, H. (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 1, 41-50.

Eldridge, L.L., Knowlton, B.J., Furmanski, C.S., Bookheimer, S.Y., Engel, S.A. (2000). Remembering episodes: a selective role for the hippocampus during retrieval. *Nat Neurosci* 3, 1149-1152.

Elliott, R., Newman, J.L., Longe, O.A., Deakin, J.F. (2003). Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 23, 303-307.

Elliott, R., Newman, J.L., Longe, O.A., William Deakin, J.F. (2004). Instrumental responding for rewards is associated with enhanced neuronal response in subcortical reward systems. *Neuroimage* 21, 984-990.

Ennaceur, A., Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res* 31, 47-59.

Eustache, F., Rioux, P., Desgranges, B., Marchal, G., Petit-Taboue, M.C., Dary, M., Lechevalier, B., Baron, J.C. (1995). Healthy aging, memory subsystems and regional cerebral oxygen consumption. *Neuropsychologia* 33, 867-887.

Fabiani, M., Donchin, E. (1995). Encoding processes and memory organization: a model of the von Restorff effect. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 21, 224-240.

Fearnley, J.M., Lees, A.J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114 (Pt 5), 2283-2301.

Fiorillo, C.D., Tobler, P.N., Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299, 1898-1902.

- Floresco, S.B., Todd, C.L., Grace, A.A. (2001). Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J Neurosci* 21, 4915-4922.
- Floresco, S.B., West, A.R., Ash, B., Moore, H., Grace, A.A. (2003). Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat Neurosci* 6, 968-973.
- Frank, M.J., Seeberger, L.C., O'Reilly R, C. (2004). By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 306, 1940-1943.
- Frey, U., Schroeder, H., Matthies, H. (1990). Dopaminergic antagonists prevent long-term maintenance of posttetanic LTP in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Brain Res* 522, 69-75.
- Frey, U., Matthies, H., Reymann, K.G. (1991). The effect of dopaminergic D1 receptor blockade during tetanization on the expression of long-term potentiation in the rat CA1 region in vitro. *Neurosci Lett* 129, 111-114.
- Frey, U., Morris, R.G. (1998). Weak before strong: dissociating synaptic tagging and plasticity-factor accounts of late-LTP. *Neuropharmacology* 37, 545-552.
- Friston, K.J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M.D., Turner, R. (1998). Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage* 7, 30-40.
- Fyhn, M., Molden, S., Hollup, S., Moser, M.B., Moser, E. (2002). Hippocampal neurons responding to first-time dislocation of a target object. *Neuron* 35, 555-566.
- Gaffan, D. (1974). Recognition impaired and association intact in the memory of monkeys after transection of the fornix. *J Comp Physiol Psychol* 86, 1100-1109.
- Galvan, A., Hare, T.A., Davidson, M., Spicer, J., Glover, G., Casey, B.J. (2005). The role of ventral frontostriatal circuitry in reward-based learning in humans. *J Neurosci* 25, 8650-8656.
- Gardiner, J.M., Richardson-Klavehn, A. (2000). Remembering and knowing. In *The Oxford Handbook of Memory*, E. Tulving und F. I. M. Craik, eds. (New York, Oxford University Press), pp. 229-244.
- Garris, P.A., Kilpatrick, M., Bunin, M.A., Michael, D., Walker, Q.D., Wightman, R.M. (1999). Dissociation of dopamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation. *Nature* 398, 67-69.

Gasbarri, A., Verney, C., Innocenzi, R., Campana, E., Pacitti, C. (1994). Mesolimbic dopaminergic neurons innervating the hippocampal formation in the rat: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study. *Brain Res* 668, 71-79.

Gasbarri, A., Sulli, A., Innocenzi, R., Pacitti, C., Brioni, J.D. (1996). Spatial memory impairment induced by lesion of the mesohippocampal dopaminergic system in the rat. *Neuroscience* 74, 1037-1044.

Gasbarri, A., Sulli, A., Packard, M.G. (1997). The dopaminergic mesencephalic projections to the hippocampal formation in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 21, 1-22.

Grunwald, T., Lehnertz, K., Heinze, H.J., Helmstaedter, C., Elger, C.E. (1998). Verbal novelty detection within the human hippocampus proper. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 3193-3197.

Grunwald, T., Beck, H., Lehnertz, K., Blumcke, I., Pezer, N., Kurthen, M., Fernandez, G., Van Roost, D., Heinze, H.J., Kutas, M., Elger, C.E. (1999). Evidence relating human verbal memory to hippocampal N-methyl-D-aspartate receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 12085-12089.

Habib, R., McIntosh, A.R., Wheeler, M.A., Tulving, E. (2003). Memory encoding and hippocampally-based novelty/familiarity discrimination networks. *Neuropsychologia* 41, 271-279.

Hamann, S.B., Ely, T.D., Grafton, S.T., Kilts, C.D. (1999). Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci* 2, 289-293.

Harris, S.E., Wright, A.F., Hayward, C., Starr, J.M., Whalley, L.J., Deary, I.J. (2005). The functional COMT polymorphism, Val 158 Met, is associated with logical memory and the personality trait intellect/imagination in a cohort of healthy 79 year olds. *Neurosci Lett* 385, 1-6.

Hasselmo, M.E., Wyble, B.P. (1997). Free recall and recognition in a network model of the hippocampus: simulating effects of scopolamine on human memory function. *Behav Brain Res* 89, 1-34.

Healy, S.D., Hurly, T.A. (2004). Spatial learning and memory in birds. *Brain Behav Evol* 63, 211-220.

Heimer, L. (2003). A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 160, 1726-1739.

- Henke, K., Weber, B., Kneifel, S., Wieser, H.G., Buck, A. (1999). Human hippocampus associates information in memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 5884-5889.
- Henson, R.N., Rugg, M.D., Shallice, T., Josephs, O., Dolan, R.J. (1999). Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 19, 3962-3972.
- Hersi, A.I., Rowe, W., Gaudreau, P., Quirion, R. (1995). Dopamine D1 receptor ligands modulate cognitive performance and hippocampal acetylcholine release in memory-impaired aged rats. *Neuroscience* 69, 1067-1074.
- Holscher, C., Jacob, W., Mallot, H.A. (2003). Reward modulates neuronal activity in the hippocampus of the rat. *Behav Brain Res* 142, 181-191.
- Horvitz, J.C., Stewart, T., Jacobs, B.L. (1997). Burst activity of ventral tegmental dopamine neurons is elicited by sensory stimuli in the awake cat. *Brain Res* 759, 251-258.
- Horvitz, J.C. (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience* 96, 651-656.
- Hotte, M., Naudon, L., Jay, T.M. (2005). Modulation of recognition and temporal order memory retrieval by dopamine D1 receptor in rats. *Neurobiol Learn Mem* 84, 85-92.
- Huang, Y.Y., Kandel, E.R. (1995). D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92, 2446-2450.
- Jay, T.M. (2003). Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog Neurobiol* 69, 375-390.
- Jenkins, T.A., Amin, E., Pearce, J.M., Brown, M.W., Aggleton, J.P. (2004). Novel spatial arrangements of familiar visual stimuli promote activity in the rat hippocampal formation but not the parahippocampal cortices: a c-fos expression study. *Neuroscience* 124, 43-52.
- Jensen, J., McIntosh, A.R., Crawley, A.P., Mikulis, D.J., Remington, G., Kapur, S. (2003). Direct activation of the ventral striatum in anticipation of aversive stimuli. *Neuron* 40, 1251-1257.
- Joseph, M.H., Peters, S.L., Moran, P.M., Grigoryan, G.A., Young, A.M., Gray, J.A. (2000). Modulation of latent inhibition in the rat by altered dopamine transmission in the nucleus accumbens at the time of conditioning. *Neuroscience* 101, 921-930.

Josephs, O., Turner, R., Friston, K.J. (1997). Event-related fMRI. *Hum Brain Mapp* 5, 243-248.

Joyce, J.N. (1993). The dopamine hypothesis of schizophrenia: limbic interactions with serotonin and norepinephrine. *Psychopharmacology (Berl)* 112, S16-34.

Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Wustenberg, T., Villringer, A., Knutson, B., Wrase, J., Heinz, A. (2005). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage*. Aug 31; [Epub ahead of print]

Kennedy, P.J., Shapiro, M.L. (2004). Retrieving memories via internal context requires the hippocampus. *J Neurosci* 24, 6979-6985.

Kirchhoff, B.A., Wagner, A.D., Maril, A., Stern, C.E. (2000). Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory. *J Neurosci* 20, 6173-6180.

Kim, Y.H., Gitelman, D.R., Nobre, A.C., Parrish, T.B., LaBar, K.S., Mesulam, M.M. (1999). The large-scale neural network for spatial attention displays multifunctional overlap but differential asymmetry. *Neuroimage* 9, 269-277.

Kirsch, P., Schienle, A., Stark, R., Sammer, G., Blecker, C., Walter, B., Ott, U., Burkart, J., Vaitl, D. (2003). Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 20, 1086-1095.

Kirshenbaum, A.P., Szalda-Petree, A.D., Haddad, N.F. (2000). Risk-sensitive foraging in rats: the effects of response-effort and reward-amount manipulations on choice behavior. *Behav Processes* 50, 9-17.

Kishiyama, M.M., Yonelinas, A.P., Lazzara, M.M. (2004). The von Restorff effect in amnesia: the contribution of the hippocampal system to novelty-related memory enhancements. *J Cogn Neurosci* 16, 15-23.

Klebaur, J.E., Phillips, S.B., Kelly, T.H., Bardo, M.T. (2001). Exposure to novel environmental stimuli decreases amphetamine self-administration in rats. *Exp Clin Psychopharmacol* 9, 372-379.

Knecht, S., Breitenstein, C., Bushuven, S., Wailke, S., Kamping, S., Floel, A., Zwitserlood, P., Ringelstein, E.B. (2004). Levodopa: faster and better word learning in normal humans. *Ann Neurol* 56, 20-26.

Knight, D.C., Cheng, D.T., Smith, C.N., Stein, E.A., Helmstetter, F.J. (2004). Neural substrates mediating human delay and trace fear conditioning. *J Neurosci* 24, 218-228.

Knight, R. (1996). Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature* 383, 256-259.

Knowlton, B.J., Mangels, J.A., Squire, L.R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science* 273, 1399-1402.

Knutson, B., Westdorp, A., Kaiser, E., Hommer, D. (2000). fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage* 12, 20-27.

Knutson, B., Fong, G.W., Adams, C.M., Varner, J.L., Hommer, D. (2001a). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 12, 3683-3687.

Knutson, B., Adams, C.M., Fong, G.W., Hommer, D. (2001b). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 21, RC159.

Knutson, B., Fong, G.W., Bennett, S.M., Adams, C.M., Hommer, D. (2003). A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage* 18, 263-272.

Knutson, B., Cooper, J.C. (2005). Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr Opin Neurol* 18, 411-417.

Knutson, B., Taylor, J., Kaufman, M., Peterson, R., Glover, G. (2005). Distributed neural representation of expected value. *J Neurosci* 25, 4806-4812.

Koepp, M.J., Gunn, R.N., Lawrence, A.D., Cunningham, V.J., Dagher, A., Jones, T., Brooks, D.J., Bench, C.J., Grasby, P.M. (1998). Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 393, 266-268.

LaBar, K.S., LeDoux, J.E., Spencer, D.D., Phelps, E.A. (1995). Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *J Neurosci* 15, 6846-6855.

LaBar, K.S., Disterhoft, J.F. (1998). Conditioning, awareness, and the hippocampus. *Hippocampus* 8, 620-626.

Lancaster, J.L., Woldorff, M.G., Parsons, L.M., Liotti, M., Freitas, C.S., Rainey, L., Kochunov, P.V., Nickerson, D., Mikiten, S.A., Fox, P.T. (2000). Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 10, 120-131.

Lang, P.J., Bradley, M.M., Cuthbert, B.N. (2005). International affective picture system (IAPS): Digitized photographs, instruction manual and affective ratings. Technical Report A-6 (University of Florida, Gainesville, FL.).

LeDoux, J.E. (1996). *The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life* (New York: Simon & Schuster).

Legault, M., Wise, R.A. (2001). Novelty-evoked elevations of nucleus accumbens dopamine: dependence on impulse flow from the ventral subiculum and glutamatergic neurotransmission in the ventral tegmental area. *Eur J Neurosci* 13, 819-828.

Li, S., Cullen, W.K., Anwyl, R., Rowan, M.J. (2003). Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nat Neurosci* 6, 526-531.

Lisman, J.E., Otmakhova, N.A. (2001). Storage, recall, and novelty detection of sequences by the hippocampus: elaborating on the SOCRATIC model to account for normal and aberrant effects of dopamine. *Hippocampus* 11, 551-568.

Lisman, J.E., Grace, A.A. (2005). The Hippocampal-VTA Loop: Controlling the Entry of Information into Long-Term Memory. *Neuron* 46, 703-713.

Ljungberg, T., Apicella, P., Schultz, W. (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *J Neurophysiol* 67, 145-163.

Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150-157.

Logothetis, N.K. (2003). The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J Neurosci* 23, 3963-3971.

Mai, J.K., Assheuer, J., Paxinos, G. (2004) *Atlas of the human brain* (New York: Elsevier Academic Press).

Makino, Y., Yokosawa, K., Takeda, Y., Kumada, T. (2004). Visual search and memory search engage extensive overlapping cerebral cortices: an fMRI study. *Neuroimage* 23, 525-533.

Maratos, E.J., Dolan, R.J., Morris, J.S., Henson, R.N., Rugg, M.D. (2001). Neural activity associated with episodic memory for emotional context. *Neuropsychologia* 39, 910-920.

Maunsell, J.H. (2004). Neuronal representations of cognitive state: reward or attention? *Trends Cogn Sci* 8, 261-265.

McClure, S.M., Berns, G.S., Montague, P.R. (2003). Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 38, 339-346.

McGaugh, J.L., Roozendaal, B. (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr Opin Neurobiol* 12, 205-210.

Meltzer, J.A., Constable, R.T. (2005). Activation of human hippocampal formation reflects success in both encoding and cued recall of paired associates. *Neuroimage* 24, 384-397.

Mesulam, M.M. (2000). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology* (New York: Oxford University Press).

Mishkin, M. (1978). Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature* 273, 297-298.

Morgane, P.J., Galler, J.R., Mokler, D.J. (2005). A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Prog Neurobiol* 75, 143-160.

Morris, R.G., Frey, U. (1997). Hippocampal synaptic plasticity: role in spatial learning or the automatic recording of attended experience? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352, 1489-1503.

Morris, J.S., Ohman, A., Dolan, R.J. (1998). Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature* 393, 467-470.

Morris, R.G., Moser, E.I., Riedel, G., Martin, S.J., Sandin, J., Day, M., O'Carroll, C. (2003). Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358, 773-786.

Morris, J.S., Dolan, R.J. (2004). Functional neuroanatomy of human emotion. In *Human Brain Function*, R. S. J. Frackowiak, K. Friston, C. D. Frith, R. J. Dolan, C. J. Price, S. Zeki, J. Ashburner und W. Penny, eds. (New York, Academic Press), pp. 365-396.

Mukamel, R., Gelbard, H., Arieli, A., Hasson, U., Fried, I., Malach, R. (2005). Coupling between neuronal firing, field potentials, and fMRI in human auditory cortex. *Science* 309, 951-954.

Nakahara, H., Itoh, H., Kawagoe, R., Takikawa, Y., Hikosaka, O. (2004). Dopamine neurons can represent context-dependent prediction error. *Neuron* 41, 269-280.

Nielson, K.A., Bryant, T. (2005). The effects of non-contingent extrinsic and intrinsic rewards on memory consolidation. *Neurobiol Learn Mem* 84, 42-48.

Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F., Heaton, R.K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72, 29-39.

Oades, R.D., Halliday, G.M. (1987). Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Res* 434, 117-165.

O'Doherty, J.P., Deichmann, R., Critchley, H.D., Dolan, R.J. (2002). Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron* 33, 815-826.

O'Doherty, J.P., Dayan, P., Friston, K., Critchley, H., Dolan, R.J. (2003). Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron* 38, 329-337.

Olds, J., Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47, 419-427.

Olney, J.W., Newcomer, J.W., Farber, N.B. (1999). NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 33, 523-533.

Packard, M.G., White, N.M. (1991). Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behav Neurosci* 105, 295-306.

Packard, M.G., Cahill, L. (2001). Affective modulation of multiple memory systems. *Curr Opin Neurobiol* 11, 752-756.

Packard, M.G., Knowlton, B.J. (2002). Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annu Rev Neurosci* 25, 563-593.

Paller, K.A., Wagner, A.D. (2002). Observing the transformation of experience into memory. *Trends Cogn Sci* 6, 93-102.

Pappata, S., Dehaene, S., Poline, J.B., Gregoire, M.C., Jobert, A., Delforge, J., Frouin, V., Bottlaender, M., Dolle, F., Di Giambardino, L., Syrota, A. (2002). In vivo detection of striatal dopamine release during reward: a PET study with [(11)C]raclopride and a single dynamic scan approach. *Neuroimage* 16, 1015-1027.

Parker, A., Wilding, E., Akerman, C. (1998). The Von Restorff effect in visual object recognition memory in humans and monkeys. The role of frontal/perirhinal interaction. *J Cogn Neurosci* 10, 691-703.

Paul, B.M., Elvevag, B., Bokas, C.E., Weinberger, D.R., Goldberg, T.E. (2005). Levels of processing effects on recognition memory in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 74, 101-110.

Pezze, M.A., Feldon, J. (2004). Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Prog Neurobiol* 74, 301-320.

Phan, K.L., Wager, T.D., Taylor, S.F., Liberzon, I. (2004). Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS Spectr* 9, 258-266.

Phelps, E.A. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 14, 198-202.

Phillips, A.G., Ahn, S., Howland, J.G. (2003). Amygdalar control of the mesocorticolimbic dopamine system: parallel pathways to motivated behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 27, 543-554.

Pitkanen, A. (2000). Connectivity of the rat amygdaloid complex. In *The amygdala: A functional analysis*, J. P. Aggleton, ed. (New York, Oxford University Press), pp. 31-115.

Pittenger, C., Kandel, E.R. (2003). In search of general mechanisms for long-lasting plasticity: *Aplysia* and the hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358, 757-763.

Posner, M.I. (1980). Orienting of attention. *Q J Exp Psychol* 32, 3-25.

Prince, S.E., Daselaar, S.M., Cabeza, R. (2005). Neural correlates of relational memory: successful encoding and retrieval of semantic and perceptual associations. *J Neurosci* 25, 1203-1210.

Ramnani, N., Elliott, R., Athwal, B.S., Passingham, R.E. (2004). Prediction error for free monetary reward in the human prefrontal cortex. *Neuroimage* 23, 777-786.

Ranganath, C., Rainer, G. (2003). Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat Rev Neurosci* 4, 193-202.

Rebec, G.V. (1998). Real-time assessments of dopamine function during behavior: single-unit recording, iontophoresis, and fast-scan cyclic voltammetry in awake, unrestrained rats. *Alcohol Clin Exp Res* 22, 32-40.

Reed, P., Mitchell, C., Nokes, T. (1996). Intrinsic reinforcing properties of putatively neutral stimuli in an instrumental two-lever discrimination task. *Animal Learning & Behavior* 24, 38-45.

Richardson, M.P., Strange, B.A., Dolan, R.J. (2004). Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nat Neurosci* 7, 278-285.

Richardson-Klavehn, A., Bjork, R.A. (2002). Memory: Long-term. In *Encyclopedia of Cognitive Science*, L. Nadel, ed. (London, Nature Publishing Group), pp. 1096-1105.

Rossion, B., Pourtois, G. (2004). Revisiting Snodgrass and Vanderwart's object pictorial set: the role of surface detail in basic-level object recognition. *Perception* 33, 217-236.

Rinne, J.O., Lonnberg, P., Marjamaki, P. (1990). Age-dependent decline in human brain dopamine D1 and D2 receptors. *Brain Res* 508, 349-352.

Rockland, K.S., Van Hoesen, G.W. (1999). Some temporal and parietal cortical connections converge in CA1 of the primate hippocampus. *Cereb Cortex* 9, 232-237.

Rodriguez, P.F., Aron, A.R., Poldrack, R.A. (2005). Ventral-striatal/nucleus-accumbens sensitivity to prediction errors during classification learning. *Hum Brain Mapp.* Aug 9; [Epub ahead of print]

Ruusuvirta, T., Korhonen, T., Penttonen, M., Arikoski, J., Kivirikko, K. (1995). Behavioral and hippocampal evoked responses in an auditory oddball situation when an unconditioned stimulus is paired with deviant tones in the cat: experiment II. *Int J Psychophysiol* 20, 41-47.

Sajikumar, S., Frey, J.U. (2004). Late-associativity, synaptic tagging, and the role of dopamine during LTP and LTD. *Neurobiol Learn Mem* 82, 12-25.

Salamone, J.D., Correa, M. (2002). Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behav Brain Res* 137, 3-25.

Saykin, A.J., Johnson, S.C., Flashman, L.A., McAllister, T.W., Sparling, M., Darcey, T.M., Moritz, C.H., Guerin, S.J., Weaver, J., Mamourian, A. (1999). Functional differentiation of medial temporal and frontal regions involved in processing novel and familiar words: an fMRI study. *Brain* 122 (Pt 10), 1963-1971.

Schiltz, K., Bogerts, B., Albrecht, D., Eckert, T., Northoff, G., Heinze, H.J., Duzel, E. (2004) Memory impairment in Schizophrenia: FMRI in an associative face recognition paradigm. Program No. 346.6. *2004 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2004. Online.

Schott, B.H., Sellner, D.B., Lauer, C.J., Habib, R., Frey, J.U., Guderian, S., Heinze, H.J., Duzel, E. (2004). Activation of midbrain structures by associative novelty and the formation of explicit memory in humans. *Learn Mem* 11, 383-387.

Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E., Ljungberg, T. (1992). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J Neurosci* 12, 4595-4610.

Schultz, W., Dayan, P., Montague, P.R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275, 1593-1599.

Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80, 1-27.

Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 36, 241-263.

Scoville, W.B., Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20, 11-21.

Sharot, T., Delgado, M.R., Phelps, E.A. (2004). How emotion enhances the feeling of remembering. *Nat Neurosci* 7, 1376-1380.

Shin, M.S., Kim, Y.H., Cho, S.C., Kim, B.N. (2003). Neuropsychologic characteristics of children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), learning disorder, and tic disorder on the Rey-Osterreith Complex Figure. *J Child Neurol* 18, 835-844.

Smith, W.B., Starck, S.R., Roberts, R.W., Schuman, E.M. (2005). Dopaminergic stimulation of local protein synthesis enhances surface expression of GluR1 and synaptic transmission in hippocampal neurons. *Neuron* 45, 765-779.

Snow, B.J., Tooyama, I., McGeer, E.G., Yamada, T., Calne, D.B., Takahashi, H., Kimura, H. (1993). Human positron emission tomographic [¹⁸F]fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann Neurol* 34, 324-330.

Squire, L.R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 99, 195-231.

Squire, L.R., Stark, C.E., Clark, R.E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 27, 279-306.

Stark, C.E., Bayley, P.J., Squire, L.R. (2002). Recognition memory for single items and for associations is similarly impaired following damage to the hippocampal region. *Learn Mem* 9, 238-242.

Stark, C.E., Squire, L.R. (2003). Hippocampal damage equally impairs memory for single items and memory for conjunctions. *Hippocampus* 13, 281-292.

Strange, B.A., Fletcher, P.C., Henson, R.N., Friston, K.J., Dolan, R.J. (1999). Segregating the functions of human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 4034-4039.

- Strange, B.A., Dolan, R.J. (2001). Adaptive anterior hippocampal responses to oddball stimuli. *Hippocampus* 11, 690-698.
- Strange, B.A., Hurlemann, R., Duggins, A., Heinze, H.J., Dolan, R.J. (2005). Dissociating intentional learning from relative novelty responses in the medial temporal lobe. *Neuroimage* 25, 51-62.
- Straube, T., Korz, V., Balschun, D., Frey, J.U. (2003a). Requirement of beta-adrenergic receptor activation and protein synthesis for LTP-reinforcement by novelty in rat dentate gyrus. *J Physiol* 552, 953-960.
- Straube, T., Korz, V., Frey, J.U. (2003b). Bidirectional modulation of long-term potentiation by novelty-exploration in rat dentate gyrus. *Neurosci Lett* 344, 5-8.
- Tabuchi, E., Mulder, A.B., Wiener, S.I. (2003). Reward value invariant place responses and reward site associated activity in hippocampal neurons of behaving rats. *Hippocampus* 13, 117-132.
- Taepavarapruk, P., Floresco, S.B., Phillips, A.G. (2000). Hyperlocomotion and increased dopamine efflux in the rat nucleus accumbens evoked by electrical stimulation of the ventral subiculum: role of ionotropic glutamate and dopamine D1 receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 151, 242-251.
- Talairach, J., Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain* (New York: Thieme).
- Tamminga, C.A. (1998). Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit Rev Neurobiol* 12, 21-36.
- Tamminga, C. (1999). Glutamatergic aspects of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 12-15.
- Tobler, P.N., Fiorillo, C.D., Schultz, W. (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science* 307, 1642-1645.
- Tricomi, E.M., Delgado, M.R., Fiez, J.A. (2004). Modulation of caudate activity by action contingency. *Neuron* 41, 281-292.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of Memory*, E. Tulving und W. Donaldson, eds. (New York, Academic Press), pp. 381-403.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology* 26, 1-12.

Tulving, E., Hayman, C.A., Macdonald, C.A. (1991). Long-lasting perceptual priming and semantic learning in amnesia: a case experiment. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 17, 595-617.

Tulving, E., Markowitsch, H.J., Craik, F.E., Habib, R., Houle, S. (1996). Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. *Cereb Cortex* 6, 71-79.

Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 53, 1-25.

Umegaki, H., Munoz, J., Meyer, R.C., Spangler, E.L., Yoshimura, J., Ikari, H., Iguchi, A., Ingram, D.K. (2001). Involvement of dopamine D(2) receptors in complex maze learning and acetylcholine release in ventral hippocampus of rats. *Neuroscience* 103, 27-33.

van Oostrom, I., Dollfus, S., Brazo, P., Abadie, P., Halbecq, I., They, S., Marie, R.M. (2003). Verbal learning and memory in schizophrenic and Parkinson's disease patients. *Psychiatry Res* 117, 25-34.

Vargha-Khadem, F., Gadian, D.G., Watkins, K.E., Connelly, A., Van Paesschen, W., Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 277, 376-380.

Vinogradova, O.S. (2001). Hippocampus as comparator: role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus* 11, 578-598.

Volkow, N.D., Chang, L., Wang, G.J., Fowler, J.S., Leonido-Yee, M., Franceschi, D., Sedler, M.J., Gatley, S.J., Hitzemann, R., Ding, Y.S., Logan, J., Wong, C., Miller, E.N. (2001). Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry* 158, 377-382.

von Restorff, H. (1933). Über die Wirkung von Bereichsbildungen im Spurenfeld. *Psychol Forsch* 18, 299-342.

Vuilleumier, P., Armony, J.L., Driver, J., Dolan, R.J. (2001). Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron* 30, 829-841.

Wagner, A.D., Schacter, D.L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A.M., Rosen, B.R., Buckner, R.L. (1998). Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science* 281, 1188-1191.

Waldvogel, D., van Gelderen, P., Muellbacher, W., Ziemann, U., Immisch, I., Hallett, M. (2000). The relative metabolic demand of inhibition and excitation. *Nature* 406, 995-998.

Wan, H., Aggleton, J.P., Brown, M.W. (1999). Different contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to recognition memory. *J Neurosci* 19, 1142-1148.

Whalen, P.J., Rauch, S.L., Etcoff, N.L., McInerney, S.C., Lee, M.B., Jenike, M.A. (1998). Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 18, 411-418.

Winograd, M., Viola, H. (2004). Detection of novelty, but not memory of spatial habituation, is associated with an increase in phosphorylated cAMP response element-binding protein levels in the hippocampus. *Hippocampus* 14, 117-123.

Winterer, G., Goldman, D. (2003). Genetics of human prefrontal function. *Brain Res Brain Res Rev* 43, 134-163.

Yamaguchi, S., Hale, L.A., D'Esposito, M., Knight, R.T. (2004). Rapid prefrontal-hippocampal habituation to novel events. *J Neurosci* 24, 5356-5363.

Yonelinas, A.P., Kroll, N.E., Quamme, J.R., Lazzara, M.M., Sauve, M.J., Widaman, K.F., Knight, R.T. (2002). Effects of extensive temporal lobe damage or mild hypoxia on recollection and familiarity. *Nat Neurosci* 5, 1236-1241.

Zald, D.H. (2003). The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev* 41, 88-123.

Zald, D.H., Boileau, I., El-Dearedy, W., Gunn, R., McGlone, F., Dichter, G.S., Dagher, A. (2004). Dopamine transmission in the human striatum during monetary reward tasks. *J Neurosci* 24, 4105-4112.

Zarahn, E., Aguirre, G., D'Esposito, M. (1997). A trial-based experimental design for fMRI. *Neuroimage* 6, 122-138.

Zink, C.F., Pagnoni, G., Martin-Skurski, M.E., Chappelow, J.C., Berns, G.S. (2004). Human striatal responses to monetary reward depend on saliency. *Neuron* 42, 509-517.

6. Anhang

6.1 Schriftliche Erklärungen für die Teilnehmer

6.1.1 Experiment 1

Im folgenden Versuch geht es um die Wirkung von Belohnung auf das Gehirn. In der Hälfte der Versuchsdurchläufe können Sie durch eine schnelle und richtige Reaktion auf eine gezeigte Zahl Geld gewinnen (50 Cent) oder verlieren (20 Cent), in der anderen Hälfte der Durchläufe sollen Sie sich ebenfalls um eine schnelle und richtige Reaktion bemühen, erhalten aber kein Geld.

Zu Beginn jedes Versuchsdurchgangs werden Ihnen Bilder gezeigt, von denen es abhängt, ob der jeweilige Versuchsdurchgang mit Geld belohnt wird oder nicht. Ein Bild sieht beispielsweise so aus: oder so:



Handelt es sich um ein Lebewesen oder Teile davon (z. B. einen Finger oder Obst), ist der Durchgang belohnt, d.h. Sie erhalten für eine richtige Antwort Geld. Ist auf dem Bild ein unbelebtes Objekt zu sehen (beispielsweise ein Buch), ist der Durchgang nicht belohnt und auf Ihrem Konto tut sich nichts.

Wenn das Bild erscheint, sollen Sie durch Tastendruck entscheiden, ob es sich um einen belohnten oder unbelohnten Versuchsdurchgang handelt. **Drücken Sie für „unbelohnt“ bitte die linke Taste, für „belohnt“ die rechte Taste.**

Anschließend folgt eine kurze Pause. Dann blinkt kurz eine Zahl (1, 4, 6 oder 9) auf. Sie sollen entscheiden, ob die Zahl unter 5 oder über 5 liegt. **Drücken Sie für „unter 5“ bitte die linke Taste, für „über 5“ die rechte Taste.** Für die Bewertung Ihrer Reaktion ist auch die Geschwindigkeit wichtig. Eine Entscheidung wird also dann als „richtig“ gewertet, wenn Sie innerhalb einer festgesetzten Zeit die richtige Taste drücken. Drücken Sie die falsche Taste oder war die Entscheidung zu langsam, wird es als „falsch“ gewertet.

Sie erhalten bei den „belohnten“ Versuchsdurchgängen für eine „richtige“ Entscheidung 50 Cent gutgeschrieben, für eine „falsche“ Entscheidung werden 20 Cent abgezogen. Sie erhalten jeweils ein Feedback, das Sie informiert, wie Ihre Reaktion gewertet wurde. Ein grüner Pfeil nach oben steht für „richtig, 50 Cent plus“, ein roter Pfeil nach unten für „falsch, 20 Cent minus“. Bitte versuchen Sie nicht, im Verlauf des Versuchs mitzurechnen, wie hoch Ihr Kontostand ist. Der Versuch und die Summen sind so gewählt, dass Sie am Ende des Versuchs auf jeden Fall eine zufriedenstellende Summe erhalten werden.

Bei „unbelohnten“ Versuchsdurchgängen bekommen Sie ein neutrales Feedback (ein Fragezeichen „?“) unabhängig davon, ob der Durchgang als „richtig“ oder „falsch“ gewertet wird.

Nach dem Feedback folgt eine kurze Pause, bevor der nächste Versuchsdurchgang mit dem nächsten Bild beginnt.

6.1.2 Experiment 2 – Belohnungsteil

Im folgenden Versuch geht es um die Wirkung von Belohnung auf das Gehirn. In der einen Hälfte der Versuchsdurchläufe können Sie durch eine schnelle und richtige Reaktion auf eine gezeigte Zahl Geld gewinnen (25 Cent) oder durch eine falsche oder zu langsame Reaktion verlieren (10 Cent), in der anderen Hälfte der Durchläufe sollen Sie sich ebenfalls um eine schnelle und richtige Reaktion bemühen, es passiert aber nichts.

Während des ganzen Versuchs wird auf dem Bildschirm ein Stern angezeigt, den Sie bitte mit den Augen fixieren. Zu Beginn jedes Versuchsdurchgangs ändert sich die Farbe dieses Sterns, um Ihnen anzuzeigen, ob der folgende Durchgang mit Geld belohnt wird oder nicht. Ein grüner Stern steht für „Geld“, ein gelber Stern für „kein Geld“. Über diesem Stern wird Ihnen dann ein Foto gezeigt. Geben Sie bitte mit Zeigefinger und Mittelfinger der linken Hand an, ob auf dem Bild Menschen zu sehen sind oder nicht. **Für „kein Mensch“ drücken Sie bitte mit dem Zeigefinger, für „Mensch“ mit dem Mittelfinger.**

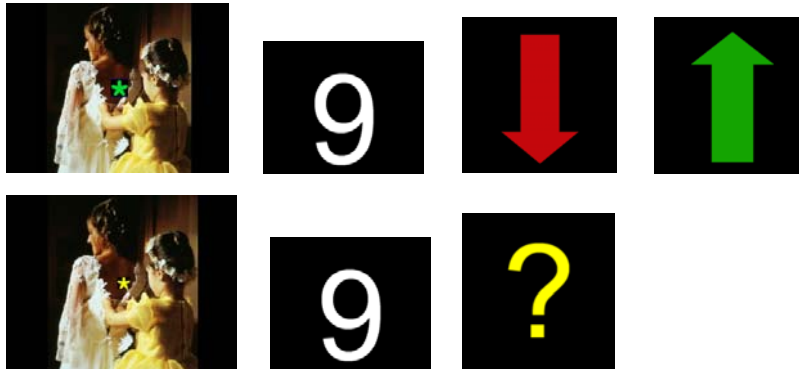
Nach dem Foto folgt eine kurze Pause. Dann blinkt kurz eine Zahl (1, 4, 6 oder 9) auf. Sie sollen entscheiden, ob die Zahl unter 5 oder über 5 liegt. **Drücken Sie für „unter 5“ bitte die linke Taste, für „über 5“ die rechte Taste.** Für die Bewertung Ihrer Reaktion ist auch die Geschwindigkeit wichtig. Eine Entscheidung wird also dann als „richtig“ gewertet, wenn Sie innerhalb einer festgesetzten Zeit die richtige Taste drücken. Drücken Sie die falsche Taste oder war die Entscheidung zu langsam, wird sie als „falsch“ gewertet.

Bei den „belohnten“ Versuchsdurchgängen (bei denen der Hinweis grün war) erhalten Sie für eine „richtige“ Entscheidung 25 Cent gutgeschrieben, für eine „falsche“ Entscheidung werden 10 Cent abgezogen. Sie erhalten jeweils ein Feedback, das Sie informiert, wie Ihre Reaktion gewertet wurde. Ein grüner Pfeil nach oben steht für „richtig, 25 Cent plus“, ein roter Pfeil nach unten für „falsch, 10 Cent minus“. Bitte versuchen Sie nicht, im Verlauf des Versuchs mitzurechnen, wie hoch Ihr Kontostand ist. Der Versuch und die Summen sind so gewählt, dass Sie am Ende des Versuchs auf jeden Fall eine zufriedenstellende Summe erhalten werden.

Bei „unbelohnten“ Versuchsdurchgängen (bei denen der Hinweis gelb war) bekommen Sie immer ein neutrales Feedback (ein Fragezeichen „?“) unabhängig davon, ob der Durchgang als „richtig“ oder „falsch“ gewertet wird.

Nach dem Feedback folgt eine kurze Pause, bevor der nächste Versuchsdurchgang mit einem farbigen Stern beginnt.

Beispiele:



6.1.3 Experiment 2 – Gedächtnistest

Heute geht es darum, die gestern gezeigten Bilder wiederzuerkennen. Sie werden in jedem Durchgang darum gebeten, Ihre Erinnerung an das Foto zu beurteilen. Hierbei antworten Sie mit den drei Pfeiltasten der Tastatur.

Zunächst wird Ihnen das Bild auf dem Bildschirm gezeigt, und es erscheint die Aufforderung: „alt / neu“. Bitte geben Sie so schnell, aber auch so sicher wie möglich an, ob das Bild beim letzten Mal gezeigt wurde (Taste ganz links) oder es ein neues, nicht vorher gezeigtes Bild ist (mittlere Taste).

Wenn Sie sich für „alt“ entschieden haben, sehen Sie jetzt die Aufforderung: „Erinnern / Wissen / Raten“.

Wenn Sie sich genau an das Bild erinnern, d.h. wenn Sie sich in die Situation beim ersten Betrachten des Bilds zurückversetzen können und z.B. Details wiedererkennen oder sich erinnern, was Sie beim Anblick des Bilds vor einer Woche gedacht haben, drücken Sie bitte die Taste ganz links für „Erinnern“.

Wenn Sie das Bild sicher wiedererkannt haben, sich aber nicht an Einzelheiten erinnern können, drücken Sie bitte die mittlere Taste für „Wissen“.

Wenn Sie glauben, das Bild zu kennen, sich aber nicht sicher sind, drücken Sie bitte die rechte Taste für „Raten“.

Wenn Sie sich hierbei für „Erinnern“ oder „Wissen“ entschieden haben, erscheint eine dritte Aufforderung: „Belohnt / Unbelohnt“. Versuchen Sie sich bitte zu erinnern, ob das Bild vor einer Woche in einem belohnten Versuchsdurchgang gezeigt wurde oder in einem unbelohnten Versuchsdurchgang. Diese Entscheidung sollten Sie treffen, auch wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wenn das Bild zusammen mit Belohnung gezeigt wurde, drücken Sie bitte die linke Taste für „Belohnt“.

Wenn das Bild ohne Belohnung gezeigt wurde, drücken Sie bitte die mittlere Taste für „Unbelohnt“.

Falls Sie sich bei der allerersten Entscheidung für „Neu“ entschieden hatten, sehen Sie danach die Aufforderung: „Sicher / Geraten“.

- Wenn Sie sich sicher sind, dass das Bild neu ist, drücken Sie bitte die linke Taste für „Sicher“.
- Wenn Sie glauben, dass das Bild neu ist, sich aber nicht sicher sind, drücken Sie bitte die mittlere Taste für „Geraten“.

6.1.4 Experiment 3

In diesem Versuch werden Sie Fotografien von Landschaften sehen. Fünf Bilder werden sich dabei sehr oft wiederholen, alle anderen Bilder werden jeweils nur einmal gezeigt. Sie bekommen in jedem Durchgang einen Hinweis, ob das jeweils folgende Bild eher ein bekanntes oder eher ein neues Bild sein wird. Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass das Bild dann tatsächlich alt oder neu ist, beträgt 75 %. Der Hinweis für ein bekanntes Bild ist ein gelbes Quadrat, der Hinweis für ein neues Bild ein blaues Quadrat. Wenn das Bild dann erscheint, sollen Sie bitte so schnell wie möglich drücken, ob es Ihnen bekannt ist oder neu.

Dies sind die Bilder, die sich immer wiederholen werden:



6.2 Weitere Tabellen der aktivierten Areale

Tab. 6.2.1 Interaktion zwischen positiven Bildern und neutralen Bildern und zwischen belohnungsassoziierten Bildern und unbelohnten Bildern

Areal	Links / Rechts	Talairach-Koordinaten			T-Wert
		x	y	z	
Gyrus frontalis medialis, BA 11	L	0	43	-17	4.13
Gyrus frontalis medialis, BA 8	L	-24	11	35	3.67
Gyrus cinguli, BA 24	L	-9	4	30	3.31
Gyrus praecentralis, BA 6	R	36	-7	28	3.07
Gyrus temporalis superior, BA 22	L	-56	-15	1	3.61
Gyrus parahippocampalis, BA 19	L	-39	-41	-8	3.68
Globus pallidus	L	-15	3	-5	3.19
Nucleus caudatus	R	18	15	13	3.18

Die Schwelle lag bei $p < 0,005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 5 Voxeln sind angegeben.

Tab. 6.2.2 Aktivierte Areale im Zweistichproben-T-Test zum Vergleich des DM-Effekts zwischen positiven belohnten Bildern und positiven unbelohnten Bildern

Areal	Links / Rechts	Talairach-Koordinaten			F-Wert
		x	y	z	
Gyrus frontalis inferior, BA 45	L	-51	27	6	3.91
Gyrus frontalis medius, BA 9	R	60	18	33	4.62
Gyrus frontalis inferior, BA 9	L	-36	9	30	2.78
Uncus, BA 28	R	24	3	-24	3.25
Gyrus temporalis inferior, BA 20	L	-54	-3	-27	3.74
Gyrus parahippocampalis, BA 27	L	-21	-36	-3	2.85
Gyrus fusiformis, BA 20	R	42	-24	-21	3.23
Gyrus fusiformis, BA 37	L	-30	-42	-15	3.21
	R	27	-45	-18	2.98
	L	-36	-54	-15	3.27
Gyrus supramarginalis, BA 40	R	48	-42	33	3.86
Gyrus occipitalis medius, BA 19	R	33	-78	6	3.49
Putamen	L	-15	9	-12	3.10
Nucleus caudatus	L	-15	-36	21	2.88

Die Schwelle lag bei $p < 0,005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 4 Voxeln sind angegeben.

Tab. 6.2.3 Aktivierte Areale für Vertrautheitshinweise vs. Neuheitshinweise

Areal	Links / Rechts	Talairach-Koordinaten			T-Wert
		x	y	z	
Gyrus frontalis medius, BA 46	L	-38	28	17	6.98
Insula, BA 13	L	-42	8	11	4.99
	L	-44	-5	13	4.01
Gyrus temporalis medialis, BA 21	L	-46	3	-17	6
Hippocampus	R	34	-26	-9	4.62
Gyrus parahippocampalis, BA 19	R	36	-45	-4	3.98

Die Schwelle lag bei $p < 0,005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit >5 Voxeln sind angegeben.

Tab. 6.2.4 Aktivierte Areale für vertraute Bilder vs. neue Bilder

Areal	Links / Rechts	Talairach-Koordinaten			T-Wert
		x	y	z	
Gyrus frontalis medialis, BA 6	R	8	-5	61	3.69
Gyrus cinguli, BA 24	L	-10	-4	30	4.88
Gyrus cinguli, BA 23	R	10	-24	27	5.17
Gyrus temporalis medialis, BA 21	L	-36	-7	-30	4.14
Gyrus praecentralis, BA 4	R	28	-15	41	4.44
Thalamus	R	22	-15	19	4.19
Substantia nigra	L	-8	-24	-11	4.66

Die Schwelle lag bei $p < 0,005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 5 Voxeln sind angegeben.

6.3 Vorläufige Daten: Belohnungserwartung bei Schizophrenie

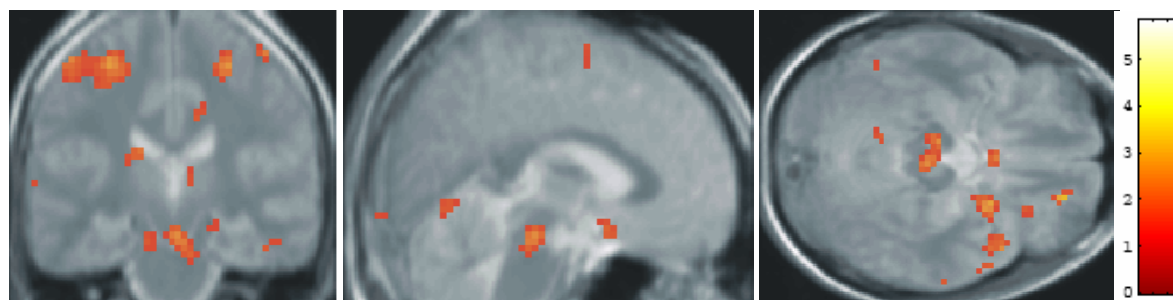


Abb. 6.1 Vergleich der Belohnungserwartung von 6 unmedizierten Schizophreniepatienten im Prodromalstadium mit 8 Gesunden aus Experiment 1. Dargestellt sind Areale, in denen Gesunde stärkere Aktivierungen aufwiesen als die Patienten, u.a. das dopaminerge Mittelhirn. Zwei-Stichproben-T-Test über die Kontraste Belohnungshinweise vs. nicht mit Belohnung assoziierte Bilder; wegen der kleinen Gruppengröße wurde vorläufig die Schwelle von $p < 0,05$ (unkorrigiert) gewählt. Zur klareren Abgrenzung der Substantia nigra wurden die Aktivierungen über ein MT-Bild gelegt.

Lebenslauf von Bianca Wittmann

Geburtsdatum: 24.04.1978
 Geburtsort: Stuttgart, Deutschland
 Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung

Okt. 2003 – heute Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Klinik für Neurologie II der Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg

Okt. 1998 – Sep. 2003 Biologie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen;
 Fächerwahl: Tierphysiologie, Immunologie und Pharmakologie

April 1998 – Sep. 1998 Philosophie, Englische Literatur und Romanistik an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Sep. 1997 – Jan. 1998 Studiengang DEUG Sciences (Biologie) an der Université de Nice Sophia-Antipolis in Nizza (Frankreich)

1997 Abitur an der Jugenddorf-Christophorusschule (CJD) in Braunschweig

Wissenschaftliche Vorleistungen

Duezel, E., Wittmann, B.: Activation of human midbrain structures by novelty, reward and the formation of explicit memory. 12th Annual Cognitive Neuroscience Society Meeting, New York, NY, 2005.

Wittmann, B.C., Schott, B.H., Guderian, S., Frey, J.U., Heinze, H.J., Düzel, E. (2005). Reward-related fMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. *Neuron* 45, 459-467.

B. Wittmann, B. Schott, S. Guderian, H. Heinze, E. Düzel. Influence of reward on memory formation. Program No. 201.3. *2004 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2004. Online.

Diplomarbeit: „Egozentrische Orientierung im Y-Labyrinth und das Pestizid Rotenon als Tiermodelle der Parkinsonschen Krankheit“. 2003 an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Dank

geht ganz besonders an Prof. Dr. Emrah Düzel für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die geduldige Betreuung in allen Phasen der Arbeit.

Ich danke Prof. Dr. Werner Schmidt für die Übernahme des externen Gutachtens sowie für die Einführung in wissenschaftliches Denken bereits während des Studiums und später während meiner Diplomarbeit.

Prof. Dr. Julietta Frey danke ich für die Übernahme des Gutachtens.

Ich möchte mich bei der gesamten wissenschaftlichen Arbeitsgruppe der Klinik für Neurologie II für die freundschaftliche Atmosphäre und Hilfsbereitschaft bedanken.

Nico Böhler danke ich besonders dafür, dass er mir PCL beigebracht hat. Sebastian Guderian hat mir mit Diskussionen über experimentelle Ansätze, grundlegende wissenschaftliche Fragen und die Welt im Allgemeinen weitergeholfen. Daniela Fenker war immer bereit, meine statistischen und sonstigen Fragen zu beantworten. Björn Schott danke ich für die erste Einführung in SPM. Danke an Nico Bunzeck für seine Hilfe beim weiteren Verständnis von fMRI und seine Geduld als Zimmernachbar. Kolja Schiltz ging der Humor selbst dann nicht aus, wenn ich zum zehnten Mal Hilfe bei einer Matlab-Fehlermeldung gebraucht habe - danke. Ich danke Hartmut Schütze für das Lesen des ersten Entwurfs dieser Arbeit und das Zusammenbasteln einer komplexen Abbildung. Ariel Schönfeld danke ich für die Aufmunterung in schwierigen Phasen und seine große Hilfsbereitschaft. Danke an Hans-Jürgen Warmbold dafür, dass mein Rechner trotz aller Schwierigkeiten immer noch einigermaßen läuft. Vielen Dank an Michael Scholz für die Unterstützung bei der Planung und Auswertung der Versuche. Alan Richardson-Klavehn danke ich für die Hilfe bei meinem ersten Kontakt mit Neuropsychologie. Den Mitarbeitern im ZENIT gilt mein Dank für die Betreuung der fMRI-Messungen.

Meiner Mutter und meinem Bruder kann ich für ihre stete Hilfe und Unterstützung gar nicht genug danken.