Institut für kognitive Neurologie und Demenzforschung der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen präfrontal-medio-temporaler Faserdichte und Gedächtnisleistung des Menschen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Christoph Niklas

aus Magdeburg

Magdeburg 2013

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Niklas, Christoph:

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen präfrontal-medio-temporaler Faserdichte und Gedächtnisleistung des Menschen. - 2013. -, 49 Bl., 11 Abb., 2 Tab., 3 Anl.

<u>Kurzreferat</u>

Als Teil des Langzeitgedächtnisses dient das episodische Gedächtnis der Enkodierung, Speicherung und dem Abruf von Ereignissen und Erlebnissen. Es wird angenommen, dass der Präfrontale Cortex (PFC) an der zielgerichteten Enkodierung im episodischen Gedächtnis beteiligt ist, indem er kognitive Kontrolle auf den im medialen Temporallappen (MTL) stattfindenden Gedächtnisbildungsprozess ausübt. Allerdings ist bisher nicht klar, in welchem Ausmaß sich die Beteiligung der Interaktionen zwischen PFC und MTL an der Gedächtnisbildung auf anatomischer Ebene zeigt. In dieser Arbeit wurden funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) und auf diffusionsgewichteter Bildgebung (Diffusion Tensor Imaging, DTI) basierendes Fibertracking kombiniert. In einer Gruppe von 28 jungen, gesunden Erwachsenen wurde guantifiziert, inwieweit die Dichte von Fasertrakten in der weißen Substanz zwischen im PFC ermittelten Regionen und dem MTL mit der Gedächtnisleistung korreliert. Die Gedächtnisleistung wurde zuvor in einer Aufgabe mit freier Erinnerung gelernter Wörter ermittelt. In der Kohorte korrelierte die Faserstärke zwischen aktivierten Regionen des PFC und dem rhinalen Cortex (bestehend aus ento- und perirhinalem Cortex) positiv mit der Testperformance bei der freien Erinnerung. Diese direkten Faserverbindungen bilden die Basis für die Interaktion zwischen aktivierten PFC-Regionen mit dem MTL und tragen damit zu individuellen Unterschieden bei der Generierung von Inhalten des episodischen Gedächtnisses bei.

Schlüsselwörter

episodisches Gedächtnis, explizites Gedächtnis, Verarbeitungsebene, Enkodierung, Konnektivität, fMRT, DTI, fiber tracking, weiße Substanz.

Inhalt

Dokumentationsblatt	i
Abkürzungsverzeichnis	iv
Einführung	1
Material und Methoden	4
Probanden	4
Paradigma	4
MR-Datenerfassung	6
Verarbeitung und Analyse der fMRI-Daten	7
Berechnung der Diffusions-Tensoren	8
Rekonstruktion der Fasertrakte	8
Quantitative Traktographie	9
Definition von Start- und Zielregionen	9
Fiber Tracking	9
Entwicklung der Vorgehensweise	. 10
Korrelation von Traktstärke und Verhaltensdaten	. 13
Ergebnisse	. 14
Verhaltensdaten	. 14
Ergebnisse der fMRT-Untersuchungen	. 14
Gehirnaktivitätsunterschiede im Bezug zur Verarbeitungsebene	. 14
Gehirnaktivität in Bezug zum späteren Erinnern	. 15
Präfrontale DM-Effekte in einer unabhängigen Kohorte	. 15
Ergebnisse des Fiber-Trackings	. 19
Korrelation von Traktstärke und Gedächtnisleistung	. 21
Korrelation der LOP-basierten Fasertrakte und der Größe der MTL-Regionen	
mit der Gedächtnisleistung	. 24
Diskussion	. 26
PFC-MTL-Konnektivität	. 26

Präfrontale Verbindungen mit anderen Hirnregionen	27
PFC-MTL-Konnektivität und Gedächtnisleistung	
Gedächtniseinschränkungen und Konnektivität der weißen Substanz	30
Funktionelle Implikationen der direkten Konnektivität zwischen PFC und rhinalem Cortex	ا 30
Robuste Beziehung zwischen Faserdichte und Gedächtnisleistung	31
Zusammenfassung	34
Literatur	35
Danksagung	40
Publikationsliste	40
Erklärung	41
Lebenslauf	42
Anhang	43
Abbildungsverzeichnis	43
Tabellenverzeichnis	43
Pfadzahlen und Gedächtnisleistung	44

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent diffusion coefficient	
ANOVA	Analysis of Variance / Varianzanalyse	
ВА	Brodmann-Areal	
BOLD	Blood oxygenation level dependent	
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex	
DM	difference because of memory	
DTI	Diffusion Tensor Imaging	
EPI echo planar image		
ERC Entorhinaler Cortex		
FA	Fraktionale Anisotropie	
GLM	General linear model / Allgemeines lineares Modell	
fMRT / fMRI	Funktionelle MRT / MRI	
LOP	level of processing / Verarbeitungsebene	
MCI	Mild Cognitive Impairment	
MRT / MRI	Magnetresonanztomografie / magnet resonance imaging	
MTL	Medialer Temporallappen	
PFC	Präfrontaler Cortex	
РНС	parahippocampaler Cortex	
PRC	perirhinaler Cortex	
ReML	Restricted Maximum Likelihood	
ROI	region of interest	
SPM	Statistical Parametric Mapping	
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences	
VLPFC	ventrolateraler präfrontaler Cortex	

Einführung

Das episodische Gedächtnis (Tulving 2002) ermöglicht es, Ereignisse in ihrem zeitlichen und räumlichen Zusammenhang zu enkodieren, zu speichern und abzurufen. In Studien an Patienten mit Hirnläsionen (Vargha-Khadem et al. 1997; Squire et al. 2004) konnte gezeigt werden, dass die Funktion des episodischen Gedächtnisses essenziell von der Intaktheit des Hippocampus und benachbarten Strukturen im medialen Temporallappen abhängt. Experimente mit funktioneller Bildgebung haben zeigen können, dass die Enkodierung im episodischen Gedächtnis mit Aktivierungen des MTL sowie bestimmter Regionen des Präfrontalen Cortex vergesellschaftet ist (Tulving 2002) (Buckner et al. 2000) (Rugg et al. 2002).

Während der Enkodierung sind sowohl PFC als auch MTL stärker aktiviert, wenn Stimuli präsentiert werden, die später erinnert werden im Vergleich zu Stimuli, die später vergessen werden (Difference because of memory, DM) (Paller and Wagner 2002) (Blumenfeld and Ranganath 2007). Es wird davon ausgegangen, dass die Koaktivierung von PFC und MTL bedeutet, dass beide Regionen bei der Enkodierung von Gedächtnisinhalten kooperieren und dass aktivierte Regionen des PFC mittels Fasertrakten in der weißen Substanz mit dem medialen Temporallappen verbunden sind (Wagner et al. 1998). Über diese Fasertrakte könnte der PFC Regionen des MTL kontrollieren (Miller and Cohen 2001) (Goldman-Rakic et al. 1984), die als Zugänge zum Hippocampus dienen, namentlich den entorhinalen (ERC) und den perirhinalen (PRC) Cortex, die zusammen den rhinalen Cortex bilden (Blumenfeld and Ranganath 2007).

Obwohl die Möglichkeit einer funktionellen Interaktion zwischen PFC und MTL basierend auf einer anatomischen Verbindung naheliegend erscheint, muss diese Idee kritisch hinterfragt werden. Aktivitätsmuster aus funktionellen MRT-Studien, die eine erfolgreiche Enkodierung von Gedächtnisinhalten darstellen, werden am häufigsten im ventrolateralen und dorsolateralen präfrontalen Cortex (VLPFC und DLPFC) beobachtet (Paller and Wagner 2002) (Blumenfeld and Ranganath 2007). Andererseits zeigen Studien an Primaten, dass dort die stärksten präfrontalen Projektionen zum MTL aus dem orbitofrontalen Cortex stammen. Die strukturelle Konnektivität zwischen VLPFC/DLPFC und MTL ist hingegen eher schwach (Suzuki and Amaral 1994) (Insausti et al. 1987) (Mohedano-Moriano et al. 2007). Daher ist die Frage besonders

bei Menschen interessant, ob präfrontale Areale, die enkodierungsabhängige Aktivitätsmuster zeigen, eine Verbindung zu ERC und PRC haben.

Diffusionsgewichtete Bildgebung, insbesondere die Diffusions-Tensor-Bildgebung (*diffusion tensor imaging*, DTI) erlaubt es, am lebenden Probanden subkortikale Fasern der weißen Substanz zu verfolgen, die voneinander entfernt liegende kortikale Strukturen verbinden (Behrens et al. 2003) (Cohen et al. 2008). Vorangegangene Studien haben einen Zusammenhang zwischen der bei DTI-Messungen erfassten fraktionalen Anisotropie (FA) und der Gedächtnisleistung von Patienten mit leichter kognitiver Störung (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) aufzeigen können. Weitere Studien zeigten einen möglichen Zusammenhang zwischen der FA und kognitiver Dysfunktion bei Patienten mit Temporallappenepilepsie und Schizophrenie (Riley et al. 2010) (Diehl et al. 2008) (Perez-Iglesias et al. 2010). Bei jungen gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass die FA in der weißen Substanz in unterschiedlichen Hirnregionen einschließlich des Temporallappens mit der Gedächtnisleistung, aber auch mit der Neigung, falsche Erinnerungen abzurufen, zusammenhängt (Fuentemilla et al. 2009).

Es ist bis jetzt aber noch nicht geklärt, inwieweit diese Studienergebnisse auf spezifische Fasertrakte zurückzuführen sind, die präfrontale Cortexregionen mit dem medialen Temporallappen verbinden. Mittels DTI-basiertem Fibertracking können spezifische Faserverbindungen zwischen entfernten Hirnregionen gefunden werden (Mori and van Zijl 2002). In einer vorangegangenen kombinierten fMRT/DTI-Studie konnte die funktionelle Konnektivität zwischen parietalem und mediotemporalem Cortex während des Abrufens von Gedächtnisinhalten beobachtet werden (Takahashi et al. 2008). Diese Studie lässt den Schluss zu, dass interindividuelle anatomische Unterschiede für unterschiedliches Abscheiden bei Gedächtnis-Tests verantwortlich sein können.

Um die Bedeutung der Faserverbindungen zwischen PFC und MTL für die erfolgreiche Enkodierung von Stimuli in das episodische Gedächtnis zu untersuchen, wurde eine ereignisabhängige fMRT während der Enkodierungsperioden in einer Aufgabe zum freien Abruf von Wörtern durchgeführt. Bei denselben 28 Probanden wurde basierend auf DTI-Aufnahmen ein Fibertracking durchgeführt. Während der fMRT-Aufnahmen lernten die Teilnehmer Wörter auf tiefer (semantischer) und oberflächlicher (phonemischer) Verarbeitungsebene (*level of processing*, LOP). Nach einer kurzen Unterbrechung, in der eine Distraktionsaufgabe durchgeführt wurde, wurden die

Probanden aufgefordert, alle Wörter wiederzugeben, an die sie sich noch erinnern können (Abbildung 1) (Schott et al. 2006). Aktivitätsmaxima des LOP-Effekts (tief > oberflächlich) und des DM-Effekts (erinnert > vergessen) im VLPFC und DLPFC wurden als Startregionen für das DTI-basierte Fibertracking verwendet. Als Zielregionen wurden ento- und perirhinaler Cortex sowie der parahippocampale Cortex (PHC) definiert. Dies sind Hirnregionen, die mit erfolgreicher Gedächtnisbildung in Zusammenhang gebracht werden (Wagner et al. 1998) (Fernandez et al. 1999). Die Fasertrakte wurden mittels eines auf der Monte-Carlo-Methode basierenden Algorithmus bestimmt, der in der Bildmatrix der Diffusionstensoren durch zufallsbasierte Schritte nach möglichen Pfaden sucht (Bodammer et al. 2009). Die Anzahl der bei einer bestimmten Anzahl von Starts gefundenen Pfade wurde als Maß für die strukturelle neuronale Konnektivität verwendet und mit der Gedächtnisleistung korreliert. Die Analyse beschränkte sich auf Pfade, die den Fasciculus uncinatus durchlaufen. Pfade, die durch das Splenium (Morris et al. 1999) laufen wurden außer Acht gelassen, da ein Tracking dieser langen Verbindung als sehr schwierig und wenig reliabel erscheint.

Material und Methoden

Probanden

Untersucht wurden 28 Probanden in der Altersspanne von 19 bis 31 Jahren, darunter waren 16 weibliche Probanden. Alle Teilnehmer waren Rechtshänder, hatten Deutsch als Muttersprache, wurden für ihre Teilnahme bezahlt und wurden in einem Anamnesegespräch nach neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen befragt sowie auf Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung hin überprüft. Nach Ausschluss von Kontraindikationen und Aufklärung über mögliche Risiken einer Magnetresonanztomografie gaben die Probanden ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und war von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät, genehmigt worden.

Paradigma

Den Probanden wurden als Stimuli Wörter in Schriftform präsentiert. Während der Enkodierung der Wörter wurden Gehirnaktivitätsmuster erfasst, die sich voneinander unterschieden, je nachdem, ob ein Wort später erinnert oder vergessen wurde (Wagner et al. 1998) (Otten et al. 2001). Das in dieser Studie verwendete Paradigma hat bereits in anderen Studien gezeigt, dass es robuste Aktivierungen in PFC und MTL hervorruft, wenn man erinnerte mit nicht-erinnerten Begriffen vergleicht (Schott et al. 2006).

Das Stimulus-Material bestand aus 720 einzelnen deutschen Wörtern (Nomen, Verben und Adjektive), die bereits in vorangegangenen Gedächtnis-Aufgaben Verwendung fanden (Schott et al. 2002) (Schott et al. 2005) (Schott et al. 2006). Die Wörter hatten eine mittlere Frequenz von 40,1 (± 13,8) pro Million gesprochener Wörter. Jeder Teilnehmer bekam 360 dieser Wörter präsentiert (180 pro Bedingung), wobei die Wörter über die Teilnehmer hinweg über beide Bedingungen gleichmäßig verteilt waren.

Das Experiment bestand aus drei fMRT-Durchgängen, von denen jeder drei Phasen mit Aufgaben in einer tiefen (semantischen) und einer oberflächlichen (phonemischen) Verarbeitungsebene enthielt. In der Aufgabe auf tiefer Verarbeitungsebene sollten die Probanden entscheiden, ob das präsentierte Wort angenehm oder unangenehm ist. Als Antwort sollte mit dem Zeigefinger einer Hand eine Taste gedrückt werden, falls das Wort angenehm ist und mit dem Zeigefinger der anderen Hand, falls das Wort unangenehm ist. Bei der Aufgabe auf oberflächlicher Verarbeitungsebene sollte entschieden werden, ob das Wort genau zwei Silben hat oder nicht. Hier sollte ebenfalls mittels Tastendruck durch den Zeigefinger einer Hand angezeigt werden, ob das Wort zwei Silben hat oder mittels Tastendruck durch den Zeigefinger der anderen Hand, dass es eine oder mehr als zwei Silben hat. Es war zuvor gezeigt worden, dass die phonemische Verarbeitung von Wörtern ähnliche Stärken von Priming aber eine schlechtere Gedächtnisleistung im Vergleich mit semantischer Verarbeitung hervorruft (Schott et al. 2002) (Richardson-Klavehn and Gardiner 1998). Welche Hand zu welcher Antwortart gehört, wurde unter den Probanden gleichmäßig verteilt.

Struktur eines Durchlaufs:



Einzelne Sequenz zum Erlernen eines Begriffs:



Abbildung 1 - Paradigma und Versuchsaufbau. Nach dem Lernen von 20 Wörtern auf tiefer oder oberflächlicher Verarbeitungsebene folgte die Distraktionsaufgabe nach der die gelernten Wörter überprüft wurden (oben). Die zu lernenden Begriffe wurden für 1000 ms angezeigt, nachdem zuvor ein Fixationskreuz präsentiert wurde. Nach dem jeweiligen Begriff wurde ein weiteres Fixationskreuz für 1250 ms eingeblendet.

Auf jeder präsentierten Liste wurden 20 deutsche Wörter gezeigt. Die Durchgänge bestanden aus der Präsentation eines Fixationskreuzes für 500 ms, gefolgt von einem Wort für 1000 ms und einem weiteren Fixationskreuz für 1250 ms. Nach dem Abarbeiten der Liste folgte eine 30-sekündige Distraktionsaufgabe (vier mittelschwere Rechenoperationen, die Probanden mussten entscheiden, ob das dargestellte Ergebnis richtig ist und ihre Antwort mittels Tastendruck bekannt geben). Nach der Distraktionsaufgabe folgte die Einblendung der Aufforderung zum Sprechen ("Bitte sprechen"), nach der die Probanden 90 Sekunden Zeit hatten, alle Wörter, an die sie sich erinnerten, zu Wiederholen. Die mündlichen Äußerungen wurden über ein Mikrofon aufgenommen, das sich am Boden der am Kopf befindlichen Spule befand. Die Aufnahmen wurden anschließend ausgewertet. Die Struktur der Durchgänge und die Zeitabläufe zeigt Abbildung 1.

MR-Datenerfassung

Alle MR-Bilder wurden mit einem GE 1.5 T Signa Neurovascular System (General Electric Medical Systems) mittels einer Standard-Kopfspule aufgezeichnet. Während des fMRI Experiments wurden drei Durchgänge von 544 T2*-gewichteten echoplanaren Bildern [EPIs; TR = 2.0 s; TE = 35 ms; 23 axiale Schichten (64 x 64); Voxelgröße = $3,13 \times 3,13 \times 6$ mm (5 mm Schichtdicke + 1 mm Abstand)] erfasst. Dabei wurden die Schichten 1 bis 23 und 2 bis 22 jeweils abwechselnd von unten nach oben in Zweierschritten erfasst. Die ersten vier Volumen jedes Durchgangs wurden verworfen, um ein Gleichgewicht der longitudinalen Magnetisierung zu erreichen und damit den Einfluss zu hoher Kontraste zu Beginn der Aufzeichnungsphase auf das Signal der T2*-gewichteten Bilder zu vermindern.

Das MR-Protokoll zur Erfassung anatomischer und MR-Daten, einschließlich DTI, beinhaltete einen T1-gewichteten sagittalen 3D-Scan (*contrast-optimized spoiled gradient-echo sequence*) mit 124 Schichten, Datenmatrix = 256 x 256, Schichtdicke = 1,5 mm, Echozeit TE = 8 ms, Repetitionszeit TR = 24 ms; Flipwinkel = 30°. DTI wurde mit einer single-shot (ein Echozug pro Schicht) diffusions-gewichteten spin-echo-refokussierenden EPI-Sequenz (*echo planar imaging*) (Datenmatrix = 128 x 128; field of view = 280 x 280 mm; TE = 70 ms; TR = 10000 ms; 39 Schichten; Schichtdicke 3 mm; b-value 1000 s/mm²) durchgeführt. Die Daten für die Berechnung der Diffusionstensoren wurden mit 12 nicht-kollinearen Gradientenausrichtungen erfasst. Es wurden gleich viele Messungen (jeweils zwei Mittelungen) mit umgekehrter

Polarität des Diffusionsgradienten durchgeführt. Die Gradientenrichtungen wurden nach dem DTI-Erfassungsschema von Papadakis et al. (Papadakis et al. 1999) ausgewählt. Die insgesamt 24 diffusionsgewichteten Messungen, jede ein Mittelwert aus zwei Messungen, wurden in vier Blöcke aufgeteilt, dabei ging jedem dieser Blöcke die Erfassung eines nicht-diffusionsgewichteten Bildes voran.

Verarbeitung und Analyse der fMRI-Daten

Die Analyse der fMRT-Daten erfolgte mithilfe des Matlab-basierten Softwarepaketes Statistical Parametric Mapping (SPM8, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). Die EPIs wurden zunächst für die zeitliche Aufnahmeverzögerung und anschließend für Kopfbewegungen korrigiert. Die individuellen T1-Bilder wurden mittels des in SPM implementierten Algorithmus segmentiert. Die aus der Segmentierung erhaltenen Parameter für die Normalisierung dienten zur Normalisierung der EPIs in ein gemeinsames stereotaktisches Koordinatensystem (International Consortium for Brain Mapping) mit einer Voxelgröße von 3 x 3 x 3 mm³. Die normalisierten EPIs wurden geglättet (Gauss' Kernel, FWHM = 8 x 8 x 8 mm³). Ein Hochpassfilter von 128 s wurde auf die Daten angewendet. Die statistische Analyse wurde in einem zweistufigen Mixed-Effects-Modell durchgeführt. In der ersten Stufe wurde die neuronale Aktivität durch eine δ-Funktion am Stimulusbeginn dargestellt. Die von der Blut-Oxygenierung abhängige Antwort (BOLD) wurde dargestellt, indem diese δ -Funktionen mit einer kanonischen Antwortfunktion gefaltet wurden. Die daraus folgenden Zeitreihen wurden für die zeitliche Auflösung der fMRT-Messung heruntergerechnet, um Kovariate in einem allgemeinen linearen Modell (general linear model, GLM) zu erstellen. Kovariate wurden für alle wesentlichen Bedingungen (tief erinnert, tief vergessen, oberflächlich erinnert, oberflächlich vergessen) erstellt. Weiterhin wurden Kovariate für Sprech-Ereignisse (offene Antworten beim freien Erinnern), für jeden der sechs Rigid-Body-Bewegungsparameter aus der Bewegungskorrektur, für die Distraktionsaufgabe (20-s Epoche) und eine einzelne Konstante, die die Mittelwerte aller Messungen repräsentiert, erstellt. Die Parameter für jede Kovariate wurden durch eine Restricted Maximum Likelihood (ReML) Anpassung geschätzt. Zufallseffektanalysen der zweiten Ebene wurden über die individuellen Probanden-Kontraste errechnet. Um die Effekte der Verarbeitungsebene und die daraus folgende Gedächtnisleistung für tiefe und oberflächliche Studienbedingungen separat erfassen zu können, wurden die

Kontrastbilder der untersuchten Bedingungen (tief vs. oberflächlich x erinnert vs. vergessen) in ein Zwei-Wege-ANOVA-Modell überführt. T-Tests wurden durchgeführt, um die Effekte zu untersuchen (LOP Kontrast: (tief erinnert + tief vergessen) - (oberflächlich erinnert + oberflächlich vergessen); tiefer Gedächtniskontrast: tief erinnert - tief vergessen; oberflächlicher Gedächtniskontrast: oberflächlich erinnert - oberflächlich vergessen). Die Signifikanzebene für alle voxelweisen Vergleiche wurde auf 0,05 festgelegt, korrigiert für multiple Vergleiche mit der *Family Wise Error*-Methode (FWE) und dem zusätzlichen Kriterium von mindestens 10 gemeinsam aktivierten benachbarten Voxeln.

Berechnung der Diffusions-Tensoren

Die DTI-Daten wurden nach einem Schema wirbelstromkorrigiert, das den gleichen Kontrast der diffusionsgewichteten Daten, jeweils mit positiver und negativer Gradientenpolarität aufgenommen, ausnutzt (Bodammer et al. 2004). Anschließend wurden mittels der AIR-Software (Woods et al. 1998) Kopfbewegungen der Probanden basierend auf nicht-diffusionsgewichteten Bildern detektiert und für alle DTI-Daten korrigiert. Für jeden Voxel wurden die Diffusionstensoren berechnet und mittels eines Matlab-Skripts in Eigenwerte und Eigenvektoren zerlegt. Basierend auf den Eigenwerten wurden die scheinbare Diffusionstante (*apparent diffusion coefficient*, ADC) und die Fraktionale Anisotropie (FA) berechnet.

Rekonstruktion der Fasertrakte

Die Fasertrakte wurden mit Hilfe eines im eigenen Haus entwickelten Algorithmus rekonstruiert (Bodammer et al. 2009). Mittels einer Monte-Carlo-Simulation wird durch ein Matlab-Skript in der Diffusionstensor-Matrix nach möglichen Pfaden gesucht. Beim hier verwendeten Zwei-Schalen-Modell werden die Trakte nicht ausschließlich zwischen direkt benachbarten Voxeln gesucht. Stattdessen wird ausgehend von einem Voxel der Startregion auch in den 98 den 26 unmittelbaren Nachbarvoxeln anliegenden Voxeln nach möglichen Pfaden gesucht. Als Abbruchkriterium wurde eine ADC von 1,8 x 10^{-9} m²/s gewählt um zu gewährleisten, dass der Pfad das Nervengewebe nicht verlässt.

Quantitative Traktographie

Definition von Start- und Zielregionen

Die im Präfrontalen Cortex gelegenen Aktivierungsregionen des LOP- und DM-Effektes wurden als Startregionen gewählt. Für den LOP-Kontrast wurden jeweils ein laterales Maximum im ventrolateralen PFC und ein mediales Maximum im dorsomedialen PFC ausgewählt (Brodmann-Areal (BA) 47). Für den DM-Kontrast wurden ebenfalls zwei lokale Maxima im linken präfrontalen Cortex ausgewählt: Basierend auf den aus dem DM-Effekt resultierenden Aktivierungen der Studienkohorte sowie von 37 unabhängigen Probanden wurden eindeutige Cluster im linken PFC ermittelt. Ein Cluster befand sich im dorsolateralen PFC (DLPFC, BA 6, 8, 9), der andere war im ventrolateralen PFC (BA 44, 45, 46) lokalisiert, war dabei aber weiter dorsal und anterior im Vergleich zur ventrolateralen LOP-Region. Mit diesen Aktivierungen als Grundlage wurden DLPFC und VLPFC segmentiert. Aus den Regions of Interest (ROI) wurden für jeden Probanden die individuellen lokalen Maxima ermittelt. Die Verteilung der DLPFC- und VLPFC-Maxima zeigt Abbildung 6B (mean ±1 und 2 Standardabweichungen). Um die jeweiligen Aktivitätsmaxima in der linken Hemisphäre wurde eine Kugel mit einem Radius von 9 mm erstellt. Dies geschah mit der Matlabbasierten Toolbox MarsBaR, die für Region of Interest (ROI)-basierte Analysen eingesetzt wird (http://marsbar.sourceforge.net). Die so erstellten Kugeln dienten als Startregionen.

Die Cortexregionen des medialen Temporallappens (entorhinaler, perirhinaler und parahippocampaler Cortex) wurden auf T1-Bildern mit Hilfe der Software MRIcro (http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html) manuell eingezeichnet. Dabei wurden die Segmentierungsrichtlinien von Pruessner et al. zugrunde gelegt (Pruessner et al. 2002).

Fiber Tracking

Die traktographische Analyse der Verbindung zwischen den funktionell definierten Regionen im präfrontalen Cortex und den anatomisch definierten Regionen im medialen Temporallappen wurde in der linken Hemisphäre durchgeführt, da nachgewiesen werden konnte, dass der linksseitige PFC bei der Enkodierung von Wörtern eine höhere Aktivität zeigt (Kirchhoff et al. 2000) (Lee et al. 2002). Ausgehend von den PFC-Regionen wurden pro Voxel 100 Tracking-Starts durchgeführt. Die

Anzahl der Startvoxel der einzelnen Regionen variierte zwischen 173 und 320, die Zielregionen im MTL besaßen eine Größe zwischen 81 und 532 Voxeln. Um eine Verschlechterung der Tracking-Ergebnisse durch nichtlineare Rundungsfehler im Normalisierungsprozess von SPM zu vermeiden, wurde auf eine Normalisierung der DTI-Daten verzichtet. Stattdessen wurden die ROIs aus dem MNI-Raum (Montral Neurological Institute) auf die individuellen DTI-Daten "de-normalisiert". Dieser Arbeitsschritt ist für die unterschiedlichen Größen der Startregionen verantwortlich, vor der De-Normalisierung hatten die präfrontalen Startregionen alle dieselbe Größe (Kugeln mit 9 mm Radius). Die Spannbreite bei den Größen der Zielregionen im medialen Temporallappen lässt sich durch individuelle anatomische Gegebenheiten erklären.

Die Anzahl der Pfade, die ausgehend von einer Startregion eine Zielregion erreichen, wurde als Maß für die neuronale Konnektivität im beobachteten Fasertrakt verwendet. Um sicherzustellen, dass nur Pfade im betrachteten Fasertrakt gezählt werden, wurden anatomisch definierte Filterbedingungen festgelegt. Diese Methode wurde von Hagmanns virtueller Dissektion adaptiert (Hagmann et al. 2003). Weiterhin setzen wir eine Obergrenze von 30 Doppelsprüngen (i.e. 60 Voxel) zwischen Start- und Zielregion. Bei der Auswertung wurde diese Obergrenze schrittweise erniedrigt, falls dennoch Pfade erschienen, die nicht zum Trakt gehörten. Diese Prozedur wurde von drei unabhängigen Personen durchgeführt, die bezüglich der Verhaltensdaten verblindet waren. Typ-3 Intraklassenkorrelationskoeffizienten wurden berechnet, um die Reliabilität zwischen den Auswertenden zu bestimmen. Die mittlere ermittelte Pfadzahl wurde zur weiteren statistischen Analyse verwendet. Pfade mit ähnlichen Eigenschaften (Trajektorien, Länge) wurden für die visuelle Präsentation zu Pfad-Clustern gruppiert.

Entwicklung der Vorgehensweise

Am Anfang dieser Arbeit befand sich der hier verwendete Fibertracking-Algorithmus noch im Entwicklungsstadium. Weiterhin musste auch das eigentliche Vorgehen bei der Datenauswertung erarbeitet werden.

Zunächst erfolgte die Auswertung auf normalisierten DTI-Daten, um die Segmentierung der anatomisch definierten Zielregionen im MTL zu vereinfachen. Bei der Normalisierung auf das T2-Template in SPM musste aber festgestellt werden, dass die anatomischen Gegebenheiten nicht korrekt in den MNI-Space transformiert wurden. Beim Vergleich der Normalisierungsergebnisse über alle Probanden zeigte sich, dass es trotz jeweils identischem Vorgehen bei der Normalisierung zu nicht vertretbaren Verzerrungen kam (Abbildung 2). Daher wurde entschieden, das Fibertracking auf den nicht-normalisierten Originaldaten durchzuführen.

Hierzu musste ein Weg gefunden werden, der es erlaubt die T1-Daten zur Definition der anatomischen Regionen sowie die funktionellen Daten auf die jeweiligen DTI-Daten zu transformieren. Wegen der unterschiedlichen Kontraste in T1- und DTI-Daten (T2-Daten wurden im Rahmen der Studie nicht erfasst) konnte die wegen lokaler Verzerrungen notwendige nichtlineare Transformation nicht direkt erfolgen. Stattdessen wurde zunächst der Kontrast des nichtdiffusionsgewichteten-Bildes (T2*-Kontrast) aus dem DTI-Datensatz invertiert. Der Kontrast des dabei entstandenen Bildes ist dem eines T1-Bildes sehr ähnlich (Abbildung 3). Bei der Normalisierung der T1- und funktionellen Daten auf dieses invertierte Bild zeigte sich aufgrund gleicher Intensitätsverläufe anatomischer Strukturen eine gute anatomische Deckung.

Da im Rahmen der Entwicklung des genutzten Fibertracking-Algorithmus gezeigt werden konnte, dass das Zweischalen-Modell realistischere Ergebnisse liefert als das Einschalen-Modell, erfolgte die Auswertung der Daten im weiteren Verlauf im Zweischalen-Modus. Dadurch werden Abbruchkriterien seltener als zutreffend angenommen, da statt der benachbarten 26 Voxel die den benachbarten Voxeln anliegenden 98 Voxel (2. Schale) zusätzlich betrachtet werden. Der nur einen Diffusionstensor pro Voxel betrachtende Algorithmus wird durch das Betrachten der zweiten Schale in die Lage versetzt, Faserverzweigungen besser zu identifizieren, was insgesamt realistischere Ergebnisse ermöglicht.





Abbildung 2 Überlagerungen normalisierter T2*-Bilder je zweier Probanden. Die Diffusionsdaten der Probanden A bis D wurden in SPM auf das T2-Template normalisiert. Obere Reihe: Nach dem Normalisierungsvorgang passen die entstandenen Bilder erwartungsgemäß aufeinander. Untere Reihe: Trotz identischer Vorgehensweise wie bei den Probanden A und B zeigen sich hier deutliche Differenzen im Normalisierungsergebnis.



Abbildung 3 Vergleich zwischen T1-, T2*- und invertierten T2*-Kontrast. Um die anatomisch definierten MTL-Regionen und das T1-Bild auf die DTI-Daten der einzelnen Probanden zu normalisieren, musste für jeden Probanden ein passendes Ziel-Template erstellt werden. Der Kontrast des invertierten T2*-Bildes passt relativ gut zum T1-Kontrast und erfüllt damit diesen Zweck.

Korrelation von Traktstärke und Verhaltensdaten

In einer vorangehenden schrittweisen linearen Regressionsanalyse wurde der Prozentsatz erinnerter Wörter als abhängige Variable verwendet. Unabhängige Variablen waren die Pfadzahlen der einzelnen Trakte zwischen den PFC-Regionen (DM-DLPFC, DM-DLPFC, LOP-VLPFC, LOP-DLPFC) und MTL (ERC, PHC, PRC). Weiterhin wurden die Größen der MTL-Regionen als Regressor eingeschlossen, da sie aufgrund ihrer variablen Größe als Störfaktor ausgeschlossen werden sollten.

In einem nächsten Schritt wurden für alle 12 möglichen Trakte aus den Start-Ziel-Kombinationen und der Gedächtnisleistung Pearsons Korrelationskoeffizienten berechnet. Anschließend wurde die Kohorte nach dem Zufallsprinzip in zwei gleich große Subkohorten geteilt (jeweils 14 Probanden) um danach erneut getrennt die Korrelationsanalyse durchzuführen. Dies sollte die Robustheit der beobachteten Korrelation zwischen Traktstärke und Gedächtnisleistung untermauern. Die Korrelationskoeffizienten wurden weiterhin separat für tiefe und oberflächliche Studienbedingungen berechnet.

Ergebnisse

Verhaltensdaten

Die durchschnittlichen prozentualen Anteile an erinnerten Begriffe, die in den Studienbedingungen für die tiefe und die jeweiligen oberflächliche Verarbeitungsebene erzielt wurden zeigt Tabelle 1. Es gibt einen starken signifikanten Effekt der Verarbeitungsebene am Anteil der erinnerten Begriffe (F_{1,27} = 63,67; p < 0,001, Ein-Weg-ANOVA für wiederholte Messungen). Die Reaktionszeiten für oberflächlich gelernte Begriffe war signifikant kürzer als für tief gelernte Begriffe (F1,27 = 6,65; p < 0,016, Zwei-Weg-ANOVA für wiederholte Messungen). Es gab allerdings keinen Unterschied in der Reaktionszeit als Funktion des Erinnerns und keinen Interaktionseffekt zwischen späterem Erinnern und der Verarbeitungsebene auf die Reaktionszeiten (p > 0,339).

	tief	oberflächlich
% hits	.37 (+/113)	.27 (+/058)
RT hits	1451 (+/- 280)	1368 (+/- 248)
RT misses	1458 (+/- 267)	1360 (+/- 233)

Tabelle 1 Anteile der richtig (hits) bzw. nicht richtig (misses) erinnerten Wörter.RT:Reaktionszeit (ms).Alle Daten sind Mittelwerte +/- Standardabweichungen.

Ergebnisse der fMRT-Untersuchungen

Gehirnaktivitätsunterschiede im Bezug zur Verarbeitungsebene

Unabhängig vom späteren Erinnern ist die tiefe Gedächtnisbildung mit erhöhten Aktivitäten im bilateralen dorsomedialen PFC (BA 6, 8, 9), dem linksanterioren Gyrus frontalis (BA47) und einem Teil des linken parietalen und temporalen Cortex verbunden. Dies bestätigt vorangegangene Ergebnisse mit demselben Paradigma (Schott et al. 2006) und mit anderen Testaufgaben (Otten et al. 2001). Auf Probandenebene konnten präfrontale Aktivierungen für tiefe im Vergleich zu oberflächlich gelernten Begriffen konsistent beobachtet werden. Die lokalen Maxima im dorsomedialen und ventrolateralen PFC zeigten eine sehr geringe Variabilität zwischen den Probanden.

Gehirnaktivität in Bezug zum späteren Erinnern

Ähnlich wie bei schon bekannten Beobachtungen (Wagner et al. 1998) (Schott et al. 2006) (Otten et al. 2001) ist die erfolgreiche Enkodierung von Wörtern (erinnert vs. vergessen) mit erhöhter Aktivität im MTL und PFC einschließlich dorsolateraler und ventrolateraler PFC-Regionen assoziiert (Abbildung 4A). Die unterschiedlichen Cluster auf Gruppenebene im DLPFC und VLPFC waren zwischen der hier betrachteten Studienkohorte und einer mit demselben Paradigma untersuchten unabhängigen Kohorte konsistent (Abbildung 5). Ähnlich dem LOP-Effekt war die Aktivierung im linken PFC auf Probandenebene robust. Anders als beim LOP-Effekt waren die lokalen Maxima in DLPFC und VLPFC zwischen den einzelnen Probanden verschieden (Abbildungen 4B, 6B).

Präfrontale DM-Effekte in einer unabhängigen Kohorte

Um Zirkularität bei der Auswahl der präfrontalen DM-Startregionen zu vermeiden (Kriegeskorte et al. 2009), wurden die präfrontalen DM-Effekte auch in einer unabhängigen Kohorte von 37 Probanden bestimmt, die einer Aufgabe mit demselben Paradigma unterzogen wurden. Es handelte sich dabei um eine Untergruppe der Kohorte in (Schott et al. 2006). Unter Verwendung des selben allgemeinen linearen Modell-Verfahrens wie bei der Hauptstudienkohorte konnten reliable Aktivierungen sowohl bilateral im Hippocampus als auch im linken dorsolateralen und ventrolateralen präfrontalen Cortex beobachtet werden.



Abbildung 4 Aktivierungen im Zusammenhang mit der Verarbeitungsebene (LOP) und erfolgreicher Gedächtnisbildung (DM). (A) Erfolgreiche Gedächtnisbildung (d.h. erinnerte vs. vergessene Begriffe) ist assoziiert mit Aktivierungen in der Hippocampus-Formation (links), im linken DLPFC (Mitte) und VLPFC (rechts). Die Koordinaten sind im "Montreal Neurological Institute (MNI) space" angegeben; P < 0.05, whole-brain family-wise error-corrected. (B) Beispiele einzelner Probanden, die die interindividuelle Variabilität der lokalen Maxima im DLPFC und VLPFC während der erfolgreichen Gedächtnisbildung illustrieren.



Abbildung 5 Aktivierungen in Verbindung mit späterem Erinnern in einer unabhängigen Kohorte von 37 jungen, gesunden Teilnehmern.



ROIs Abbildung 6 Auswahl der und Ergebnisse des Fibertrackings. (A) Repräsentative medio-temporale ROIs eines einzelnen Probanden. ERC (magenta), PRC (blau), und PHC (grün) wurden auf individuellen T1-gewichteten MRT-Bildern manuell segmentiert. (B) Lokalisation der fMRI-basierten PFC-DM Startregion. Alle PFC Startregionen für das Fibertracking wurden um die lokalen Aktivierungsmaxima herum erstellt, die sich während der Bearbeitung der Aufgaben (LOP: tiefe vs. oberflächliche Verarbeitungsebene, DM erinnert vs. nicht erinnert) zeigten. Die Grafik zeigt die Verteilung (Mittelwert ± 1 und 2 Standardabweichungen) der DLPFC- (cyan) und VLPFC-Startregionen (gelb) der Probanden.

Ergebnisse des Fiber-Trackings

Die Fasertrakte wurden ausgehend von individuellen Aktivierungsmaxima in den fMRT-basierten Startregionen (DLPFC DM, VLPFC DM, dorsomediale und ventrolaterele LOP Regionen) hin zu den anatomisch definierten Zielregionen im MTL (Abbildung 6 A + B) erfasst. Abbildung 7 zeigt an einem Probanden repräsentative Fasertrakte, die den MTL und gedächtnisrelevante Regionen des PFC verbinden. In der untersuchten Kohorte zeigte die absolute Zahl der gefundenen Pfade eine hohe interindividuelle Variabilität. Diese Variabilität ist unabhängig von den auswertenden Personen. Eine Typ-3-Intraklassenkorrelation zeigt Reliabilitäten zwischen den drei Untersuchern von 0,680 < r < 0,994. Abbildung 8 zeigt beispielhaft Fasertrakte zwischen VLPFC-DM und perirhinalem Cortex bei drei repräsentativen Probanden.



Abbildung 7 Ergebnisse des Fibertrackings. Gezeigt werden Fasertrakte die die fMRTbasierten Startregionen im DLPFC und VLPFC mit den drei auf anatomischen Landmarken basierenden Regionen im medialen Temporallappen verbinden. Die Grafik zeigt die Ergebnisse eines repräsentativen Probanden. Bei allen Probanden hatten die Verbindungen ähnliche anatomische Lokalisationen, unterschieden sich aber deutlich in ihrer Stärke.



Proband 18

Proband 11

Proband 19

Abbildung 8 Interindividuelle Variabilität der Fasertraktstärke. Beispielhafte Fasertrakte dreier Probanden, die Startregionen im VLPFC mit dem PRC verbinden. Die Anzahl der gefundenen Fasertrakte zeigte zwischen den Probanden große Unterschiede im Bereich zwischen 10,0 bis 245,7 (Mittelwerte der drei Auswertenden).

Tabelle 2 zeigt die mittleren Fasertraktstärken zwischen den präfrontalen Start- und den mediotemporalen Zielregionen. Die VLPFC-DM-Startregion zeigt die höchste Faserdichte zum PRC (mittlere Pfadzahl 63,3 ± 56,4), gefolgt vom ERC (47,5 ±60,1) und PHC (7,6 ± 7,3). Gepaarte t-Tests haben nachgewiesen, dass die Anzahl der gefundenen Pfade ausgehend von VLPFC-DM und DLPFC-DM zum PRC signifikant größer ist als zum ERC und PHC. Die Zahl der Pfade zum ERC war signifikant höher als zum PHC (alle p < 0,001). Die Stärken des Fasertrakte vom VLPFC-DM zu PRC und ERC waren miteinander hoch korreliert (r = 0,934, p < 0,001), korrelierten aber nicht mit der Pfadzahl zum PHC (alle p > 0,300). Die Anzahl der Fasertrakte vom DLPFC-DM zu den Regionen im MTL waren miteinander positiv korreliert (alle r > 0,534; alle p < 0,003).

Start / Ziel	ERC	PRC	РНС
DM - VLPFC	47.4 ± 60.1	63.3 ± 56.4	7.6 ± 7.3
DM - DLPFC	12.2 ± 11.2	23.0 ± 20.4	3.7 ± 3.3
LOP lateral	53.6 ± 52.4	77.3 ± 52.6	14.6 ± 14.9
LOP medial	18.0 ± 14.9	28.4 ± 20.2	2.9 ± 2.1

Tabelle 2 Mittlere Stärke der Fasertrakte. Anzahl der durch den Algorithmus gefundenen Pfade zwischen den Regionen des präfrontalen Cortex (Zeilen) und dem medialen Temporallappen (Spalten). Gezeigt werden die Mittelwerte von den drei auswertenden Personen. DM: Unterschied basierend auf Erinnerung (*difference due to (later) memory*); LOP: Verarbeitungsebene (*level of processing*); DLPFC: dorsolateraler präfrontaler Cortex; VLPFC: ventrolateraler präfrontaler Cortex; ERC: entorhinaler Cortex; PRC: perirhinaler Cortex; PHC: Parahippocampaler Cortex.

Korrelation von Traktstärke und Gedächtnisleistung

Um festzustellen, welche Fasertraktstärke am ehesten eine erfolgreiche Gedächtnisleistung erklärt, wurde eine schrittweise lineare Regression für die gesamte Kohorte durchgeführt. Dabei diente die Gedächtnisleistung als abhängige Variable, die zwischen den jeweiligen Start- und Zielregionen gefundenen Pfadzahlen wurden als unabhängige Variablen verwendet. Außerdem wurden die Größen der Startregionen als unabhängige Variablen mitgeführt um einen Einfluss der Größe auf das Ergebnis auszuschließen. Nur die Fasertraktstärke zwischen VLPFC-DM und PRC erklärte einen signifikanten Teil der Varianz ($\beta = 0,682, p < 0,005$).

In einem nächsten Schritt wurden Pearsons Korrelationskoeffizienten berechnet, um die Korrelation zwischen Fasertraktstärke und Gedächtnisleistung zu ermitteln, jeweils unabhängig von der Verarbeitungsebene und getrennt für tiefe und oberflächliche Studienbedingungen. Die erfolgreiche Enkodierung (d.h. der Anteil der erinnerten Begriffe) ist positiv mit der Pfadzahl zwischen VLPFC-DM und ERC (r = 0,622, p < 0,001) sowie PRC (r = 0,682, p < 0,001) korreliert. Beide Korrelationen überleben die Bonferroni-Korrektur, die für alle 12 möglichen Verbindungen berechnet wurde (Abbildung 9). Beide Korrelationen waren jeweils für die tiefe und die oberflächliche Studienaufgabe signifikant und überlebten auch hier die Bonferroni-Korrektur (Abbildung 10).

Um die Reliabilität dieser Beziehung zu verifizieren wurde das Probandenkollektiv zufallsbasiert in zwei gleich große Subkohorten unterteilt. In beiden aus 14 Probanden bestehenden Subkohorten waren die Korrelationen zwischen Gedächtnisleistung und der Verbindungsstärke von VLPFC-DM zu ERC bzw. zu PRC positiv und signifikant (Kohorte 1, PRC: r = 0,587, p = 0,027; Kohorte 1, ERC: r = 0,631, p = 0,016; Kohorte 2, PRC: r = 0,758, p = 0,002; Kohorte 2, ERC: r = 0,629, p = 0,016; alle p zweiseitig). Die Korrelationen zwischen den anderen Regionen im PFC und den Regionen im MTL waren entweder nicht signifikant oder nicht reliabel, da sie den Effekt nach der Unterteilung in zwei Subkohorten nicht beibehielten.

Es gab keine signifikante Korrelation zwischen der Größe der segmentierten MTL-Regionen und der Gedächtnisleistung. Demzufolge können die Korrelationen zwischen der Stärke der Fasertrakte zwischen VLPFC-DM und ERC sowie PRC und Gedächtnisleistung nicht mit der Variabilität der grauen Substanz im MTL begründet werden.



Abbildung 9 Korrelation zwischen Anzahl der Fasertrakte und Gedächtnisbildung. Die Anzahl der gefundenen Fasertrakte zwischen den Startregionen im VLPFC und dem PRC (oben) bzw. dem ERC (unten) war signifikant mit der erfolgreichen Gedächtnisbildung korreliert. Die Korrelation war auch nach einer zufälligen Unterteilung in zwei gleich große Subkohorten vorhanden.



Abbildung 10 Korrelation von Traktstärke und Gedächtnisleistung, getrennt nach Verarbeitungsebene (LOP). Nur die Fasertrakte, die die Startregionen im VLPFC mit ERC bzw. PRC verbinden waren sowohl auf tiefer als auch auf oberflächlicher Verarbeitungsebene reliabel mit der Gedächtnisleistung korreliert. * p < 0.05, unkorrigiert; ** p < 0.05, Bonferroni-korrigiert und signifikant nach zufälliger Unterteilung in zwei Subkohorten.

Korrelation der LOP-basierten Fasertrakte und der Größe der MTL-Regionen mit der Gedächtnisleistung

Im Gegensatz zur Stärke der Trakte, die die VLPFC-DM-Region mit dem MTL verbinden, korreliert die Stärke der Fasertrakte zwischen den inferioren VLPFC-Regionen (BA 47) (Abbildung 11), die während der auf die Verarbeitungsebene abzielenden Aufgabenstellung aktiv sind, und dem MTL nicht mit der Gedächtnisleistung (r = -0,109; p = 0,580). Es zeigte sich eine nominell signifikante Korrelation zwischen der Verbindungsstärke der medialen LOP-Aktivierung und dem ERC mit der Gedächtnisleistung (r = 0,448; p = 0,017), der Effekt überlebte aber nicht die Bonferroni-Korrektur für die 12 Korrelationen und war nicht reliabel nach der Teilung der Kohorte in zwei Subkohorten.

Um auszuschließen, dass die Korrelation der Gedächtnisleistung mit der Verbindungsstärke zwischen VLPFC-DM und rhinalem Cortex durch die individuelle Variabilität in der grauen Substanz zustande kommt, wurden Pearson's Korrelationskoeffizienten für die manuell segmentierten ROIs von ERC, PRC und PHC berechnet. Abgesehen von einer nicht-signifikanten negativen Korrelation zwischen PHC-DM-Traktstärke und Gedächtnisleistung (r = -0,233; p = 0,233) waren alle anderen Korrelationen positiv, erreichten aber keine Signifikanz (0 < r < 0,128; alle p >0,516).



[x y z] = [-6 50 40]

Abbildung 11 Aktivierungen in Bezug zur Verarbeitungsebene. Die Verarbeitung der Gedächtnisinhalte in der tiefen Studienbedingung war, unabhängig vom späteren Erinnern, sowohl mit Aktivierungen im linken Gyrus frontalis inferior (BA 47) und Teilen des parietalen und temporalen Cortex (oben) als auch mit Aktivierungen im dorsomedialen PFC (BA 6, 8, 9; unten) assoziiert.

Diskussion

Ebenso wie in vorangegangenen Studien (Paller and Wagner 2002; Blumenfeld and Ranganath 2007) konnten die hier erhobenen Daten bei erinnerten Begriffen eine stärkere Aktivität in PFC und MTL zeigen als bei vergessenen Begriffen. Die Koaktivierung von PFC und MTL legt nahe, dass beide Regionen bei der Enkodierung von Gedächtnisinhalten zusammenarbeiten. In dieser Arbeit ist es gelungen, für diese Zusammenarbeit ein anatomisches Korrelat zu präsentieren. Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass die Stärke der Faserverbindung zwischen ventrolateralem PFC und den im medialen Temporallappen befindlichen ERC und PRC mit der expliziten Erinnerungsleistung korreliert. Zusammengenommen bieten die hier vorgestellten Ergebnisse eine anatomische Basis, über die der präfrontale Cortex Kontrolle auf die Gedächtnisbildung im medialen Temporallappen ausüben könnte.

PFC-MTL-Konnektivität

DM-Effekte konnten im ventrolateralen und dorsolateralen präfrontalen Cortex beobachtet werden, diese Beobachtung deckt sich mit vorangegangenen Studien (Paller and Wagner 2002; Blumenfeld and Ranganath 2007). Bei allen Probanden wurden sowohl Aktivierungen im DLPFC (BA 6, 8, 9) als auch im VLPFC (BA 44, 45, 46) beobachtet, bei der individuellen Betrachtung der Teilnehmer zeigte sich aber eine gewisse Variabilität der lokalen Maxima (Abbildungen 4B, 6B). Es konnten keine konsistenten Unterschiede der präfrontalen Verteilung der DM-Effekte zwischen tiefen und oberflächlichen Studienbedingungen gefunden werden, dies deckt sich mit vorangegangenen Studien, die von sich überlappenden DM-Effekten bei beiden Studienbedingungen berichten (Baker et al. 2001; Davachi et al. 2001; Fletcher et al. 2003; Schott et al. 2013).

Bei nichtmenschlichen Primaten stammen die stärksten Projektionen zu ERC und PRC aus dem orbitofrontalen Cortex. Im Gegensatz dazu sind die Projektionen ausgehend vom dorsolateralen und ventrolateralen PFC zum rhinalen Cortex hin eher spärlich (Goldman-Rakic et al. 1984; Insausti et al. 1987; Suzuki and Amaral 1994; Mohedano-Moriano et al. 2007). Zum Beispiel hat das Walker-Areal 46 (das größer ist als das menschliche Brodmann-Areal 46) nur wenige Projektionen zum ERC, ähnlich wie auch die Areale 9, 8 und 6 (Insausti et al. 1987; Mohedano-Moriano et al. 2007). Eine ähnliche Situation zeigt sich bei Betrachtung des PRC (Suzuki and Amaral 1994). Es

sind Projektionen zum Fundus des rhinalen Cortex bekannt, die aus dem DLPFC stammen (Goldman-Rakic et al. 1984).

Mit dem Wissen über diese spärlichen, aber vorhandenen Verbindungen bei nichtmenschlichen Primaten ist vereinbar, dass in dieser Studie Faserverbindungen in der weißen Substanz beobachtet wurden, die aus PFC-Regionen mit DM-Effektbasierter Aktivität stammen und zum ERC und PRC ziehen. Sowohl die aus dem VLPFC als auch aus dem DLPFC stammenden Fasern zeigten die höchste Dichte in der Verbindung zum PRC, gefolgt vom ERC. Die Konnektivität zwischen DLPFC und VLPFC mit dem PHC war niedriger als mit ERC und PRC, was im Gegensatz zu anderen Primatenstudien steht, in denen der DLPFC eine stärkere Verbindung mit dem PHC aufweist (Suzuki and Amaral 1994). In der vorliegenden Arbeit könnte die Verbindungsstärke zwischen den vorgenannten Regionen zu schwach dargestellt sein, da hier eine Beschränkung auf Pfade durch den Fasciculus uncinatus und benachbarte Verbindungen festgelegt wurde, obwohl Pfade zum PHC ebenso durch das Splenium führen können, indem sie sich dem Cingulum-Bündel anschließen. Tatsächlich senden die Areale 46, 9/46 und die mediale Erweiterung von Areal 9 auf diesem Weg Projektionen zum MTL (Morris et al. 1999). Zukünftige Studien zur anatomischen Konnektivität zwischen PFC und MTL sollten daher diese Faserverbindung ebenfalls auf ihren Zusammenhang mit der Gedächtnisleistung überprüfen.

Präfrontale Verbindungen mit anderen Hirnregionen

Ein Thema für weitere Forschungsvorhaben wäre, systematisch zu überprüfen, wie sich beim Menschen die Konnektivität zwischen DLPFC-MTL bzw. VLPFC-MTL im Vergleich zu Verbindungen des präfrontalen Cortex mit anderen Hirnregionen verhält. Dabei hat die DTI-basierte Traktographie schon zahlreiche Faserverbindungen in-vivo aufzeigen können (Johansen-Berg and Behrens 2006). Zum Beispiel haben vorangegangene DTI-Studien Verbindungen des PFC mit Thalamus-Kernen (Klein et al. 2010) und parieto-temporalen Regionen (Catani and Mesulam 2008) gezeigt. Weiterhin kann auch die Betrachtung der lokalen Konnektivität innerhalb des präfrontalen Cortex von Interesse sein (Brauer et al. 2011). Der Vergleich von Faserdichten über verschiedene Studien hinweg ist zurzeit jedoch schwierig, da jeweils verschiedene DTI-Protokolle und Tracking-Algorithmen verwendet werden. Aus diesem Grund ist es nicht möglich zu sagen, ob die in dieser Arbeit beobachteten

Faserverbindungen zwischen VLPFC bzw. DLPFC und medialem Temporallappen im Vergleich zu anderen aus dem präfrontalen Cortex stammenden Fasertrakten eher schwach oder stark sind.

PFC-MTL-Konnektivität und Gedächtnisleistung

Die Erinnerungsleistung konnte primär durch die Stärke der Faserverbindung zwischen PFC und PRC vorhergesagt werden. Die Stärken der Konnektivität zwischen VLPFC-PRC und VLPFC-ERC waren miteinander hoch korreliert und beide Konnektivitäten korrelierten hochgradig und reliabel mit der Gedächtnisleistung obwohl die Verbindungsstärke zwischen PFC und PHC nicht mit der Gedächtnisleistung korrelierte. Die Faserdichten in den Trakten waren beginnend im VLPFC höher als beginnend im DLPFC und nur die Dichte der Fasertrakte, die die VLPFC-DM-Startregion mit dem ERC und PRC verbinden, zeigte eine Korrelation mit der Erinnerungsleistung. Dieses Ergebnis stimmt mit vorangegangenen Untersuchungen überein, die besagen, dass der VLPFC eine wichtige Rolle bei der erfolgreichen Enkodierung von Gedächtnisinhalten spielt (Blumenfeld and Ranganath 2007). Diese Beobachtung bezieht sich spezifisch auf laterale Anteile des VLPFC (BA 44, 45, 46), die während der erfolgreichen Enkodierung von Gedächtnisinhalten aktiv sind. Im Rahmen einer Studie einer anderen Arbeitsgruppe ist es gelungen, ebenfalls im Brodmann-Areal 46 eine Aktivierung bei der Enkodierung von Gedächtnisinhalten nachzuweisen (Cohen 2011). Es fand sich keine Korrelation der Gedächtnisleistung zur Stärke von Fasertrakten, die aus dem inferior-medialen Anteil des VLPFC (Broca-Areal, BA 47) stammen, der bei der LOP-Aufgabe Aktivierungen zeigt, und zum ERC und PRC ziehen.

Die genaue funktionelle Beteiligung an der Gedächtnisbildung von DLPFC und VLPFC im Vergleich zueinander sind bisher noch nicht geklärt. Studien an Patienten mit Läsionen im präfrontalen Cortex haben eine verminderte Leistung beim freien Erinnern (McAndrews and Milner 1991; Stuss 1994; Moscovitch and Winocur 1995; Wheeler et al. 1995) und bei komplexen Aufgaben wie Quellengedächtnis (Janowsky et al. 1989) oder assoziativem Lernen (Gershberg and Shimamura 1995; Swick and Knight 1996; Dimitrov et al. 1999) gezeigt. Aber die Einschränkung der Wiedererkennungsleistung nach PFC-Läsionen oder transkranieller Magnetstimulation des VLPFC sind moderat (Wheeler et al. 1995; Machizawa et al. 2010). Diese Einschränkungen wurden eher Defiziten in der kognitiven Kontrolle der Informationsselektion und -organisation zugerechnet als einem primären Gedächtnisdefizit (Blumenfeld and Ranganath 2007).

Selektion beinhaltet das Zuwenden von Aufmerksamkeit auf ergebnisrelevante Informationen und der Aufgabe angemessene Antworten (Stuss and Benson 1984; Milner et al. 1985; Miller and Cohen 2001). Organisation beinhaltet das spontane Clustern von aufgerufenen Erinnerungen zu semantischen Verbindungen innerhalb einer kategorisierten Wort-Liste (della Rocchetta 1986; Hirst and Volpe 1988; Incisa della Rocchetta and Milner 1993; Stuss 1994; Gershberg and Shimamura 1995). Anteile des VLPFC können überwiegend zur Selektion beitragen während der DLPFC vorwiegend am Organisationsprozess beteiligt ist (Blumenfeld and Ranganath 2007). Da die in dieser Studie verwendeten Wort-Listen keine systematischen semantischen Beziehungen enthielten ist es vorstellbar, dass die zur spontanen semantischen Organisation gehörige kognitive Kontrolle die Erinnerungsleistung nicht in größerem Maße positiv beeinflusst. Die Art der Aufgabe (semantische bzw. phonemische Verarbeitung jedes einzelnen Wortes) könnte auch mit dazu beigetragen haben, dass die Probanden die Stimuli einzeln verarbeiteten und nicht semantisch miteinander assoziierten. Dies könnte unter Umständen erklären, warum die Faserdichte von Trakten, die aus dem DLPFC stammen, nicht mit der Gedächtnisleistung korreliert. Es ist aber denkbar, dass eine stärkere Korrelation entsteht, wenn eine semantische Organisation vorliegt, die die Erinnerungsleistung positiv beeinflusst. Außerdem muss angemerkt werden, dass Teile der Projektionen vom DLPFC zum rhinalen Cortex durch den fronto-occipitalen Faszikel ziehen (Goldman-Rakic et al. 1984) und daher die Konnektivität zwischen DLPFC und MTL unterschätzt wurde, indem die Analyse auf Faserverbindungen durch den Fasciculus uncinatus begrenzt wurde. Diese Begrenzung könnte ebenfalls ein Grund sein, weshalb keine signifikante Korrelation der Gedächtnisleistung mit der Konnektivität beobachtet wurde, obwohl eine signifikante Konnektivität zwischen DLPFC und MTL aufgezeigt werden konnte, die allerdings schwächer ausgeprägt ist, als die Konnektivität zwischen VLPFC und ERC bzw. PRC.

Gedächtniseinschränkungen und Konnektivität der weißen Substanz

Vorangegangene Studien, die sich mit der Integrität fronto-temporaler weißer Substanz beschäftigt haben, wurden im Wesentlichen an Patientenkollektiven durchgeführt (Diehl et al. 2008; Perez-Iglesias et al. 2010; Riley et al. 2010). In der hier vorliegenden Arbeit konnte an jungen, gesunden Probanden gezeigt werden, dass die Stärke dieser Fasertrakte zur Verschiedenheit der individuellen Gedächtnisleistung beiträgt. Die Fasertraktstärke der Verbindung VLPFC-DMzwischen Aktivierungsregion und dem rhinalen Cortex erklärt ~42,5% der Varianz (Abbildung 9). In einer bereits zuvor durchgeführten Studie an jungen gesunden Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass die durch die fraktionale Anisotropie bestimmte Faserdichte der weißen Substanz in unterschiedlichen Hirnregionen mit korrektem Erinnern und mit der Neigung zu falschen Erinnerungen (false memories) korreliert (Fuentemilla et al. 2009). Es wurden dort aber keine Korrelationen zwischen der Gedächtnisleistung und der Faserstärke zwischen PFC und MTL gefunden. Dies könnte darin begründet sein, dass die entsprechenden Pfade in einer voxelweisen FA-Analyse weniger zugänglich sind als durch eine explizite Darstellung mittels Fibertracking. Weiterhin wurden die vorliegenden individuellen **PFC-Regionen** in der Arbeit basierend auf Aktivierungsmustern bei erfolgreicher Enkodierung ausgewählt. Diese Herangehensweise berücksichtigt damit die individuelle Variabilität der mit Gedächtnisbildung zusammenhängenden präfrontalen Aktivierungen.

Funktionelle Implikationen der direkten Konnektivität zwischen PFC und rhinalem Cortex

Im medialen Temporallappen sind der entorhinale und der perirhinale Cortex die bedeutendsten Eingangsstrukturen des Hippocampus (Suzuki and Amaral 1994). Die funktionelle Bedeutung von ERC und PRC ist am besten im Kontext der Verarbeitungshierarchie der Strukturen des medialen Temporallappens zu erklären (Mishkin et al. 1998; Lavenex and Amaral 2000; Witter et al. 2000; Kerr et al. 2007). Der vom cerebralen Cortex ausgehende Informationsfluss wird auf dem Weg zum ERC durch den PHC und PRC getunnelt, dort werden wahrscheinlich räumliche und objektbezogene Informationen hinzugefügt. Es ist offensichtlich, dass die Funktion von ERC und PRC sehr stark vom Inhalt der vorverarbeiteten Informationen abhängt, die diese Cortices von höheren Verarbeitungshierarchien erhalten (Eichenbaum and Lipton 2008).

Obwohl die Konnektivität und die Verarbeitungshierarchie im medialen Temporallappen für die Gedächtnis-Enkodierungseigenschaften von ERC und PRC wie Aufmerksamkeitsmechanismen wichtig sind. ist es ungeklärt, die Informationsselektion von verschiedenen Eingängen beeinflussen können, was eher zu zielorientiertem als zu ausschließlich stimulus-getriebenem episodischem Gedächtnis führt. Eine derartige Aufmerksamkeitskontrolle durch höhere Hierarchieebenen, hier durch den PFC, wurde bis dato zwar postuliert (Miller and Cohen 2001), aber ein zugehöriges anatomisches Substrat blieb unklar. Die in dieser Arbeit aufgezeigte direkte Verbindung zwischen ventro- und dorsolateralen PFC-Regionen mit dem ERC und PRC kann dieses anatomische Substrat darstellen und damit eine zielorientierte Regelung von Gedächtnisbildungsprozessen im MTL durch höhergeordnete Strukturen in präfrontalen Cortex bewirken.

Robuste Beziehung zwischen Faserdichte und Gedächtnisleistung

Die Betrachtung der Grafiken (Abbildung 9) kann zu der Frage führen, ob der beobachtete Effekt durch statistische Ausreißer bedingt sein könnte und ob überhaupt ein Zusammenhang zwischen Faserzahl und Gedächtnisleistung besteht (Rousselet and Pernet 2011). Rousselet und Pernet wiesen auf die mangelnde Robustheit der Pearson-Korrelation hin und empfahlen stattdessen die Verwendung einer sogenannten *"Skipped Correlation"*, welche durch Bestimmung der *Minimum Covariate Determinant* Ausreißer identifiziert, wobei im Falle der vorliegenden Arbeit drei bis fünf Probanden als Ausreißer klassifiziert wurden.

Die Problematik der mangelnden Robustheit der Pearson-Korrelation gegenüber Ausreißern ist bekannt, weshalb bereits bei der initialen Datenanalyse die Kohorte zufällig in zwei Gruppen unterteilt worden war: Dabei konnte gezeigt werden, dass die wesentlichen Korrelationen in beiden Subkohorten Bestand hatten.

Andere statistische Verfahren zur Detektion von Ausreißern bestätigen die Robustheit der Daten (Schott and Düzel 2011). So schätzt die Cook-Distanz den Einfluss eines einzelnen Datenpunktes ab, den dieser auf das Ergebnis einer Korrelation oder Regression hat. Mit dem konservativen Cutoff-Kriterium von 4/N zeigte die Cook-Distanz in der tiefen Studienbedingung keinen und in der oberflächlichen Studienbedingung drei Ausreißer. Auch ohne diese Ausreißer blieben alle Korrelationen signifikant (VLPFC-ERC oberflächlich: r = 0,4255, P = 0,026; alle anderen R > 0,627, alle anderen P < 0,007). Die Resultate der Studie wurden außerdem mittels eines Bayes'schen robusten allgemeinen linearen Modells (rGLM) verifiziert. Für die vier wesentlichen Korrelationen (VLPFC zum PRC, VLPFC zum ERC jeweils tiefe und oberflächliche Studienbedingungen) konnte im rGLM gezeigt werden, dass die *a-posteriori* Wahrscheinlichkeit für das Nichtvorhandensein von Ausreißern bei 0,9994 liegt, womit alle Korrelationen signifikant bleiben (alle r > 0,532, alle P < 0,0035).

Zu bemerken ist, dass der Ausschluss von Ausreißern auf der Annahme beruht, dass diese Ausreißer artifizielle Ergebnisse repräsentieren, die beispielsweise auf Messfehlern basieren. In der Datenbasis dieser Studie hatten fünf der 28 Probanden (17,5 %) eine Pfadzahl größer als 100. Diese zeigten alle eine überdurchschnittliche bzw. weit überlegene Gedächtnisleistung. Zieht man die hohe Reliabilität zwischen den drei Untersuchern, die gegenüber der Gedächtnisleistung der Probanden verblindet waren, bei der Auswertung der Pfadzahlen in Betracht, erscheint es eher unplausibel, dass die hohen Pfadzahlen nicht valide sind.

Rousselet und Pernet wiesen am Ende ihres Kommentars kurz auf die Frage hin, weshalb einige Probanden so hohe Pfadzahlen aufwiesen. Dies sollte nicht nur aus einer statistischen, sondern vor allem auch aus einer biologischen Perspektive betrachtet werden. Auffällig ist, dass alle Probanden mit sehr hohen Pfadzahlen eine deutlich überdurchschnittliche Gedächtnisleistung zeigten, während die Gedächtnisleistung der Probanden mit niedrigen Pfadzahlen zwischen VLPFC und PRC bzw. ERC eine hohe Variabilität aufwies. Tatsächlich ist diese Variabilität biologisch sehr plausibel, da die Gedächtnisleistung dieser Probanden durch andere, hier nicht untersuchte Fasertrakte oder durch andere mnestische Strategien bestimmt sein kann.

Ein Gedächtnismuster, bei dem sich die Variabilität der Erinnerungsleistung mit ansteigender Faserzahl vermindert, ist biologisch sehr bedeutsam. Ebenso erklärt die interindividuelle Variabilität der Enkodierungsstrategien, warum die die Korrelationen in der Aufgabe zur oberflächlichen Verarbeitungsebene schwächer waren als in der Aufgabe zur tiefen.

Als weiteres Argument gegen die Kritik durch Rousselet und Pernet kann die Replikation der Ergebnisse dieser Arbeit durch eine andere Arbeitsgruppe angeführt werden: In einer kombinierten DTI- und EEG-Studie (Cohen 2011) ist der Nachweis

gelungen, dass die Probanden mit einer stärkeren anatomischen Verbindung zwischen Hippocampus und ventrolateralem präfrontalen Cortex in einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis niederfrequentere neuronale Oszillationen zeigten, weiterhin zeigten sie eine bessere Fähigkeit zur Enkodierung von den in der Aufgabe gezeigten komplexen Bildern ins Langzeitgedächtnis.

Als Antwort auf die Kritik von Rousselet und Pernet kann zusammenfassend festgehalten werden, dass die aufgezeigte starke Korrelation zwischen Gedächtnisleistung und Fasertraktstärke auch nach mehreren robusten Tests auf Ausreißer bestehen bleibt. Auch eine unabhängige Gruppe konnte mittels eines weiteren sehr konservativen statistischen Verfahrens die Robustheit der Beziehung zwischen Faserdichte und Gedächtnisleistung bestätigen (Schwarzkopf et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen nicht allein, sondern wurden von einer unabhängigen Arbeitsgruppe reproduziert. Rousselet bezieht sich auf ein wenig verbreitetes statistisches Verfahren und lässt biologische Gesichtspunkte bei der Diskussion der Daten außer Acht.

Zusammenfassung

Als Teil des Langzeitgedächtnisses dient das episodische Gedächtnis der Enkodierung, Speicherung und dem Abruf von Ereignissen und Erlebnissen. Es wird angenommen, dass der Präfrontale Cortex (PFC) an der zielgerichteten Enkodierung im episodischen Gedächtnis beteiligt ist, indem er kognitive Kontrolle auf den im medialen Temporallappen (MTL) stattfindenden Gedächtnisbildungsprozess ausübt. Allerdings ist bisher nicht klar, in welchem Ausmaß sich die Beteiligung der Interaktionen zwischen PFC und MTL an der Gedächtnisbildung auf anatomischer Ebene zeigt.

In dieser Arbeit wurden funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) und auf diffusionsgewichteter Bildgebung (Diffusion Tensor Imaging, DTI) basierendes Fibertracking kombiniert. In einer Gruppe von 28 jungen, gesunden Erwachsenen wurde quantifiziert, inwieweit die Dichte von Fasertrakten in der weißen Substanz zwischen im PFC ermittelten Regionen und dem MTL mit der Gedächtnisleistung korreliert. Die Gedächtnisleistung wurde zuvor in einer Aufgabe mit freier Erinnerung gelernter Wörter ermittelt.

Es konnte anhand der untersuchten Kohorte gezeigt werden, dass sich die in vorangegangenen fMRT-Studien beobachtete Koaktivierung von PFC und MTL auf anatomischer Ebene durch Faserverbindungen in der weißen Substanz manifestiert, die den rhinalen Cortex (bestehend aus ento- und perirhinalem Cortex) mit aktivierten Regionen im VLPFC verbinden. Die Erinnerungsleistung in einer verbalen Enkodierungsaufgabe korreliert dabei mit der Stärke der anatomischen Konnektivität zwischen PFC und MTL, was als neuroanatomisches Substrat für die interindividuelle Variabilität der Gedächtnisleistung des Menschen aufgefasst werden kann. Diese Konvergenz zwischen funktionellen Aktivitätsmustern und anatomischer Konnektivität zwischen PFC und MTL schließt eine lange bestehende Lücke in der Gedächtnisforschung bei Menschen, indem ein Mechanismus aufgezeigt wird, über den zielorientierte Repräsentationen im PFC Kontrolle auf die Informationsverarbeitung im MTL ausüben können.

Literatur

1. Baker, J. T., A. L. Sanders, et al. (2001). "Neural correlates of verbal memory encoding during semantic and structural processing tasks." <u>Neuroreport</u> 12(6): 1251-1256.

2. Behrens, T. E., H. Johansen-Berg, et al. (2003). "Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging." <u>Nature</u> <u>neuroscience</u> 6(7): 750-757.

3. Blumenfeld, R. S. and C. Ranganath (2007). "Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging." <u>The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology</u>, neurology and psychiatry 13(3): 280-291.

4. Bodammer, N., J. Kaufmann, et al. (2004). "Eddy current correction in diffusionweighted imaging using pairs of images acquired with opposite diffusion gradient polarity." <u>Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic</u> <u>Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine</u> 51(1): 188-193.

5. Bodammer, N. C., J. Kaufmann, et al. (2009). "Monte Carlo-based diffusion tensor tractography with a geometrically corrected voxel-centre connecting method." <u>Physics in medicine and biology</u> 54(4): 1009-1033.

6. Brauer, J., A. Anwander, et al. (2011). "Neuroanatomical prerequisites for language functions in the maturing brain." <u>Cerebral cortex</u> 21(2): 459-466.

7. Buckner, R. L., J. Logan, et al. (2000). "Cognitive neuroscience of episodic memory encoding." <u>Acta psychologica</u> 105(2-3): 127-139.

8. Catani, M. and M. Mesulam (2008). "The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state." <u>Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior</u> 44(8): 953-961.

9. Cohen, M. X. (2011). "Hippocampal-prefrontal connectivity predicts midfrontal oscillations and long-term memory performance." <u>Current biology : CB</u> 21(22): 1900-1905.

10. Cohen, M. X., C. E. Elger, et al. (2008). "Amygdala tractography predicts functional connectivity and learning during feedback-guided decision-making." <u>NeuroImage</u> 39(3): 1396-1407.

11. Davachi, L., A. Maril, et al. (2001). "When keeping in mind supports later bringing to mind: neural markers of phonological rehearsal predict subsequent remembering." Journal of cognitive neuroscience 13(8): 1059-1070.

12. della Rocchetta, A. I. (1986). "Classification and recall of pictures after unilateral frontal or temporal lobectomy." <u>Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior</u> 22(2): 189-211.

13. Diehl, B., R. M. Busch, et al. (2008). "Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy." <u>Epilepsia</u> 49(8): 1409-1418.

14. Dimitrov, M., J. Granetz, et al. (1999). "Associative learning impairments in patients with frontal lobe damage." <u>Brain and cognition</u> 41(2): 213-230.

15. Eichenbaum, H. and P. A. Lipton (2008). "Towards a functional organization of the medial temporal lobe memory system: role of the parahippocampal and medial entorhinal cortical areas." <u>Hippocampus</u> 18(12): 1314-1324.

16. Fernandez, G., J. B. Brewer, et al. (1999). "Level of sustained entorhinal activity at study correlates with subsequent cued-recall performance: a functional magnetic resonance imaging study with high acquisition rate." <u>Hippocampus</u> 9(1): 35-44.

17. Fletcher, P. C., C. M. Stephenson, et al. (2003). "Regional brain activations predicting subsequent memory success: an event-related fMRI study of the influence of encoding tasks." <u>Cortex</u>; a journal devoted to the study of the nervous system and <u>behavior</u> 39(4-5): 1009-1026.

18. Fuentemilla, L., E. Camara, et al. (2009). "Individual differences in true and false memory retrieval are related to white matter brain microstructure." <u>The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience</u> 29(27): 8698-8703.

19. Gershberg, F. B. and A. P. Shimamura (1995). "Impaired use of organizational strategies in free recall following frontal lobe damage." <u>Neuropsychologia</u> 33(10): 1305-1333.

20. Goldman-Rakic, P. S., L. D. Selemon, et al. (1984). "Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey." <u>Neuroscience</u> 12(3): 719-743.

21. Hagmann, P., J. P. Thiran, et al. (2003). "DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection." <u>NeuroImage</u> 19(3): 545-554.

22. Hirst, W. and B. T. Volpe (1988). "Memory strategies with brain damage." <u>Brain</u> and cognition 8(3): 379-408.

23. Incisa della Rocchetta, A. and B. Milner (1993). "Strategic search and retrieval inhibition: the role of the frontal lobes." <u>Neuropsychologia</u> 31(6): 503-524.

24. Insausti, R., D. G. Amaral, et al. (1987). "The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents." <u>The Journal of comparative neurology</u> 264(3): 356-395.

25. Janowsky, J. S., A. P. Shimamura, et al. (1989). "Source memory impairment in patients with frontal lobe lesions." <u>Neuropsychologia</u> 27(8): 1043-1056.

26. Johansen-Berg, H. and T. E. Behrens (2006). "Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience." <u>Current opinion in neurology</u> 19(4): 379-385.

27. Kerr, K. M., K. L. Agster, et al. (2007). "Functional neuroanatomy of the parahippocampal region: the lateral and medial entorhinal areas." <u>Hippocampus</u> 17(9): 697-708.

28. Kirchhoff, B. A., A. D. Wagner, et al. (2000). "Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory." <u>The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience</u> 20(16): 6173-6180.

29. Klein, J. C., M. F. Rushworth, et al. (2010). "Topography of connections between human prefrontal cortex and mediodorsal thalamus studied with diffusion tractography." <u>NeuroImage</u> 51(2): 555-564.

30. Kriegeskorte, N., W. K. Simmons, et al. (2009). "Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping." <u>Nature neuroscience</u> 12(5): 535-540.

31. Lavenex, P. and D. G. Amaral (2000). "Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity." <u>Hippocampus</u> 10(4): 420-430.

32. Lee, A. C., T. W. Robbins, et al. (2002). "Evidence for asymmetric frontal-lobe involvement in episodic memory from functional magnetic resonance imaging and patients with unilateral frontal-lobe excisions." <u>Neuropsychologia</u> 40(13): 2420-2437.

33. Machizawa, M. G., R. Kalla, et al. (2010). "The time course of ventrolateral prefrontal cortex involvement in memory formation." <u>Journal of neurophysiology</u> 103(3): 1569-1579.

34. McAndrews, M. P. and B. Milner (1991). "The frontal cortex and memory for temporal order." <u>Neuropsychologia</u> 29(9): 849-859.

35. Miller, E. K. and J. D. Cohen (2001). "An integrative theory of prefrontal cortex function." <u>Annual review of neuroscience</u> 24: 167-202.

36. Milner, B., M. Petrides, et al. (1985). "Frontal lobes and the temporal organization of memory." <u>Human neurobiology</u> 4(3): 137-142.

37. Mishkin, M., F. Vargha-Khadem, et al. (1998). "Amnesia and the organization of the hippocampal system." <u>Hippocampus</u> 8(3): 212-216.

38. Mohedano-Moriano, A., P. Pro-Sistiaga, et al. (2007). "Topographical and laminar distribution of cortical input to the monkey entorhinal cortex." <u>Journal of anatomy</u> 211(2): 250-260.

39. Mori, S. and P. C. van Zijl (2002). "Fiber tracking: principles and strategies - a technical review." <u>NMR in biomedicine</u> 15(7-8): 468-480.

40. Morris, R., D. N. Pandya, et al. (1999). "Fiber system linking the mid-dorsolateral frontal cortex with the retrosplenial/presubicular region in the rhesus monkey." <u>The</u> <u>Journal of comparative neurology</u> 407(2): 183-192.

41. Moscovitch, M. and G. Winocur (1995). "Frontal lobes, memory, and aging." <u>Annals of the New York Academy of Sciences</u> 769: 119-150.

42. Otten, L. J., R. N. Henson, et al. (2001). "Depth of processing effects on neural correlates of memory encoding: relationship between findings from across- and within-task comparisons." <u>Brain : a journal of neurology</u> 124(Pt 2): 399-412.

43. Paller, K. A. and A. D. Wagner (2002). "Observing the transformation of experience into memory." <u>Trends in cognitive sciences</u> 6(2): 93-102.

44. Papadakis, N. G., D. Xing, et al. (1999). "A study of rotationally invariant and symmetric indices of diffusion anisotropy." <u>Magnetic resonance imaging</u> 17(6): 881-892.

45. Perez-Iglesias, R., D. Tordesillas-Gutierrez, et al. (2010). "White matter integrity and cognitive impairment in first-episode psychosis." <u>The American journal of psychiatry</u> 167(4): 451-458.

46. Pruessner, J. C., S. Kohler, et al. (2002). "Volumetry of temporopolar, perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortex from high-resolution MR images: considering the variability of the collateral sulcus." <u>Cerebral cortex</u> 12(12): 1342-1353.

47. Richardson-Klavehn, A. and J. M. Gardiner (1998). "Depth-of-processing effects on priming in stem completion: tests of the voluntary-contamination, conceptual-processing, and lexical-processing hypotheses." <u>Journal of experimental psychology</u>. <u>Learning, memory, and cognition</u> 24(3): 593-609.

48. Riley, J. D., D. L. Franklin, et al. (2010). "Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: association with cognitive and clinical profiles." <u>Epilepsia</u> 51(4): 536-545.

49. Rousselet, G. A. and C. R. Pernet (2011). "Robust statistics show no evidence for a relationship between fiber density and memory performance." <u>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</u> 108(35): E598; author reply E599.

50. Rugg, M. D., L. J. Otten, et al. (2002). "The neural basis of episodic memory: evidence from functional neuroimaging." <u>Philosophical transactions of the Royal</u> <u>Society of London. Series B, Biological sciences</u> 357(1424): 1097-1110.

51. Schott, B., A. Richardson-Klavehn, et al. (2002). "Perceptual priming versus explicit memory: dissociable neural correlates at encoding." <u>Journal of cognitive neuroscience</u> 14(4): 578-592.

52. Schott, B. H. and E. Düzel (2011). "Reply to Rousselet et al.: A robust relationship between fiber density and memory recall." <u>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</u> 108(35): E599.

53. Schott, B. H., R. N. Henson, et al. (2005). "Redefining implicit and explicit memory: the functional neuroanatomy of priming, remembering, and control of retrieval." <u>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</u> 102(4): 1257-1262.

54. Schott, B. H., A. Richardson-Klavehn, et al. (2006). "Neuroanatomical dissociation of encoding processes related to priming and explicit memory." <u>The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience</u> 26(3): 792-800.

55. Schott, B. H., C. I. Seidenbecher, et al. (2006). "The dopaminergic midbrain participates in human episodic memory formation: evidence from genetic imaging."

<u>The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience</u> 26(5): 1407-1417.

56. Schott, B. H., T. Wustenberg, et al. (2013). "The relationship between level of processing and hippocampal-cortical functional connectivity during episodic memory formation in humans." <u>Human brain mapping</u> 34(2): 407-424.

57. Schwarzkopf, D. S., B. De Haas, et al. (2012). "Better ways to improve standards in brain-behavior correlation analysis." <u>Frontiers in human neuroscience</u> 6: 200.

58. Squire, L. R., C. E. Stark, et al. (2004). "The medial temporal lobe." <u>Annual review</u> of neuroscience 27: 279-306.

59. Stuss, D. T. and D. F. Benson (1984). "Neuropsychological studies of the frontal lobes." <u>Psychological bulletin</u> 95(1): 3-28.

60. Stuss, D. T. A., Michael P.; Palumbo, Carole L.; Buckle, Leslie; Sayer, Lisa; Pogue, Janice (1994). "Organizational strategies with unilateral or bilateral frontal lobe injury in word learning tasks." <u>Neuropsychology</u> 8: 355-373.

61. Suzuki, W. A. and D. G. Amaral (1994). "Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents." <u>The Journal of comparative neurology</u> 350(4): 497-533.

62. Swick, D. and R. T. Knight (1996). "Is prefrontal cortex involved in cued recall? A neuropsychological test of PET findings." <u>Neuropsychologia</u> 34(10): 1019-1028.

63. Takahashi, E., K. Ohki, et al. (2008). "Dissociated pathways for successful memory retrieval from the human parietal cortex: anatomical and functional connectivity analyses." <u>Cerebral cortex</u> 18(8): 1771-1778.

64. Tulving, E. (2002). "Episodic memory: from mind to brain." <u>Annual review of psychology</u> 53: 1-25.

65. Vargha-Khadem, F., D. G. Gadian, et al. (1997). "Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory." <u>Science</u> 277(5324): 376-380.

66. Wagner, A. D., D. L. Schacter, et al. (1998). "Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity." <u>Science</u> 281(5380): 1188-1191.

67. Wheeler, M. A., D. T. Stuss, et al. (1995). "Frontal lobe damage produces episodic memory impairment." <u>Journal of the International Neuropsychological Society : JINS</u> 1(6): 525-536.

68. Witter, M. P., F. G. Wouterlood, et al. (2000). "Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network." <u>Annals of the New York Academy of Sciences</u> 911: 1-24.

69. Woods, R. P., S. T. Grafton, et al. (1998). "Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation." <u>Journal of computer assisted</u> tomography 22(1): 139-152.

Danksagung

Für die Unterstützung in den verschiedenen Phasen der Erstellung dieser Arbeit möchte ich danken:

Emrah Düzel - Für die Überlassung des Themas, zahlreiche Ideen und Verfeinerungen der Materie

Björn Schott - Für Planung und Durchführung der fMRI-Experimente, die Ausgangspunkt dieser Arbeit waren sowie für die Hilfe bei der Auswertung der Daten und zahlreiche Formulierungshilfen beim Schreiben dieser Dissertation

Jörn Kaufmann, Nils Bodamer, Guido Behlau, Hartmut Schütze - Die Programmierung des Tracking-Algorithmus, Unterstützung beim Schreiben vieler Matlab-Skripte und ganz besonders Jörn für die ständige Bereitschaft zum Beantworten technischer Fragen

Beate Bohmeier und Judith Machts - Für geduldiges Pfade-Zählen

Publikationsliste

Schott* B.H., **Niklas* C.**, Kaufmann J., Bodammer N.C., Machts J., Schütze H., Düzel E. "Fiber density between rhinal cortex and activated ventrolateral prefrontal regions predicts episodic memory performance in humans." Proc Natl Acad Sci USA. 2011 Mar 29; 108(13):5408-13.

* geteilte Erstautorenschaft

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen präfrontal-medio-temporaler Faserdichte und Gedächtnisleistung des Menschen

im Institut für kognitive Neurologie und Demenzforschung

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Emrah Düzel und PD Dr. med. Dr. rer. nat. Björn Hendrik Schott

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 07.10.2013

Christoph Niklas

Lebenslauf

Christoph Niklas Geboren: 28.05.1981 in Magdeburg

Schulbildung

1988-1992:	Heinrich-Reichel-Schule / Grundschule "Am Hopfengarten"		
1992-2000:	Ökumenisches Domgymnasium Magdeburg		
2000:	Abitur		
Zivildienst			
10/2000 - 08/2001:	Zivildienst beim Arbeiter-Samariter-Bund in Magdeburg, Rettungswache		
Studium			
10/2001 - 05/2008:	Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg		
10/2003 - 11/2009:	Belegung des Zusatzkurses "Neurowissenschaften für Humanmediziner" Fakultät für Naturwissenschaften, Otto-von- Guericke-Universität Magdeburg		
05/2008:	Staatsexamen und Approbation als Arzt		
Beruf			
seit 09/2004:	Mitarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. E. Düzel, zunächst Klinik für Neurologie II, mittlerweile Institut für kognitive Neurologie und Demenzforschung (IKND)		
seit 07/2008:	Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie (KAIT), Medizinische Fakultät der Otto-von- Guericke Universität Magdeburg		

Christoph Niklas

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Abbildung 2	Paradigma und Versuchsaufbau. Überlagerungen normalisierter T2*-Bilder je zweier	Seite 6
5	Probanden.	Seite 12
Abbildung 3	Vergleich zwischen T1-, T2*- und invertierten T2*-	
	Kontrast.	Seite 13
Abbildung 4	Aktivierungen im Zusammenhang mit der	
	Verarbeitungsebene (LOP) und erfolgreicher	
	Gedächtnisbildung (DM).	Seite 16
Abbildung 5	Aktivierungen in Verbindung mit späterem Erinnern in	
Ū	einer unabhängigen Kohorte von 37 jungen, gesunden	
	Teilnehmern.	Seite 17
Abbildung 6	Auswahl der ROIs und Ergebnisse des Fibertrackings.	Seite 18
Abbildung 7	Ergebnisse des Fibertrackings.	Seite 19
Abbildung 8	Interindividuelle Variabilität der Fasertraktstärke.	Seite 20
Abbildung 9	Korrelation zwischen Anzahl der Fasertrakte und	
C C	Gedächtnisbildung.	Seite 23
Abbildung 10	Korrelation von Traktstärke und Gedächtnisleistung,	
Ū	getrennt nach Verarbeitungsebene (LOP).	Seite 24
Abbildung 11	Aktivierungen in Bezug zur Verarbeitungsebene.	Seite 25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Tabelle 1 Anteile der richtig (hits) bzw. nicht richtig (misses)		
	erinnerten Wörter.	Seite 15	
Tabelle 2	Tabelle 2 Mittlere Stärke der Fasertrakte.	Seite 22	

Proband	Pfade zwischen VLPFC und ERC	Pfade zwischen VLPFC und PRC	Anteil erinnerter Begriffe
1	65,0	79,3	0,30
2	9,0	20,3	0,23
3	5,3	20,3	0,31
4	99,3	106,3	0,36
5	2,0	29,0	0,38
6	45,3	50,3	0,29
7	36,7	48,7	0,24
8	265,0	245,7	0,58
9	12,3	40,7	0,40
10	26,3	29,0	0,27
11	40,3	37,7	0,24
12	14,0	31,7	0,17
13	40,0	28,3	0,13
14	7,0	66,0	0,39
15	12,3	61,7	0,23
16	21,3	38,0	0,31
17	81,0	52,0	0,43
18	7,3	10,0	0,17
19	186,7	196,3	0,49
20	6,0	35,7	0,24
21	39,7	110,3	0,46
22	30,3	53,0	0,27
23	41,3	42,7	0,32
24	19,3	43,3	0,31
25	44,7	56,3	0,34
26	27,0	50,0	0,28
27	4,3	13,7	0,44
28	137,3	176,7	0,39

Pfadzahlen und Gedächtnisleistung

Übersicht über die ermittelten Pfadzahlen und die im Test ermittelte Erinnerungsleistung. Die aufgeführten Pfadzahlen sind das arithmetische Mittel der durch die drei auswertenden Personen ermittelten Pfadzahlen. Der Anteil erinnerter Begriffe entspricht den insgesamt richtig erinnerten Begriffen (DM-Effekt) unabhängig von der Verarbeitungsebene.