MAX PLANCK INSTITUTE FOR HUMAN COGNITIVE AND BRAIN SCIENCES LEIPZIG

Stefan Zysset: Eine experimentalpsychologische Studie zu Gedächtnisabrufprozessen unter Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie. Leipzig: Max Planck Institute of Cognitive Neuroscience, 1999 (MPI Series in Cognitive Neuroscience; 6)

CC BY NC

Eine experimentalpsychologische Studie zu Gedächtnisabrufprozessen unter Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie

Von der Fakultät für
Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie
der Universität Leipzig
genehmigte

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium
Dr. rer. nat.

vorgelegt
von lic. phil. Stefan Zysset
geboren am 24. August 1965 in Ventura, CA/USA

Dekan:
Prof. Dr. Kurt Eger

Gutachter:
Prof. Dr. D. Yves von Cramon
Prof. Dr. PhD. Hermann J. Müller
Prof. Dr. Hans J. Markowitsch

Tag der Verteidigung: Leipzig, den 22. April 1999

Danksagung

Beim Verfassen dieser Arbeit erfuhr ich von vielen Personen in meinem Umfeld auf unterschiedlichste Art und Weise Unterstützung. Ohne sie wäre die vorliegende Arbeit nicht entstanden.

Mein grösster Dank gebührt Herrn Prof. Dr. D.Yves von Cramon und PD Dr. Stefan Pollmann für ihre Unterstützung und Förderung sowie für die vielen konstruktiven Anregungen zu dieser Arbeit. Herrn Prof. Dr. Hermann Müller danke ich für seine Unterstützung und Hilfeleistung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Weiter danke ich herzlichst meinen Kollegen Peter Bublak, Ulrich Hartmann und Christian Uhl für ihre Freundschaft und moralische Unterstützung, Frau Dr. Angelika Thöne von der Tagesklinik für kognitive Neurologie in Leipzig für ihr hartnäckiges Nachfragen und die erbauende Zusammenarbeit in den klinischen Begleitstudien und Frau Dr. Margret Hund-Georgiadis für die Unterstützung bei neuroanatomischen Fragen. Besonderen Dank gebührt auch allen Kolleginnen und Kollegen des Max-Planck-Instituts für neuropsychologische Forschung, Leipzig, insbesondere den Physikern PD Dr. David Norris, Dr. Christopher Wiggins, Rosie Dymond, Dr. Christian Schwarzbauer und Dr. Thoralf Niendorf für ihre Unterstützung und Geduld beim Erklären der Funktions- (und Nicht-Funktions)weise der MRT, Dr. Gaby Lohmann, Dr. Frithjof Kruggel, Dr. Mélanie Pélégrini und Dr. Xavier Descombes für ihre Unterstützung bei der Auswertung der Daten, Anke Pitzmaus und Brit Reimann für die Hilfeleistung bei der Durchführung der Reaktionszeitexperimente, Sabine Busker-Rössig, Grit Wenge und Katrin Wiesner für die Hilfe bei der Durchführung der MRT-Studien, sowie Heike Schmidt-Duderstedt und Stephan Liebig für ihre Unterstützung beim Erstellen von graphischen Abbildungen.

Ganz speziell sei auch allen Probandinnen und Probanden gedankt, die durch ihre Teilnahme an den verschiedenen Experimenten diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Zum Schluss noch den herzlichsten Dank an meine Eltern, ohne deren Vertrauen und Unterstützung ich diese Arbeit nie begonnen, geschweige denn beendet hätte.

Inhaltsverzeichnis

I Theoretischer Teil **1**

1 Einleitung **3**

2 Differenzierung von Gedächtnisabrufprozessen **9**

2.1 Ein-Speichermodell des Gedächtnisses 9

2.1.1 Langzeitgedächtnis 10

2.1.2 Aktivation des Langzeitgedächtnisses 11

2.1.3 Kurzzeitgedächtnis 12

2.2 Arbeitsgedächtnis 12

2.3 Gedächtnisabrufprozesse 13

2.3.1 Suchprozesse im Kurzzeitgedächtnis 14

2.3.2 Vergleich des Abrufs aus dem Kurz- und Langzeitgedächtnis 15

2.4 Zusammenfassung 19

3 Funktionelle Neuroanatomie des Gedächtnisses **21**

3.1 Präfrontaler Cortex und Arbeitsgedächtnis 22

3.1.1 Exekutive vs. 'Maintenance' Funktionen 23

3.1.2 Dorsolateraler vs. ventrolateraler präfrontaler Cortex 24

3.1.3 Semantischer vs. episodischer Abruf 25

3.2 Der Parietallappen und das verbale Arbeitsgedächtnis 28

3.3 Temporallappen und Gedächtnis 29

3.4 Willentliche vs. automatische Verarbeitung 30

3.5 Zusammenfassung 31

4 Funktionelle Magnetresonanztomographie **33**

4.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie 34

4.1.1 Kontrast 35

4.1.2 Ortskodierung 35

4.1.3 Anatomische Bildgebung 37
4.2 Physiologische Grundlagen 37
4.3 Der BOLD-Effekt als Grundlage der fMRT 38
4.4 Echo Planar Imaging 39
4.5 Risikofaktoren und Einschränkungen von fMRT 40
4.6 Auswertung von fMRT-Daten 41
4.6.1 Vorverarbeitung von fMRT-Daten 42
4.6.2 Statistische Auswertungsverfahren 44
4.6.3 Registrierung und Normalisierung 47
4.6.4 Visualisierung 48

II Empirischer Teil 49

5 Reaktionszeitexperimente 51
5.1 Fragestellung der Reaktionszeitexperimente 51
5.1.1 Einfluss von Enkodierungsprozessen 51
5.1.2 Einfluss der Antizipierung 52
5.1.3 Einfluss der Verzögerung 52
5.1.4 Replikation mit kürzeren Verzögerungen 53
5.2 Experiment 1 53
5.2.1 Methode 54
5.2.1.1 Versuchspersonen 54
5.2.1.2 Material 54
5.2.1.3 Versuchsablauf 54
5.2.2 Ergebnisse Experiment 1 56
5.2.3 Diskussion von Experiment 1 58
5.3 Experiment 2 60
5.3.1 Methode 61
5.3.1.1 Versuchspersonen 61
5.3.1.2 Material und Versuchsablauf 61
5.3.2 Ergebnisse Experiment 2 61
5.3.3 Diskussion von Experiment 2 63
5.4 Diskussion der RT-Experimente 65

6 Fragestellung der fMRT-Experimente 69
6.1 Bestimmung der neuroanatomischen Korrelate 69

6.2 Aktivations- vs. Verifikationsprozesse 70
6.3 Randomisierte vs. geblockte Darbietung 72

7 fMRT-Experimente 75
7.1 fMRT-Experiment 1 76
7.1.1 Methode 76
7.1.1.1 Versuchspersonen 76
7.1.1.2 Behaviorale Methode 76
7.1.1.3 Methode der funktionellen Bildgebung 77
7.1.1.4 Auswertung 77
7.1.2 Ergebnisse fMRT-Experiment 1 78
7.1.3 Diskussion von fMRT-Experiment 1 82
7.2 fMRT-Experiment 2 83
7.2.1 Methode 84
7.2.1.1 Versuchspersonen 84
7.2.1.2 Behaviorale Methode 84
7.2.1.3 Methode der funktionellen Bildgebung 85
7.2.1.4 Auswertung 85
7.2.2 Ergebnisse fMRT-Experiment 2 87
7.2.2.1 Reaktionszeitdaten 87
7.2.2.2 Bildgebende Daten 88
7.2.3 Diskussion von fMRT-Experiment 2 93
7.2.3.1 Reaktionszeitdaten 93
7.2.3.2 Bildgebende Resultate 94
7.3 Diskussion der fMRT-Experimente 97

8 Allgemeine Diskussion 99

Anhang 103

A Kurze Einführung in die Neuroanatomie 103

B Signalverläufe der untersuchten Areale 109

Literaturverzeichnis 113

Teil I

Theoretischer Teil

Kapitel 1

Einleitung

Ohne Gedächtnis wäre immer alles neu. Gedächtnis stellt wichtige Erfahrungen, die in Lernprozessen erworben wurden, sowie täglich benötigte Kenntnisse über Sachverhalte, Vorgänge und Personen bereit. Ohne diese im Gedächtnis gespeicherte Information wäre uns ein normales tägliches Leben unmöglich und unsere Existenz würde sich auf ein kurzes '*Jetzt*' begrenzen.

William James (1890) begründete in seinem Werk *The Principles of Psychology* wegweisende Konzepte über Gedächtnis, Bewusstsein und Wahrnehmung. So unterschied er ein *primäres Gedächtnis* vom Rest des Gedächtnissystems. Gemäss seiner Definition entspricht das primäre Gedächtnis dem momentanen Bewusstseinszustand, was sich klar vom *sekundären Gedächtnis*, dem eigentlichen Gedächtnis, abgrenzen lässt. Das sekundäre Gedächtnis besteht aus Erinnerungen der Vergangenheit, die erst wieder durch bestimmte Prozesse dem Bewusstsein zugänglich gemacht werden müssen. Diese Prozesse aktivieren das im sekundären Gedächtnis gespeicherte Wissen in einen dem Bewusstsein und der kognitiven Verarbeitung zugänglichen Zustand. In unserem täglichen Leben sind wir fortwährend damit beschäftigt, sei es bewusst oder unbewusst, gespeicherte Information abzurufen, zu überarbeiten und mit neuen Reizen aus unserer Umwelt zu vergleichen.

Das zentrale Thema dieser Arbeit sind eben diese Prozesse: die Aktivierung von gespeicherten Gedächtnisinhalten und die Verarbeitung und Manipulation dieser aktivierten Informationen mit intern generierten oder externen Stimuli.

Ende des letzten Jahrhunderts begründete Hermann Ebbinghaus die experimentelle Gedächtnispsychologie, in der über lange Zeit die Untersuchungen zu assoziativem, verbalen Lernen dominierten. Erwerb, Behalten und Vergessen von Verknüpfungen zwischen einfachen verbalen Elementen wurden experimentell analysiert. Diese Forschungsrichtung, die als Psychologie des *assoziativen, verbalen Lernens* bis in die Jahre nach 1960 hineinreichte, wurde durch den Ansatz der Kognitionspsychologie (Neisser, 1967) sowie durch den Ansatz von Theorien zur menschlichen Informationsverarbeitung (Schneider & Shiffrin, 1977; Shiffrin &

Schneider, 1977) erweitert. Die kognitive Psychologie untersucht die mentalen Prozesse, die notwendig sind, um Wissen über die Realität zu erlangen und dieses gespeicherte Wissen für das Handeln zu nutzen (Kluwe, 1990). Theorien der Informationsverarbeitung nehmen an, dass Sachverhalte intern repräsentiert, d.h. in einer internen Datenstruktur abgebildet werden. Diese Informationen werden dann durch eine Folge von internen Prozessschritten weiterverarbeitet. Ein Informationsverarbeitungssystem benötigt geeignete Strukturen und Prozesse zur Aufnahme und Enkodierung sowie zur Speicherung von Information. Desweiteren bedarf es Operatoren zur Verarbeitung der gerade aufgenommenen wie auch der bereits gespeicherten Information. Ferner wird angenommen, dass das System auch zentrale Steuer- und Kontrollprozesse besitzt, welche die unterschiedlichen Verarbeitungsschritte organisiert und überwacht.

Zur Verarbeitung oder Überprüfung von gespeicherter Information durch kognitive Prozesse müssen Gedächtnisinhalte in einen Zustand gebracht werden, der kognitiven Prozessen zugänglich ist (*Aktivierungsprozesse*), d.h. sie müssen aus dem als inaktiv vorgestellten Langzeitgedächtnis in einen aktiven Gedächtniszustand (Kurzzeitgedächtnis) überführt werden. In diesem aktivierten Zustand steht die Information für die weitere Verarbeitung (z.B. Entscheidungs- oder Vergleichsprozesse) zur Verfügung. Aktivierte Wissenseinheiten können dann (im Arbeitsgedächtnis) verarbeitet, verändert oder mit einem externen Stimulus verglichen werden (*Verarbeitungsprozess*). Neuere Befunde zeigen, dass der Abruf von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis andere Prozesse erfordert als der Abruf von Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis (Conway & Engle, 1994). Während der Verarbeitungsprozess die typischen kapazitätsbegrenzten Merkmale zeigt, scheint dies für den Aktivierungsprozess nicht der Fall zu sein. Die Verarbeitung von Informationen im Kurzzeitgedächtnis, die als eine typische Exekutivfunktion angesehen wird, wird vermutlich unter massgeblicher Beteiligung präfrontaler Mechanismen bewerkstelligt. Im Gegensatz dazu dürfte der Abruf gut gelernter Langzeitgedächtnisinhalte auch ohne die Beteiligung präfrontaler Mechanismen möglich sein. Befunde aus der Literatur stützen die Annahme, dass es sich dabei um einen automatischen Prozess handelt (Conway & Engle, 1994).

Eine Erweiterung des klassischen Paradigmas von Sternberg (Sternberg, 1966) zur Gedächtnissuche ermöglicht eine Differenzierung des Aktivations- vom Verifikationsprozess (Conway & Engle, 1994). Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Reaktionszeitexperimente bedienten sich dieses Paradigmas und verfolgten das Ziel, die zeitliche Dynamik der Aktivierungs- und Verarbeitungsprozesse genauer zu bestimmen. Dabei wurden experimentelle Variationen vorgenommen, welche eine detailliertere Aufschlüsselung der einzelnen Prozesse erlaubten. Hauptuntersuchungsgegenstand war dabei die Dauer der Aktivierung von Informationseinheiten, die wiederum Aufschlüsse über Eigenschaften des Aktivierungsprozesses ermöglicht. Auf

die Thematik der seriellen vs. parallelen Verarbeitung, die erschöpfende vs. selbst-beendende Suche und die zum Teil widersprüchlichen Modelle dieser Verarbeitungsprozesse soll jedoch nicht speziell eingegangen werden (siehe dazu Luce, 1986).

Herkömmliche Reaktionszeitexperimente lassen jedoch keinen Schluss darüber zu, welche zerebralen Strukturen in eine bestimmte Abfolge von Prozessen involviert sind. Durch die Veränderung und/oder Hinzufügung einzelner Teilprozesse wurde in der Experimentalpsychologie versucht, die einzelnen Prozesse zu differenzieren und quantifizieren (additive Faktorentheorie; Donders, 1868; Sternberg, 1966). Welche Areale im menschlichen Hirn unter welchen Bedingungen jeweils aktiv sind, kann mit Hilfe dieses Ansatzes jedoch nicht bestimmt werden. Bildgebende Verfahren, wie z.B. die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), ermöglichen neuerdings die Bestimmung des zeitlichen Verlaufs und die Lokalisation lokaler Blutflussänderungen.

Seit fast 10 Jahren steht die experimentelle Psychologie erneut an der Schwelle zu einer neuen Dimension. Aufgrund der Entwicklung nicht-invasiver bildgebender Verfahren zur Aufzeichnung lokaler Blutflussänderungen, die ihrerseits mit lokaler neuronaler Aktivität zusammenhängen (Belliveau et al., 1991), lassen sich eine Vielzahl von neuen Fragen zur Organisation, Struktur und Funktionsweise des menschlichen Gehirns beantworten. Es wird davon ausgegangen, dass neuronale Aktivität zu lokalen Erweiterungen der Blutgefässe führt, was gleichzeitig eine Zunahme des Blutflusses (Kwong et al., 1992) und eine Veränderung des Verhältnisses von oxydiertem und deoxydiertem Hämoglobin (Bandettini, Wong, Tikofsky & Hyde, 1992) bewirkt. Dies wiederum führt zu einer Änderung der Homogenität des Magnetfeldes, was sich auf die Signalstärke auswirkt. Die gemessene Signalstärkeveränderung während der Aktivation spiegelt die Abnahme der Konzentration an deoxydiertem Hämoglobin wider, was als BOLD (Blood Oxygenation Level-Dependent) Kontrast bezeichnet wird (Ogawa et al., 1992). FMRT zeichnet sich durch eine im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren (z.B. Positronenemmissionstomographie (PET)) gute räumliche Auflösung aus, hat jedoch aufgrund des gemessenen Signals (Blutflussänderungen) und physikalischer Rahmenbedingungen (Gradientenschaltung, Relaxationsdauer) eine vergleichsweise schlechte zeitliche Auflösung. Neuere Techniken erlauben es jedoch, den zeitlichen Verlauf des gemessenen Signals mit einer befriedigenden Auflösung zu registrieren und zu analysieren und damit die zeitlichen Aspekte der zugrundeliegenden Prozesse zu untersuchen.

Anhand von fMRT sollen im Rahmen dieser Arbeit jene zwei Prozesse untersucht werden, die am Abruf aus dem Langzeitgedächtnis und der Verarbeitung im Kurzzeitgedächtnis beteiligt sind. Die zugrundeliegenden neuronalen Strukturen im Gehirn sollen detektiert werden. Vor allem aber soll untersucht werden, ob mittels der zeitlichen Dissoziation einzelner kognitiver Prozesse eine Separierung der beteiligten Hirnareale möglich ist. Hierbei gilt es

auch zu zeigen, dass fMRT ein - für die experimentelle Psychologie - relevantes Werkzeug ist, das zu einem besseren Verständnis unterschiedlicher kognitiver Prozesse dienen kann.

Gliederung der Arbeit Zunächst wird im folgenden zweiten Kapitel das dieser Arbeit zugrundeliegende psychologische Gedächtnismodell umschrieben. Dabei wird die Differenzierung in unterschiedliche Aktivationszustände von Gedächtniseinheiten (Langzeit- vs. Kurzzeitgedächtnis) hervorgehoben. Diese Aktivationsunterschiede werden durch sogenannte Abrufprozesse verursacht. Wichtig für diesen Punkt ist die Unterteilung von Gedächtnisabrufprozessen in Prozesse der Aktivierung von Gedächtnisinhalten und in Prozesse der Weiterverarbeitung von aktivierten Gedächtnisinhalten (*Working with memory*; Moscovitch, 1992). Dieses Modell, d.h. die Aktivierung von Langzeitgedächtnisinhalten und die Verarbeitung dieser Information im Kurzzeitgedächtnis, soll anhand des klassischen Gedächtnissuchexperimentes (*memory scanning*; Sternberg, 1966) dargestellt werden. Dabei gilt es, die einzelnen Prozesse, die zur Bewältigung dieser Aufgabe benötigt werden, herauszuarbeiten und in das psychologische Konzept einzugliedern.

Im dritten Kapitel wird ein neuropsychologisches Konzept erarbeitet und die den Abruf- und Verifikationsprozessen zugrundeliegenden Hirnareale ausdifferenziert. Dabei werden die wichtigsten bildgebenden Befunde dargestellt. Mittels dieses Konzeptes lassen sich Hypothesen über die Lokalisation der involvierten Areale und die erwarteten zeitlichen Veränderungen dieser Aktivierungen aufstellen.

Da die fMRT innerhalb der Psychologie ein relativ neues Verfahren ist, sollen zum Abschluss des theoretischen Teils im vierten Kapitel die physikalischen und physiologischen Grundlagen der fMRT dargestellt werden. Das fMRT-Signal basiert auf Veränderungen des Blutflusses im Gehirn. Aus diesen physiologischen und physikalischen Prinzipien resultieren gewisse Einschränkungen, die Implikationen für die Durchführung von psychologisch relevanten fMRT-Experimenten haben. Ein zweiter Teil dieses Kapitels beinhaltet eine kurze Einführung in die Vorverarbeitung und statistische Auswertung funktioneller MRT-Daten.

Die behavioralen Experimente und die entsprechenden relevanten Fragestellungen werden im fünften Kapitel erörtert. Danach wird über zwei Reaktionszeitexperimente berichtet, die den Abruf von Wissenseinheiten aus dem Langzeitgedächtnis untersuchen. In diesen Experimenten sollten die Ergebnisse von Conway und Engle (1994) repliziert und in weiteren Schritten die zeitlichen Aspekte der einzelnen Prozesse genauer umschrieben und bestimmt werden. Die Variation der Verzögerung und die Form der Präsentation soll eine Aussage darüber erlauben, ob der Abrufprozess aus dem Langzeitgedächtnis ein weitgehend automatischer Prozess ist, der durch die Präsentation des Hinweisreizes aktiviert wird.

Im sechsten Kapitel werden die Fragestellungen der fMRT-Untersuchungen genauer dargelegt. Die zwei durchgeführten fMRT-Experimente und ihre Ergebnisse werden im siebten Kapitel dargestellt. Ziel des ersten Experimentes war es, die wesentlichen beteiligten Areale zu bestimmen. Im zweiten Experiment wurde mittels einer verbesserten zeitlichen Auflösung versucht, die aktivierten Areale bezüglich der zugrundeliegenden Teilprozesse zu differenzieren.

Im abschliessenden achten Kapitel sollen die Resultate der behavioralen RT- und der funktionellen MRT-Experimente unter dem Gesichtspunkt der in den theoretischen Kapiteln aufgestellten Hypothesen zusammengefasst, diskutiert und erläutert werden.

Kapitel 2

Differenzierung von Gedächtnisabrufprozessen

Zentrales Thema dieser Arbeit ist die Aktivierung und die Verarbeitung von Gedächtnisinhalten. Diese Prozesse werden generell als Abrufprozesse umschrieben. In diesem Kapitel wird eingangs ein Modell des menschlichen Gedächtnisses skizziert, welches als Basiskonzept für die folgende Auseinandersetzung mit Gedächtnisabrufprozessen dient. Anschliessend werden die Befunde der Gedächtnissuchexperimente dargestellt. Eine Erweiterung dieser inzwischen klassischen Experimente, erlaubt die experimentelle Unterscheidung in Aktivierungs- und Verifikationsprozesse. Diese Erweiterung und die in der Literatur berichteten Resultate werden vorgestellt.

2.1 Ein-Speichermodell des Gedächtnisses

Eines der ersten umfassenden Modelle des Gedächtnisses legten im Jahre 1968 Atkinson und Shiffrin vor. In ihrem Mehr-Speicher-Modell gehen sie von permanenten Strukturen des Gedächtnisses in Form von drei separaten Speichern aus. Dies sind die sensorischen Register, der Kurzzeitspeicher und der Langzeitspeicher. Mit dem Konzept der Kontrollprozesse führten sie eine Erweiterung ein, die sich neben der Speicherung von Wissen auch auf Gedächtnisprozesse und -strategien bezog. In der Folgezeit erschienen jedoch eine Reihe von experimentellen Arbeiten (Baddeley & Hitch, 1974; Bekerian & Baddeley, 1980; Craik & Watkins, 1973), die vor allem die klare Unterscheidung in drei unterschiedliche Speichereinheiten als problematisch erscheinen liessen (Baddeley, 1986; Kluwe, 1990).

Daraufhin wurde das Modell verschiedentlich modifiziert, wobei dies vor allem die Aufhebung der drei Speichereinheiten betraf. Das daraus resultierte Ein-Speichermodell sieht Ebenen der Informationsverarbeitung sowie automatische und kontrollierte Prozesse der Ko-

dierung und Verarbeitung im Gedächtnis vor. Die Entwicklung zu einem Ein-Speicher-Modell des Gedächtnisses wurde weitgehend durch die Arbeiten von Shiffrin vorangetrieben (Shiffrin, 1975; Shiffrin & Schneider, 1977; Schneider & Shiffrin, 1977). Die folgenden beiden strukturellen Konzepte führten zur Weiterentwicklung des ursprünglichen Gedächtnismodells: (1) Sensorische Register werden nicht mehr als separate Speicher vorgesehen. Die für sensorische Register angenommenen ersten Kodierungsschritte werden als Merkmale der untersten Stufen der Informationsaufnahme und -verarbeitung im Gedächtnis aufgefasst. (2) Der Kurzzeitspeicher wird ebenfalls nicht mehr als separate Speichereinheit vorgesehen. Vielmehr wird angenommen, dass sich eine Teilmenge der Informationseinheiten im Netzwerk des Langzeitgedächtnisses in einem temporären Zustand der Aktivation befinden kann und somit zur weiteren Verarbeitung verfügbar ist (Norman, 1968). Dies wird als Kurzzeitgedächtnis bezeichnet. Zahlreiche neuere Konzepte folgten dieser Überlegung (Anderson, 1983; Cowan, 1988; McClelland & Rumelhart, 1986; Conway & Engle, 1994) und betrachteten das Kurzzeitgedächtnis als den aktivierten Teil des Langzeitgedächtnisses.

Die Grundgedanken dieses Ein-Speicher-Modells sind: (a) die Kodierung und Verarbeitung von Inhalten geschieht in einer Folge von Schritten und (b) die beteiligten Gedächtnisprozesse sind sowohl automatische als auch kontrollierte Verarbeitungsprozesse. Gedächtnis wird als multi-modales Netzwerk angesehen, wobei sich Informationseinheiten in unterschiedlichen Aktivierungszuständen befinden können. Dabei stellt das Langzeitgedächtnis das eigentliche Netzwerk dar und das Kurzzeitgedächtnis wird durch eine aktivierte Teilmenge dieses Netzes gebildet. Das Arbeitsgedächtnis repräsentiert in diesem Konzept die auf Gedächtnisfunktionen gerichteten Aspekte der Kognition.

2.1.1 Langzeitgedächtnis

Das Langzeitgedächtnis (LZG) umfasst alles Wissen eines Menschen über Sachverhalte, Regeln, Personen, Vorgänge, und Werte der Realität einschliesslich der persönlichen Erlebnisse und des Wissens über die eigene Person. Je nach Art der Information wird zwischen prozeduralem und deklarativem Gedächtnis unterschieden (Squire, 1987). Das prozedurale Gedächtnis umfasst das Wissen über WIE manuelle Fertigkeiten und behaviorale Prozesse ablaufen und beinhaltet Ablaufschemata von Fertigkeiten (Anderson, 1983). Das deklarative Gedächtnis hingegen beinhaltet das Wissen über das WAS und wird nach Tulving (1972) in semantisches und episodisches Gedächtnis unterteilt. Beim semantischen Gedächtnis geht es um das symbolische, repräsentative Wissen des Menschen über die Welt, ohne Berücksichtigung ihres raumzeitlichen Erfahrungskontextes, während das episodische Gedächtnis Erinnerungen an Ereignisse, einschliesslich einer zeit- und kontextbezogenen Kodierung, beinhaltet.

Die Speicherung von Informationen im LZG gilt als permanent, d.h. Inhalte, die einmal gespeichert sind, bleiben dort erhalten. Die Struktur des LZG wird als ein ausgedehntes Netzwerk beschrieben, welches aus verschiedenen Elementen (Knoten) und aus Relationen zwischen den Elementen (Kanten) besteht. Sowohl die Knoten als auch die Kanten können informationstragende Bausteine des Netzwerkes sein (Klimesch, 1988).

Im Gedächtnismodell ACT* von Anderson (Adaptive Control of Thought; 1983) wird zur Beschreibung gespeicherten Wissens ebenfalls eine Netzwerkstruktur angenommen, deren Knotenpunkte als 'cognitive units' beschrieben werden. Solche Einheiten werden vor allem durch abstrakte Wissenseinheiten, sogenannte Propositionen, gebildet. Dabei wird davon ausgegangen, dass sich die Aktivierung sehr rasch entlang der Kanten eines aktivierten Knotens ausbreitet[1].

2.1.2 Aktivation des Langzeitgedächtnisses

Die Inhalte des LZG liegen in einem inaktiven Zustand vor, d.h. gespeichertes Wissen muss zunächst in einen aktivierten Zustand überführt werden. Dies kann auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen: (a) durch Informationen, die über die sensorischen Kanäle aufgenommen werden; oder (b) durch Informationen, die im Verlauf intern ablaufender, kognitiver Prozesse erzeugt werden. Sind Knotenpunkte des Gedächtnisnetzwerkes in einem aktivierten Zustand, dann ist das dadurch repräsentierte Wissen bewusster Verarbeitung zugänglich (Anderson, 1976, 1983).

Das Konzept der Gedächtnisaktivierung geht auf Anderson's ACT* Modell zurück (1983). Dieses Modell basiert auf der Annahme, dass das Kurzzeitgedächtnis (KZG) aus Informationen des LZG bestehe, die über eine bestimmte Schwelle aktiviert oder stimuliert wurden. Aktivation wird dabei als limitierte Ressource angesehen, welche sich über miteinander verknüpfte Knotenpunkte ausbreitet. Ein solches Konzept wird aktiv und für kognitive Prozesse zugänglich, wenn die Stärke der dem Konzept zugänglichen Aktivation eine bestimmte Schwelle überschreitet. Ein indirektes Netzwerkmodell des Gedächtnisabrufs geht als eine Weiterentwicklung von ACT* von der Annahme der assoziativen, sich ausbreitenden Aktivation aus (Jones & Anderson, 1987). Dieses Modell beinhaltet zwei grundlegende Eigenschaften. Die Voraktivierung eines einzelnen Knoten, auf den ein Testreiz zugreift, ist variabel. Wenn diese Voraktivierung hoch ist, so sind der Knoten und die mit ihm verknüpften Konzepte ein Bestandteil des aktiven Gedächtnisses oder Kurzzeitgedächtnisses. Im Gegensatz dazu befindet sich diese Information im inaktiven oder Langzeitgedächtnis, falls die Voraktivierung eines Knotens schwach ist. Die zweite Eigenschaft besteht darin, dass der Zugang zu einem Knoten

[1] Weiterführende Literatur zu unterschiedlichen Gedächtnissnetzwerken findet sich z.B. bei Klimesch (1988, 1995).

auch über einen indirekten Weg stattfinden kann. Dies geschieht aufgrund der Nutzung von bereits bestehenden Verbindungen (z.B. durch Priming) zwischen den Knoten.

2.1.3 Kurzzeitgedächtnis

Wie bereits erwähnt, befindet sich eine Teilmenge der Elemente des LZG in einem erhöhten Aktivationszustand. In diesem voraktivierten Zustand können Informationseinheiten Prozesse wie die präattentive Wahrnehmung oder semantisches Priming beeinflussen (Engle, Kane & Tuholski, 1998). Überschreitet die Aktivierung eine bestimmte Schwelle, so werden die Informationseinheiten auch der bewussten kognitiven Verarbeitung zugänglich (Cowan, 1988, 1995). Diese aktivierten Informationseinheiten bilden das KZG.

Die Aktivation dieser Items zerfällt schnell und die Kapazitätsbegrenzung des KZG beruht auf der Anzahl der bewussten oder unbewussten Prozesse, die diese Items über der Schwelle aktiviert halten können. In diesem Sinne kann das KZG als der Teil des LZG angesehen werden, welcher überschwellig aktiviert ist (Engle, Kane & Tuholski, 1998).

2.2 Arbeitsgedächtnis

Der Begriff des Arbeitsgedächtnisses (AG) wird häufig synonym mit dem des KZG verwendet. Bereits im Mehr-Speicher-Modell von 1968 führten Atkinson und Shiffrin aus, dass man das KZG als eine Art AG auffassen könne. Damit ist folgendes gemeint: Die zu einem Zeitpunkt überschwellig aktivierte Informationsmenge im KZG kann Gegenstand der Verarbeitung durch kognitive Operationen werden (Kluwe, 1990).

Im Modell von Anderson (1983) ist das AG explizit jene Komponente des informationsverarbeitenden Systems, die den Verarbeitungsprozess repräsentiert: das Zusammenwirken von deklarativem (WAS) und prozeduralem (WIE) Wissen erfolgt im AG. Diese beiden Komponenten, die Aufrechterhaltung von Information (WAS) und die Verarbeitung dieser Information (WIE) werden in einem Ansatz von Baddeley und Hitch (1974, 1986) von AG explizit unterschieden. Dieses AG-Modell unterscheidet mehrere informationsverarbeitende '*Sklavensysteme*' und eine zentrale Instanz, die sogenannte zentrale Exekutive. Diese zentrale Verarbeitungsinstanz kontrolliert und selektioniert Prozesse und ist vergleichbar mit dem 'supervisory attentional system' von Shallice (1986). Diese zentrale Exekutive muss aber nicht als ein einzelner Kontrollprozess verstanden werden, sondern kann aufgrund von Interaktionen zwischen verschiedenen kognitiven Subsystemen seine Funktion erfüllen (Baddeley, 1986; Barnard, 1985).

Moscovitch (1992) bezeichnete das AG als zentrale Systemstruktur, welche mit Gedächtnisinhalten arbeitet (*'working with memory'*), also ein dynamischer Aspekt des KZG, ein

zerebrales Medium, das Informationen im Sekunden- und Subsekundenbereich nicht nur halten, sondern zur gleichen Zeit auch manipulieren kann (von Cramon, 1996).

Das Arbeitsgedächtnis kann in diesem Sinne als System beschrieben werden, welches sich zusammensetzt aus: (a) einem Speicher in Form von aktivierten Gedächtnisspuren im Langzeitgedächtnis, (b) Prozessen zur Erreichung und Erhaltung dieser Aktivierung und (c) Prozessen der kontrollierten Aufmerksamkeit (Engle, Kane & Tuholski, 1998).

Durch die Kriterien der zeitlich begrenzten Bedeutung und Relevanz grenzt sich das AG von den Prozessen des semantischen (Tulving, 1972) und des prozeduralen (Squire & Cohen, 1984) Gedächtnisses ab (Goldman-Rakic, 1995). Diese beiden Formen von Gedächtnis können als assoziativ angesehen werden, da die Information durch einen stetigen Zusammenhang zwischen Stimulus und Antwort bzw. Konsequenz eingespeichert wird. Wenn semantisches und prozedurales Gedächtnis Konstrukte sind, mittels derer Wissen eine zeitliche Permanenz erlangen, so ist AG der Prozess des Abrufs und des Gebrauchs dieses Wissens. Es nimmt Bezug auf das kognitive System, das die Online-Überwachung von Informationen leitet, die enkodiert, gespeichert und abgerufen werden (Shimamura, 1995).

Die Kapazität von AG ist beschränkt, jedoch ist diese Kapazität nicht gleichzusetzen mit der Kapazität des KZG. Es kann mehr Information im KZG aktiviert sein, als wirklich gerade verarbeitet werden kann, so dass AG auch als 'Focus of attention' (Cowan, 1995) innerhalb des KZG gesehen werden kann. Zur bewussten Verarbeitung von Wissen bedarf es dieses 'Focus of attention', für implizite oder unterschwellige Verarbeitung reicht die überschwellige Aktivierung im KZG aus. AG ist also eine Kombination aktivierter Wissenseinheiten (Struktur) und informationsverarbeitender Prozesse (Funktion).

2.3 Gedächtnisabrufprozesse

Gedächtnisabrufprozesse bringen einen aktuellen inneren oder äusseren Hinweisreiz (Cue) in Verbindung mit einer gespeicherten Information, worauf eine kognitive oder behaviorale Repräsentation dieser Information entsteht (Buckner et al., 1995). Der Gedächtnisabrufprozess wird unterteilt in das Aktivieren von gespeicherten Wissenseinheiten und deren Verarbeitung in zentralen Systemen. Somit können zwei grundlegende Prozesse unterschieden werden, die Teil der Gedächtnisabrufprozesse sind. Ein erster Prozess aktiviert gespeicherte Information in einen kognitiven Prozessen zugänglichen Zustand und ein zweiter Prozess verarbeitet diese aktivierte Information.

Als erstes soll auf die inzwischen klassischen Experimente von Sternberg (1966, 1969) zur Gedächtnissuche im Kurzzeitgedächtnis eingegangen werden. Diese Experimente untersuchten die Verarbeitung von bereits aktivierter Information im KZG. Conway und Engle (1994)

erweiterten das Paradigma von Sternberg, um den Abruf von Information im LZG von der Gedächtnissuche im KZG unterscheiden zu können. Auf diese Weise liessen sich die Dauer der Aktivierung von Gedächtnisinhalten bestimmen, sowie zusätzliche Prozesse differenzieren.

2.3.1 Suchprozesse im Kurzzeitgedächtnis

Als das klassische Experiment zur Suche im KZG gilt das *'memory scanning'* Paradigma von Sternberg (1966, 1969). Es wird angenommen, dass an der Suche von aktivierter Information im KZG zwei Teilprozesse beteiligt sind: (a) der eigentliche Suchprozess (scanning) und (b) der Entscheidungsprozess. In dem Experiment wurden den Probanden 1-6 Items (z.B. Zahlen bzw. Buchstaben) vorgegeben. Auf die Vorgabe folgte ein Zielreiz (Zahl oder Buchstaben). Die Probanden sollten angeben, ob dieser Zielreiz Bestandteil der vorher gesehenen und eingeprägten Items war. Es waren also, unabhängig von der Anzahl der zu überprüfenden Items, immer zwei gegensätzliche Antworten möglich (JA vs. NEIN). Somit wurden die Zielreize und die Antworten als negativ oder positiv bezeichnet in Abhängigkeit davon, ob sie Bestandteil der gemerkten Items waren. Diese Aufgabe erforderte das aktive Halten der Items und einen Such- oder einen Vergleichsprozesses innerhalb dieses Itemsets. Die grundlegende Annahme war, dass die Suche nach dem in Frage stehenden Item mit dem Absuchen einer Liste verglichen werden kann. Demnach müsste der Zeitraum zwischen Präsentation des Zielreizes und der Antwort mit der Anzahl der eingeprägten und zu prüfenden Items (Setgrösse) linear zunehmen. Sternberg (1966) schlug für die Suche im primären Gedächtnis folgende lineare Gleichung der Reaktionszeit vor:

$$RT_p = a + b(m) \tag{2.1}$$

wobei a den Enkodierungs- und Entscheidungsprozess beschreibt (Y-Achsen Interzept), der nicht von der Setgrösse abhängig ist. Die zweite Komponente $b(m)$ beschreibt den Suchprozess (Steigung der Geraden), wobei b die Vergleichszeit pro Item und m die Setgrösse darstellt. Der Suchprozess ist von der Setgrösse abhängig. Gemäss den Ergebnissen aus Sternbergs Experimenten (Sternberg, 1966) beträgt b etwa 40 msec pro Item (bei Sets, die oberhalb der Gedächtnisspanne liegen, flacht die Kurve ab; siehe Burrows & Okada, 1975) und das Y-Interzept der Geraden beträgt etwa 400 msec (Sternberg, 1966; Luce, 1986).

Sternberg (1966) schloss aufgrund dieser Daten auf ein serielles, erschöpfendes Modell der Gedächtnissuche. Die Items werden einzeln mit dem Zielreiz verglichen und dies solange bis das gelernte Set erschöpft ist, d.h. alle Items mit dem Zielreiz verglichen wurden. Jeder Vergleich führt zu einem Treffer oder nicht. Nach vollständiger Absuche des Sets wird eine positive Antwort gegeben, falls ein positiver Vergleich auftrat. Ansonsten wird die negative Antwort initiiert. Die Suche ist also insofern seriell, als dass Item und Zielreiz verglichen oder eine Übereinstimmung gesucht wird, bevor das nächste Item überprüft wird. Diese Annahme

bestätigt sich durch den linearen Anstieg der Reaktionszeitkurve. Die Annahme der exhaustiven, erschöpfenden Suche bedingt, dass das ganze Set vollständig abgesucht wird, bevor eine Entscheidung getroffen wird. Dies steht im Gegensatz zur Hypothese einer sich selbst beendenden Suche, bei der nach jedem Vergleich auch eine Entscheidung über Treffer oder Nicht-Treffer gefällt wird. Dies würde bedingen, dass die Steigung der Reaktionszeitkurve der positiven Antworten halb so steil ist wie die der negativen Antworten, da über mehrere Messungen hinweg im Durchschnitt nach der Überprüfung der halben Anzahl der Items ein Treffer gefunden wird. Demzufolge sollten sich also die Steigungen der negativen und der positiven Reaktionszeitkurven voneinander unterscheiden. Dies ist jedoch nicht der Fall, womit die Annahme der erschöpfenden Suche bestätigt wurde (eine weiterführende Analyse dieses Modells und Alternativen dazu findet sich bei Luce, 1986). Weiter bedingt diese Annahme, dass sich innerhalb eines Sets kein Positionseffekt der Items einstellt. Die Reaktionszeiten sollten für alle Items in einem Set, unabhängig von dessen Position im Set, konstant sein. Beim Lernen der Sets können die Probanden die Reihenfolge der Items verändern, so dass unter Umständen keine einheitliche Reihenfolge zwischen den Probanden besteht. Der Positionseffekt kann also bloss unter der Annahme der vorgegebenen Position oder der alphabetischen Umstrukturierung getestet werden. Mögliche inhaltliche Verbindungen zwischen einzelnen Items (Eselsbrücken) können bei einer allgemeinen Enkodierung nicht abgeklärt werden.

2.3.2 Vergleich des Abrufs aus dem Kurz- und Langzeitgedächtnis

Das Sternberg-Paradigma entspricht einer reinen Suche im KZG ohne Zugriff auf das LZG und bedarf deshalb nicht des LZG. Die Erweiterung des Paradigmas durch Conway & Engle (1994, (siehe auch Wickens et al. 1981, 1985)) beansprucht hingegen den Abruf aus dem LZG.

Für den Abruf aus dem LZG soll gemäss Wickens et al. (1981) folgende Formel gelten:

$$RT_s = [a + b(m)] + R \tag{2.2}$$

Der Begriff innerhalb der eckigen Klammer ist identisch mit der Gleichung für den Abruf aus dem KZG nach Sternberg (1966). Der Unterschied zwischen dem Abruf aus dem KZG und LZG ist die Variable R. R bezieht sich auf den Prozess, der einen Gedächtnisinhalt dem aktiven Gedächtnis oder KZG zugänglich macht. D.h. die Grösse R entspricht der Dauer des Abrufs aus dem LZG.

Zur Überprüfung des Terms R führten Wickens et al. (1981) zwei Experimente durch. In einem ersten Experiment zur Testung des Abrufs aus dem LZG wurde ein Gedächtnisset von zwei oder vier Wörtern für drei Sekunden dargeboten. Anschliessend mussten die Probanden 12 Sekunden lang in Dreierschritten rückwärts zählen. Nach einer Pause von zwei Sekunden erschien ein Zielwort, worauf der Proband entscheiden musste, ob dieses Wort zu

den gelernten Wörtern gehörte oder nicht. Die dabei gemessene RT soll gemäss Wickens et al. dem Abruf aus dem LZG entsprechen. Das zweite Experiment zur Testung des Abrufs aus dem KZG war dem ersten gleich, enthielt jedoch keine Distraktoraufgabe. Die Ergebnisse zeigten ebenfalls einen linearen Zusammenhang zwischen Reaktionszeit und Setgrösse wie im ersten Experiment, welche vergleichbar mit den Ergebnissen von Sternberg (1966) sind. Einziger Unterschied zwischen den beiden Experimenten war das Y-Achse-Interzept, welches im zweiten Experiment kleiner war. Dieser Unterschied im Y-Achse-Interzept entspricht demgemäss dem Aktivieren der Information aus dem LZG ins KZG. Die Gleichungen von Wickens et al. (1981) können daraufhin als gute Schätzungen für das Verhalten der Reaktionszeiten angesehen werden.

Daraus folgernd argumentieren Wickens et al., dass der Abrufprozess aus dem LZG ein zweistufiger Prozess ist. Der erste Schritt ist dabei die Aktivierung und Selektion der Information des ganzen Sets. Der zweite Schritt beinhaltet die Suche im oder den Abruf aus dem Set. Sie argumentieren, dass der erste Schritt, dieser zusätzliche Prozess beim Abruf aus dem LZG, unabhängig von der zu aktivierenden Menge an Information ist.

Problematisch an den Experimenten von Wickens et al. ist, dass nur mit Sets im Subspannenbereich gearbeitet wurde. Darüberhinaus ist die Länge des Intervalls von zwei Sekunden zwischen Rückwärtszählen und Vergleich problematisch, da dies genügend Zeit lässt, die präsentierten Sets wieder zu aktivieren. Ferner kann nicht unbedingt davon ausgegangen werden, dass die einzelnen Sets wirklich im LZG gespeichert sind.

Conway und Engle (1994) erweiterten die Experimente von Wickens et al. (1981) und versuchten die angesprochenen Mängel zu umgehen. Ihr Paradigma verband Sternbergs Paradigma (1966) mit dem *'Fan-effect'*-Paradigma von Anderson und Bower (1973). Wie bereits erwähnt, untersucht Sternbergs Paradigma den Suchprozess im KZG, wogegen Andersons Experimente auf den Faktenabruf aus dem LZG abzielen.

In Conway's und Engle's Experiment prägten sich die Versuchspersonen zuerst verschiedene Sets (siehe Tabelle 2.1) von Buchstaben ein, bis sie diese fehlerfrei wiedergeben konnten. Präsentierte man ihnen dann einen Hinweisreiz für das Set und gleichzeitig einen Buchstaben (LZG-Bedingung; siehe Abbildung 2.1 oben), so fiel es ihnen leicht zu entscheiden, ob

Setgrösse	**Items**
4	B H X N
6	J K Q W S D
8	F Z P L M V T R

Tabelle 2.1: *Beispiel eines verwendeten Buchstabensets.*

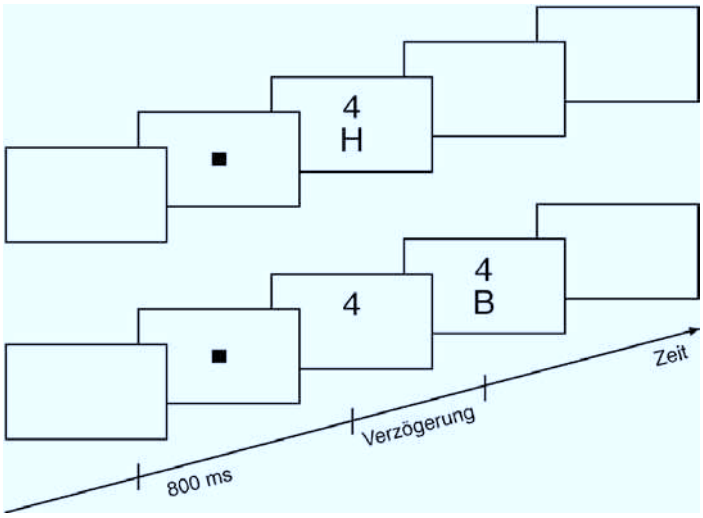


Abbildung 2.1: *Gedächtnissuchaufgabe: Experimenteller Ablauf des verwendeten Paradigmas. Hinweis- und Zielreiz werden gleichzeitig (LZG-Bedingung; oben) oder der Zielreiz wird verzögert (KZG-Bedingung; unten) dargeboten. Die Verzögerung entspricht in dieser Abbildung der zeitlichen Verzögerung des Zielreizes.*

der gezeigte Buchstabe zum genannten Set gehört oder nicht. Die Reaktionszeit beinhaltet den Abrufprozess aus dem LZG wie auch den Abrufprozess aus dem KZG. Die Reaktionszeit nahm mit der Anzahl der Buchstaben im Set zu. Präsentierte man den Hinweisreiz zeitlich vor dem Buchstaben (KZG-Bedingung; siehe Abbildung 2.1 unten), so dass die Versuchsperson genügend Zeit hat, das Set aus dem LZG abzurufen und ins KZG zu überführen, so beinhaltet die Reaktionszeit nur die reine Vergleichszeit. Die Differenz zwischen den Reaktionszeiten der beiden Bedingungen (LZG- vs. KZG-Bedingung) ist somit die Dauer des Abrufs aus dem LZG. Dabei stellte sich heraus, wie von Wickens et al. (1981) behauptet, dass die Dauer der Aktivierung des Sets nicht von der Setgrösse abhängig ist. Dies zeigte sich dadurch, dass die Setgrösse nicht mit der Länge der Verzögerung interagierte, was sich durch den parallelen RT-Kurvenverlauf bestätigte. Ein Set der Grösse 4 wird gleich schnell aktiviert wie ein Set der Grösse 12 (siehe Experiment 2 und 4 Conway & Engle, 1994). Dies ist ein wichtiger Befund, da Sets der Grösse 4 deutlich unter der Gedächtnisspanne liegen, und 12 Items für die meisten Probanden im Supraspannenbereich liegen. Der Abrufprozess aus dem LZG scheint somit automatisch abzulaufen und nicht von der Arbeitsgedächtniskapazität abzuhängen (Conway & Engle, 1994). Der Prozess, der Informationen in einen aktivierten Zustand überführt, kann demzufolge auch als Indizierung oder Addressierung gesehen wer-

den. Auf die Namen der Bundesstaaten der USA kann gleich schnell zurückgegriffen werden wie auf die Tage der Woche. Im Sinne der Netzwerkmodelle werden nicht die einzelnen Items aktiviert, sondern ein gemeinsamer Knotenpunkt erreicht ein überschwelliges Aktivierungsniveau. Während der Verzögerung der Präsentation des Zielreizes kann der Knotenpunkt voraktiviert werden. R entspricht dem Reaktionszeitvorteil, der mittels der Voraktivierung erreicht wird. Die Grösse des zu aktivierenden Sets spielt erst dann eine Rolle, wenn diese Information mittels des AG im KZG untersucht wird. Conway und Engle (1994) argumentieren, dass der Abruf aus dem LZG sich klar unterscheidet vom Abruf aus dem KZG. Der Abruf aus dem KZG ist abhängig von der Setgrösse, sogar bei gelernten Informationen. Der Abruf aus dem LZG ist dagegen nicht von der Setgrösse abhängig, da es einer Aktivierung des Knotenpunktes entspricht. Dies unterstützt die Unterscheidung der beiden funktionellen Gedächtnisse bezüglich des Zustandes ihrer Aktivierung.

Eine Ausnahme dazu bildeten Sets mit 2 Items. In diesem Fall war die Differenz zwischen den beiden Verzögerungsbedingungen kürzer als bei längeren Sets. Eine mögliche Erklärung wäre, dass bei so kleinen Sets keine eigentliche Suche innerhalb des Sets stattfindet, sondern dass die Probanden aufgrund von Stimulus-Response (S-R) Verbindungen reagieren. Bei kleinen Sets könnte dieses Vorgehen seine Vorteile haben, welche bei grösser werdenden Sets jedoch nicht mehr gegeben sind.

Unter der Annahme der seriellen erschöpfenden Suche sollte sich kein Positionseffekt innerhalb der Sets zeigen. D.h. unabhängig von der Position des Zielreizes innerhalb des Sets sollten die RTs gleich bleiben. Die Entscheidung wird erst nach der Absuche aller Items gefällt. Im Rahmen dieser Arbeit steht jedoch der Prozess der Aktivierung von Informationen aus dem LZG im Vordergrund und nicht die erschöpfende oder sich-selbst-beendenden Suchprozesse im AG. Aus diesem Grund soll nicht weiter auf die vielfältigen und zum Teil widersprüchlichen Modelle dieser Verarbeitungsprozesse eingegangen werden. Weiterführende Literatur findet sich zum Beispiel bei Luce (1986).

Ein weiterer interessanter Befund zeigte sich darin, dass die RTs bei grösser werdenden Sets kürzer wurden. Gemäss Sternberg (1966) sollten die RT-Kurven linear verlaufen, doch zeigte sich ein quadratischer Trend, d.h. die RT-Kurve flachte mit zunehmender Setgrösse ab und die RTs verkürzten sich bei grossen Sets ($n > 10$) gegenüber kleineren Sets. Eine mögliche Erklärung wäre, dass bei grossen Sets die Anzahl an negativen Probe-Items abnimmt und somit nicht mehr nach positiven Items gesucht werden muss, sondern der Vergleich bezüglich der negativen Items stattfindet. Dieser Erklärungsansatz musste jedoch fallengelassen werden, da selbst bei grossen, nicht überlappenden Sets[2] die Anzahl der negativen Items immer noch

[2] Bei überlappenden Sets kann ein Item Bestandteil mehrerer Sets sein. Bei nicht-überlappenden Sets gehört ein einzelnes Item nur zu einem Set.

hoch ist (Conway & Engle, 1994). Der quadratische Trend der RTs zeigte sich jedoch auch bei nicht-überlappenden Sets. Dieser quadratische Trend der RTs ist bis heute nicht ausreichend verstanden. Eine weitere mögliche Erklärung für diesen Effekt wäre, dass sich ab einer gewissen Setgrösse die Verarbeitungsstrategie ändert, wenn z.B. die Sets nicht mehr verbal sondern visuell abgesucht würden. Sets mittlerer Grösse ($3 \leq n \leq 7$) zeigen einen linearen Trend, was durch ein Modell der seriellen, erschöpfenden Suche erklärt werden kann. Vieles deutet darauf hin, dass sich bei grösseren Sets ($n > 7$) die Verarbeitungsstrategie ändert. Möglich ist, dass die verbale Repräsentation einer visuellen, iconischen Verarbeitung weicht, wobei jedoch der Prozess der Voraktivierung der einzelnen Knotenpunkte gleich bleibt.

Die Bestimmung von R aufgrund der Variation der Verzögerung setzt voraus, dass in beiden Bedingungen die selben Prozesse und Prozessabfolgen involviert sind. Denkbar wäre jedoch auch, dass die Probanden die Zeit während der Verzögerung nicht zur Voraktivierung des Sets nutzten, sondern auf die Präsentation des Zielreizes warten. Diese Überlegung ist jedoch schwer vereinbar mit dem RT-Vorteil, der sich aufgrund der Verzögerung ergibt.

Ein weiterer kritischer Aspekt ist, dass die gleichzeitige Präsentation von Hinweis- und Zielreiz die einzelnen Knoten innerhalb des Netzwerkes sowohl von der Seite der Zahl (Hinweisreiz) wie auch von der Seite des Buchstabens (Zielreiz) aktiviert werden kann. Dies würde ein schnelleres Abgleichen mit dem Zielreiz ermöglichen, da die Gesamtaktivierung innerhalb des lokalen Netzwerkausschnittes höher ist als bei verzögerter Darbietung. Somit würde R in seiner Dauer unterschätzt werden. Aufgrund der Tatsache, dass positive und negative Antworten gleich schnell gegeben werden können, erscheint dieses Argument jedoch unplausibel. Die Präsentation eines im Set enthaltenen Buchstaben würde eine schnellere RT erlauben als ein negativer, nicht im Set enthaltener, Zielreiz.

2.4 Zusammenfassung

Gedächtnis wird als ein einheitliches Funktionsystem aufgefasst, wobei sich seine verschiedenen Komponenten in unterschiedlichen Aktivierungszuständen befinden können. Das Langzeitgedächtnis umfasst das Wissen und die Erfahrungen eines Menschen. Eine Teilmenge des Langzeitgedächtnisses befindet sich in einem aktivierten Zustand und ist weiterer Verarbeitung zugänglich. Diese Komponente wird als Kurzzeitgedächtnis bezeichnet. Daraus resultiert, dass Gedächtnisinhalte erst in einen aktivierten Zustand gebracht werden müssen, um durch bewusste, kognitive Prozesse verarbeitet zu werden. Das Arbeitsgedächtnis setzt sich aus jenem Teil des Kurzzeitgedächtnisses zusammen, der gerade verarbeitet wird und aus den kognitiven Prozessen, die diese Informationen verarbeiten oder manipulieren.

Unter Gedächtnisabrufprozessen versteht man einerseits die Aktivierung von Gedächtnisinhalten aus dem Langzeitgedächtnis ins Kurzzeitgedächtnis (Aktivierungsprozess) und andererseits die Verarbeitung der aktivierten Information durch das Arbeitsgedächtnis (Verarbeitungsprozess). Die Suche im Kurzzeitgedächtnis ist durch Experimente von Sternberg (1966) genau beschrieben und untersucht worden (zur Übersicht siehe Luce, 1986). Mittels einer experimentellen Variation dieses Paradigmas (Conway & Engle, 1994) lässt sich die Aktivierung aus dem Langzeitgedächtnis von der Suche im Kurzzeitgedächtnis trennen. Der Aktivierungsprozess ist ein 'bottom-up' Prozess, der nicht von der Menge der zu aktivierenden Information abhängig ist. Er entspricht einer Aktivierung des gemeinsamen Knotenpunktes der Informationseinheit. Der Verarbeitungsprozess hingegen ist von der Informationsmenge abhängig, also begrenzt durch die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses.

Kapitel 3

Funktionelle Neuroanatomie des Gedächtnisses

Wie in den vorausgehenden Kapiteln gezeigt wurde, lassen sich die Prozesse der Aktivierung und Verifizierung durch behaviorale Variationen voneinander trennen und ihre Dauer bestimmen. Dieses Vorgehen ermöglicht jedoch keine Zuordnung der Prozesse zu zerebralen Strukturen. Eine zweite Reihe von Experimenten soll mittels bildgebender Verfahren eine Verbindung herstellen zwischen den Ergebnissen der Reaktionszeitexperimente und den zerebralen Strukturen.

In diesem Kapitel sollen deshalb die Erkenntnisse der letzten Jahre dargestellt werden, die mittels bildgebender Verfahren in Bezug auf die zerebrale Repräsentation von Gedächtnisprozessen gemacht werden konnten. Dabei sollen zuerst generellere Befunde über das Gedächtnis im allgemeinen erläutert werden, um dann auf spezifischere Prozesse und ihre neuronalen Korrelate einzugehen. Die Leser, die mit der Neuroanatomie des Menschen und der gebräuchlichen Nomenklatur nicht vertraut sind, seien auf die kurze Einführung in die Neuroanatomie des menschlichen Gehirns in Appendix A verwiesen.

Bevor die heute verwendeten bildgebenden Verfahren (anatomische und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT); Positronen Emmisions Tomographie (PET); Magnetoenzephalographie (MEG)) zur räumlichen Ortung von Hirnfunktionen existierten, wurde die Repräsentationen von Gedächtnisprozessen durch Läsionsstudien untersucht. Dieser Ansatz basierte auf der Untersuchung von Patienten mit Gedächtnisstörungen nach ätiologisch unterschiedlichen, mehr oder minder umschriebenen Hirnläsionen. Hier wurden nicht Gedächtnisprozesse untersucht, sondern Patienten, bei denen Gedächtnisfunktionen beeinträchtigt waren. Diese Studien lassen somit nur indirekte Erkenntnisse über die Repräsentation von Gedächtnisprozessen zu. Diese Ergebnisse versteht man heute als klassische Neuroanatomie des menschlichen Gedächtnisses (Jernigan & Cermak, 1994, (für eine Übersicht siehe Zola-

Morgan & Squire, 1993; Mishkin, 1993; Brierley, 1977; Symonds, 1966)). Bei den Resektionseingriffen handelte es sich um Patienten mit z.B. medikamentös nicht einstellbaren Epilepsien.

Aufgrund der neuen Bildgebungsmethoden (siehe Kapitel 4) ergaben sich ganz neue Fragestellungen und Möglichkeiten zur Lokalisation von kognitiven Prozessen. Auch wenn die räumliche Auflösung der heutigen Technik nicht an die Auflösung histologischer Techniken heranreicht, so ist doch die gleichzeitige Messung funktioneller und anatomischer Information und die Möglichkeit der wiederholten Erhebung dieser Daten ein entscheidender Vorteil gegenüber den herkömmlichen Läsionsstudien.

3.1 Präfrontaler Cortex und Arbeitsgedächtnis

Beobachtungen an hirnverletzten Soldaten des 1. Weltkrieges wiesen auf die Bedeutung des präfrontalen Cortex (PFC) für mentale, kognitive Funktionen hin. Die Untersuchungen ergaben Hinweise auf mannigfaltige Einbussen, wobei Störungen der Eigeninitiative, des zielgerichteten Denkens und Planens sowie der Handlungskontrolle hervorgehoben wurden (siehe z.B. Luria, 1966, 1969). Diese komplexen kognitiven Funktionen werden heute unter dem Begriff der *Exekutivfunktionen* zusammengefasst. Dabei ist anzumerken, dass dieser Begriff unterspezifiziert und wegen seines inflationären Gebrauchs in den letzten Jahren in Gefahr geraten ist, zur reinen Worthülse zu werden.

Läsions- und elektrophysiologische Studien an Primaten und Menschen unterstreichen die Rolle des dorsolateralen PFC für das Zusammenwirken mentaler Aktivitäten (Fuster, 1989a). Der PFC soll u.a. für die Reihenfolge und zeitliche Spezifizierung von Verhaltensakten nötig und an der Vermittlung zeitübergreifender Kontingenzen beteiligt sein (Fuster, 1989b). Von seiner Mitwirkung scheint die Integration von Verhalten in dem Sinne abzuhängen als dass sensorische Informationen und Handlungen über kurze Zeitspannen hinweg eine Kontingenz bewahren zwischen dem, was einer Zeitlücke vorausgeht und dem, was ihr nachfolgt (von Cramon, 1996)

Bei PFC-Läsionen ist nicht das Gedächtnis als solches gestört, sondern das Wissen über oder der Zugang zu diesem Wissen (Shimamura, 1995). Diese Erkenntnisse über Metagedächtnis weisen darauf hin, dass der Frontallappen vor allem für die Manipulation und Organisation von Information verantwortlich zu sein scheint und weniger in die Speicherung von neuer Information ins Gedächtnis involviert ist. Ein zentrales Symptom von Frontalhirnschäden ist die Unfähigkeit, irrelevante Information zu inhibieren. Der PFC kontrolliert Informationverarbeitung durch inhibitorische Kontrolle, die eigentlichen Gedächtnisprozesse laufen vor allem im parietalen und temporalen Lappen des Cortex ab (Shimamura, 1995).

Elektrophysiologische und behaviorale Studien mit Affen konnten zeigen, dass bestimmte Zellen im PFC nur während des Behaltensintervalls aktiv waren (Goldman-Rakic, Bates & Chaffee, 1992). Bestimmte Anteile des PFC sind offenbar nötig, um Informationen, die nicht mehr real vorhanden sind, in einem aktiven Zustand zu halten, so dass sie für weitere Verarbeitungsschritte zur Verfügung stehen (Sawaguchi & Goldman-Rakic, 1991). Obwohl dies ein vereinfachender Ansatz von AG ist, so scheint der PFC doch eine Form von Repräsentation von Information, die nicht mehr im direkten sensorischen Umfeld vorhanden ist, zu ermöglichen (Jonides et al., 1993; Paulesu et al., 1993; Petrides, 1991a,b). Gemäss Goldman-Rakic werden Informationen im posterioren Cortex gespeichert, während die Aufgabe des PFC darin besteht, diese Information aktiviert zu halten.

Im folgenden soll auf spezielle funktionelle Unterscheidungen im PFC eingegangen werden. Die einzelnen Unterteilungen schliessen sich nicht unbedingt gegenseitig aus und sind zum Teil stark überlappend. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die Komplexität des PFC.

3.1.1 Exekutive vs. 'Maintenance' Funktionen

Die meisten der heutigen Modelle des PFC postulieren, dass die Hauptaufgabe des PFC darin besteht, Information zu verarbeiten und zu manipulieren, die an anderer Stelle im Cortex repräsentiert ist. Ob diese Prozesse nun als AG (Baddeley, 1986), Aufmerksamkeit (Norman & Shallice, 1986) oder serielle Enkodierung (Fuster, 1989a) beschrieben werden, alle bedürfen sie einer bis heute nicht genauer erfassten zentralen Instanz (Grafman, 1994). Aus dieser Sichtweise resultiert, dass es zwei unterschiedliche Arten von Repräsentation im Cortex geben muss. Eine erste Form kann als symbolisch beschrieben werden und wird durch lexikalische und assoziative Netzwerktheorien, wie das Ein-Speicher-Modell oder das ACT*-Modell (Anderson, 1983), erklärt. Diese symbolische Repräsentation grenzt sich von einer operationalen Repräsentation ab (Grafman, 1994), wobei Operatoren als Manipulatoren der gespeicherten Information verstanden werden können. Die heutige Sichtweise geht dahin, dass diese Operatoren (AG, Aufmerksamkeitskontrolle) in lokalen neuronalen Netzwerken im PFC gespeichert sind. Problematisch an diesem Konzept ist jedoch, dass es von der Annahme ausgeht, dass symbolisches Wissen gänzlich im posterioren Cortex gespeichert wird und neuroanatomische und molekularbiologische Unterschiede zwischen frontalen und posterioren Regionen bestehen sollten (Grafman, 1994, 1989).

Neuere Studien unterscheiden in diesem Sinne zwei grundlegende Funktionen von AG: exekutive Prozesse und sogenannte 'Maintenance' (Aufrechterhaltungs-) Funktionen. Es wird angenommen, dass sich diese Prozesse unterschiedlichen kortikalen Strukturen zuordnen lassen, wobei die exekutiven Prozesse in präfrontalen Regionen angesiedelt sind und die posterioren Regionen die spezifischen Speichersysteme beherbergen (Paulesu et al., 1993). Neuere

Studien mit bildgebenden Verfahren am Menschen liessen aber erkennen, dass auch der dorsolaterale PFC (DLPFC) bestimmte Funktionen innerhalb der Maintenance erfüllt (Cohen et al., 1997; Courtney et al., 1997). Der DLPFC ist also nicht ausschliesslich in Exekutiv-Funktionen involviert, sondern scheint auch einen aktiven Anteil an der aktiven Aufrechterhaltung von Information zu leisten. Dies stellt die dichotomische Sichtweise der Funktion des PFC in Frage und legt die Überlegung nahe, dass die Beziehung zwischen Exekutivfunktionen und Maintenance komplexer ist als angenommen.

Alternativ dazu wird auch die Ansicht vertreten, dass der PFC zwar nicht selbst in die aktive Haltung von Information involviert ist, jedoch über Kontrollsignale die posterioren Regionen ansteuert und somit indirekt an der Maintenance beteiligt ist. Falls diese Kontrollsignale häufig genug produziert werden, so würde auch der DLPFC eine anhaltende Aktivation zeigen (Cohen et al., 1997).

Eine weitere Möglichkeit ist, dass die anhaltende Aktivierung des PFC auf generelleren Prozessen beruht, die eher mit der Schwierigkeit der Aufgabe und kognitivem Aufwand zu tun haben, als mit spezifischen Prozessen des AG (Cohen et al., 1997).

Neben dem DLPFC zeigen auch posteriore Regionen des PFC (Broca's Area eingeschlossen) und posteriore parietale Regionen einen Zusammenhang mit der Anforderung an die Maintenance. Diese Regionen als Netzwerk können an der aktiven Aufrechterhaltung von Informationen innerhalb des AG verantwortlich sein (Smith et al., 1996; Awh et al., 1996).

3.1.2 Dorsolateraler vs. ventrolateraler präfrontaler Cortex

Nach Petrides (1995) sind der dorsolaterale und der ventrolaterale PFC (rechts > links) in Aufgaben involviert, die den Abruf von Wissen aus dem episodischen verbalen Gedächtnis verlangen. Diese beiden Areale unterscheiden sich jedoch in ihrer Funktion. Der dorsolaterale PFC ist aufgrund seiner Funktion des 'online monitorings' innerhalb des Arbeitsgedächtnisses am freien Abruf beteiligt. Der ventrolaterale PFC hingegen ist direkter mit einem aktiven Abrufmechanismus befasst (Petrides, Alivisatos & Evans, 1995).

Der mittlere DLPFC, welcher die Brodmann Areale (BA[1]) 9 und 46 umfasst, ist eine spezialisierte Region, in der on-line gehaltene Information überwacht (*monitoring*) und verarbeitet werden kann (Petrides, 1995). Dies zeigt sich vor allem bei Patienten mit frontolateralen Läsionen, die zwar normale Leistungen für Wiedererkennungsaufgaben und KZG-Aufgaben zeigen, jedoch starke Einbussen bei sogenannten 'self-ordered tasks' haben (Petrides, 1989; Petrides & Milner, 1982). Dafür müssen die Probanden jeweils ein Item aus einer Gruppe auswählen, wobei kein Item zweimal verwendet werden darf. Erst nachdem alle Items

[1] Die weitverbreitete Unterteilung des menschlichen Grosshirns in zytoarchitekonische Rindenfelder erfolgt nach Brodmann (1909). Die Zahlen bezeichnen die Rindenfelder. Siehe auch die Abbildung A.2 im Anhang A.

verwendet wurden, darf wieder aus der ganzen Gruppe ausgewählt werden. Diese Aufgabe verlangt, dass die Probanden sich die verwendeten Items merken (Monitoring), bevor sie das nächste Item auswählen. Monitoring innerhalb des AG darf jedoch nicht mit gerichteter Aufmerksamkeit auf einen Stimulus im Gedächtnis gleichgesetzt werden. Monitoring erfordert Aufmerksamkeit auf den bestimmten Stimulus zusammen mit aktiver Verarbeitung von einer Vielzahl anderer Stimuli, die für die zu bewältigende Aufgabe relevant sind (Petrides, 1995). Der mittlere DLPFC erscheint als ein spezialisiertes Gebiet des Cortex, welcher Information für Monitoring-Aufgaben on-line halten kann und gleichzeitig Stimuli verarbeiten kann.

Der ventro-laterale PFC (VLPFC), welcher grob anatomisch die Brodmannareale 45 und 47/12 umfasst, scheint hingegen für die aktive Aufrechterhaltung ('Maintenance') spezifischer Information relevant zu sein, welche in der posterioren Assoziationsrinde repräsentiert wird, und ist demzufolge in die Selektion, den Abgleich oder die Entscheidung über Information im KZG oder LZG involviert (Petrides, 1995). Petrides' PET-Studien belegten, dass der VLPFC eine wichtige Rolle bei Entscheidungen über Gedächtnisinformationen spielt.

Der fundamentale Unterschied zwischen dem DLPFC und dem VLPFC besteht nach Meingung von Petrides (1995) also in der Eigenschaft der ausgeführten exkutiven Prozesse. Es zeigte sich, dass, falls die Aufgaben einen grossen Aufwand an Monitoring bedurften, sich eine starke Aktivierung im DLPFC fand. Frith et al. (1991) beschrieben die Hauptfunktion des DLPFC in der Verhaltensgenerierung. Diese Rindenregion stehe im Dienste der Verhaltenskontrolle und insbesondere der Kontrolle kognitiver Prozesse. Falls die Aufgabe jedoch explizites Urteilen über Information im KZG oder die einfache Wiederholung einer Sequenz von Stimuli erforderte, so zeigte sich starke Aktivierung im VLPFC. Strategische Abrufaufgaben aus dem LZG aktivierten ebenfalls den VLPFC (Petrides, 1995). Petrides argumentiert, dass nicht die Eigenschaft des Stimulus über die Lokalisation der Aktivierung im PFC entscheidet, sondern die Art der auszuführenden Aufgabe. Dies schliesst jedoch nicht die Möglichkeit aus, dass sich auch innerhalb dieser beiden Areale noch feinere Unterscheidungen bezüglich der Art des Stimulus finden lassen.

fMRI Untersuchungen von Smith et al. (1998) unterstützen diese Theorie. Der rechte DLPFC ist vor allem dann aktiviert, wenn mehrere Aufgaben gleichzeitig ausgeführt werden müssen. So zum Beispiel, wenn verschiedene Items im Arbeitsgedächtnis gehalten werden müssen und diese Items gleichzeitig manipuliert werden sollen. Diese Aufmerksamkeitsteilung könnte durch den DLPFC vermittelt werden.

3.1.3 Semantischer vs. episodischer Abruf

Eine weitere Ebene zur Differenzierung präfrontaler Funktionen ist die Unterscheidung bezüglich semantischer und episodischer Information. Das HERA-Modell (Hemispheric Enco-

ding/Retrieval Asymmetry model; Tulving et al., 1994) beschreibt folgende Grundannahmen: (1) rechts-präfrontale Areale sind stärker involviert in den episodischen Abruf als links frontale Areale, und (2) links-präfrontale Areale sind stärker involviert in semantischen Abruf und episodische Enkodierung als der rechte PFC. Beim semantischen Gedächtnisabruf werden Fakten und allgemeine Informationen abgerufen, ohne dabei zu berücksichtigen, wann und wo diese Information gelernt wurde (keine kontextuelle Information). Episodischer Gedächtnisabruf hingegen bezieht sich auf den Abruf eines bestimmten Ereignisses oder den Kontext dieses Ereignisses. Der episodische Abruf beinhaltet also die individuelle Perspektive und Informationen über Wann und Wo (Tulving, 1983). Die Idee, dass der PFC in LZG-Aufgaben involviert sein könnte, wurde bereits hinlänglich durch Läsionsstudien gezeigt (Milner, Petrides & Smith, 1985; Moscovitch, 1982; Schacter, 1987; Shimamura, Janowsky & Squire, 1991).

Semantischer Gedächtnisabruf Bei einfachen Wortergänzungsaufgaben, die keine episodischen Information bedürfen, zeigen sich eine Vielzahl von aktivierten Arealen im striären und extrastriären visuellen Cortex, im rechten Motorcortex, im prämotorischen Cortex und in der 'Supplementary Motor Area' (SMA). Diese Areale lassen sich der visuellen oder sprachlich-motorischen Verarbeitung zuordnen. Zusätzlich zeigte sich Aktivierung im anterioren cingulären Cortex, im rechten lateralen Cerebellum, und im linken inferioren PFC. Die PFC-Aktivierung wird in BA 44 und/oder 45 lokalisiert (Buckner et al., 1995). Bei einer erweiterten semantischen Abrufaufgabe, wo aufgrund der Bedeutung eines Wortes neue Wörter abgerufen werden mussten, zeigte sich zusätzliche frontale Aktivierung, die sich anterior und ventral in BA 10 und/oder 47 erstreckt. Eine Erklärung für diese zusätzliche Aktivierung besteht darin, dass der Abruf der Bedeutung eines Wortes von anderen, mehr anterior gelegenen, Arealen bewerkstelligt wird. So gesehen sind BA 44/45 für den Abruf phonologischer Wortinformationen zuständig, wobei die Region BA 10 zusätzlich für den Abruf der Bedeutung von Wörten relevant zu sein scheint (Buckner, 1996).

Episodischer Gedächtnisabruf Episodischer Gedächtnisabruf beinhaltet den Zugang zu vorher gelernter Information, die in Bezug zu Zeit und Ort steht (Tulving, 1983). Aus der Fülle an Studien zu diesem Gedächtnisaspekt geht hervor, dass vor allem zwei Regionen speziell am episodischen Gedächtnisabruf beteiligt sind: der anteriore PFC (meist rechts > links) (für eine Übersicht siehe Buckner, 1996; Fletcher, Frith & Rugg, 1997) und der posteriore mediale parietale Cortex, im Bereich des Precuneus (Schacter et al., 1996; Petrides et al., 1995). Zusätzlich zu diesen Regionen ist auch ein breites Netzwerk an Arealen aktiviert, dies jedoch auch bei unterschiedlichen anderen Aufgabentypen, wie zum Beispiel Wortgenerierung oder

verbalen AG-Aufgaben. Zu diesem Netzwerk gehören der linke PFC, die anteriore Insel (bilateral) und das rechte laterale Cerebellum (Buckner, 1996). In letzter Zeit wurde argumentiert, dass die bilaterale anteriore Inselregion, die sich in der Nähe des fronto-opercularen Cortex befindet, bei verbalen Abrufaufgaben aktiviert sind (Buckner, Raichle, Miezin & Petersen, 1996).

Beim episodischen Gedächtnisabruf können zwei unterschiedliche Prozesskomponenten unterschieden werden, der Abrufaufwand (*retrieval effort*) und der Abruferfolg (*retrieval success*). Nach Rugg et al. (1996) bezieht sich der Abrufaufwand auf die Prozesse, welche versuchen, Gedächtnisinhalte abzurufen. Beim erfolgreichen Gedächtnisabruf werden zusätzlich spezifische Areale aktiviert, die bei der erfolglosen Suche im Gedächtnis nicht zum Tragen kommen. Buckner et al. (1998c) konnten zeigen, dass die Aktivierung im linken DLPFC und im bilateralen fronto-opercularen Cortex vor allem mit dem Aufwand der Aufgabe korreliert. Der rechte anteriore PFC hingegen zeigte ein Muster erhöhter Aktivierung bei Abruferfolg, jedoch nicht im Zusammenhang mit Abrufaufwand. Diese Ergebnisse würden die '*retrieval success*' Hypothesen von Rugg et al. (1996) unterstützen und belegen somit, dass der anteriore PFC, vor allem der rechts-hemispherische, speziell in Prozesse involviert ist, die in Bezug zum Abruferfolg stehen. Problematisch an dieser und den vorhergegangenen Studien ist jedoch, dass die Aufgaben in Blöcken[2] mit identischen Bedingungen dargeboten wurden, wodurch ein genereller Aufgabenkontext zum Tragen kommen kann. Es kann also nicht eindeutig festgestellt werden, ob die gefundenen Unterschiede auf aufgabenspezifische Unterschiede zurückzuführen sind, oder ob sie kontextbezogen zu bewerten sind.

In einer Folgestudie mit einem 'event related' fMRT Design konnten Buckner et al. (1998b) die '*retrieval success*' Hypothesen jedoch nicht bestätigen. Die Hauptbefunde dieser Studie bestehen darin, dass (1) der rechte anteriore PFC sowohl bei richtigem Erkennen von Items als auch beim richtigen Verwerfen von falschen Items aktiviert war und (2) kein Unterschied in der Aktivierung zwischen diesen beiden Bedingungen bestand. Dies widerspricht der 'retrieval success' Hypothese von Rugg et al. (1996). Buckner et al. (1998b) argumentieren, dass falls die unterschiedlichen Aufgaben in Blöcken dargeboten werden, sich der Proband, sei dies bewusst oder unbewusst, auf den Aufgabentyp einstellen und somit bestimmte Trials antizipieren kann. Bei einer randomisierten Präsentation hingegen werden die Erwartungen und kontextuelle Effekte auf ein Minimum reduziert. Die unterschiedlichen Aktivierungsmu-

[2] Beim 'blocked' Design werden während einer Periode schnell hintereinander die verschiedenen Trials dargeboten (wie bei RT-Experimenten), gefolgt von einer Periode ohne Stimulation (Ruhephase). Beim 'event related' Design werden die Trials einzeln dargeboten und zwischen den einzelnen Trials eine Pause eingelegt, damit sich die lokalen Blutflussänderungen wieder ausgleichen können. Für eine Übersicht zur Entwicklung unterschiedlicher Designs siehe Rosen, Buckner & Dale (1998).

ster im geblockten Design scheinen auf die Art der Präsentation und die daraus resultierende Erwartungshaltung gegenüber dem Trialtyp zurückzuführen zu sein.

Vergleich von semantischem und episodischem Abruf Indem die Probanden eine Wortergänzungsaufgabe nicht mit irgendeinem Wort ergänzen, sondern auf eine zuvor gelernte Liste von Worten zurückgreifen müssen, wird aus einer semantischen Aufgabe eine episodische Gedächtnisabrufaufgabe. Bei bildgebenden Experimenten zeigte sich, dass zusätzlich zu den links frontalen Aktivierungen weitere in der rechten BA 10 zu finden sind (Buckner et al., 1995). Diese rechte PFC-Region zeichnet sich durch selektive Aktivierung in der episodischen Aufgabe aus, und konnte während der rein semantischen Aufgabe nicht beobachtet werden. Daher ist es möglich, dass die rechte Aktivierung nicht unabhängig von den anderen, gleichzeitig aktiven Arealen verstanden werden kann (Buckner, 1996). Diese rechte Aktivierung kann auch als Selektionsmechanismus verstanden werden, der die Zugehörigkeit der Antwort zu der Liste überprüft.

Die Bedeutung des anterioren PFC für Gedächtnisprozesse muss neu bewertet werden. (1) Der rechte anteriore PFC in der Nähe von BA 10 ist bei vielen episodischen Gedächtnisaufgaben aktiviert. (2) Seine Beteiligung dürfte amodal sein und über viele episodische Abrufaufgaben generalisieren: Auditorische und visuelle Stimuli, Abruf und Wiedererkennen, sowie wahre und illusorische Wiederkennung zeigen einen aktivierten rechten anterioren PFC (Schacter, Buckner, Koutstaal, Dale & Rosen, 1997). (3) Die Aktivierung bleibt gleich bei erfolgreichem Abruf wie auch beim Ausbleiben eines erfolgreichen Abrufs. (4) Die Aktivierung kann durch die Form der Präsentation (geblockt vs. single trial) moduliert werden, wohl aufgrund von kontextuellen Effekten (Rugg et al., 1996; Wagner et al., 1996). (5) Die Aktivierung erscheint auch bei AG-Aufgaben und bei semantischen Abrufaufgaben, dies jedoch weniger konsistent als bei episodischen Aufgaben (MacLeod, Buckner, Miezin, Petersen & Raichle, 1998). Die vorliegenden Resultate lassen vermuten, dass der rechte anteriore PFC (1) eine Rolle bei Prozessen nach dem Abruf und/oder beim Monitoring spielt oder (2) eine abnehmende Aktivierung durch die Antizipation der folgenden Trials zeigt (Buckner et al., 1998b). Die zweite spekulative Möglichkeit würde die anwachsende Aktivierung bei der Erwartung des nächsten Trials erklären.

3.2 Der Parietallappen und das verbale Arbeitsgedächtnis

Bildgebende Verfahren fanden neben den oben erwähnten Aktivierungen im DLPFC bei AG-Experimenten auch Aktivierungen im parietalen Cortex, hier insbesondere BA 7 und 40.

Diese parietalen Areale sind spezifisch für AG, aber nicht für LZG (Cabeza & Nyberg, 1997). Was also ist die Funktion dieser parietalen Region?

Es wurde argumentiert, dass diese Region an der Speicherung von Information beteiligt sei (Paulesu et al., 1993; Awh et al., 1996). fMRT-Experimente von Jonides et al. (1998) unterstützten diese Befunde. Zusammen mit Läsionsstudien, bei denen Läsionen in parietalen Arealen zu Störungen des verbalen AG führten (Warrington et al., 1971; Shallice & Vallar, 1990), belegen diese Experimente die Erkenntnis, dass der posteriore parietale Cortex eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung von verbaler Information im AG spielt. Zusätzlich kann diese Region auch in Aufmerksamkeitsprozesse involviert sein, die im AG zu Wiederholungszwecken benötigt werden.

In den parietalen Assoziationsarealen werden verarbeitete Informationen kurzfristig gehalten und zusammen mit gespeicherter und neu aufgenommener Information integriert. Diese Regionen unterhalten Verbindungen zum ventrolateralen PFC. Funktionelle Interaktionen zwischen dem ventrolateralen PFC und dem posterioren Assoziationskortex sind wichtig für die Ausführung exekutiver Funktionen wie aktive Selektion, Vergleich und Beurteilung von Informationen aus dem KZG und LZG (Petrides, 1995). Diese Art von Interaktion ist für eine aktive (explizite) Enkodierung und für den Abruf von Informationen notwendig, vor allem bei Prozessen, die vom Subjekt bewusst und willentlich ausgeführt werden. Es ist wichtig zwischen *aktiven* Formen der Enkodierung und des Abrufs, welche vom lateralen PFC abhängen, und *passiven* Formen, welche durch externe oder intern generierte Stimuli automatisch aktiviert werden (Petrides, 1994), zu unterscheiden zu unterscheiden. Dieser zweite Aspekt erfordert nicht notwendigerweise die Beteiligung des Frontallappens.

Petrides (1994) schlug vor, dass die vorübergehende Speicherung von Informationen zu einem grossen Teil durch Prozesse geschieht, die in den modalitätsspezifischen und multimodalen Arealen der parietalen Assoziationsareale ablaufen. So gesehen scheint ein beträchtlicher Anteil der Informationsverarbeitung vom AG durch posteriore Rindenareale verarbeitet zu werden.

3.3 Temporallappen und Gedächtnis

Bilaterale Läsionen des medialen Temporallappens (MTL; Hippocampus, parahippocampaler Gyrus, Amygdala) und Teile des Zwischenhirns führen zu schweren Gedächtnisstörungen. Schäden in diesen Arealen erschweren die Speicherung und Enkodierung neuer Gedächtnisinhalte (anterograde Amnesie) und können auch den Abruf bereits gespeicherter Information beeinträchtigen (retrograde Amnesie; Squire et al., 1992). Unter Mithilfe des MTL werden Informationseinheiten in das kortikale Netzwerk eingebunden, wobei man davon ausgeht, dass

Wissen dort gespeichert wird, wo die modalitätsspezifische Verarbeitung geschieht (Squire, 1987; Petrides, 1994). Dies ist vor allem der Parietal- und teils auch der Occipitallappen. Eine wiederholte Reaktivierung von kortikalen Repräsentationen deklarativer Information führt zu einer Verstärkung der kortikalen Verbindungen. Nach einer wiederholten Darbietung über einen längeren Zeitraum hinweg wird die Information ins kortikale Netzwerk eingebunden und der MTL ist für die Aktivierung der Informationseinheiten nicht mehr relevant. Diese können jetzt durch externe oder intern generierte Hinweisreize aktiviert werden. Präfrontale Regionen können so Informationen aktivieren und aufrechterhalten (siehe Kapitel 3.1.1) und gegen interferierende Aktivierungen abgrenzen (Smith, Jonides, Marshuetz & Koeppe, 1998).

Da innerhalb dieser Arbeit die Enkodierung von Wissenseinheiten ins LZG nicht von primärer Bedeutung ist, sei an dieser Stelle auf die weiterführende Literatur verwiesen. Neuere und weiterführende Literatur zur Beteiligung des MTL an der Enkodierung von Information findet sich bei Rugg (1998), Wagner et al. (1998) und Brewer et al. (1998).

3.4 Willentliche vs. automatische Verarbeitung

An der Verhaltenskontrolle -im Sinne der auf Stimulusmerkmale fokussierten Aufmerksamkeit (focal awareness)- ist auch der vordere cinguläre Cortex ('anterior cingulate cortex', ACC; BA 24) beteiligt (Pardo, Pardo, Janer & Raichle, 1990), der seinerseits Faserprojektionen von der dorsolateralen präfrontalen Rinde erhält. Der ACC könnte demnach Teil eines Response-Selektionssystems (Corbetta, Miezin, Dobmeyer, Shulman & Petersen, 1991) sein, das immer dann benötigt wird, wenn der aktuelle Informationsverarbeitungsprozess aufgrund seiner Komplexität bewußt kontrolliert werden muss und nicht automatisiert ablaufen kann (von Cramon, 1996).

Studien von Raichle et al. (1994, (siehe auch Petersen, Fox, Posner, Mintun & Raichle, 1988, 1989)) zeigten, dass das Niveau der Aktivierung des ACC mit zunehmender Lerndauer oder Automatisierung der Aufgabe abnimmt. Raichle et al. argumentieren, dass es zwei unterschiedliche Verarbeitungssysteme gibt, ein willentliches und ein automatisches. In diesem Sinne ist der ACC Teil des willentlichen Systems, dass vor allem zur kontrollierten Verarbeitung von nicht überlernten Aufgaben oder Sequenzen benutzt wird. Bei automatisierten Aufgaben kommt ein automatisches Verarbeitungssystem zum Tragen, zu dem die vordere Insel und der mediale extrastriäre Cortex gehören. Sind Aufgaben jedoch nicht gelernt oder aufgrund ihrer Komplexität nicht lernbar, so scheint der ACC in Verbindung mit PFC und dem Temporallappen für die willentliche und elaborative Verarbeitung zuständig zu sein.

3.5 Zusammenfassung

Im PFC muss zwischen dem VLPFC und dem DLPFC unterschieden werden. Die Ergebnisse aus bildgebenden Experimenten deuten darauf hin, dass der DLPFC vermehrt für verhaltensgenerierende oder überwachende Funktionen zuständig ist. Der VLPFC hingegen ist für die aktive Aufrechterhaltung von Informationen relevant. Generell erscheint der linke PFC für die kontextbezogene Verarbeitung von Informationen zuständig zu sein, der rechte PFC eher für modalitätsübergreifende, aufgabenunspezifische Aspekte der Informationsverarbeitung.

Als ein weiterer Aspekt erscheint die Unterscheidung von zwei verschiedenen Verarbeitungssystemen relevant. Das eine System, welches sich aus ACC in Verbindung mit dem PFC und dem Temporallappen zusammensetzt, scheint für die willentliche Verarbeitung von Informationen zuständig zu sein. Ein weiteres System, aus insulärem Cortex und extrastriären Arealen bestehend, ersetzt bei automatisierten oder stark prozeduralisierten Prozessen die Funktionen des ersten Systems.

Die Regionen des posterioren Parietallappens bilden die eigentlichen Verarbeitungs- und Speichereinheiten. Dabei kann die Abspeicherung von Wissenseinheiten als Teil der perzeptuellen Verarbeitung und der Interaktionen innerhalb der Assoziationsareale gesehen werden. Demzufolge wäre der basale Anteil des Occipital- und Temporallappens an der Erkennung und Speicherung visueller Muster beteiligt.

Kapitel 4

Funktionelle Magnetresonanztomographie

Während die Magnetresonanztomographie (MRT) schon seit geraumer Zeit ein weitverbreitetes Verfahren zur Bildgebung von anatomischen Strukturen darstellt, ist die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ein relativ neues, nichtinvasives Verfahren zur Lokalisation von regionalen Blutflussänderungen. Die fMRT stellt, neben der sich noch in Entwicklung befindlichen Magnetoenzephalographie (MEG,) im Vergleich zur Positronenemissionstomographie (PET) die einzige Möglichkeit dar, ohne Verwendung ionisierender Strahlen Aktivationsherde im Gehirn in drei Dimensionen mit bisher unübertroffener räumlicher Auflösung (Millimeter) und mit beliebiger Wiederholbarkeit nachzuweisen (Schneider, Grodd & Machulla, 1996). Die hier verwendeten fMRT-Experimente produzieren Bilder von aktivierten Hirnarealen, indem sie Änderungen der regionalen Blutoxygenierung abbilden. Die Aufzeichnung von Bildern und die Verarbeitungszeiten sind den Verfahren des strukturellen MRTs ähnlich, so dass fMRT auch auf konventionellen MRT-Geräten durchgeführt werden kann.

In einem ersten Abschnitt werden die physikalischen Grundlagen der MRT dargestellt, gefolgt von einer Darstellung der physiologischen Grundlagen. FMRT basiert auf der Wechselwirkung des paramagnetischen Deoxyhämoglobinmoleküls und der Kernspins der Wassermoleküle. Die Grundlagen dieser Wechselwirkung sollen im folgenden Abschnitt erläutert werden. Anschliessend wird das fMRT Verfahren vorgestellt, welche in dieser Studie verwendet wurde. Zum Schluss des ersten Teils des Kapitels soll kurz auf die Risiken und Einschränkungen von fMRT hingewiesen werden.

Im zweiten Teil des Kapitels wird die Auswertung der funktionellen Daten dargestellt. Dabei geht es zunächst um die Vorverarbeitung der Daten, die eine statistisch bessere Auswertung ermöglicht und dadurch die Anzahl der zu erhebenden Trials reduziert. In einem zweiten Schritt werden die gängigen Auswerte- und Visualisierungsverfahren dargestellt.

4.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

MRT beruht auf zwei grundsätzlichen Konzepten: dem *Kontrast* und der *Ortskodierung*[1]. Mittels des Kontrastes versucht man, verschiedene Strukturen oder Prozesse innerhalb des abgebildeten Ojektes zu unterscheiden, bei der Ortskodierung ordnet man die an einer Probe aufgenommen Kernresonanzsignale (nuclear magnetic resonance, NMR) ihrem Ursprungsort zu.

Das in einem NMR-Experiment registrierte Signal stammt von der Präzession[2] des Gesamtmagnetisierungsvektors eines Ensembles von Kernspins um das externe Magnetfeld B_0, nachdem dieser Magnetisierungsvektor durch einen Hochfrequenz-(HF)impuls aus seiner Ruhelage parallel zu B_0 ausgelenkt wurde (siehe Abb. 4.1).

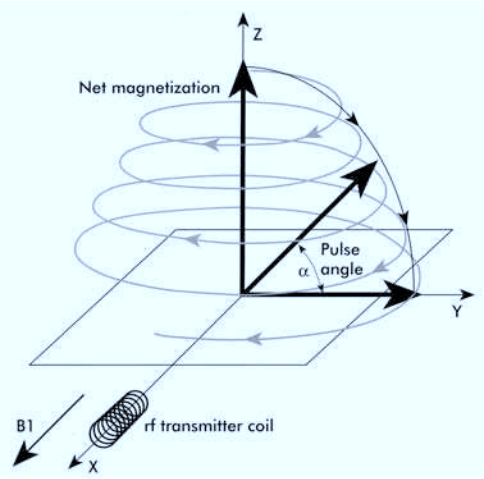


Abbildung 4.1: *HF-Impulse verändern die Richtung des Gesamtmagnetisationsvektors. Die Empfängerspule registriert die präzedierende transversale Magnetisierung (aus Sanders, 1995).*

Der rotierende Magnetisierungsvektor lässt sich in zwei Komponenten aufteilen: eine longitudinale (Z-Achse parallel zu B_0) und eine transversale (X-Y-Achse) Komponente. Während sich das thermische Gleichgewicht wieder einstellt, präzediert die transversale Komponente des Magnetisierungsvektors mit seiner charakteristischen Resonanzfrequenz. Diese Resonanz- oder Lamorfrequenz eines Kernspins, w_0, ist direkt proportional zur Feldstärke B_0 des anwesenden äusseren Magnetfeldes. Die transversale Magnetisierung zerfällt dabei exponentiell mit einer als T_2^* bezeichneten Zeitkonstante. In einem auf die Lamorfrequenz eingestellten Empfängerkreis registriert man den zeitlichen Verlauf der Spannung, die der präzedierende

[1] Eine ausführliche und komplette Einführung in die Thematik der Magnetresonanztomographie ist bei Sanders (1995) und eine Kurzeinführung bei Köchli & Martinek (1998) zu finden.

[2] Die Präzession beschreibt die Rotation eines Objektes um seine eigene Achse entlang des magnetischen Hauptfeldes.

Magnetisierungsvektor in der transversalen Ebene induziert (siehe Abb. 4.1). Dieses Zeitdomänensignal ist charakterisiert durch Frequenz (oder Frequenzen), Phase und Amplitude.

4.1.1 Kontrast

In der MRT wird das Kernspinresonanzsignal der Wasserstoffatome im menschlichen Körper gemessen. Unter der grossen Zahl von Stoffen, die Wasserstoff enthalten, tragen hauptsächlich die zwei häufigsten, Wasser und Fett, zum Signal bei. Dies geschieht aufgrund ihrer hohen Konzentration, aber auch infolge der hohen molekularen Beweglichkeit. Würden alle Volumenbereiche eines Objektes dasselbe Signal abgeben, wäre das daraus resultierende Bild uniform und demzufolge von geringem Aussagewert. Ein biologisches System, wie klein auch immer die Auflösung, ist jedoch selten uniform und aus der Sicht der Protonen setzt es sich aus Wasser, Fett und einer Reihe von anderen Komponenten (gelöste Metaboliten, Makromoleküle etc.) zusammen. Die Signale von all diesen Komponenten summieren sich zu einem gemeinsamen Signal auf, unabhängig von der Grösse des gemessenen Volumens. Der Beitrag zum Signal, den jede Komponente zum gesamten Signal beisteuert, hängt von der Anzahl angeregter Protonen (*Protonendichte*) und von den auf die einzelnen Komponenten wirkenden *Relaxationsprozessen* ab. Unterschiede zwischen verschiedenen Volumina hängen von der Protonendichte und den Relaxationsprozessen ab. Die Protonendichte ändert sich zwischen verschiedenen weichen Geweben nur geringfügig. Was sich jedoch stark ändert, sind die Relaxationseigenschaften (T_1 und T_2). MR Systemkomponenten können so verändert werden, dass sich Unterschiede in der Gewebszusammensetzung differenzieren lassen.

Die Anwendungen der NMR zur Bestimmung chemischer Zusammensetzungen erfordern, dass B_0 über das Probevolumen extrem gleichförmig ist, damit sich Signale unterschiedlicher chemischer Ausprägung voneinander unterscheiden lassen. So kann man etwa die Protonen des Wassers von denen des Fettes in Frequenzdaten aufgrund der chemischen Verschiebung unterscheiden, wenn B_0 ausreichend homogen ist.

4.1.2 Ortskodierung

Die Ortsinformation kann nach Ablauf der HF-Puls-Sequenz in die Frequenz und in die Phase des detektierten Zeitsignals hineinkodiert werden. Eine Frequenzkodierung erreicht man, indem man das Signal in Gegenwart eines räumlich inhomogenen äusseren Feldes, welches die Resonanzfrequenz der Spins entsprechend deren Lokalisation ändert, aufzeichnet. Eine Phasenkodierung erhält man, wenn man dieses Gradientenfeld vor der Signalaufzeichnung einschaltet und durch die dabei entstehende vorübergehende Frequenzänderung eine räumliche Variation der Phase bewirkt.

Mit Hilfe dieser beiden Verfahren wird üblicherweise die Ortskodierung entlang zweier orthogonaler Achsen durchgeführt. Bei der Anwendung der Frequenz- und Phasenkodierung stellt das Signal des präzedierenden und dabei zerfallenden Magnetisierungsvektors die Summe von Einzelsignalen mit Frequenzen und Phasen dar, die für ihren jeweiligen Ursprungsort charakteristisch sind.

Um die in den Phasen enthaltenen Ortsinformationen zu gewinnen, benötigt man aber zusätzliche Daten. Daher wird das Zeitsignal mehrmals aufgenommen, wobei die Magnetfeldgradienten[3] für die Phasenkodierung nach jeder Aufnahme erhöht werden. Dadurch erhöht sich die Phase an einem gegebenen Ort um einen festen Betrag, der von der Gradientenfeldstärke an diesem Ort abhängt. Die Signalintensität als Funktion des Phasenkodierschritts verhält sich dann genauso als wäre sie auch entlang dieser Richtung frequenzkodiert. Aus der Frequenzinformation, die mittels Phasen- und Frequenzkodierung entlang zweier orthogonaler Achsen gewonnen wurde, lässt sich mit Hilfe der Fouriertransformation ein zweidimensionales MR-Bild berechnen.

Eine Ortskodierung entlang der dritten Raumachse kann entweder durch eine frequenzkodierte 'Schichtauswahl' vor der Frequenz- und Phasenkodierung erfolgen, so dass die Signalherkunft auf eine einzelne Schicht mit wohldefinierter Dicke begrenzt ist, oder durch einen zweiten Phasenkodiergradienten entlang dieser Achse zur Erzeugung eines vollen dreidimensionalen Datensatzes, wobei dann zur Bildberechnung eine dreidimensionale Fouriertransformation verwendet werden muss. Auch die Schichtauswahl erfolgt mit Hilfe von Gradientenfeldern. Man verwendet hierbei 'frequenzselektive' HF-Impulse, so dass die Spins nur innerhalb eines wohldefinierten Frequenzbereiches angeregt werden.

Ein Voxel ist das kleinste aufgelöste Bildelement, und die ihm zugeordnete Signalintensität stellt die Summe aller Beiträge zum Signal aus dem Voxel dar. Die nominelle Grösse ist bestimmt durch die Schichtdicke, die Zahl der Phasenkodierschritte und die Zahl der zur Aufzeichnung der Zeitdomänendaten verwendeten Messpunkte.

Der Kontrast in einem MR-Bild resultiert aus den örtlichen Unterschieden der Spindichte sowie der Spin-Gitter-Relaxationszeit[4] T_1 und der Spin-Spin-Relaxationszeit T_2. T_1 und T_2 bestimmen die Relaxation der longitudinalen und transversalen Magnetisierung. Ein weiterer Parameter ist T_2^* (sprich T2 Stern). Er beschreibt den exponentiellen Abfall der transversalen Magnetisierungskomponente. Diese beruht sowohl auf der Wechselwirkung der Spins

[3] Das Gradientenfeld entspricht einem zweiten Magnetfeld, dass nicht homogen ist, sondern ein gewisses Gefälle, einen Gradienten, besitzt. Dieser Magnetfeldgradient wird für eine kurze Zeit eingeschaltet, wodurch sich die Inhomogenitäten des gesamten Magnetfeldes vergrössern.

[4] Die Energie der Protonen wird lediglich an ihre Umgebung, das sogenannte Gitter, abgegeben. Dies im Gegensatz zur Spin-Spin-Relaxation, wo die Energie an benachbarte Protonen (hierbei wird das Proton als Spin bezeichent) abgegeben wird.

untereinander (Spin-Spin-Relaxation) als auch auf der Dephasierung der Spins durch Feldinhomogenitäten.

4.1.3 Anatomische Bildgebung

'Weisse' und 'graue' Gehirnsubstanz unterscheiden sich aufgrund ihrer Gewebezusammensetzung. Die graue Substanz besteht mehrheitlich aus Dendriten und neuronalen Zellkörpern, die weisse Substanz hingegen im wesentlichen aus Bündeln von Axonen, hat also einen deutlich höheren Anteil an Lipiden. Die Wasserstoffkerne dieser Lipide werden im MR-Bild nicht sichtbar, weil sie eine sehr geringe Beweglichkeit und damit ein sehr kurzes T_2 haben. In der Gegenwart von Lipiden ändern die Protonen im Wasser aber ihre Relaxationszeiten T_1 und T_2 geringfügig, so dass sich in T_1- und T_2-gewichteten Bildern graue und weisse Substanz aufgrund ihres unterschiedlichen Lipidgehalts voneinander unterscheiden lassen. Auch zwischen verschiedenen Teilen der grauen Substanz variieren die Spinrelaxationsparameter, so dass diese intrinsischen Unterschiede sowie jene, die von pathologischen Veränderungen herrühren, eine Darstellung der Gehirnstrukturen und die Diagnose von Krankheiten ermöglichen.

4.2 Physiologische Grundlagen

Wenn eine Population von Neuronen aktiviert ist, so entstehen messbare elektrische und magnetische Änderungen im Gehirn. Durch den erhöhten Engergiebedarf der Zellen zur Wiederherstellung der Membranpotentiale und der Synthese der Neurotransmitter steigt auch der neuronale Metabolismus (Bandettini & Wong, 1998). Aufgrund bis heute noch nicht vollständig erklärbarer Mechanismen ändern sich der Blutfluss, das Blutvolumen und die Oxygenation des Blutes (neurovaskuläre Kopplung; Roland, 1993). Alle Techniken zur Registrierung von Hirnaktivitäten basieren auf der Messung dieser elektrischen, magnetischen, metabolischen und hämodynamischen Änderungen, die räumlich und zeitlich mit der neuronalen Aktivatierung assoziiert sind (Bandettini & Wong, 1998).

Die bisherige Forschung hat gezeigt, dass MRT zur Registrierung verschiedener cerebrovaskulärer Informationen verwendet werden kann. So können mittels MRT das cerebrale Blutvolumen und der Blutfluss registriert werden, wie auch die *Änderungen* im cerebralen Blutvolumen, Blutfluss und der Blutoxygenierung (Bandettini & Wong, 1998).

Auch die fMRT[5] zieht zur Abbildung aktivierter Hirnareale das Phänomen der 'neurovaskulären' Kopplung heran, das heisst, bei der Abbildung bedient man sich des Effekts, dass das aktivierte Neuron vermehrt Sauerstoff und Glucose zum Stoffwechsel benötigt, aufgrund

[5] Eine ausführliche Einführung in die funktionelle Magnetresonanztomographie findet sich bei Sanders & Orrison (1995)

dessen das kapillare Blutgefäss weitgestellt wird und es abhängig davon zu einer Änderung des regionalen cerebralen Blutvolumens (rCBV) und des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) kommt. Aufgrund des heraufgesetzten Energiebedarfs im aktivierten Areal wird bei erhöhtem rCBV und rCBF gleichzeitig vermehrt Sauerstoff ausgeschöpft. Sauerstoffzufuhr, zerebraler Blutfluss und zerebrales Blutvolumen steigen mit zunehmender Aktivierung an. Da jedoch der eigentliche Verbrauch von Sauerstoff geringfügiger zunimmt als die Zufuhr von sauerstoffreichem Blut, steigt die Konzentration an oxygeniertem Blut an und die Konzentration von deoxgeniertem Blut sinkt (Fox & Raichle, 1986).

Der Hauptteil an Sauerstoff im Blut ist an Hämoglobin gebunden, wobei jeweils vier Sauerstoffatome an ein Hämoglobinmolekül (HB) gebunden sind. Durch die Abgabe eines Sauerstoffmoleküls wird HB deoxygeniert und dadurch paramagnetisch. Die paramagnetischen Eigenschaften von deoxygeniertem Hämoglobin (dHB) waren schon seit langer Zeit bekannt (Pauling & Coryell, 1936), lange bevor dieses Phänomen für die klinische Forschung relevant wurde. Ihre Nutzung für fMRT wird im folgenden erklärt.

4.3 Der BOLD-Effekt als Grundlage der fMRT

Lokale Veränderungen der Magnetfeldhomogenität (MFH) führen zu einem Verlust des MRT-Signals in mikroskopischen Regionen. Es konnte gezeigt werden, dass solche Änderungen der MFH auch durch den Paramagnetismus von Deoxyhämoglobin entstehen können (Thulborn, Waterton & Matthews, 1982). Ogawa und Lee (1990) zeigten, dass bei starken Magnetfeldern und feiner Auflösung der Bildkontrast um Blutgefässe herum von dem Niveau der Blutoxygenation abhängt. Sie schlugen weiter vor, diesen Effekt als Parameter zur Messung von regionalen Blutoxydationsveränderung zu gebrauchen. Indem Hämoglobin Sauerstoffatome abgibt, wird es paramagnetisch und erzeugt eine magnetisch inhomogene Umgebung. Dies führt zu einer Abnahme des lokalen Signals.

BOLD Effekt Die Relaxationsrate $1/T_2^*$ von Blut ist direkt vom Niveau der Sauerstoffsättigung des HB abhängig. Änderungen des Anteils an paramagnetischem dHB können mit lokalem Blutfluss korreliert werden und somit indirekt als Indikator für lokale neuronale Aktivität dienen. Dieser Effekt wurde Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) Kontrast genannt (Ogawa & Lee, 1990). Da jedoch viele unteschiedliche Faktoren das MRT Signal beeinflussen, ist es schwer, aufgrund der Stärke des Signals auf den Anteil von dHB oder die Stärke der neuronalen Aktivität zu schliessen. Durch den Vergleich unterschiedlicher Aktivationszustände lassen sich jedoch fMRT Bilder generieren.

Zeitverlauf Durch die schnellen bildgebenden Verfahren konnte gezeigt werden, dass Signalintensitätsänderungen bereits kurz nach Beginn der Stimulation messbar sind. Die BOLD Signalveränderung beginnt im primären visuellen Cortex innerhalb einer Sekunde nach Beginn der Stimulation und erreicht nach 4 bis 6 Sekunden die maximale Signalstärke. 5 bis 9 Sekunden nach Beendigung der Stimulation liegt das Signal wieder 10% über der Ausgangsstärke (Kwong et al., 1992; DeYoe et al., 1994). Das Signal zeigt in vielen Fällen einen 'undershoot' nach Beendigung der Stimulation. Bei zyklischer Aktivierung lässt sich oft eine Drift (langsame Veränderung der Signalstärke) in der Basislinie des Signals feststellen (Frahm, Bruhn, Merboldt & Hänicke, 1992). Die Zunahme der Signalstärke erfolgt aus einer regulativen Überkompensation des leicht erhöhten Sauerstoffverbrauchs durch starke Erhöhung des regionalen Blutflusses. Der Hauptteil der T_2^* gewichteten Änderung ist erst dann zu erwarten, wenn das Blut die Kapillaren durchflossen hat und sich die venösen Gefässe mit relativ sauerstoffreichem Blut füllen.

Zeitliche Auflösung Die zeitliche Auflösung zur Beschreibung von neuronaler Aktivierung ist wohl stärker durch physiologische als durch technische Faktoren limitiert. Neuere Messverfahren haben eine zeitliche Auflösung, die eine zeitliche Differenzierung des BOLD Effektes im Bereich von $\sim$ 50 ms erlaubt (Dymond, Norris, Pollmann & Zysset, 1999). Die hämodynamische Reaktion ist jedoch um ein Vielfaches langsamer als die ihr zugrundeliegenden neuronalen Aktivierungen. Verfahren wie Elektroenzephalographie (EEG) oder Magnetoenzephalographie (MEG) gewähren eine bessere zeitliche Auflösung, haben ihrerseits jedoch eine deutlich schlechtere räumliche Auflösung als fMRT. So gesehen ist fMRT sicherlich geeignet, die Aktivierung einzelner Populationen von Neuronen zu verfolgen, jedoch weniger um die Interaktionen unterschiedlicher Population aufzuzeigen. Mit speziell konzipierten neuen experimentellen Designs und statistischen Verfahren (siehe Kapitel 4.6) sollten jedoch auch mittels fMRT Zeitunterschiede in der Grössenordnung von $\sim$ 300 ms Sekunden zu differenzieren sein.

4.4 Echo Planar Imaging

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das sogenannte Echo-Planar-Imaging (EPI) verwendet. EPI, eine ultraschnelle MRT-Technik (Mansfield, 1977; Stehling, Turner & Mansfield, 1991), ist allgegenwärtig in der heutigen Entwicklung und Anwendung von fMRT (Bandettini & Wong, 1998)[6]. Bei diesen Verfahren wird die gesamte Menge an Information, die zur Rekonstruktion des Bildes erforderlich ist, nach einem einzigen RF-Puls erfasst. Die Echosignale werden unter

[6] Eine Einleitung und weiterführende Erläuterungen zur Technik des EPI findet sich bei Schmitt, Stehling und Turner (1998)

alternierenden Gradientenimpulsen abgetastet. Aus diesem Grunde ist EPI für sogenannte 'Geisterartefakte' sehr anfällig, besonders wenn kleine Unterschiede zwischen den geraden und ungeraden Echos bestehen. Da diese Sequenzen Bilder innerhalb von 30 bis 100 ms generieren, stellen sie grosse Anforderungen an die Hardware des Tomographen. Neben einem Aufnahmegerät, das die langen Datenreihen registrieren kann, muss das System auch grosse und schnell wechselnde Magnetfeldgradienten erzeugen können. Aus diesem Grund sind spezielle Gradientenspulen wichtig, die Magnetfeldgradienten mit steilen Flanken erzeugen können.

4.5 Technische Einschränkungen und Risiken der funktionellen Magnetresonanztomographie

Bei Untersuchungen mittels MRT müssen drei Faktoren in ihrer Wirksamkeit gesondert betrachtet werden: das statische magnetische Feld, B_0, die zeitlich und räumlich wechselnden Magnetfeldgradienten, und die eingestrahlten Hochfrequenzimpulse (Schenk, 1992). Trotz der bislang festgestellten biologischen Unbedenklichkeit dieser drei Faktoren muss auch zukünftig aufgrund der Verbesserung der Gradientensysteme, der Zunahme der verwendeten Magnetfeldstärken und der Entwicklung neuer Sequenzen die biologische Wirksamkeit der einzelnen Komponenten erfasst und kontrolliert werden (Schneider, Grodd & Machulla, 1996)[7].

Grundsätzlich von Messungen mit MRT auszuschliessen sind Personen, die Objekte aus magnetischen Materialien (Schrauben, Aneurysma Clips, künstliche Gelenke usw.) oder elektronische Steuerelemente (Herzschrittmacher, Insulinpumpen usw.) implantiert haben. Selbst bei geringer Stärke des Magnetfeldes ist nicht auszuschliessen, dass diese Objekte selber Schaden nehmen (Herzschrittmacher) oder durch Bewegungen im Körper zu Gewebeverletzungen (innere Blutungen) führen.

Aufgrund der starken Lärmbelastung (gegen 120 dB ohne Gehörschutz) ist eine starke Stressreaktion sowie eine Beeinträchtigung der auditiven Wahrnehmung nicht auszuschliessen. Die Enge des Magnetenrohres (normalerweise < 1m) und die relative Dunkelheit während der Messung kommen erschwerend hinzu.

Eine weitere Einschränkung der fMRT ist das Auftreten von Bewegungsartefakten. Da jegliche Bewegung des Probanden im Verlauf einer Messung zur Verschiebung der Referenzpunkte führt, ist eine Ruhigstellung des Kopfes unumgänglich. Dies erfolgt teils durch die Verwendung sogenannter 'bite bars', oder durch Vakuumkissen. Für die hier beschriebenen Experimente wurde auf solche einschränkenden Massnahmen verzichtet, stattdessen wurde

[7] Weiterführende Literatur zu den biologischen Effekten und Sicherheitsaspekten von MRT findet sich bei Magin, Liburdy & Personn (1992)

versucht, durch eine optimale Lagerung des Probanden eine entspannte Haltung zu erzielen und somit Bewegungen und Verspannungen vorzubeugen. Diese Einschränkung hat jedoch unabhängig vom verwendeten Verfahren zur Folge, dass behaviorale Reaktionen nur mittels Bewegungen der Hände (oder Füsse) zu erfassen sind. Verbale Antworten (freies Assoziieren, lautes Denken) können während der Messung hingegen nicht erhoben werden können. Denn bereits leichte Bewegungen der Unterarme können sich in Verschiebungen des Kopfes auswirken. Sprechen und die damit verbundenen Bewegung der Zunge führen zu Verschiebungen des Kopfes und zu Homogenitätsänderungen des Magnetfeldes.

4.6 Auswertung von fMRT-Daten

Als Ergebnis einer fMRT-Messung erhält man eine zeitliche Abfolge von funktionellen Bildern, wobei jeder Zeitschritt aus einer Anzahl von einzelnen 2D-Schichtbildern besteht[8]. Diese einzelnen Schichtbilder entsprechen einer räumlichen Matrix der momentanen Signalintensitäten. Ziel der Auswertung funktioneller MRT Daten ist es, die Areale innerhalb der einzelnen Schichten zu bestimmen, die einen bestimmten Signalverlauf zeigen. Dies bedeutet, dass innerhalb dieser zeitlichen Abfolge von Signalintensitäten bestimmte zeitliche Verlaufsmuster zu detektieren sind.

Das gemessene Signal ist jedoch kein perfektes Abbild des BOLD-Effekts, sondern ist von Rauschen und Artefakten unterschiedlichen Ursprungs überlagert. Dabei werden heute die folgenden Artefaktquellen unterschieden: (1) Körperbewegungen während der Messung, (2) physiologische Bewegungen (Pulsschlag, Schluckbewegungen, Atmung, Abdominalbewegungen), (3) regionale Sensitivitätsverluste aufgrund von Suszeptibilitätsunterschieden, (4) Geisterbilder, (5) Flussartefakte in der Nähe grosser Gefässe, (6) Instabilitäten des Spektrometers, (7) Systemrauschen aufgrund thermischen Rauschens und Hardware-Imperfektionen (Kruggel, Descombes & von Cramon, 1998). Zur Reduktion dieser Einflüsse spielt die Signalerkennung eine entscheidende Rolle in der funktionellen Bildgebung, da sie den ersten Schritt zur experimentellen Analyse darstellt. Mittels effizienter Signalerkennungstechniken ist es möglich, die Anzahl der Messwiederholungen zu reduzieren und die Erfassung von schwachen Aktivierungen zu ermöglichen (Descombes, Kruggel & von Cramon, 1998). Beide Aspekte sind bei der Untersuchung kognitiver Prozesse von grosser Bedeutung. Aus diesem Grunde werden die funktionellen Daten, bevor sie statistisch ausgewertet werden, vorverarbeitet. Die verwendeten Methoden der Datenvorverarbeitung, wie die Bewegungs-, die Basislinienkorrektur und die Restauration der Daten, sollen am Anfang dieses Kapitels beschrieben werden.

[8] Eine übersichtliche Einführung in die Planung, Durchführung und Auswertung von fMRT-Experimenten findet sich bei Worden und Schneider (1995)

Nach dieser Vorverarbeitung des Signals erfolgt die statistische Auswertung des Signalverlaufs. Dazu gibt es heute eine Vielzahl unterschiedlicher Vorgehensweisen. Die Grundidee der statistischen Auswertung von fMRT-Daten und die hier verwendeten Verfahren sollten in einem zweiten Teil dieses Kapitels kurz beschrieben werden.

Da funktionelle MRT-Studien jeweils von mehreren Probanden erhoben werden, kann es wünschenswert sein, die Ergebnisse über alle Probanden zu mitteln. Dazu werden die Datensätze auf einen 3-D Volumendatensatz registriert und anschliessend durch eine Normalisierungsprozedur in eine einheitliche Grösse überführt. Daten, die sich innerhalb dieses einheitlichen Koordinatensystems befinden, können dann gemittelt und weiterverarbeitet werden. Auf die Registrierung und Normalisierung von Datensätzen wird in einem weiteren Abschnitt kurz eingegangen werden.

Die mittels statistischer Tests erhaltene Information über die Aktivierung der Voxel muss anschliessend wieder in ein interpretierbares Format überführt werden. Dazu gibt es mehrere Möglichkeiten der Visualisierung, wobei die hier verwendeten kurz beschrieben werden.

4.6.1 Vorverarbeitung von fMRT-Daten

Bewegungskorrektur Infolge der Dauer einer Messung, der Pulsation des Blutes und anderer Bewegungsartefakte können Verschiebungen des Gehirns in Bezug auf das Referenzsystem des Spektrometers während einer Messung entstehen. Dies kann zu nicht deckungsgleichen funktionellen Bildern führen. Diese Bewegungen innerhalb einer Abfolge von Bildern können mittels Bewegungskorrekturen teilweise ausgeglichen werden. Generell können diese Filter Translationsbewegungen innerhalb der Schichten korrigieren. Sie sind jedoch nicht in der Lage, Rotationsbewegungen um die Kopfachsen und Verschiebungen entlang der Körperachsen zu kompensieren.

Die an unserem Institut verwendete Software zur Datenverarbeitung (BRIAN; Kruggel & Lohmann, 1996) ermöglicht eine Bewegungskorrektur innerhalb einzelner Schichten (Kruggel, Descombes & von Cramon, 1998). Dabei werden die Schichten zu einem bestimmten Zeitpunkt als Referenz genommen und die zeitlich folgenden Schichten an diesen Schichten ausgerichtet. Dadurch lassen sich leichte Bewegungen wie auch Effekte, die durch Pulsation entstehen, korrigieren.

Basislinienkorrektur Aufgrund von Basislinieninstabilitäten des MR Scanners kann sich die mittlere Signalstärke im Verlauf einer Messung verändern. Diese Instabilitäten sind von der Lokalisation des Voxels (Eigenschaften der zugrundeliegenden Materie), den Eigenschaften des Tomographen (Linearität, Langzeitstabilität) und auch von physiologischen Variationen abhängig. Diese Schwankungen können bis zu 10% der Signalstärke ausmachen, was zu

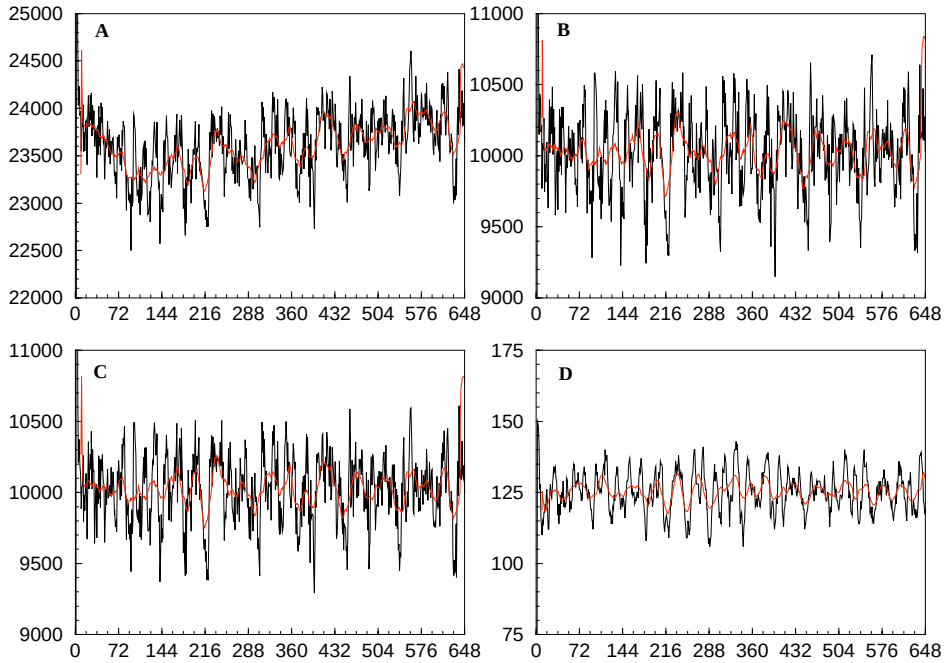


Abbildung 4.2: *Beispiel eines Signalverlaufes einer Messung und des 'running average' (Periode = 18). Auf der X-Achse ist die Zeit in Sekunden aufgetragen, die Y-Achse repräsentiert die Signalstärke. A) Orginalsignal, B) Signal nach Basislinienkorrektur, C) Signal nach Basislinienkorrektur und Gaussfilter, und D) Signal nach Basislinienkorrektur und Restauration mit Markov-Random-Fields.*

Verlusten des eigentlichen Signals führt. Diese sogenannten 'Drifts' können mit einer Basislinienkorrektur korrigiert werden. Dabei wird eine geschätzte Basislinie von dem eigentlichen Signal subtrahiert. Die Basislinie wird mittels eines 'running average' für nacheinander folgende Segmente berechnet. Die Länge eines solchen Segmentes sollte mindestens der 1.5 fachen Länge des Darbietungszyklus der Stimulation entsprechen (Kruggel, Descombes & von Cramon, 1998). Bei kürzeren Segmenten geht das Signal selbst verloren, und bei zu langen Segmenten verliert der Filter seine Wirkung. Anschliessend wird zu dem verbleibenden Signal, das jetzt um den Wert Null variiert, ein beliebiger Wert summiert. Damit wird ausgeschlossen, dass das Signal negative Werte annimmt. Abbildung 4.2 A zeigt den Drift der Signalstärke im Signalverlauf und die Wirkung einer Basislinienkorrektur (Abbildung 4.2 B) auf den Signalverlauf. Der Drift wird kompensiert und das Signal schwankt um den beliebigen Wert von 10000. Ein weiterer Vorteil der Basislinienkorrektur besteht darin, dass Datensätze von verschiedenen Messungen miteinander verglichen werden können. Ohne Basislinienkor-

rektur kann die Grundhöhe des Signals in verschiedenen Messungen unterschiedliche Werte annehmen, was je nach verwendetem statistischen Verfahren und experimentellem Design (Vergleich zwischen zwei Messungen) zu unerwünschten Effekten führt. Nach der Basislinienkorrektur entsprechen sich die Grundhöhen des Signals in allen Messungen.

Restauration der Daten Zur Beseitigung von Rauschen wird häufig ein räumlicher Gaussfilter verwendet. Dabei wird das funktionelle Bild in seiner räumlichen Ausbreitung durch eine Faltung mit einem Gaussfilter geglättet. Durch diesen Filter wird jedoch auch das Signal als solches verändert, was zu einer Verflachung, Ausdehnung und unter Umständen auch zu einer Verschiebung der Aktivierung führt. Die räumliche Auflösung, der grosse methodische Vorteil von fMRT, wird dadurch verringert. Darüber hinaus werden Signale mit schwacher Amplitude total gelöscht. Abbildung 4.2 C zeigt, dass ein räumlicher Gaussfilter nur einen indirekten Einfluss auf den Signalverlauf hat, wobei die Amplitude des Signals verkleinert wird. Die Verlaufscharakteristik bleibt jedoch erhalten.

Es gibt neuerdings auch alternative Verfahren, die das Signal restaurieren, statt es zu filtern. Ein solcher Ansatz basiert auf der Verwendung von 'Markov Random Fields' (MRF; Descombes, Kruggel & von Cramon, 1998). Die diesem Verfahren zugrundeliegende Idee ist, dass das Resultat der Restauration eines bestimmten Voxels nicht nur auf den aus ihm hervorgehenden Daten basiert, sondern auch von den Werten seiner Nachbarn abhängt. Der grundlegende Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass der eigentliche Verlauf des Signals erhalten bleibt, also nicht verzerrt oder verflacht wird. Es erlaubt die Trennung feiner Strukturen des Signals vom Rauschen. Dieses Verfahren skaliert die Signalwerte in Werte zwischen 0 und 255 für jedes Voxel (siehe Abbildung 4.2 D).

4.6.2 Statistische Auswertungsverfahren

Individuelle Auswertung vs. Gruppenauswertung Grundlegend kann man zwei Vorgehensweisen bei der Auswertung von fMRT-Daten unterscheiden, und zwar eine individuelle Auswertung jedes Probanden oder aber eine gemittelte Auswertung über alle Probanden zusammen. Siehe Abbildung 4.3 für eine Darstellung des Ablaufs der einzelnen Verarbeitungsschritte. Bei der individuellen Auswertung werden die statistischen Werte für den Datensatz eines jeden Probanden einzeln berechnet. Die erhaltenen Aktivierungen können zum Schluss auf den individuellen 3D-Datensatz registriert und normalisiert (siehe Kapitel 4.6.3) werden, und bei Bedarf anschliessend gemittelt werden. Diese Vorgehensweise ermöglicht auch eine individuelle Auswertung für jeden Probanden, wobei die Resultate dann einzeln diskutiert und tabellarisch dargestellt werden.

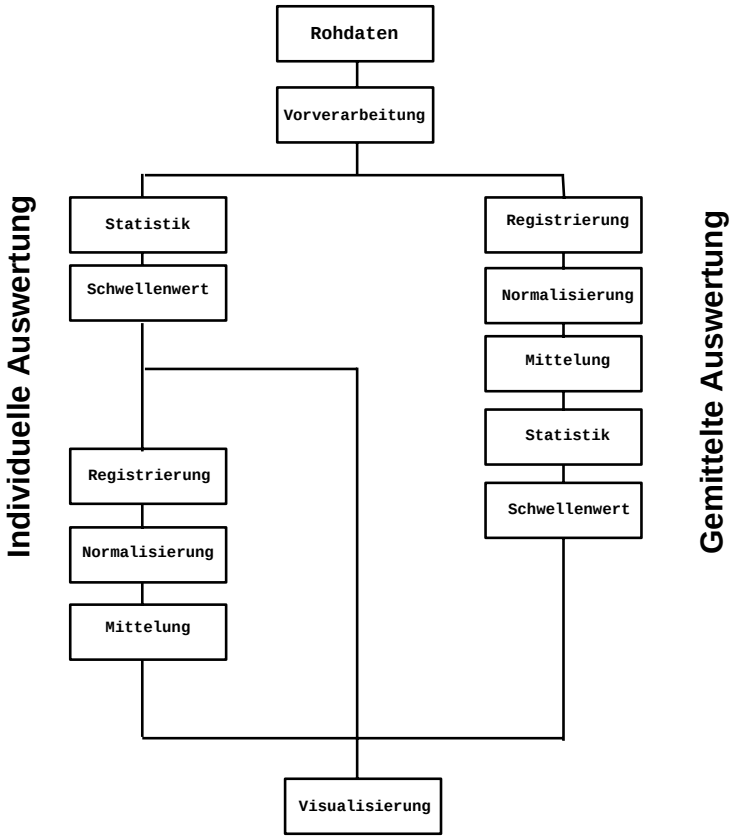


Abbildung 4.3: *Schematische Darstellung der unterschiedlichen Auswertungsprinzipien: Individuelle Auswertung (linker Ast) und gemittelte Auswertung (rechter Ast).*

Bei der Gruppenauswertung hingegen werden nach der Vorverarbeitung die funktionellen Daten auf den 3D-Datensatz des Probanden registriert und anschliessend normalisiert (siehe Kapitel 4.6.3). Die einzelnen Datensätze werden dann gemittelt, so dass am Ende noch ein einzelner funktioneller Datensatz verbleibt. Die statistischen Tests werden dann aufgrund dieses Datensatzes durchgeführt.

Die Mittelung über Probanden hat den Vorteil, wie auch bei Reaktionszeitexperimenten, dass Rauschen und Ausreisser herausgefiltert werden. Dadurch wird das Signifikanzniveau der Aktivierungen deutlich erhöht. Durch die Registrierung und Normalisierung verringert sich jedoch die anatomische Auflösung. Die Ausdehnung der Aktivierung verwischt, und die Bestimmung der anatomischen Zuordnung der Aktivation wird ungenauer. Darüber hinaus

verliert man die individuellen Unterschiede und Nuancen. Da der Zeitpunkt der Bildakquisition innerhalb eines Zeitschrittes bei z.B. 7 Schichten bis zu 400 ms betragen kann, können bei einer Registrierung Datenpunkte unterschiedlicher Zeitpunkte gemittelt werden. Dies stellt die relativ hohe zeitliche Auflösung der fMRT wieder in Frage, so dass bei gegebenem Interesse am genauen Verlauf des BOLD-Signals von einer Mittelung der funktionellen Daten abzusehen ist.

Statistische Tests Die Auswertung von fMRT Daten geschieht normalerweise dadurch, dass statistische Tests (parametrisch oder nicht-parametrisch) voxelweise entlang der zeitlichen Achse der Messpunkten durchgeführt werden. Dadurch sollen Regionen bestimmt werden, die einen Aktivierungsverlauf entsprechend der experimentellen Manipulation zeigen. Das statistische Mass (normalerweise ein t- oder Z-Wert) wird dann in eine sogenannte statistische Parameterkarte (*'statistical parametric map'*, SPM) umgewandelt. SPMs sind Bilder, deren Voxelwerte, unter der Nullhypothese, entsprechend einer statistischen Verteilungsfunktion verteilt sind. SPMs werden zur Testung der Nullhypothese verwendet, welche davon ausgeht, dass kein Unterschied zwischen der Kontroll- und der Experimentalbedingung besteht. Voxel mit einer signifikanten Aktivierung werden durch eine Schwellenwertbestimmung der SPM bestimmt (Friston, Frackowiak, Mazziotta & Evans, 1994; Worsley & Friston, 1995; Xiong, Gao, Lancaster & Fox, 1996). Damit repräsentieren diese Bilder Voxel mit signifikanter Blutflussänderung.

Je nach Fragestellung und verwendetem Design kann unter einer Vielzahl von verschiedenen statistischen Verfahren ausgewählt werden. Bei einem 'blocked' Design, bei dem über einen längeren Zeitraum hinweg stimuliert wird, vergleicht man ON-Phasen mit OFF-Phasen oder verschiedene ON-Phasen miteinander. ON-Phasen umfassen Zeitabschnitte, in denen die Probanden aktiv eine bestimmte Aufgabe ausführen, während die OFF-Phase die Ruhebedingung bzw. Kontrollbedingung beschreibt. Hierzu wird oft ein t-test verwendet, der die Voxel bestimmt, in denen ein signifikanter Signalstärkeneffekt zwischen den beiden Phasen auftritt. Soll nicht nur zwischen zwei Stufen unterschieden werden, sondern zwischen drei oder mehr Stufen, so werden die SPMs anhand einer ANOVA berechnet. Diese Verfahren haben den Nachteil, das sie dem eigentlichen Verlauf des Signals keine Rechnung tragen. Es werden nur Zustände unterschiedlicher Aktivierung miteinander verglichen.

Sind jedoch zeitliche Faktoren des Signals für die Analyse relevant, so finden Korrelation und Regression zur Bestimmung der SPM Verwendung. Bei der Korrelation wird ein hypothetischer Verlauf der Signalstärke vorgegeben, und die Voxel werden bestimmt, deren Signalstärke besonders hoch mit diesem Verlauf korrelieren. In Anlehnung an die Korrelationsrechnung erlaubt die univariate multiple Regression den Einfluss mehrerer Faktoren auf den

Signalstärkeverlauf. Somit kann der Einfluss von mehreren kognitiven oder experimentellen Bedingungen bestimmt werden (Haxby, Maisog & Courtney, 1998; Pelegrini, Zysset, Kruggel & von Cramon, eingereicht).

Die Korrelation, wie auch die Regression, setzt jedoch eine bestimmte zeitliche Auflösung des Signals voraus. Wird z.B. nur alle 5 Sekunden der Zustand des Systems gemessen, so kann nicht ausgeschlossen werden, dass Signalveränderungen zwischen die Messzeitpunkte fallen und somit der eigentliche Verlauf des Signals nicht richtig wiedergegeben werden kann. Bei 'single-trial' Designs sollte die Signalstärke mindestens alle 2 Sekunden gemessen werden, um den eigentlichen Verlauf des Signals zu erfassen. Bei längeren Bildaufzeichnungsraten besteht die Möglichkeit, dass der Zeitpunkt des Signalstärkenmaximums zwischen zwei Zeitschritte fällt, und somit wichtige Aussagen über den Verlauf verloren gehen.

4.6.3 Registrierung und Normalisierung

Bei der Registrierung geht es darum, die zwei-dimensionalen Schichten (anatomisch und funktionell) einem drei-dimensionalen Volumensatz anzupassen. Normalerweise werden die funktionellen Bilder auf den 3D-Volumensatz des entsprechenden Probanden registriert, so dass die Anpassung optimal ist. Es ist aber auch möglich, die 2D-Bilder auf ein gemitteltes 3D-Volumenhirn (sogenanntes 'mean brain') zu registrieren, wobei hier jedoch beträchtliche Abweichungen entstehen können. Bei der Mittelung anatomischer Bilder verwischen die individuellen Ausprägungen des Gehirns und es entsteht ein unscharfes und diffuses Abbild.

Bei der Registrierung werden die optimalen Translations- und Rotationsparamter gesucht, die die anatomischen 2D-Schichten in einen Referenzdatensatz überführen. Der Referenzdatensatz ist normalerweise ein 3D-Volumensatz des jeweiligen Probanden, der entsprechend der AC-PC Linie (Verbindungslinie zwischen der Commissura Anterior und der Commissura Posterior) ausgerichtet ist. Als Kontrollkriterium gilt dabei eine voxelweise Korrelation, die eine Güte der anatomischen Überlagerung der beiden Datensätze darstellt. Durch schrittweise Veränderung der Parameter wird der Raum solange abgesucht, bis weitere Veränderungen keinerlei Verbesserung des Korrelationskoeffizienten mehr ergeben (siehe Lohmann, 1998). Als Resultat ergibt sich ein Satz von Parametern, die für ein bestimmtes Individuum und Messtag die entsprechenden Registrierungsparameter enthalten. Da die funktionellen Schichten mit derselben Geometrie aufgenommen wurden wie die anatomischen Schichten, können auch die funktionellen Schichten in den 3D-Raum transferiert werden.

Die menschlichen Hirne unterscheiden sich in Bezug auf ihre Grösse, d.h. in Bezug auf ihre Höhe, Breite und Länge. Um diese Unterschiede zwischen Individuen auszugleichen, werden die registrierten Datensätze normalisiert, indem sie auf eine einheitliche Ausdehnung gebracht werden. Alternativ können Datensätze auch auf ein 'mean brain' oder in das

Talairach-Koordinatensystem (Talairach & Tournoux, 1988) normalisiert werden. Erst diese Normalisierung, nach vorangehender Registrierung, erlaubt eine Mittelung über bzw. einen Vergleich zwischen mehreren Probanden.

4.6.4 Visualisierung

Zur Bestimmung der Aktivierung müssen die SPMs in einer Form visualisiert werden, so dass die zugehörige Lokalisation bestimmt werden kann. Die einfachste Methode ist, die zweidimensionalen SPMs der jeweiligen anatomischen Schicht zu überlagern, wobei die SPM-Werte farblich kodiert werden. Daraus resultieren Bilder der unterschiedlichen Schichten mit der jeweiligen Aktivierung (Kruggel & Lohmann, 1996). Da es jedoch relativ schwierig ist, in der 2D-Ebene anatomische Korrelate zu bestimmen, ist dies nicht die optimale Lösung.

Sind die Datensätze in den Talairach Raum registriert und normalisiert worden, so können die Koordinaten der einzelnen Aktivierungen sehr leicht aus dem Atlas entnommen werden. Dieses Verfahren hat jedoch den Nachteil, dass es mit räumlicher Ungenauigkeit aufgrund der Registrierung und Normalisierung behaftet ist und die Unterschiede zwischen den individuellen Anatomien nicht berücksichtigt.

Ein weiteres Verfahren besteht darin, die SPM zu registrieren und dann dem individuellen anatomischen 3D-Datensatz zu überlagern. Dieses Verfahren hat ebenfalls den Nachteil der Ungenauigkeit der Registrierung, jedoch nicht den Nachteil der Normalisierung, und es berücksichtigt die individuellen Unterschiede.

Teil II

Empirischer Teil

Kapitel 5

Reaktionszeitexperimente

5.1 Fragestellung der Reaktionszeitexperimente

In zwei Reaktionszeitexperimenten wurde der Aktivierungsprozess aus dem LZG und der Verifikationsprozess im KZG untersucht. Es wurde davon ausgegangen, dass die Differenz zwischen der verzögerten (KZG) und der nicht verzögerten (LZG) Bedingung der Gedächtnissuchaufgabe die Zeit repräsentiert, die zur Aktivierung von Information aus dem LZG erforderlich ist (siehe Kaptiel 2.3.2). Die Experimente von Conway und Engle (1994) zeigten, dass dieser Prozess unabhängig von der Menge an zu aktivierender Information ist. Zunächst sollten diese Ergebnisse repliziert werden.

Das Hauptziel der Experimente war jedoch eine genauere Bestimmung des Aktivierungsprozesses von Information aus dem LZG ins KZG. Durch eine Variation der Form der Darbietung der einzelnen Durchgänge (Trials) soll die Dauer dieses Prozesses genauer bestimmt werden. Eine genaue Schätzung der Dauer des Aktivierungsprozesses gibt weiteren Aufschluss über die Eigenschaften dieses Prozesses (automatisch vs. kontrolliert). Bei Prozessen, die in weniger als 250 ms ablaufen, is nicht anzunehmen, dass Sie durch exekutive Mechanismen kontrolliert werden (Rumelhart, Smolensky, McClelland & Hinton, 1986). Die Dauer der Prozesse erscheint zu kurz, als dass eine Interaktion zwischen höheren und tieferen Verarbeitungsstrukturen stattfinden könnte. Darüber hinaus soll der Abrufprozess aus dem LZG von peripheren Prozessen (z.B. Enkodierung und Antizipation der Stimuli) abgegrenzt werden.

5.1.1 Einfluss von Enkodierungsprozessen auf die Aktivierung von Gedächtnisinhalten

Die von Wickens et al. (1981) vorgeschlagene Reaktionszeitdifferenz R (siehe Kapitel 2.3.2) umfasst nicht nur die reine Dauer der Aktivierung von Informationen aus dem LZG. Die Reaktionszeit in der KZG-Bedingung beinhaltet die Dauer der Enkodierung von Ziel- und

Hinweisreiz, die Suche im Gedächtnis, Antwortauswahl und die Ausführung der Reaktion. In der LZG-Bedingung sind die Suche, die Antwortauswahl und die Ausführung mit der KZG-Bedingung identisch. Es bestehen jedoch Unterschiede bei der Enkodierung. Zusätzlich zum Zielreiz muss in der KZG Bedingung auch noch der Hinweisreiz enkodiert werden. Dies könnte zu einer Verlangsamung von R führen. Dieser Effekt der zusätzlichen Enkodierung kann untersucht werden, wenn die Trials nicht zufällig dargeboten werden, sondern in Blöcken von Trials mit der gleichen Setgrösse (*geblockt-nach-Setgrösse*). D.h. dass innerhalb eines Blockes nur Trials einer Setgrösse dargeboten werden. Dadurch kann die Versuchsperson das Set während des ganzen Blocks aktiviert halten und der Hinweisreiz hat nur noch die Funktion eines aufmerksamkeits-aktivierenden Warnreizes. Die Reaktionszeitdifferenz R sollte sich in dieser Bedingung auf Null minimieren, falls die zusätzliche Enkodierung keinen Einfluss auf die Reaktionszeit hat.

5.1.2 Einfluss der Antizipierung auf die Aktivierung von Gedächtnisinhalten

Ein weiterer möglicher Einfluss auf R besteht darin, dass der Zeitpunkt des Erscheinens des Zielreizes antizipiert werden kann. Bei einer randomisierten Darbietung kann die Versuchsperson nicht wissen, ob im nächsten Durchgang Hinweis- und Zielreiz gleichzeitig oder verzögert dargeboten werden. In der LZG Bedingung kann der Zielreiz nicht antizipiert werden, wohl aber in der KZG-Bedingung. Erscheint der Zielreiz nicht gleichzeitig mit dem Hinweisreiz, so erscheint er mit Sicherheit nach einer antizipierbaren Verzögerung. Dies könnte zu einer Verkürzung von R in der KZG Bedingung führen. Dieser Effekt kann kontrolliert werden, in dem die Trials in Blöcken der gleichen Verzögerung präsentiert werden (*geblockt-nach-Verzögerung*). Innerhalb eines Blockes werden Trials mit festgelegter Länge der Verzögerung präsentiert. Der Vergleich der Reaktionszeiten in der LZG Bedingung zwischen randomisierter und geblockter Darbietung gibt Aufschluss über den Effekt der Antizipation.

5.1.3 Einfluss der Verzögerung auf die Aktivierung von Gedächtnisinhalten

Conway und Engle (Conway & Engle, 1994) gingen davon aus, dass Verzögerungen von einer Sekunde ausreichen, um das Set aus dem LZG zu aktivieren. Falls jedoch zusätzliche Prozesse wie z.B. Antwortvorbereitung oder strategische Prozesse zum Tragen kommen, so sollten längere Verzögerungen zu schnelleren Reaktionszeiten führen. Zur Überprüfung dieser Annahme wurden in einem ersten Experiment Verzögerungen der Länge null, eins und zwei Sekunden verwendet.

5.1.4 Replikation mit kürzeren Verzögerungen

In einem zweiten Experiment wurde das Experiment mit kürzeren Verzögerungen (< 500 ms) wiederholt. Conway und Engle (1994) schätzten die Dauer der Aktivierung auf ca. 300 ms, so dass eine Verzögerung von 500 ms ausreichen sollte und die RTs bei einer Verzögerung von 250 ms nicht mit den RTs von der 500 ms Bedingung zusammenfallen sollten. Dies sollte die Ergebnisse des ersten Experimentes replizieren und eine genauere Schätzung der Dauer der einzelnen Prozesse ermöglichen. Besonders interessant ist hierbei, ob der Aktivierungsprozess ein gradueller Prozess ist, was sich in einem kontinuierlich zunehmenden RT-Vorteil zeigen würde.

5.2 Experiment 1

Im ersten Experiment wurde der Einfluss von längeren Verzögerungen und geblockter Darbietung von Trials auf die Reaktionszeit bei einer Gedächtnissuchaufgabe untersucht. Die einzelnen Trials wurden geblockt dargeboten, d.h. innerhalb eines Blockes erschienen nur Trials mit derselben Verzögerung oder derselben Setgrösse. Als Kontrollbedingung wurden auch Blöcke mit randomisierter Verzögerung und Setgrösse präsentiert. Sets mit 4, 6 und 8 Buchstaben wurden verwendet. Wie Conway und Engle (1994) zeigten, werden kleine Sets (z.B. 2 Buchstaben) anders gespeichert und verarbeitet als grössere Sets. Aus diesem Grund wurden Sets der Grösse 2 nicht verwendet. Die einzelnen Items waren nur in einem Set enthalten, so dass keine Überlappung zwischen den Sets bestand. Es wurden Verzögerungen von 0, 1 und 2 Sekunden verwendet.

Wenn innerhalb eines Blocks nur ein bestimmtes Set abgefragt wird, sollte der Aktivierungsprozess aus dem LZG nur ein einziges Mal benötigt werden. Im weiteren Verlauf des Blocks kann dieses Set dann im KZG aktiviert bleiben (Rehearsal Prozess in der artikulatorischen Schleife des Arbeitsgedächtnis; Baddeley & Hitch, 1974). Aufgrund dessen sollte sich die Differenz der Reaktionszeiten zwischen den Bedingungen mit unterschiedlicher Verzögerung minimieren. Eine verbleibende Reaktionszeitdifferenz würde auf zusätzliche Enkodierungs- und/oder Antizipationsprozesse hinweisen. Der Beitrag der Antizipation auf die verbleibende Reaktionszeit kann durch das Blocken der Trials nach Verzögerungen bestimmt werden. In dieser Form der Darbietung weiss die Versuchsperson, mit welcher Verzögerung das nächste Zielitem dargeboten wird.

Durch die Einführung einer Verzögerung von 2 Sekunden kann untersucht werden, ob zusätzliche Prozesse (z.B. Antwortvorbereitung) die Reaktionszeit weiter reduzieren können. Falls sich die Reaktionszeiten zwischen der 1- und der 2-Sekunden-Bedingung nicht unter-

scheiden, können weitere Teilprozesse, die bei längeren Verzögerungen aktiv werden, ausgeschlossen werden.

Ein weiterer Aspekt dieses Experimentes umfasste die Replikation der Ergebnisse von Conway und Engle (1994). In ihren Experimenten zeigte sich ein setgrössenunabhängiger Aktivierungsprozess aus dem LZG.

5.2.1 Methode

5.2.1.1 Versuchspersonen

20 Probanden[1] (Durchschnittsalter = 25 Jahre, je 10 weiblich und männlich, alle Rechtshänder (Oldfield, 1971)), Studierende der Universität Leipzig, nahmen gegen eine Bezahlung von DM 13.- pro Stunde an diesem Experiment teil. Keine dieser Personen hatte zuvor an einem vergleichbaren Experiment teilgenommen.

5.2.1.2 Material

Für jeden Probanden wurden Buchstabengruppen der Grösse 4, 6 und 8 durch ein randomisiertes Verfahren ausgewählt. Dabei wurden die 20 Konsonanten des deutschen Alphabetes (Y wurde nicht berücksichtigt) in eine zufällige Reihenfolge gebracht. Die ersten 8 Buchstaben wurden der Gruppe 8 zugewiesen, die nächsten 6 Buchstaben der Gruppe 6 und die weiteren 4 der Gruppe 4. Die verbleibenden 2 Buchstaben wurden nicht verwendet.

Das Experiment wurde auf einem Pentium 90 Computer durchgeführt, unter Verwendung von 'Experimental Run Time System' (ERTS; Beringer, 1995) zur Programmierung des experimentellen Ablaufs. Diese Software erlaubt die visuelle Präsentation und die Aufzeichnung von Reaktionszeiten mit einer Genauigkeit im Bereich von Millisekunden. Die Stimuli wurden auf einem 17" Farbbildschirm präsentiert, mit einer Distanz zur Versuchsperson von einem Meter. Die Hintergrundfarbe war blau und die Buchstaben, Zahlen und Instruktionen wurden in gelb präsentiert. Die Probanden mussten mit dem Zeige (JA)- und Mittelfinger (NEIN) der rechten Hand reagieren.

5.2.1.3 Versuchsablauf

Das Experiment war in zwei Sitzungen von je ca. 60 Minuten Dauer an zwei aufeinanderfolgenden Tagen unterteilt. In der ersten Sitzung erlernten die Probanden die Buchstabengruppen (Lernphase) und ein erster Teil des eigentlichen Experimentes (Experimentalphase)

[1] Für den gesamten folgenden Text schliessen grammatisch maskuline Formen zur Bezeichnung von Personen solche weiblichen und männlichen Geschlechts gleichermassen ein.

wurde erhoben. Am zweiten Tag, nach einer kurzen Wiederholung der Buchstabengruppen, absolvierten sie die restlichen Trials.

Lernphase Jede der drei Buchstabengruppen erschien für eine bestimmte Dauer in der Mitte des Bildschirms. Die Präsentationsdauer der einzelnen Gruppen wurde durch den Algorithmus (n+1) x 5 Sekunden bestimmt, wobei n der Grösse der Buchstabengruppe entspricht. Die Darbietungsreihenfolge war zufällig, und jede Gruppe wurde zweimal präsentiert. Nach dieser Präsentation mussten die Probanden die Buchstaben der einzelnen Gruppen verbal wiedergeben. Die Antworten wurden vom Versuchsleiter protokolliert. Anschliessend wurden die Gruppen wieder gezeigt, diesmal jedoch nur einmal, worauf wieder eine Abfrage folgte. Konnte der Proband eine Gruppe dreimal hintereinander richtig wiedergeben, so wurde diese Gruppe aus dem Zyklus weggelassen. Die Lernphase endete, wenn alle drei Gruppen dreimal richtig wiedergegeben werden konnten.

Experimentalphase In der randomisierten Darbietungsform wurden die verschiedenen Trials in Blöcken von 18 einzelnen Durchgängen mit randomisierter Reihenfolge dargeboten. Drei verschiedene Setgrössen (4, 6 und 8), drei Verzögerungsstufen (0, 1 und 2 Sekunden) sowie zwei mögliche Antworttypen (Treffer/Fehler) ergeben 18 verschiedene Trialtypen. Es wurden 20 Blöcke mit randomisierter Abfolge von Setgrösse und Verzögerung präsentiert (20 x 18 = 360 Trials). In der Bedingung 'geblockt-nach-Verzögerung' wurden Blöcke von 12 Trials präsentiert, wobei innerhalb eines Blocks nur Trials einer bestimmten Verzögerung auftraten und die Setgrösse variierte zufällig (3 Verzögerungen x 3 Setgrösse x 2 Treffer/Fehler x 20 Wiederholungen = 360 Trials). Innerhalb der 'geblockt-nach-Setgrösse' Bedingung wurden nur Trials einer Setgrösse dargeboten, wiederum in Blöcken von 12 Trials, hier war die Verzögerung zufällig (3 Verzögerungen x 3 Setgrösse x 2 Treffer/Fehler x 20 Wiederholungen = 360 Trials). Somit ergeben sich insgesamt 1080 Trials, wobei die Hälfte dieser Trials in der ersten Sitzung dargeboten wurde, die zweite Hälfte in der folgenden Sitzung. Vor der ersten Sitzung wurden 42 Übungstrials präsentiert, vor der zweiten Sitzung nur noch 30. Jede Sitzung dauerte ungefähr eine Stunde.

Jeder Trial begann mit der Präsentation eines roten Fixationspunktes für einen Zeitraum von 1000 ms in der Mitte des Bildschirmes. Nach diesem Warnzeichen erschien 1.5° oberhalb des Fixationspunktes eine Zahl als Indikator für die abzurufende Buchstabengruppe. Der Zielbuchstabe wurde zeitgleich oder mit einer Verzögerung von 1 oder 2 Sekunden nach der Zahl unterhalb der Mitte (1.5°) dargeboten. Zahl und Buchstabe verblieben auf dem Bildschirm bis der Proband mittels Fingerdruck antwortete oder aber eine maximale Reaktionszeit (RT) von 3 Sekunden verstrich. Danach wurde in der unteren Hälfte des Bildschirmes eine Rück-

meldung über die Richtigkeit der Reaktion (Präsentationsdauer = 500 ms) präsentiert. Das Intervall zwischen zwei Trials betrug 1000 ms. Der Programmablauf wurde ungefähr alle 50 Trials unterbrochen, wobei die Länge der Pause vom Probanden bestimmt wurde.

Design Zur Auswertung der Daten ergab sich ein 3 (Form der Darbietung) x 3 (Verzögerung) x 3 (Setgrösse) x 2 (Treffer/Fehler) faches faktorielles Design mit Messwiederholungen. 'Within-subject' Variable waren Setgrösse, Verzögerung und Darbietungsform sowie Antworttypen. Als abhängige Variable wurde die RT und die Fehlerrate erhoben.

5.2.2 Ergebnisse Experiment 1

Als Mass für die RT-Analysen dienten die Medianwerte der RTs für richtige Antworten. Die Verwendung von Medianwerten anstelle von Mittelwerten gewährleistet eine effiziente Ausreisserkontrolle. Die Daten der positiven und negativen Antworten wurden separat ausgewertet, wobei an dieser Stelle nur die positiven Daten besprochen werden sollen. Für jede Form der Darbietung wurden die individuellen Medianwerte der RTs einer zweifaktoriellen ANOVA (Verzögerung und Setgrösse) unterzogen. Dabei ergaben sich signifikante Haupteffekte für Verzögerung und Setgrösse in allen Darbietungsformen ($p < 0.01$).

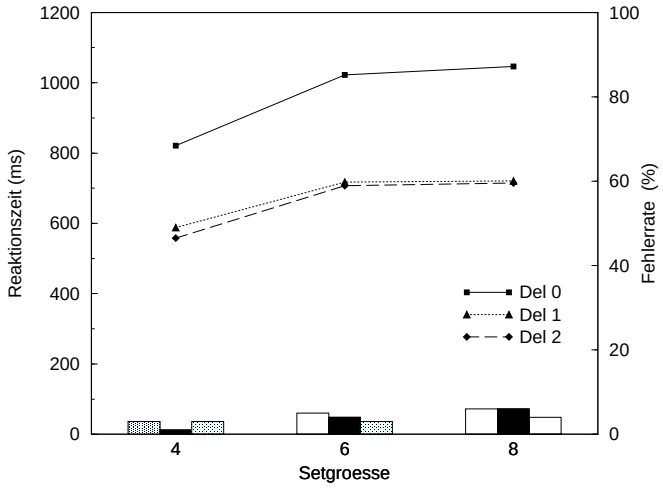


Abbildung 5.1: *Mittlere Reaktionszeiten und Fehlerraten für die randomisiert dargebotene Bedingung in Experiment 1 als Funktion von Setgrösse und Verzögerung. Del-0 steht für die unverzögerte (LZG-) Bedingung (Rechtecke), Del 1 und Del 2 für die 1 Sek. (KZG)-Bedingung (Dreiecke) bzw. 2 Sek.-Bedingung (Rauten). Linker Fehlerbalken entspricht der unverzögerten Bedingung, mittlerer Fehlerbalken der 1 Sek.-Bedingung und rechter Fehlerbalken der 2. Sek.-Bedingung.*

Abbildung 5.1 zeigt die RTs und die Fehlerraten der randomisierten Darbietung. Die Del-1 und Del-2 Bedingung unterscheiden sich nicht voneinander; t-test, $F(1,19) = 0.02, p = 0.088, MS_e = 3,759$. Der Reaktionszeitunterschied zwischen der KZG- und der LZG-Bedingung verändert sich nicht in Abhängigkeit der Setgrösse, was sich auch durch die nicht-signifikante Interaktion zwischen Verzögerung und Setgrösse ausdrückt, $F(4,76) = 1.55, p > 0.1$ (Greenhouse-Geisser korrigiert). Dies bestätigt die Setgrössenunabhängigkeit des Abrufprozesses aus dem LZG. Die Differenz der RT zwischen der 0-s und 2-s Bedingung beläuft sich auf durchschnittlich 300 ms (Siehe Tabelle 5.1 für die genauen Mittelwerte der RTs). Innerhalb der

		Setgrösse			
Darbietungsform	**Verzögerung**	4	6	8	Mittelwert
	0	821	1022	1046	963
Randomisiert	1	588	717	721	675
	2	558	707	715	660
	0	835	965	921	907
Verzögerung	1	555	691	739	662
	2	587	690	750	676
	0	626	765	776	722
Setgrösse	1	563	661	722	649
	2	570	662	678	636
Mittelwert		634	764	785	728

Tabelle 5.1: *Mittlere Reaktionszeiten in Millisekunden von Experiment 1 für alle Probanden, unterteilt nach Form der Darbietung, Verzögerung und Setgrösse*

jeweiligen Bedingung zeigte sich ein Setgrösseneffekt der RT zwischen Setgrösse 4 und 6, jedoch werden Sets der Grösse 8 gleich schnell verarbeitet wie Sets der Grösse 6. Dies wurde durch einen a-posteriori Scheffé-Test bestätigt ($\text{Diff}_{crit} = 90$ ms). Die Verzögerung-Bedingung 1 Sekunde unterscheidet sich nicht von der 2 Sekunden Bedingung.

Abbildung 5.2 zeigt die RTs und die Fehlerraten der 'geblockt-nach-Verzögerung' Bedingung. Die RT Differenz zwischen der LZG- und der KZG-Bedingung war grösser für die Setgrössen 4 und 6 als für Setgrösse 8, was durch die signifikante Interaktion zwischen Setgrösse und Verzögerung bestätigt wurde, $F(4,76) = 5.44, p < 0.01, MS_e = 3,720$. Dies spricht gegen einen setgrössenunabhängigen Abrufprozess aus dem LZG. In der LZG Bedingung waren die RTs für Setgrösse 8 schneller als für Setgrösse 6, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p > 0.1$).

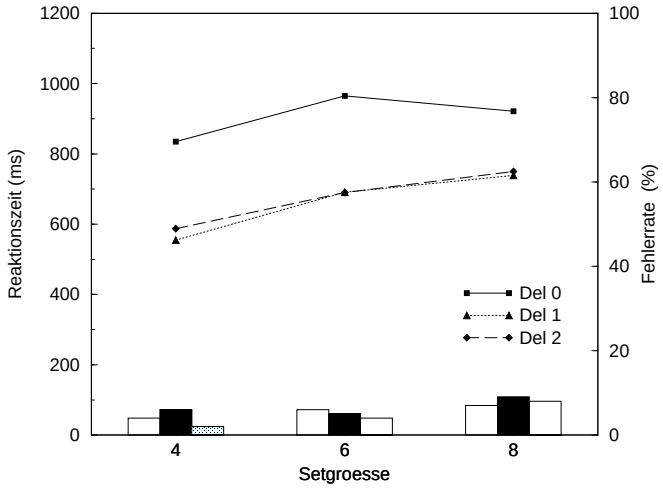


Abbildung 5.2: *Mittlere Reaktionszeiten und Fehlerraten für die geblockt-nach-Verzögerung Bedingung in Experiment 1 als Funktion von Setgrösse und Verzögerung. Del-0 steht für die unverzögerte Bedingung (Rechtecke), Del-1 und Del-2 für die 1 Sek. Bedingung (Dreiecke) bzw. 2 Sek. Bedingung (Rauten). Linker Fehlerbalken entspricht der unverzögerten Bedingung, mittlerer Fehlerbalken der 1 Sek.-Bedingung und rechter Fehlerbalken der 2. Sek.-Bedingung.*

Abbildung 5.3 zeigt die RTs und die Fehlerraten der 'geblockt-nach-Setgrösse' Bedingung. Setgrösse und Verzögerung interagieren nicht miteinander, $F(4, 76) = 2.41, p > 0.1$ (Greenhouse-Geisser-Korrektur), $MS_e = 2,909$. Die RT Differenz zwischen der KZG und der LZG Bedingung reduzierten sich nicht wie erwartet auf Null, sondern es verbleibt eine Restdifferenz von 80 ms (Signifikanter Unterschied, $\text{Diff}_{crit} = 49$ ms), die bei allen Setgrössen konstant blieb.

Die Fehlerraten waren insgesamt sehr niedrig (mittlere Fehlerrate = 3.4 %). Eine verhältnissmässig grössere Fehlerrate lag bei grösseren Sets und bei der 'geblockt-nach-Verzögerung' Bedingung vor. Wie die RT Daten wurden auch die Fehlerraten einer Verzögerung x Setgrösse ANOVA mit Messwiederholung unterzogen. Es ergab sich ein signifikanter Effekt der Setgrösse, $F(2, 38) = 11.33, p < 0.01, MS_e = 2.02$, aber nicht für Verzögerung, $F(2, 38) < 1$. Keine der Interaktionen erreichte das Signifikanzniveau (für alle gilt $p > 0.05$).

5.2.3 Diskussion von Experiment 1

Der Abruf aus dem KZG, gemessen durch die RT-Zunahme in der verzögerten Bedingung, zeigte einen deutlichen Setgrösseneffekt. Dieses Resultat ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten,

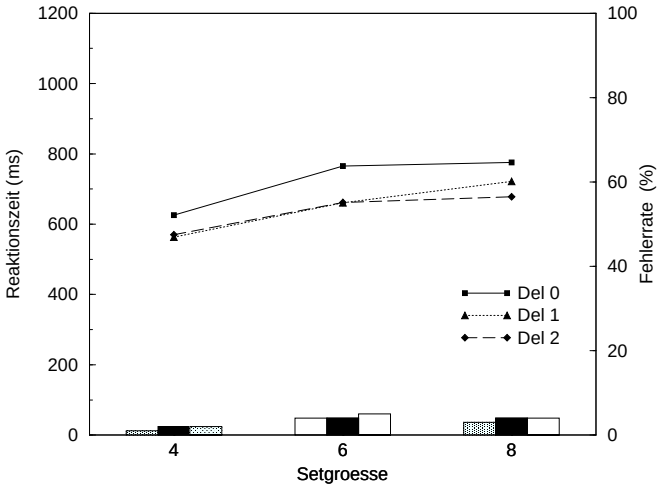


Abbildung 5.3: *Mittlere Reaktionszeiten und Fehlerraten für die geblockt-nach-Setgrösse Bedingung in Experiment 1 als Funktion von Setgrösse und Verzögerung. Del-0 steht für die unverzögerte Bedingung (Rechtecke), Del-1 und Del-2 für die 1 Sek. Bedingung (Dreiecke) bzw. 2 Sek. Bedingung (Rauten). Linker Fehlerbalken entspricht der unverzögerten Bedingung, mittlerer Fehlerbalken der 1 Sek.-Bedingung und rechter Fehlerbalken der 2. Sek.-Bedingung.*

da sich nur zwischen Sets der Grösse 4 und 6 eine signifikante Zunahme der RT ergab. Sets der Grösse 8 wurden in allen Darbietungsformen gleich schnell verarbeitet wie Sets der Grösse 6. Diese abflachende Reaktionszeitkurve bei grösser werdenden Sets wurde bereits von Burrows und Okada (1975) beschrieben. Diese Abflachungen weisen auf unterschiedliche Verarbeitungsprozesse bei unterschiedlich grossen Sets hin.

Es ergab sich kein Effekt der Verzögerung auf die RT, sofern die Verzögerung länger als 1 Sekunde andauerte. Daraus lässt sich schliessen, dass zusätzliche Zeit in der Verzögerung zu keiner weiteren RT-Verkürzung führt. Dies unterstützt die Annahme von Conway und Engle (1994), dass Gedächtnisabrufprozesse und antwortvorbereitende Prozesse innerhalb von einer Sekunde abgeschlossen sind.

In der randomisierten Bedingung und der 'geblockt-nach-Setgrösse' Bedingung interagierte die Setgrösse nicht mit der Verzögerung. Dies entspricht den Befunden in der Literatur, dass die Aktivierung aus dem LZG nicht von der Menge der abzurufenden Information abhängt (Conway & Engle, 1994). Durchschnittlich dauert dieser Prozess 300 ms. Es muss angeführt werden, dass in der 'geblockt-nach-Verzögerung' Bedingung die Setgrösse signifikant mit der

Verzögerung interagierte. Dies kam vor allem zustande, weil in der LZG Bedingung Sets der Grösse 6 und 8 deutlich schneller verarbeitet wurden als üblich.

In der 'geblockt-nach-Verzögerung' Bedingung war die RT in der LZG Bedingung um ca. 50 ms kürzer im Vergleich zur randomisierten Darbietung. Dieser Reaktionszeitvorteil kann der Antizipation des Erscheinens des Zielreizes zugeschrieben werden.

Bei der 'geblockt-nach-Setgrösse' Bedingung reduzierte sich die RT Differenz zwischen LZG und KZG Bedingung nicht vollständig, sondern es verblieb eine signifikante Restdifferenz von ca. 80 ms. Es scheint möglich, dass die gleichzeitige Verarbeitung von Hinweisreiz und Zielreiz die perzeptuelle Enkodierung verlangsamen. Dies führte zu der Annahme, dass die RT-Differenz R nicht nur aus der Aktivierungszeit besteht, sondern auch noch Enkodierungs- und antizipatorische Prozesse beinhaltet. Durch die Verwendung kürzerer Verzögerungen sollten sich die Schätzungen der Dauer der einzelnen Teilprozesse bestätigen lassen.

Diese Ergebnisse replizieren die Befunde von Conway und Engle (1994). Es zeigt sich jedoch deutlich, dass die Differenz zwischen den beiden Verzögerungsbedingungen nicht die reine Aktivierungszeit widerspiegelt, sondern zusätzliche Prozesse beinhaltet. Zur genaueren Bestimmung der Dauer der einzelnen Prozesse wurde das Experiment mit kürzeren Verzögerungen wiederholt.

5.3 Experiment 2

In Experiment 1 zeigte sich, dass die gewählten Längen der Verzögerung von einer Sekunde und mehr genügend Zeit lassen, um die Sets aus dem LZG zu aktivieren. Um die Schätzungen der Dauer der einzelnen Prozesse genauer zu untersuchen, wurde ein zweites Experiment mit kürzeren Verzögerungen durchgeführt. Die geschätzte Dauer für Stimulusenkodierung und Antizipation sollten sich auch bei kürzeren Verzögerungen bestätigen lassen.

Wie in Experiment 1 gefunden, führten Verzögerungen mit einer Länge von über einer Sekunde zu keiner weiteren RT Verkürzung. Da die Verzögerung von ausreichender Dauer war, um die Sets zu aktivieren, konnte die verbleibende Zeit nicht für weitere, RT-verkürzende Prozesse verwendet werden. Aus dem ersten Experiment ging hervor, dass der Aktivierungsprozess ungefähr 300 ms dauerte. In diesem Sinne sollte eine Verzögerung von 500 ms ausreichend Zeit lassen, die Sets aus dem LZG zu aktivieren. Die RTs bei 500 ms sollten also den RTs bei 1 und 2 Sekunden Verzögerung entsprechen. Eine Verzögerung hingegen von 250 ms sollte nicht lang genug sein, um eine vollständige Aktivierung der Sets zu gewährleisten, was zu langsameren RTs führt als bei einer Verzögerung von 500 ms. Eine Verzögerung von 100 ms hingegen sollte die RT um maximal 100 ms gegenüber der 0 ms Bedingung reduzieren, was einer Voraktivierung der Knotenpunkte der einzelnen Sets zugeschrieben werden

kann. Die 0 ms Bedingung wird beibehalten, damit ein Vergleichswert zwischen den beiden Experimenten besteht.

5.3.1 Methode

5.3.1.1 Versuchspersonen

20 Probanden[2] (Durchschnittsalter = 23 Jahre, je 10 weiblich und männlich, Rechtshänder (Oldfield, 1971)), nahmen an diesem Experiment teil. Das Experiment wurde wiederum an zwei Tagen durchgeführt, wobei die beiden Sitzungen nicht weiter als 3 Tage auseinander lagen. Keine dieser Personen hatte zuvor an einem vergleichbaren Experiment teilgenommen.

5.3.1.2 Material und Versuchsablauf

Das Material des zweiten Experimentes war identisch mit dem des ersten Experimentes. Die Trials wurden wieder randomisiert oder in Blöcken mit gleicher Setgrösse oder gleicher Verzögerung präsentiert. Wie bei Experiment 1 wurden Sets der Grösse 4, 6 und 8 verwendet, wobei die Items jeweils nur in einem Set vorkamen. Im Unterschied zum ersten Experiment betrugen die verwendeten Verzögerungen in diesem Experiment 0, 100, 250 und 500 ms.

Design In beiden Sitzungen wurden jeweils 720 Trials präsentiert, was zu einer Gesamtzahl von 1440 Trials führt. 480 Trials wurden randomisiert dargeboten (24 Trials pro Block; 4 Verzögerungen x 3 Setgrössen x 2 Treffer/Nicht-Treffer x 20 Wiederholungen). Weitere 480 Durchgänge wurden nach Verzögerung geblockt (12 Trials pro Block; 4 x Verzögerungen x 3 Setgrössen x 2 Treffer/Nicht-Treffer x 20 Wiederholungen) und 480 weitere Durchgänge nach Setgrösse geblockt (16 Trials pro Block; 3 Setgrössen x 4 Verzögerungen x 2 Treffer/Nicht-Treffer x 20 Wiederholungen) dargeboten. Die abhängigen Variablen waren wie beim ersten Experiment die Reaktionszeit und die Fehlerrate.

5.3.2 Ergebnisse Experiment 2

Als Mass für die RT-Analyse diente der Median der RTs der einzelnen Versuchspersonen für die richtigen Antworten. Die Daten der positiven und negativen Antworten wurden separat ausgewertet, wobei an dieser Stelle nur die Trefferdaten besprochen werden. Für jede Form der Darbietung wurden die Medianwerte der RTs einer zweifaktoriellen ANOVA (Verzögerung und Setgrösse) unterzogen. Dabei ergaben sich signifikante Haupteffekte für Verzögerung und Setgrösse in allen Darbietungsformen ($p < 0.01$).

[2] Soweit nicht anders vermerkt, entspricht die Methode des zweiten Experimentes der Methode des ersten Experimentes.

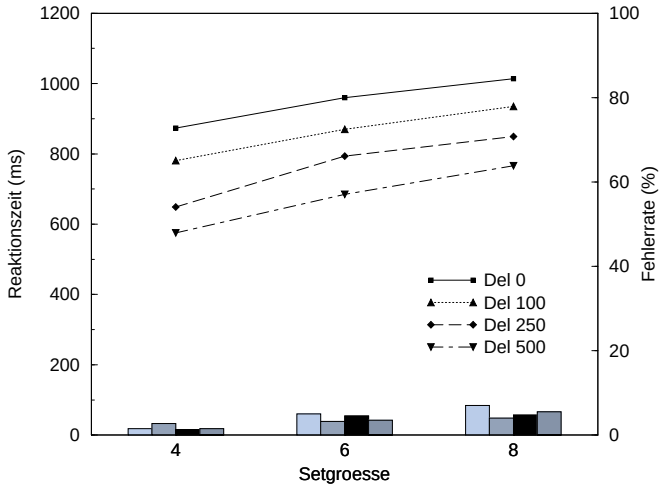


Abbildung 5.4: *Mittlere Reaktionszeiten und Fehlerraten für die randomisiert dargebotene Bedingung als Funktion von Setgrösse und Verzögerung. Der linke Fehlerbalken entspricht der 0 ms Bedingung, der rechte Fehlerbalken der 500 ms Bedingung.*

Abbildung 5.4 zeigt RTs und Fehlerraten bei der randomisierten Darbietung. Wie sich zeigt, sind die 4 RT Kurven parallel, welches die Hypothese des setgrössenunabhängigen Abrufs aus dem LZG unterstützt. Die Interaktion zwischen Setgrösse und Verzögerung erreichte nicht das Signifikanzniveau ($p > 0.1$). Der Aktivierungsprozess war nicht nach 250 ms beendet, da sich die RT Kurven von Verzögerung 250 ms nicht mit der von Verzögerung 500 ms deckt. Es ist bemerkenswert, wie sowohl kleine als auch grosse Sets mit abnehmender Verzögerung dieselbe graduelle RT-Zunahme zeigen. Die RT-Differenz zwischen 0 und 500 ms beträgt ca. 275 ms, was dem Ergebnis aus Experiment 1 (300 ms) entspricht. Diese Differenz ist konstant über alle Setgrössen (siehe Tabelle 5.2 für die genauen Mittelwerte). Die Resultate der 500 ms Bedingung erscheinen vergleichbar mit den Resultaten der 1 und 2 Sekunden Bedingung in Experiment 1. Um dies zu prüfen, wurde eine ANOVA zwischen der 1000 ms Bedingung in Experiment 1 und der 500 ms Bedingung in Experiment 2 durchgeführt. Wie erwartet unterscheiden sich die RTs dieser beiden Bedingungen nicht voneinander, $F(1, 38) = 0.04; p = 0.85$.

Abbildung 5.5 zeigt die RTs und die Fehlerraten der 'geblockt-nach-Verzögerung' Darbietung. Die RTs sind fast identisch mit den RTs aus der randomisierten Darbietung (siehe Abbildung 5.4). Es fand sich keine Verbesserung der RT für Sets der Grösse 8 in der 0 ms Bedingung gegenüber der randomisierten Bedingung. Die RT-Kurven blieben parallel (keine

		Setgrösse			
Darbietungsform	**Verzögerung**	4	6	8	Mittelwert
	0	872	960	1014	949
Randomisiert	100	780	870	935	861
	250	649	793	848	763
	500	575	685	765	675
	0	865	948	999	937
Verzögerung	100	778	879	900	852
	250	667	811	835	771
	500	571	713	777	687
	0	654	745	805	735
Setgrösse	100	620	697	756	691
	250	577	649	728	651
	500	573	664	709	649
Mittelwert		681	784	839	768

Tabelle 5.2: *Experiment 2: Mittlere Reaktionszeiten in Millisekunden für alle Probanden, unterteilt nach Form der Darbietung, Verzögerung und Setgrösse.*

Interaktion zwischen Setgrösse und Verzögerung, $p > 0.1$). Die RTs in der 500 ms Bedingung waren wieder vergleichbar mit den RTs der 1- und 2-Sek. Bedingung in Experiment 1.

Abbildung 5.6 zeigt die Resultate der 'geblockt-nach-Setgrösse' Darbietung. Wie sich sehen lässt, hat sich die RT Differenz der 0 ms Bedingung im Vergleich zur 500 ms Bedingung auf ca. 85 ms reduziert, und in der 100 ms Bedingung verbleiben noch 40 ms (siehe Tabelle 5.2 für die genauen Mittelwerte). Die Bedingung 250 ms unterscheidet sich nicht von der 500 ms Bedingung, $F(1,19) = 0.14, p > 0.7, MS_e = 1,483$.

Die Fehlerraten waren insgesamt sehr niedrig. Die Probanden produzierten mehr Fehler bei grösser werdenden Sets und bei kürzeren Verzögerungen. Die Fehlerraten wurden einer ANOVA mit den Faktoren Setgrösse und Verzögerung unterzogen. Es ergab sich ein Haupteffekt für die Setgrösse, $F(2,38) = 13.79, p < 0.01, MS_e = 55.48$, und für Verzögerung, $F(3,57) = 2.77, p = 0.05, MS_e = 11.12$.

5.3.3 Diskussion von Experiment 2

Selbst unter der Verwendung sehr kurzer Verzögerungen konnte der Effekt der Setgrössenunabhängigkeit des Abrufs aus dem LZG bestätigt werden. Die Aktivierung eines grossen Sets

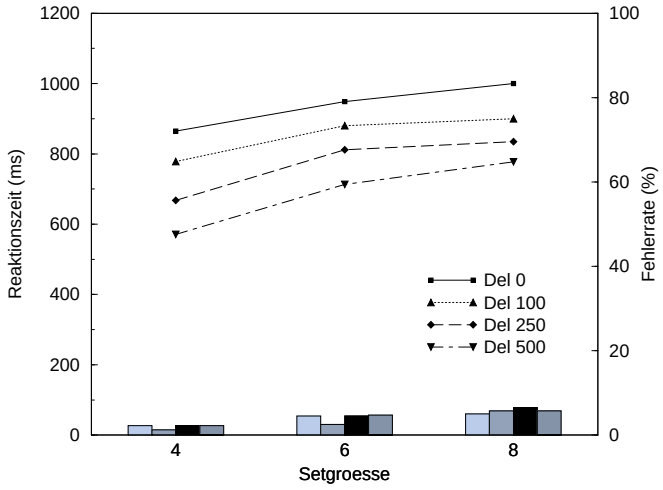


Abbildung 5.5: *Experiment 2: Mittlere Reaktionszeiten und Fehlerraten für die 'geblockt-nach-Verzögerung' Bedingung als Funktion von Setgrösse und Verzögerung. Der linke Fehlerbalken entspricht der 0 ms Bedingung, der rechte Fehlerbalken der 500 ms Bedingung.*

dauert ebenso lange wie die Aktivierung eines kleinen Sets. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Experiment 1 und den Befunden von Conway und Engle (1994).

Die RT-Differenz zwischen der Bedingung ohne Verzögerung und der 500 ms-Bedingung beläuft sich auf 275 ms, und ist damit nur unwesentlich kürzer als in Experiment 1 (300 ms). Diese RT Differenz beinhaltet nicht nur die Dauer des Abrufs der Sets aus dem LZG, sondern noch zusätzliche Prozesse. Dies zeigt sich deutlich, da die Differenz zwischen den Bedingungen sich nicht auf Null reduziert, wenn innerhalb eines Blocks nur ein Set abgerufen wird. Dieses Resultat konnte auch im zweiten Experiment erzielt werden. Die 100 ms Bedingung in der 'geblockt-nach-Setgrösse' Darbietung teilt die verbleibende Differenz in zwei Hälften. Die RT Differenz zwischen der 0 ms und der 100 ms Bedingung kann einem zusätzlichen Prozess der Enkodierung bei gleichzeitigem Erscheinen von Hinweis- und Zielreiz zugeschrieben werden. Mit einer Verzögerung von 100 ms ist der Hinweisreiz zum Zeitpunkt des Erscheinens des Zielreizes bereits vollständig enkodiert. Ein zusätzlicher antizipatorischer Prozess beeinflusst weiterhin die RT, da die RT Differenz zwischen der 100 ms Bedingung und den beiden Bedingungen mit längeren Verzögerungen erhalten bleibt. Diese Restdifferenz kann der Antizipation des Erscheinens des Zielreizes zugewiesen werden. Die Wahrscheinlichkeit des Erscheinens des Zielreizes erhöht sich mit dem Verstreichen der Verzögerung.

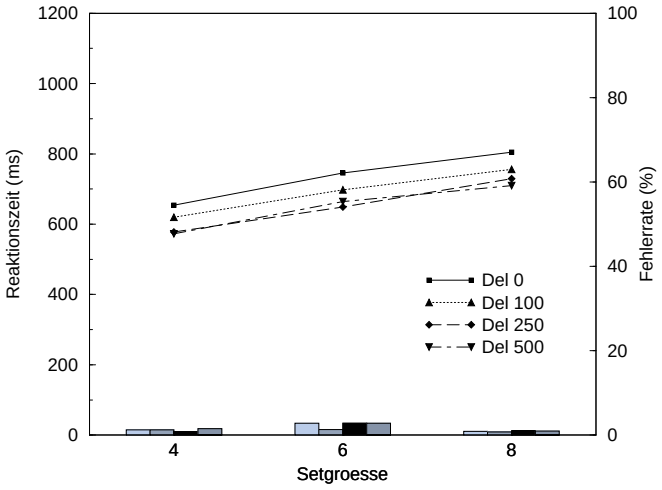


Abbildung 5.6: *Experiment 2: Mittlere Reaktionszeiten und Fehlerraten für die 'geblockt-nach-Setgrösse' Bedingung als Funktion von Setgrösse und Verzögerung (Ein Rhombus steht für 250 ms und ein Kreuz für 500 ms Verzögerung). Der linke Fehlerbalken entspricht der 0 ms Bedingung, der rechte Fehlerbalken der 500 ms Bedingung.*

Die Verwendung unterschiedlicher Verzögerungen führt jedoch nicht zu unterschiedlichen Abrufprozessen. Der Abruf aus dem KZG, wie durch die Verzögerungsbedingung (e.g. 500, 1000, 2000 ms) gemessen, unterschied sich nicht zwischen Experiment 1 und 2.

5.4 Diskussion der RT-Experimente

In den dargestellten Experimenten konnten die Befunde von Conway und Engle (1994) insoweit repliziert werden, als bestätigt wurde, dass der Abrufprozess aus dem Langzeitgedächtnis von der Grösse der abzurufenden Information unabhängig ist. In den beiden Experimenten war nur in einer Bedingung ('geblockt-nach-Verzögerung', Experiment 1) eine Setgrössenabhängigkeit festzustellen. Dies lässt sich auf die verbesserte RT bei Setgrösse 8 in der Bedingung ohne Verzögerung zurückführen. Dieser Effekt zeigte sich nicht bei kürzeren Verzögerungen oder anderen Formen der Darbietung. Die Gründe für die Abweichungen in dieser einen Bedingung sind unklar. Aufgrund dieser Befunde lässt sich jedoch argumentieren, dass die Aktivierung aus dem LZG ein automatischer Prozess, und kein kontrollierter, kapazitätsbegrenzter Prozess sein dürfte. Dieser Prozess entspricht eher einem 'Indizieren' einer Liste als einem sequentiellen Abruf einzelner Items (vgl. Conway & Engle, 1994). Dabei werden

nicht die einzelnen Items direkt, sondern der gemeinsame Knotenpunkt, der Index des Sets, aktiviert.

Baddeley's (1996) Annahme, dass die zentrale Exekutive verantwortlich für den Abruf aus dem LZG sei, erscheint bei dieser Befundlage unwahrscheinlich. Die zentrale Exekutive dürfte jedoch den Suchprozess im KZG kontrollieren. Zwar zeigen Versuchspersonen mit einer hohen Arbeitsgedächtnisspanne geringere Reaktionszeitzunahmen mit steigender Setgrösse als Versuchspersonen mit kleinen Spannen (Conway & Engle, 1994). Die Arbeitsgedächtniskapazität hat jedoch keinen Einfluss auf den Abruf aus dem LZG.

Die Steigungen der Reaktionszeitkurven waren flacher für grosse Buchstabengruppen als für kleine. Die Reaktionszeitdifferenz zwischen Gruppen der Grösse 6 und 8 war jedoch nicht signifikant. Dies widerspricht den Annahmen von Sternberg's 'serial and exhaustive model of memory scanning' (SES; 1969). Zu bedenken ist jedoch, dass die Setgrösse 8 über der durchschnittlichen Spanne von Normalpersonen liegt. Dass Sets dieser Grösse schneller verarbeitet werden als kleinere Sets, belegen auch Studien von Burrows und Okada (1975), die zeigen konnten, dass die Suche im KZG bei grossen Sets schneller vonstatten geht als bei Sets, die kleiner als die Arbeitsgedächtnisspanne sind. Sie vermuten, dass hierbei andere Verarbeitungsprozesse beteiligt sind. Neben der Setgrösse ist aber auch die Vertrautheit mit den Sets von Bedeutung (Atkinson & Juola, 1974). Werden dieselben Sets über einen längeren Zeitraum getestet, so verkürzt sich die Dauer des Suchprozesses im KZG. In den beiden durchgeführten Experimenten bewältigten die Probanden mehr als 1000 Durchgänge, so dass eine Automatisierung des Suchprozesses nicht auszuschliessen ist.

Als alternative Erklärung kann angeführt werden, dass sich die Aufgabe und die Anforderungen bei grösser werdenden Sets dahingehend verändern, das die zugrundeliegenden Prozesse wechseln. Wie in den Experimenten 2 und 4 von Conway und Engle (1994) gezeigt wurde, flacht die RT Kurve mit zunehmender Grösse der Sets nicht nur ab, sondern beginnt ab einer gewissen Grösse ($n > 10$) sogar zu fallen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass grosse Sets anders repräsentiert sind und folglich auch anders verarbeitet werden. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimente lassen diesbezüglich jedoch keine Aussagen zu. Zur weiteren Aufklärung dieser Frage wären Experimente mit kontrollierten Lernphasen erforderlich. In einer Patientenstudie[3] mit dem gleichen Paradigma, die parallel zu diesen Experimenten durchgeführt wurde, zeigte sich eine Chunkbildung bei grösseren Sets. Das Ausmass der Chunkbildung scheint jedoch mit der Schwere der Gedächtnisstörung zusammenzuhängen. In diesem Sinne ist bei hirngesunden Probanden bei Sets der hier verwendeten Grösse noch keine Chunkbildung zu erwarten. Es lässt sich jedoch vermuten, dass

[3] Diese Studie ist nicht Teil dieser Dissertation. Weiterführende Ergebnisse finden sich bei Thöne und Zysset (1998) und Thöne, Zysset und von Cramon (eingereicht)

bei Sets, die das Gedächtnisspannenmass deutlich übersteigen, auch bei gesunden Probanden eine Chunkbildung einsetzt.

Die Abflachung der RT-Kurven bei grösseren Sets spricht gegen die alternative Interpretation von Wickens et al. (1985). In ihrem Konzept werden die Items einzeln aktiviert, nachdem der Scanningprozess begonnen hat. Hierbei müssten die Kurven linear bleiben und sollten nicht mit zunehmender Setgrösse abflachen. Die Ergebnisse der beiden Experimente belegen die Hypothese, dass die Sets als Ganzes aktiviert werden.

Die Annahme, dass die Differenz der RT zwischen den beiden Verzögerungsbedingungen nur aus der Aktivierungsdauer besteht, musste fallengelassen werden. Die hier dargestellten Experimente belegen, dass diese Differenz drei Subprozesse umfasst:

1. Ein erster Prozess entspricht der Enkodierung des Zielreizes. Dieser Prozess dauert ca. 40 ms, wie in der 'geblockt-nach-Setgrösse' Bedingung in Experiment 2 gezeigt wurde. Eine kurze Verzögerung (>40 ms) erlaubt es, den Hinweisreiz bis zum Erscheinen des Zielreizes zu enkodieren.

2. Die Antizipation des Präsentationszeitpunktes des Zielreizes, belegt durch die RT-Differenzen zwischen der 100 ms und der 250 ms (500 ms resp.) Bedingung in der 'geblockt-nach-Setgrösse' Darbietung in Experiment 2. Dies ergibt einen weiteren RT-Vorteil von 40 ms.

3. Abruf des Sets aus dem Langzeitgedächtnis als Indizierung des Gesamtsets, nicht der einzelnen Items. Die eigentliche Aktivierungsdauer beträgt ca. 200 ms, was kürzer ist als die von Yu et al. (1985) veröffentlichte Dauer von 281 - 373 ms. Unter Berücksichtigung der beiden zusätzlichen Prozesse (siehe Punkt 1 und 2) stimmen die beiden Schätzungen jedoch ziemlich genau überein.

Rumelhart et.al. (1986) argumentierten, dass *"processes that happen very quickly - say less than .25 to .5 seconds - occur essentially in parallel and should be described in terms of parallel models" (p. 56)*. In Anbetracht dieser Aussage erscheint es unplausibel, dass Prozesse, die innerhalb so kurzer Zeit ablaufen, von höheren, kognitiven Prozessen gesteuert werden. Der Aktivierungsprozess aus dem Langzeitgedächtnis scheint ein 'bottom-up' Prozess zu sein, der durch das blosse Erscheinen des Hinweisreizes ausgelöst wird. Der Hinweisreiz aktiviert den Knotenpunkt der Buchstabengruppe, wodurch die einzelnen Knoten der Items aktiviert werden. Erreichen diese Knoten ein bestimmtes kritisches Mass an Aktivierung, so können zentrale Exekutivprozesse auf die Items der Sets zugreifen.

Kapitel 6

Fragestellung der funktionellen Magnetresonanztomographie Experimente

Mittels der Reaktionszeitexperimente (siehe 5.1 und 5) war es möglich, innerhalb der Gedächtnisabrufprozesse den Aktivations- vom Verifikationsprozess zu differenzieren. Diese Experimente erlauben es aber nicht, diese Prozesse einzelnen neuronalen Korrelaten zuzuordnen und ihre Integration im menschlichen Gehirn nachzuvollziehen. Dazu sollen in einer zweiten Reihe von Experimenten die Gedächtnisabrufprozesse anhand von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht werden. In diesem Kapitel werden die eigentlichen Fragestellungen dieser Experimente erörtert und die dazu gehörigen Hypothesen aufgestellt.

Da sich die Fragestellung innerhalb dieser Arbeit auf Gedächnisabrufprozesse begrenzt, soll unter Verwendung der fMRT-Experimente nicht die Enkodierung und Speicherung von Information untersucht werden. Dies bedeutet, dass das Lernen der Sets vor der eigentlichen fMRT Messung geschieht und die Sets als fest gespeicherte Wissenseinheiten betrachtet werden.

6.1 Bestimmung der neuroanatomischen Korrelate

Primär geht es bei den fMRT-Experimenten um die Lokalisation der zur Bewältigung der Aufgabe relevanten zerebralen Korrelate. Als Aufgabe wird wie in den Reaktionszeitexperimenten das modifizierte Sternbergparadigma (Conway & Engle, 1994; Sternberg, 1966) verwendet.

Ein erstes Experiment soll die involvierten Hirnareale detektieren, die zur Bewältigung der Gedächtnisaufgabe erforderlich sind, und zwar unabhängig von Verzögerung, der Setgrösse und der negativen oder positiven Antworten. Da es hierbei primär um die Lokalisation der

Prozesse geht, und nicht um die Unterscheidung von Teilprozessen und deren Zurordnung zu neuronalen Arealen, werden alle Bedingungen (Setgrösse, Verzögerung, negative und positive Antworten) gemeinsam ausgewertet und die zeitliche Auflösung des Signals steht nicht im Vordergrund. Tabelle 6.1 zeigt die Areale in denen signifikante Aktivierungen erwartet werden (siehe auch Kapitel 3).

AREAL	**Funktion**
Visueller Cortex	Verarbeitung des visuellen Hinweis- und Zielreizes
DLPFC	Aktivierung und Rehearsal semantischer Informationen
VLPFC	Verifikationsprozess und Monitoring der kognitiven Prozesse
Posteriorer Parietallappen	Phonologischer Speicher, aktiviert durch den Zugriff auf Buchstabensets
Vordere Insel	Sequenzierung automatisierter Prozesse (Der Verifikationsprozess sollte nach einer Gewöhnungszeit weitgehend automatisch ablaufen).
Prämotorischer Cortex	Handlungsorientiertes Sequenzieren von kognitiven Prozessen
SMA	Sequenz komplexer motorischer Prozesse
Motorischer Cortex	Implementierung der motorischen Reaktion

Tabelle 6.1: *Neuroanatomische Areale in welchen signifikante Aktivierungen erwartet werden und ihre entsprechenden Funktionen.*

6.2 Aktivations- vs. Verifikationsprozesse

Im weiteren soll versucht werden, die anatomischen Korrelate der einzelnen Teilprozesse zu lokalisieren. Tabelle 6.2 zeigt die zugrundeliegenden Teilprozesse (für Details siehe Kapitel 5.4).

Zur räumlichen Dissoziation der einzelnen Prozesse wird, wie auch in den behavioralen Experimenten, eine zeitliche Verzögerung der Präsentation des Probe-Items verwendet. Der Verifikationsprozess und die darauf folgenden Prozesse können nicht beginnen, bevor der Zielreiz präsentiert wird. Durch die Variation der Verzögerung zwischen Präsentation des Hinweisreizes und des Zielreizes können die Prozesse 1 bis 3 von den Prozessen 4 bis 6 getrennt werden.

	Funktion
1	Perzeptuelle Verarbeitung und Erkennung des Hinweisreizes und/oder des Zielitems
2	Aktivierung des Buchstabensets
3	Rehearsalprozesse zur Aufrechterhaltung der Aktivierung der Sets
4	Verifizierung der Zugehörigkeit des Probe-Items zur Gruppe (Scanning)
5	Antwortauswahl und Antwortvorbereitung
6	Motorische Reaktion

Tabelle 6.2: *Der verwendeten Gedächtnisaufgabe zugrundeliegende Teilprozesse.*

Der Beginn der hämodynamischen Reaktion sollte sich in den Arealen, die für die Prozesse 1 bis 3 verantwortlich sind, aufgrund der Variation der Verzögerung nicht verändern (siehe Tabelle 6.3 und Abbildung 6.1a).

Durch die Präsentation des Hinweisreizes, der zeitlich invariant ist, werden perzeptuelle Verarbeitungsprozesse ausgelöst und das Set aus dem LZG aktiviert. Das Halten der Sets in einem aktivierten Zustand, der Rehearsalprozess, verändert zwar nicht den Beginn seiner Signaländerung, er variiert jedoch die Dauer des Prozesses aufgrund von längeren Verzögerungen. Dies sollte sich in einer Verlängerung der Dauer der hämodynamischen Reaktion zeigen (siehe Abbildung 6.1b). Dies entspricht jedoch nicht der Verschiebung des Beginns der hämodynamischen Reaktion aufgrund der Verzögerung, wie in Tabelle 6.3 dargestellt.

	Teilprozesse	**Hämodynamische Reaktion**	
		Verzögerungsabhängig	**Setgrössenabhängig**
A)	Visuelle Verarbeitung und Abruf aus dem LZG	Nein	Nein
B)	Rehearsal im KZG	Nein	Ja
C)	Scanning im AG	Ja	Ja
D)	Antwortauswahl und motorische Reaktion	Ja	Nein

Tabelle 6.3: *Teilprozesse und die hypothetischen Veränderungen des Zeitverlaufs der hämodynamischen Reaktion aufgrund von Verzögerung und Setgrösse.*

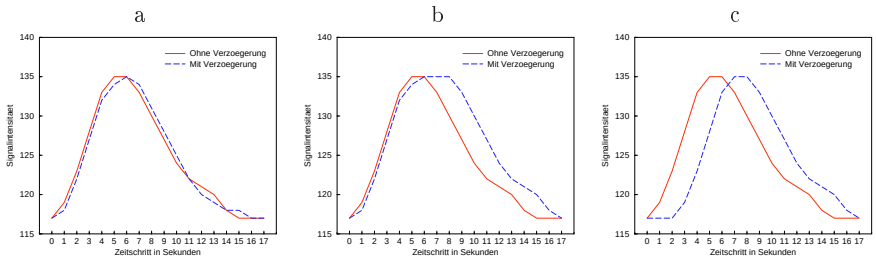


Abbildung 6.1: *Hypothetische Signalverläufe in Abhängigkeit der Verzögerung.* ***a****) keine Veränderungen,* ***b****) eine Verlängerung und* ***c****) eine Verschiebung der hämodynamischen Antwort in Bezug auf die Präsentation des Zielreizes.*

Die Prozesse 4 bis 6 können erst mit der Präsentation des Zielitems beginnen, demzufolge der Beginn der korrespondierenden hämodynamischen Reaktion mit der Länge der Verzögerung variieren sollte (siehe Abbildung 6.1c). Es sollten sich verzögerungsabhängige Verschiebungen des Signalverlaufs feststellen lassen (siehe Tabelle 6.3). Somit können mit der Verschiebung der Präsentation des Probe-Items Scanning und Post-Scanning Prozesse von den früheren Prozessen unterschieden werden.

Die zweite experimentelle Variable des Paradigmas ist die Setgrösse. Wiederum sollten sich aufgrund der Änderung der Setgrösse in jenen Arealen Veränderungen der hämodynamischen Reaktion (Amplitude) zeigen, die in die Verarbeitung des Sets involviert sind. Periphere Prozesse wie die visuelle Verarbeitung, die Antwortauswahl und die motorische Reaktion sollten keine setgrössenabhängigen Veränderungen zeigen. Sowohl der Abruf wie auch das Absuchen der Sets sollte hingegen bei zunehmender Setgrösse zu stärkeren Signaländerungen führen (siehe Tabelle 6.3).

Mittels der Variation der beiden Parameter Setgrösse und Verzögerung lassen sich also aufgrund der hämodynamischen Reaktion vier Klassen von Prozessen differenzieren. Durch eine entsprechende Analyse des Signalverlaufs in den unterschiedlichen Arealen lassen sich die verschiedenen Aktivationszentren diesen Klassen zuordnen.

6.3 Randomisierte vs. geblockte Darbietung

Zur Abklärung des Einflusses der Darbietungsform und der damit möglicherweise einhergehenden Erwartungshaltungen und Strategien soll die Aufgabe auf zwei unterschiedliche Weisen dargeboten werden. Im ersten Fall werden die Trials wie in der randomisierten Bedingung der behavioralen Experimente (siehe Kapitel 5) innerhalb einer einzelnen Messung in zufälli-

ger Reihenfolge dargeboten. In einem zweiten Fall werden innerhalb einer Messung nur Trials einer einzelnen Verzögerungsdauer dargeboten. Dies entspricht der 'geblockt-nach-Verzögerung' Bedingung in den RT-Experimenten. Da diese beiden Darbietungsformen innerhalb einer Sitzung mit denselben Probanden durchgeführt werden können und Vergleichsdaten aus den RT-Experimenten vorliegen, lassen sich Aussagen zum Einfluss der Darbietungsform treffen.

Perzeptuelle wie auch rein motorische Prozesse sollten aufgrund der verschiedenen Darbietungsformen nicht zu veränderter Aktivierung führen. Dasselbe gilt auch für die Scanning- und Antwortauswahlprozesse, die ja erst nach der Präsentation des Zielreizes beginnen können. Einzig die Aktivierungs- und Rehearsalprozesse sollten, falls diese Variation von Relevanz ist, einen veränderten Signalverlauf aufgrund der Darbietungsform zufolge haben.

In den Reaktionszeitexperimenten (siehe Kapitel 5.4) zeigte sich ein Reaktionszeitvorteil von 50 ms bei einer nach Verzögerung geblockten Darbietung der Trials. Diese Reduktion der RT wurde antizipatorischen Prozessen zugeschrieben, die es ermöglichen, den Zeitpunkt des Erscheinens des nächsten Trials abzuschätzen.

Kapitel 7

Experimente mit funktioneller Magnetresonanztomographie

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei funktionelle MRT Experimente mit der in den RT-Experimenten untersuchten Gedächtnissuchaufgabe durchgeführt. Ziel dieser Experimente war erstens die Bestimmung der bei dieser Gedächtnisabrufaufgabe involvierten neuronalen Strukturen und zweitens eine Zuordnung dieser einzelnen Strukturen zu den Teilprozessen des Gedächtnisabrufes (siehe Kapitel 6).

Ein erstes Experiment diente dazu, die Hirnregionen zu bestimmen, die an der Bewältigung der Gedächtnisabrufaufgabe beteiligt sind. Dabei wurde nicht weiter auf die Unterteilung in Bedingung mit und ohne Verzögerung oder den Einfluss der Setgrösse eingegangen.

Ein zweites Experiment bediente sich der relativ 'hohen' zeitlichen Auflösung der EPI-Sequenz, so dass die Zeitverläufe des Signals in unterschiedlichen Arealen individuell ausgewertet werden konnten. Diese verbesserte zeitliche Auflösung hatte die Einschränkung, dass nur noch ein Teil des Gehirns erfasst werden konnte. Sie erlaubte es aber, den genauen zeitlichen Verlauf der hämodynamischen Antwort zu untersuchen, und detaillierte Erkenntnisse über die zugrundeliegenden Prozesse zu gewinnen.

Als Aufgabe diente in beiden Experimenten das bereits in den RT-Experimenten (siehe Kapitel 5) verwendete 'memory scanning' Paradigma. Die für die fMRT-Experimente notwendigen Änderungen (längere Verzögerungen, geblockt, randomisiert) am Paradigma wurden mittels dieser behavioralen Experimente hinlänglich validiert, so dass im Verlauf dieses Kapitels nicht weiter darauf eingegangen werden soll.

7.1 fMRT-Experiment 1

7.1.1 Methode

7.1.1.1 Versuchspersonen

13 neurologisch gesunde Probanden[1] im Alter zwischen 20 und 28 Jahren (mittleres Alter = 22.8 J.; 7 weiblich, 6 männlich; alle Rechtshänder) wurden untersucht und erhielten DM 15.- pro Stunde als Entlohnung. Die Probanden wurden gemäss den üblichen klinischen Richtlinien über die Risiken und Gefahren von fMRT aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zu dieser Untersuchung.

7.1.1.2 Behaviorale Methode

Die visuelle Stimulation wurde wiederum mittels ERTS (Beringer, 1995) präsentiert. Der Verlauf der Stimulation wurde vom Steuerungsrechner (Konsole) des Spektrometers aus gesteuert, damit die Synchronisation zwischen funktionellen Bildern und visueller Präsentation gewährleistet war. Die visuellen Bilder wurden mittels eines LCD-Projektors auf eine durchscheinende Mattscheibe innerhalb der Bohrung des Spektrometers projiziert. Eine Spiegelbrille (gegebenenfalls mit Korrekturlinsen ausgestattet) erlaubte es den Probanden, die Mattscheibe, die sich direkt hinter ihrem Kopf befand, einzusehen. Die Antworten und Reaktionszeiten wurden anhand einer Antwortbox aufgezeichnet.

Die zu lernenden Buchstabensets (4, 6 oder 8 Buchstaben) wurden den Probanden mindestens drei Tage vor dem Termin der Untersuchung schriftlich mitgeteilt. Während der mündlichen Instruktion, die kurz vor der Messung stattfand, wurde das Wissen über die Sets geprüft.

Soweit nicht anders vermerkt, erfolgte der Ablauf der einzelnen Trials in gleicher Weise wie bei den Reaktionszeitexperimenten (siehe Kapitel 5). Die Trials wurden in diesem Experiment einzeln dargeboten. Ein einzelnes Trial, bestehend aus 9 einzelnen Zeitschritten, begann 6000 ms nach dem Startzeichen durch die Konsole. Das Inter-Trial-Intervall betrug 15.3 Sekunden, bedingt durch die Bildwiederholungszeit (TR) von 1700 ms und die Anzahl an Bildern pro Trial (9). Eine einzelne MRT-Messung umfasste 24 Trials (24 x 9 = 216 Bilder pro Messung), und es wurden 4 Messungen erhoben, insgesamt also 96 einzelne Trials. Bei zwei Messungen betrug die Verzögerung zwischen Hinweis- und Zielreiz 2000 ms, bei den anderen zwei Messungen wurden Hinweis- und Zielreiz gleichzeitig erhoben. Dies entspricht

[1] Im Verlauf dieser Studie wurden 18 Probanden untersucht. Bei den funktionellen Bildern von 5 Probanden war es aus datentechnischen (grosse Bewegungsartefakte oder technische Störungen während der Messung) oder auswertetechnischen Gründen (fehlende 3D-Datensätze) nicht möglich, die Daten weiter auszuwerten. Auf die Daten dieser Probanden wird nicht weiter eingegangen.

einer 'geblockt-nach-Verzögerung' Darbietung (siehe Kapitel 5.1.2). Die eine Hälfte der Probanden begann mit einer Messung mit Verzögerung, die andere Hälfte absolvierte zuerst eine Messung ohne Verzögerung.

7.1.1.3 Methode der funktionellen Bildgebung

Das Experiment wurde auf einem 3 Tesla Spektrometer (Medspec 30/100, Bruker, Ettlingen) durchgeführt, welcher zusätzlich mit einer Kopfgradientenspule ausgestattet war (SGRAD MkIII 580/400/S, MAGNEX Scientific Ltd., Abingdon, UK). Der Kopf des Probanden wurde innerhalb der Kopfspule mit Schaumkörpern seitlich leicht fixiert. Zusätzlich zur Spiegelbrille wurden noch schalldämmende Köpfhörer verwendet, die auch eine verbale Kommunikation mit den Probanden ermöglichte. Als Sequenz wurde eine 'single shot, gradient recalled' EPI-Sequenz (TE = 40 ms, 40 ° Flip Winkel, TR = 1700 ms)[2] verwendet. Es wurden 216 Zeitpunkte pro Messung erhoben.

Die 14 Schichten (19.2 cm Field of View, 64 x 64 Matrix)[3] wurden parallel zur AC-PC Linie[4] gelegt, wobei 9 Schichten oberhalb von AC-PC lagen, und die restlichen 5 Schichten darunter. Als Schichtdicke wurden 5 Millimeter gewählt, mit einem Zwischenraum von 2 mm zwischen den Schichten. Damit umfassten 14 axiale Schichten ein anatomisches Volumen der Höhen von 96 mm, was ungefähr der gesamten Höhe des Cortex entspricht.

7.1.1.4 Auswertung

Reaktionszeitdaten Die Auswertung der RT-Daten entspricht den behavioralen Experimenten (siehe Kapitel 5). Die geblockten Medianwerte der RTs der einzelnen Versuchspersonen für richtige Antworten wurden in allen RT-Analysen verwendet. Treffer und Nicht-Treffer Daten wurden separat ausgewertet, wobei an dieser Stelle nur die Trefferdaten besprochen werden sollen. Die Medianwerte der individuellen RTs und die Fehlerraten wurden einer zweifaktoriellen ANOVA (Verzögerung und Setgrösse) unterzogen.

Bildgebende Daten Auf die anatomischen Schichten wurde ein Gaussfilter ($\sigma = 0.5$) angewendet. Die funktionellen Bilder wurden individuell bewegungs- und grundlinienkorrigiert

[2] TE entspricht der 'time to echo', der Zeit zwischen dem HF-Puls und dem Spin-Echo; TR ist die 'time to repeat', die eigentliche Bildwiederholungszeit; der Flipwinkel entspricht dem Auslenkungswinkel der Longitudinalmagnetisierung aus seiner Grundausrichtung.

[3] 'field of view' ist die Grösse des Beobachtungsfensters und die Grösse der Matrix beschreibt die Auflösung. Der Quotient aus 'field of view' und Grösse der Matrix entspricht der Kantenlänge eines Voxels. Für dieses Experiment entspricht dies einer Kantenlänge von 3 Millimeter.

[4] Verbindungsline zwischen der Commissura Anterior und der Commissura Posterior.

(Segmentlänge = 14) und mittels der Methode der Markov-Random-Fields restauriert (siehe Kapitel 4.6) .

Auf die vorverarbeiteten funktionellen Daten wurde ein t-Test als statistischer Test (t = 3, p = 0.05) angewendet, wobei die Unterscheidung in Bedingungen mit und ohne Verzögerung nicht berücksichtigt wurde. Abbildung 7.1 veranschaulicht die verwendete Rechtecks-Funktion (*Boxcar*).

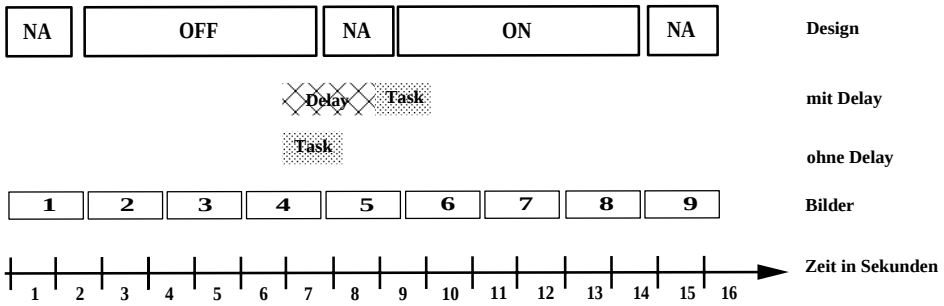


Abbildung 7.1: *Schematische Illustration der zeitlichen Abfolge der ON- und OFF-Phasen der Aufgabe. Die mit NA bezeichneten Zeitschritte wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Zu beachten gilt die zeitliche Versetzung zwischen den funktionellen Bildern und der experimentellen Präsentation.*

Der Beginn der ON-Phase ist um ca. 3 Sekunden gegenüber dem Beginn der Aufgabe verschoben, was annähernd der zeitlichen Verzögerung des BOLD-Signals entspricht (Bandettini, Jesmanowicz, Wong & Hyde, 1993). Es wurde für beide Bedingungen das selbe Ablaufdesign verwendet. Ziel dieser Auswertung war, die involvierten Areale zu erfassen, und nicht Trennung zwischen unterschiedlichen Prozessen vorzunehmen. Die aus dem t-Test resultierenden SPMs wurden anschliessend auf den entsprechenden 3D-Volumendatensatz des Probanden registriert (räumliche Auflösung von 3 Millimeter) und normalisiert. Alle individuellen SPMs waren dadurch in ein einheitliches Koordinatensystem transferiert. Diese normalisierten SPMs wurden schliesslich gemittelt und zur Visualisierung einem 3D-Gehirn überlagert (Schwelle = 3). Die Aktivationszentren in den gemittelten SPMs wurden in das Talairach Koordinatensystem (Talairach & Tournoux, 1988) übertragen, und das Volumen der Aktivierungen, die maximalen t-Werte und die Koordinaten der Aktivierungen ermittelt.

7.1.2 Ergebnisse fMRT-Experiment 1

Reaktionszeitergebnisse Abbildung 7.2 zeigt die Reaktionszeiten und die Fehlerraten des ersten fMRT-Experiments. Für die RTs ergaben sich signifikante Haupteffekte für Verzögerung, F(1,12) = 137.26, $p < 0.01$, und Setgrösse, F(2,24) = 61.76, $p < 0.01$; die Interaktion

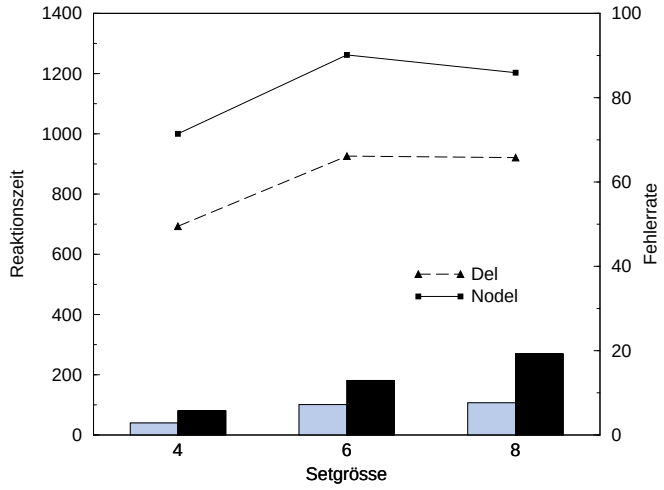


Abbildung 7.2: *Die gemittelten Reaktionszeiten und Fehlerraten vom ersten fMRT-Experiment als Funktion von Setgrösse und Verzögerung.*

zwischen Verzögerung und Setgrösse war nicht signifikant, F(2,24) = 1.10, $p = 0.35$. Für die Fehlerraten ergaben sich Haupteffekte für Verzögerung, F(1,12) = 13.10, $p < 0.01$, und Setgrösse, F(2,24) = 5.66, $p = 0.01$, und die Interaktion zwischen Verzögerung und Setgrösse war marginal signifikant, F(2,24) = 3.20, $p = 0.058$.

Resultate der funktionellen MRT-Daten Abbildung 7.3 zeigt die gemittelten SPMs überlagert auf ein individuelles Hirn. Bei dieser Form der Visualisierung sind nur die cortikalen Aktivierungen sichtbar. Tiefergelegene Strukturen sind nicht einsehbar. Tabelle 7.1 zeigt die Talairach Koordinaten und die Grösse der einzelnen Aktivierungen sowie die maximalen t-Werte der gemittelten SPMs. Hierbei wurde keine Unterscheidung in der Bedingung mit und ohne Verzögerung gemacht.

Zur besseren Differenzierung der einzelnen Areale musste die Schwelle leicht angehoben werden. Dadurch entfallen schwächere Aktivierungen, die stärkeren Aktivierungen fliessen jedoch nicht mehr ineinander. Generell zeigt sich, dass die linke Hemisphäre deutlich stärker involviert war als die rechte Hemisphäre, was sich durch die unterschiedlichen Gesamtvolumen der aktivierten Voxel in den beiden Hemisphären bestätigt (siehe Tabelle 7.1).

Es zeigte sich eine Aktivierung im visuellen Cortex, die sich in der linken Hemisphäre den ganzen Gyrus lingualis entlangzieht. Eine deutliche Aktivierung zeigte sich auch entlang des

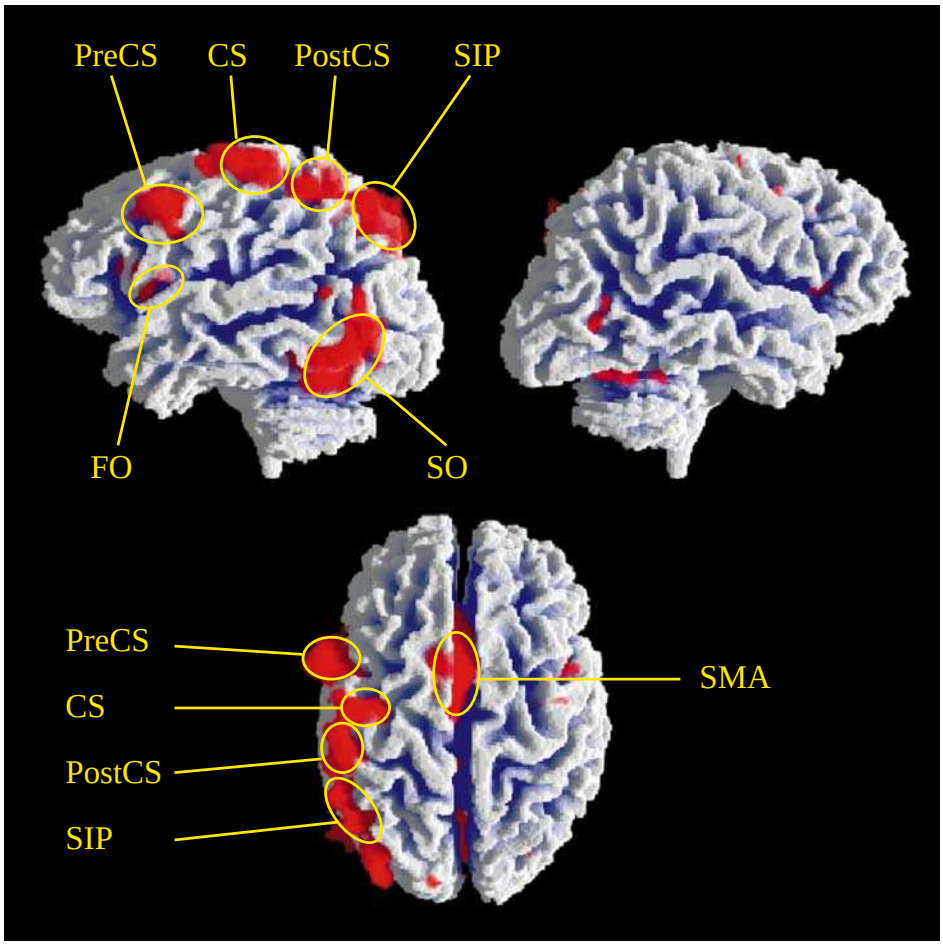


Abbildung 7.3: *Darstellung der gemittelten Z-maps über alle Bedingungen der linken (oben links) und rechten Hemisphäre (oben rechts) sowie anhand einer Aufsicht (unten), überlagert auf einen 3D-Volumensatz eines einzelnen Probanden. Beim 3D-Volumensatz wurde die graue Substanz entfernt, so dass nur noch die weisse Substanz verbleibt. Die Schwelle der gemittelten SPMs liegt bei 3. PreCS = Sulcus präcentralis inferior; CS = Sulcus centralis; PostCS = Sulcus postcentralis; SIP = Sulcus intraparietalis; SMA = supplementäres Motorareal, SO = Sulcus occipitalis anterior; FO = frontales Operculum.*

AREA	**Talairach Koordinaten**						**Volumen (t-max)**	
	links			rechts			links	rechts
Gyrus Lingualis post.	-4	-79	-7	–	–	–	774 (4.92)	
Gyrus Lingualis ant.	-19	-56	-3	–	–	–	203 (5.36)	
Gyrus Fusiformis	-42	-55	-20	–	–	–	987 (5.28)	
SMA/Gyrus cinguli	-4	5	47	1	-5	52	4574 (9.06)	738 (7.08)
Motorisches Handfeld	-29	-17	47	–	–	–	667 (6.00)	
Gyrus Präcentralis inf.	-48	0	36	35	0	34	1764 (6.89)	224 (4.93)
Nucleus Caudatus	-10	2	11	4	4	11	460 (6.10)	293 (5.64)
Thalamus	-10	-19	10	3	-19	11	1728 (8.62)	774 (7.16)
vordere Insel	-32	16	14	29	19	12	826 (6.40)	884 (6.28)
Lobus Parietalis sup.	-32	-57	32	–	–	–	1465 (6.41)	
Sulcus Postcentralis	-40	-30	46	–	–	–	327 (4.82)	
Gesamtvolumen in mm^3							13'775	2'913

Tabelle 7.1: *Talairach Koordinaten, Volumen in mm^3 und t-Maximum der gemittelten Aktivierungsblobs ($t > 4$) für die Aktivierungen des ersten fMRT-Experimentes.*

Gyrus fusiformis, wobei diese Aktivierung um die Mantelkante, entlang des Sulcus occipitalis, bis in den Gyrus temporalis inferior reichte.

Desweiteren zeigte sich eine beidseitige Aktivierung im Thalamus und im Nucleus caudatus. Die vordere Inselregion zeigte als einzige Region eine beidseits gleichstarke und gleichgrosse Aktivierung, d.h. diese Aktivierung war nicht lateralisiert.

Die Aktivierung der SMA zusammen mit dem Gyrus cinguli[5] sowie die Aktivierung im Fundi des Sulcus präcentralis inferior bilden eine funktionelle Einheit, die der Antwortvorbereitung dient. Der präcentrale Sulcus wie auch SMA/Gyrus cinguli zeigten ebenfalls eine leichte Aktivierung in der linken Hemisphäre. Der Motorcortex zeigte eine kleine, jedoch genau abgegrenzte Aktivierung im linken Sulcus centralis.

Weiter zeigte sich eine stark links lateralisierte Aktivierung im Lobus parietalis posterior, die sich entlang des Sulcus intraparietalis ausdehnte. Abgegrenzt davon zeigte sich eine Aktivierung im linken Sulcus postcentralis, also der Region des Sulcus intraparietalis ascendens.

[5] Aufgrund der Schichtdicke von 5 mm sowie der parallelen Schichtlegung konnte innerhalb der gemittelten Daten nicht genau zwischen SMA und Gyrus Cinguli unterschieden werden. Trotz ihrer unterschiedlichen Beschaffenheit und Funktion werden diese Regionen gemeinsam betrachtet.

7.1.3 Diskussion von fMRT-Experiment 1

Reaktionszeitdaten Die RTs aus dem fMRT-Experiment 1 zeigten das gleiche Muster wie bei den behavioralen RT-Vorexperimenten (Kapitel 5). Der Abruf aus dem LZG ist Setgrössenunabhängig, und die RT-Kurven flachten mit grösser werdenden Sets ab. Die Fehlerrate lag jedoch höher als bei 'normalen' Reaktionszeitexperimenten. Generell ist ein höherer Anstieg der Fehlerrate mit zunehmender Setgrösse in der Bedingung ohne Verzögerung zu verzeichnen, was sich durch die marginal signifikante Interaktion zwischen Setgrösse und Verzögerung bei der Fehlerrate auch bestätigte. Da nur wenige Trials (< 100) dargeboten wurden, ist anzunehmen, dass sich die Reaktionszeiten, und vor allem die Fehlerraten den Daten aus den RT-Experimenten mit fortschreitender Dauer angleichen würden. Desweiteren zeigte sich auch bei den RT-Experimenten mit 'geblockt-nach-Verzögerung' Darbietung eine erhöhte Fehlerrate gegenüber der randomisierten Darbietung oder der 'geblockt-nach-Setgrösse' Darbietung.

Aufgrund dessen kann davon ausgegangen werden, dass durch die Experimentalbedingungen des MRT keine relevanten Änderungen der zugrundliegenden Prozesse stattfanden und die Verarbeitung als gleichwertig betrachtet werden kann.

Bildgebende Daten Die starke Lateralisierung der Aktivierungen ist nicht weiter erstaunlich. Die Stimuli (Buchstaben) in diesem Experiment sind verbaler Natur, und bekannterweise ist die linke Hemisphäre bei rechtshändigen Probanden vermehrt für sprachliche Verarbeitungsprozesse zuständig (für eine Übersicht siehe Springer & Deutsch, 1993). Einzige Ausnahme bildet die vordere Insel, die beidseits in Bezug auf Volumen und Intensität gleich aktiviert war und somit keine Lateralisierung zeigte.

Die Aktivierung im visuellen Cortex und den extrastriären Arealen (Gyrus Lingualis und Fusiformis sowie inferiorer Temporallappen) spiegeln die visuelle Enkodierung der Stimuli sowie die Buchstabenerkennung wider (Desmond, Gabrieli & Glover, 1998). Die eindeutige Lateralisierung zugunsten der linken Hemisphäre ist mit der Beschaffenheit der Stimuli (Buchstaben) erklärbar. Die rechte Hemisphäre ist effektiver in der Verarbeitung globaler Informationen, und die linke Hemisphäre tendiert zur Verarbeitung lokaler Informationsmuster (Lamb et al., 1990; Martinez et al., 1997). Die Information der in diesem Experiment verwendeten Stimuli liegt deutlich auf der lokalen Ebene.

Alle Probanden waren Rechtshänder und reagierten mit der dominanten Hand, was die Aktivierung in den linken prämotorischen und motorischen Arealen und deren starke Lateralisierung erklärt. Diese Areale bilden zusammen das System des motorischen Outputs (Awh et al., 1996; Petersen et al., 1988).

Wie sich in Abbildung 7.3 zeigt, erstreckt sich die parietale Aktivierung entlang der Region des linken Sulcus intraparietalis. Teile des posterioren Parietallappens (Gyrus supramarginalis) werden unter anderem als phonologische Speichermodule angesehen (Awh et al., 1996; Paulesu et al., 1993) und das Gebiet um den Sulcus intraparietalis horizontalis dient der Integration von inneren und äusseren Repräsentationen (Schubert et al., 1998). So sind Läsionen im linken posterioren Parietallappen die häufigste Ursache für Störungen des verbalen Kurzzeitgedächtnisses (McCarthy & Warrington, 1990; Vallar & Shallice, 1990).

Raichle et al. (1994) zeigten, dass die Aktivierung der vorderen Insel mit zunehmender Automatisierung von Prozessen zunimmt. Trotz der relativ kleinen Anzahl von Trials kann man annehmen, dass die Bewältigung der gestellten Aufgabe bereits nach kurzer Dauer relativ automatisch geschieht. In Anbetracht der Einfachheit der Aufgabe kann angenommen werden, dass der Ablauf der Teilprozesse weitgehend prozeduralisiert worden ist, und somit ohne grösseren kognitiven Aufwand vonstatten geht. Es bleibt jedoch innerhalb dieses ersten Experimentes unklar, an welchen Teilprozessen die vordere Insel beteiligt ist.

Gleiches gilt auch für die Aktivierung im Thalamus und Nucleus Caudatus (Basalganglien). Für den Thalamus gilt, dass er u.a. der Vorbereitung und Ausführung kortikal initiierter Bewegungen dient. Darüber hinaus gelangen alle sensorischen Afferenzen (mit Ausnahme der olfaktorischen) über den Thalamus zum Cortex. Mit den Basalganglien werden neben dieser motorischen Funktion auch gewisse kognitive Funktionen in Zusammenhang mit Gedächtnis und Verhaltenswechseln in Verbindung gebracht (Afifi & Bergmann, 1998). Die fMRT-Studie von Desmond et al. (1998) zu Wortergänzungsaufgaben zeigte, dass die Stärke der Aktivierung im Nucleus Caudatus und den Basalganglien mit der Selektionsanforderung korrelierte. Dies ist in Übereinstimmung mit der Hypothese von Wallesch (Wallesch, 1985), die besagt, dass das Striatum eine wichtige Rolle bei der Antwortauswahl spielt.

Interessanterweise konnte in den gemittelten Daten keine präfrontale Aktivierung registriert werden. Diese Aktivierungen könnten durch die Mittelung und das Anheben der Schwelle entfallen sein. Durch eine Senkung der Schwelle liessen sich diese Aktivierungen jedoch ebenfalls nicht aufzeigen. Bei einem tieferen Schwellenwert erstreckt sich die präcentrale Aktivierung bis in den präfrontalen Cortex. Diese präfrontale Aktivierung ist jedoch bei einer tieferen Schwelle anatomisch nicht mehr von der präzentralen und parietalen Aktivierung zu trennen.

7.2 fMRT-Experiment 2

Die erste fMRT-Studie erlaubte die Bestimmung der einzelnen beteiligten Areale, jedoch keine Zuordnung dieser Areale zu bestimmten Prozessen. In einem zweiten Experiment ging

es daher darum, aufgrund der zeitlichen Variation einzelner Prozesse unterschiedliche Areale einzelnen Teilprozessen zuzuordnen.

Mit einer Bildwiederholungszeit von 1000 ms (im Vergleich zu 1700 ms in Experiment 1) konnte der Verlauf des Signals genauer untersucht werden. Es wurde wieder ein 'single trial' Design verwendet. Auf Grund der kürzeren Bildwiederholungsrate konnten jedoch nur 7 Schichten erfasst werden.

Im vorhergehenden Experiment wusste der Proband, welche Verzögerung als nächstes auftreten würde (Innerhalb einer Messung wurde nur eine Verzögerung dargeboten). Es lässt sich nicht ausschliessen, dass dabei gewisse Erwartungshaltungen eine Rolle spielen. Aus diesem Grunde wurden in diesem zweiten Experiment die Trials sowohl in randomisierter Reihenfolge wie auch 'geblockt-nach-Verzögerung' dargeboten. Diese Änderung sollte Rückschlüsse ermöglichen, ob dieses Vorwissen über die Verzögerung einen Einfluss auf die neuronalen Aktivierungen hat. Behavioral wird aufgrund dieser unterschiedlichen Darbietungsformen einzig eine Reduktion der RTs in der Bedingung ohne Verzögerung erwartet (siehe Kapitel 5.4).

7.2.1 Methode

7.2.1.1 Versuchspersonen

Neun neurologisch gesunde Probanden im Alter zwischen 22 und 27 Jahren (mittleres Alter = 22.8 J.; 5 weiblich, 4 männlich; alles Rechtshänder) wurden untersucht und erhielten für ihre Teilnahme DM 15.- pro Stunde. Die Probanden wurden gemäss den üblichen klinischen Richtlinien über die Risiken und Gefahren der MRT aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zu dieser Untersuchung.

7.2.1.2 Behaviorale Methode

Der Aufbau und die Präsentation der Aufgabe entsprach dem ersten EPI-Experiment. Das Inter-Trial-Intervall war in diesem Experiment 18 Sekunden und die Präsentation des Hinweisreizes erfolgte gleichzeitig mit dem Beginn jedes Trials. Der Hinweisreiz (Zahl) blieb in diesem Experiment, unabhängig von der Verzögerung, für 6 Sekunden auf dem Bildschirm sichtbar. Damit war in allen Bedingungen eine einheitliche visuelle Stimulation gewährleistet. Der Zielreiz (Buchstabe) verschwand, nachdem der Proband eine Taste drückte oder nach einer maximalen Dauer von 2 Sekunden. In einer Messung wurden 36 Trials präsentiert. In drei Messungen wurden die drei Verzögerungsbedingungen (0, 2 und 4 Sekunden) in randomisierter Reihenfolge (3 Verzögerungen x 3 Setgrössen x 2 Antworttypen x 2 Wiederholungen = 36 Trials) präsentiert, und in den anderen zwei Messungen jeweils nur Trials mit oder ohne Verzögerung (1 Verzögerung x 3 Setgrössen x 2 Antworttypen x 6 Wiederholungen = 36

Trials). Die Form der Darbietung wurde der Versuchsperson vor Beginn des Trials mitgeteilt. Insgesamt wurden in einer Messung also 180 (5 x 36) Trials erhoben.

7.2.1.3 Methode der funktionellen Bildgebung

Im Unterschied zum vorhergehenden Experiment wurde in diesem Experiment eine Bildwiederholungszeit von 1000 ms verwendet und nur 7 Schichten erfasst. Ein Trial umfasste 18 Zeitschritte. Die Schichten lagen parallel zur AC-PC Achse, und die unterste Schicht war 5 mm oberhalb von AC-PC. Eine einzelne Messung umfasste 648 Zeitschritte (18 Bilder x 36 Trials). Ansonsten wurde dasselbe Verfahren verwendet wie im ersten fMRT-Experiment (siehe Kapitel 7.1.1.2).

7.2.1.4 Auswertung

Reaktionszeitdaten Der Medianwert der RTs der einzelnen Versuchspersonen für richtige Antworten wurde in allen RT-Analysen verwendet. Die Treffer und Nicht-Treffer RTs der randomisierten und der geblockten Trials wurden separat ausgewertet, wobei an dieser Stelle nur die Trefferdaten besprochen werden sollen. Die Medianwerte der individuellen RTs und die Fehlerraten wurden einer zweifaktoriellen ANOVA (Verzögerung und Setgrösse) unterzogen.

Bildgebende Daten Auf die Daten der einzelnen anatomischen Schichten wurde ein Gaussfilter ($\sigma = 0.5$) angewendet. Die funktionellen Bilder wurden individuell bewegungs- und grundlinienkorrigiert (Segmentlänge = 27) und mittels der Methode der Markov-Random-Fields restauriert (siehe Kapitel 4.6).

Lokalisation der Aktivierungen Um die Lokalisation der Aktivierungen mit dem ersten Experiment zu vergleichen, wurden in einem ersten Schritt alle Messungen zusammen ausgewertet. Dazu wurde ein t-Test ($t = 7$, $p = 0.05$) als statistischer Test verwendet, wobei wiederum nicht zwischen Trials mit und ohne Verzögerung und zwischen randomisierter und geblockter Darbietung unterschieden wurde. Die ON-Phase umfasste die Zeitschritte 6 - 10, und die OFF-Phase die Schritte 1 - 2 und 16 - 18. Die übrigen Zeitschritte wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Aufgrund der grossen Anzahl von Messzeitpunkten ($>$ 3000) musste der t-Wert wie auch die Schwelle bei der Mittelung höher gesetzt werden als beim ersten Experiment, damit sich die einzelnen Aktivierungen voneinander trennen liessen. Die somit erhaltenen SPMs wurden individuell registriert, normalisiert und anschliessend über die Probanden gemittelt[6]. Dieser gemittelte Datensatz wurde in das Talairach Koordi-

[6] Da nur von 8 Probanden ein 3D-Volumendatensatz verfügbar war, erfolgte die Mittelung nur über die 8 Probanden. Die anschliessende individuelle Auswertung wurde wiederum über alle 9 Probanden ausgeführt.

natensystem übertragen, was eine Bestimmung der einzelnen Aktivationszentren sowie einen Vergleich mit dem ersten fMRT-Experiment erlaubte.

Bestimmung der Zeitverläufe Zur Bestimmung der Differenz der Zeitverläufe in den unterschiedlichen Regionen wurde für jeden Probanden über alle 5 Messungen ein t-Test ($t = 3$, $p = 0.05$) gerechnet, wobei nicht zwischen Trials mit und ohne Verzögerung unterschieden wurde. Durch diesen Test konnten alle Regionen erfasst werden, die eine aufgabenspezifische Aktivierung zeigten. Die daraus resultierenden SPMs wurden binarisiert, wobei t-Werte kleiner als 8 auf Null gesetzt wurden. Für jeden Probanden und jede zu untersuchende Region ('region of interest', ROI) wurden die aktiviertesten Voxels ($t > 8$) bestimmt. Um den Unterschieden in der Akquisitionszeit zwischen den einzelnen Schichten Rechnung zu tragen, wurden die entsprechenden ROI der verschiedenen Probanden jeweils nur einer einzelnen Schicht entnommen. Die den ROIs zugrundeliegenden Signalverläufe wurden extrahiert, und individuell nach Bedingung (randomisiert vs. geblockt), Verzögerung und Setgrösse gemittelt.

Differenzen der Signalverläufe Die Hypothesen (siehe Kapitel 6) besagen, dass sich Aktivierungsprozesse von den Verifikationsprozessen dahingehend unterscheiden, dass die Verifikationsprozesse später einsetzen. Um dies zu untersuchen, wurde der Signalintensitätsverlauf zwischen den Verzögerungsbedingungen über die Probanden hinweg verglichen. Aus Gründen der Klarheit wurde nur die Signalstärke der 0-Sek. gegen die 4-Sek. Verzögerungsbedingung verglichen. Dabei wurden nur die drei Zeitpunkte ausgewählt, die sich vor dem Signalmaximum der Bedingung ohne Verzögerung befinden (Zeitschritt 3, 4 und 5). Zur Unterscheidung der Amplitude wurden die 4 Zeitschritte um das Maximum des Signalverlaufs (Zeitschritt 6, 7, 8 und 9) gemittelt. Auch hier wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Signalstärke der Setgrösse 4 gegen die der Setgrösse 8 verglichen. Als statistischer Test zum Vergleich der Signalstärken in den Arealen wurde der t-Test (gepaart, zweiseitig) gewählt.

Unterschiede der Darbietungsform Unterschiede in Bezug auf die Darbietungsform (randomisiert vs. geblockt) wurden ebenfalls durch den Vergleich des Signalverlaufs ermittelt. Dabei wurde der Signalverlauf der beiden Verzögerungsbedingungen (4 Sekunden) und der beiden Bedingungen ohne Verzögerung (0 Sekunden) zwischen der randomisierten und der geblockten Darbietungsform verglichen. Wiederum wurden jeweils die 3 Zeitschritte vor dem Maximum des Signals gemittelt und zwischen den Darbietungsformen auf Signifikanz geprüft (gepaarter zweiseitiger t-Test).

7.2.2 Ergebnisse fMRT-Experiment 2

7.2.2.1 Reaktionszeitdaten

Abbildung 7.4 zeigt die Reaktionszeiten und die Fehlerraten des zweiten fMRT-Experiments. Für die RTs der randomisierten Darbietungsform ergaben sich signifikante Haupteffekte für

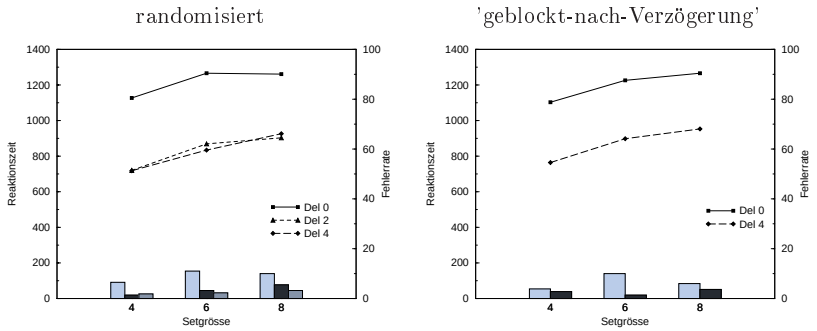


Abbildung 7.4: *Die gemittelten Reaktionszeiten und Fehlerraten der randomisierten (links) und geblockten (rechts) Darbietung des zweiten fMRT-Experiments als Funktion von Setgrösse und Verzögerung.*

Verzögerung, F(2,16) = 57.76, $p < 0.01$, und Setgrösse, F(2,16) = 20,09, $p < 0.01$; die Interaktion zwischen Verzögerung und Setgrösse war nicht signifikant, F(4,32) = 0.93, $p = 0.46$, was sich auch in den parallelen Kurvenverläufen widerspiegelt. Für die Fehlerraten der randomisierten Darbietung ergab sich ein Haupteffekt für Verzögerung, F(2,16) = 4.65, $p < 0.05$, jedoch nicht bezüglich der Setgrösse, und es zeigte sich keine Interaktion zwischen Verzögerung und Setgrösse, $p > 0.05$.

In der geblockten Darbietungsform ergab sich für die RTs ein Haupteffekt für Verzögerung, F(8,1) = 36.67, $p < 0.01$, und für die Setgrösse, F(2,16) = 12.26, $p = 0.01$. Die Interaktion zwischen Verzögerung und Setgrösse war wiederum nicht signifikant, F(2,16) = 0.94, $p = 0.41$. Die Fehlerraten in der geblockten Darbietung zeigten keinerlei Haupteffekte und keine Interaktion, $p > 0.05$

Der Vergleich der RTs der Bedingung ohne Verzögerung zwischen 'geblockter' und randomisierter Darbietung ergab einen nicht signifikanten Unterschied, $p = 0.056$. Tendenziell sind bei fMRT-Experimenten die RTs in der geblockten Darbietung kürzer, dieser Unterschied ist jedoch gering (19 ms für Setgrösse 4, 135 ms und 32 ms für Setgrösse 6 bzw. 8).

7.2.2.2 Bildgebende Daten

Tabelle 7.2 zeigt die Talairach Koordinaten, die Grösse der einzelnen Aktivierungen und den maximalen t-Wert der gemittelten SPMs über alle Messungen und Trials.

AREA	**Talairach Koordinaten**						**Volumen (t-max)**	
	links			rechts			links	rechts
SMA/Cingulate Gyrus	-2	7	47	1	7	45	2147 (15.33)	1153 (15.36)
Gyrus präcentralis inf.	-44	-2	41	–	–	–	2996 (14.21)	
Gyrus cinguli post.	-4	-35	22	1	-38	22	1160 (14.17)	294 (10.92)
Thalamus links	-11	-16	11	7	-15	12	1215 (13.97)	945 (11.03)
Vordere Insel	-33	14	9	31	17	11	536 (8.68)	1698 (15.60)
Cuneus/Precuneus	-8	-72	25	1	-75	32	1626 (10.77)	1004 (10.57)
Lobus Parietalis post.	-31	-66	29	21	66	30	8376 (25.62)	2278 (11.69)
Gesamtvolumen							18'056	7'372

Tabelle 7.2: *Talairach Koordinaten, Volumen in mm^3 und t-Maximum der gemittelten Aktivierungszentren ($t > 3$) für die Aktivierungen des zweiten fMRT-Experimentes.*

Da in diesem Experiment nur 7 Schichten, und nicht wie im ersten Experiment 14 Schichten erfasst wurden, sind Aktivierungen, die im Temporal- oder Occipitallappen liegen, nicht erfasst worden. Es zeigten sich wiederum Aktivierungen in SMA/Cingulärer Cortex, der vorderen Insel (beidseits), im Gyrus präcentralis inferior (links), im Thalamus, im Cuneus/Precuneus und im Lobus parietalis posterior. Die Lokalisationen entsprechen den Lokalisationen des ersten fMRT-Experimentes. Das Volumen und die maximalen t-Werte liegen deutlich höher als im ersten Experiment, was jedoch hinsichtlich der höheren Anzahl der Trials nicht weiter überrascht. Erneut zeigte sich in den gemittelten Daten keine präfrontale Aktivierung. Die individuellen SPMs zeigten dagegen klare bilaterale Aktivierungen im PFC (siehe Abbildung 7.6). In den gemittelten SPMs zeigte sich eine zusätzliche Aktivierung im posterioren Gyrus cinguli und in der Region um den Cuneus und Precuneus.

Ausgewählte Voxel Zur Analyse des Signalverlaufs wurden aufgrund der Ergebnisse aus Experiment 1 (siehe Kapitel 7.1) und der aufgestellten Hypothesen (siehe Kapitel 6) ROIs im mittleren präfrontalen Cortex, im inferioren präcentralen Gyrus, in der vorderen Insel, Cuneus/Precuneus, im primären Motorcortex, im posterioren Parietallappen und in der SMA

ROI	Verzögerungsabhängig		Setgrössenabhängig	
	Links	Rechts	Links	Rechts
SMA/Gyrus Cinguli med.	0.0002		n.s.	
Gyrus präcentralis inferior	0.0067	0.011	n.s.	n.s.
Primärer Motorcortex	0.0001		n.s.	
Thalamus links	n.s.		n.s.	
Vordere Insel	0.0005	0.0016	0.0103	0.0011
Cuneus/Precuneus	0.0049	n.s.	0.0069	n.s.
Lobus parietalis posterior	0.0007	0.0011	0.0068	n.s.
Gyrus frontalis medius	n.s.	n.s.	0.0103	n.s.

Tabelle 7.3: *p-Werte der t-Test (gepaart) für den Vergleich zwischen der Verzögerung (0 vs. 4 Sekunden) und Setgrösse (4 vs. 8 Buchstaben) für die untersuchten ROIs.*

ausgewählt. Abbildung 7.5 zeigt die sieben anatomischen Schichten mit den überlagerten SPMs und die ausgewählten ROIs anhand eines einzelnen Probanden. Dazu wurden die Voxel mit einem t-Wert > 8 selektioniert (Blobs). Bei den ROIs handelt es sich also nicht um den zentralen Ausschnitt der Aktivation, sondern um eine Teilmenge der Aktivierung, die jeweils bei allen Probanden innerhalb der selben Schicht liegt.

Randomisierte Darbietung Abbildung 7.6 zeigt exemplarisch den gemittelten Signalverlauf für die Verzögerung und Setgrösse in 3 verschiedenen Regionen. Die gemittelten Signalverläufe aller ROIs und aller Bedingungen (Verzögerung, Setgrösse und Darbietungsform) finden sich im Anhang B. Generell zeigten sich Änderungen der Signalintensität bereits innerhalb von 2 Sekunden nach Beginn des Trials, und dies unabhängig von der Verzögerung. Das zugrundeliegende Netzwerk wird als Ganzes aktiviert, was auf eine interaktive Funktionsweise der einzelnen Subprozesse hindeutet.

Tabelle 7.3 zeigt das Signifikanzniveau der einzelnen Vergleiche zwischen den Verzögerungs- und den Setgrössenbedingungen für die einzelnen relevanten Regionen. Mit Ausnahme des inferioren präcentralen Sulcus, des Thalamus und des Motorcortex zeigten alle Regionen Änderungen der Signalamplitude aufgrund der Setgrösse. Die Regionen, die keine solchen Variationen zeigten, sind motorische oder prämotorische Areale, die nicht in aufgabenspezifische Prozesse involviert sind und demnach auch keine solchen Änderungen zeigen sollten. Dieser Befund zeigt, dass das verwendete Verfahren sensitiv genug ist, um kleine Änderungen

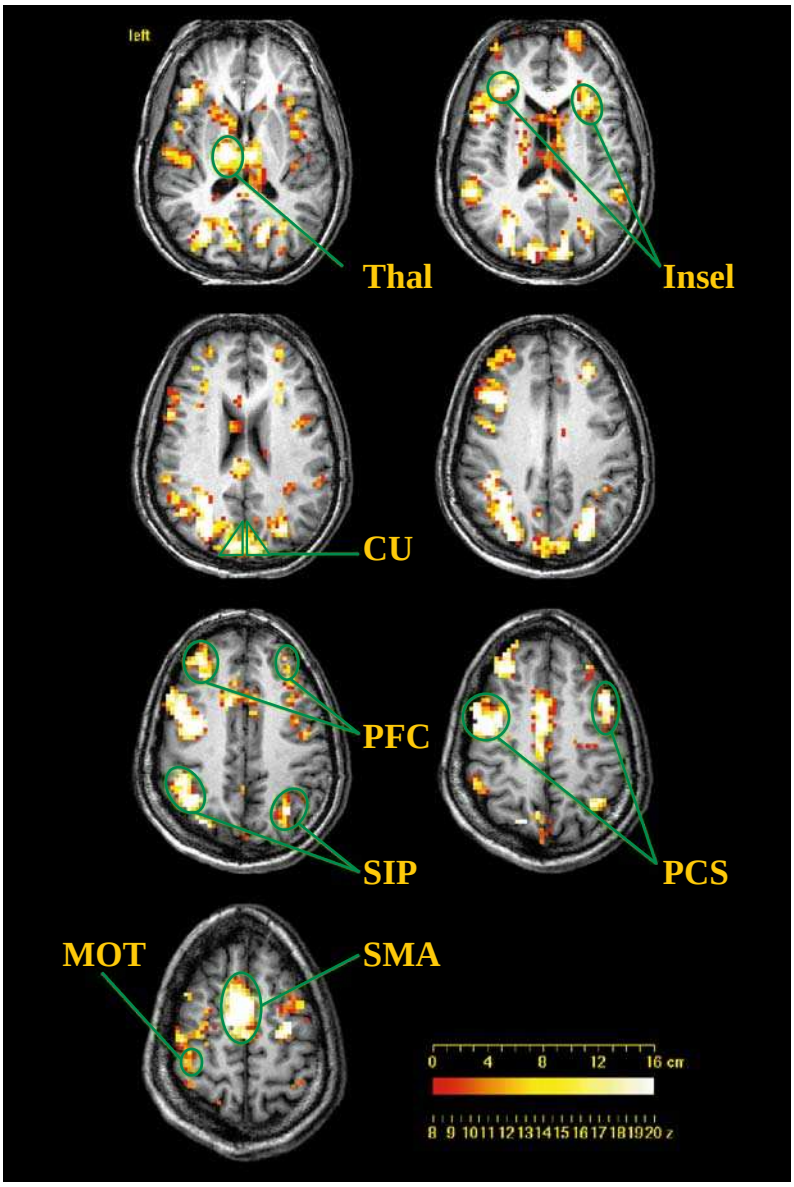


Abbildung 7.5: *Diese Abbildung zeigt die anatomischen Schichten und die überlagerte SPM eines einzelnen Probanden. Es sind nur die positiven Aktivierungen eingezeichnet und die Schwelle liegt bei 8. Eingekreist sind die einzelnen ROIs. Insel = Vordere Insel; Thal = links Thalamus; CU = Precuneus/Cuneus; SIP = Sulcus intraparietalis; PFC = mittlerer präfrontaler Cortex; PCS = Sulcus präcentralis inferior; MOT = primärer Motorcortex, SMA = supplementäres Motorareal.*

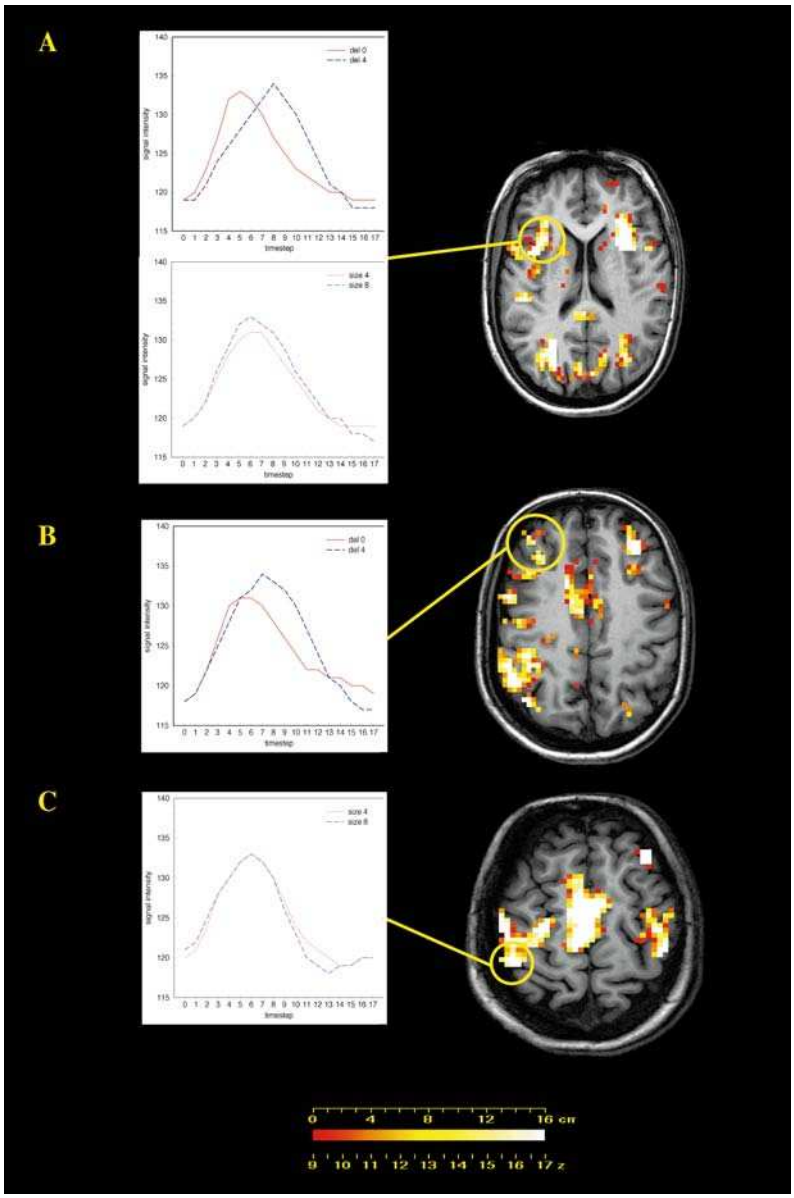


Abbildung 7.6: *Die Graphiken zeigen den Signalverlauf des gemessenen fMRT-Signals als eine Funktion (a) von Verzögerung und Setgrösse in der linken vorderen Insel, (b) von Verzögerung im linken Gyrus frontalis medius und (c) von Setgrösse im linken motorischen Handfeld. Den anatomischen Schnittbildern eines repräsentativen Probanden sind die individuellen SPMs überlagert, und die ROIs eingezeichnet.*

der Signalintensität zu erfassen, und demzufolge geeignet ist, die gestellte Frage zu beantworten.

Aufgrund der in Kapitel 6 aufgestellten Hypothesen sind Regionen, welche keine Signaländerungen durch Verzögerung- oder Setgrössenvariationen zeigen, nur in den Aktivierungsprozess aus dem LZG involviert. Keine der untersuchten Regionen zeigte dieses Muster. Eine Ausnahme dazu bildet der rechte PFC, dessen Bedeutung aber gesondert behandelt werden soll (siehe Kapitel 7.2.3). Daraus folgt, dass keine Region ausschliesslich für den Aktivierungsprozess aus dem LZG verantwortlich ist. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den RT-Daten, die darauf hindeuten, dass der Aktivierungsprozess ein automatischer, 'bottom-up' Prozess ist (Conway & Engle, 1994), der einzig durch die Anwesenheit des Hinweisreizes ausgelöst wird und keine höhere kognitive Beteiligung hat.

Die vordere Insel (siehe Abbildung 7.6a), der posteriore Parietallappen (links > rechts) und der linke Cuneus/Precuneus zeigen eine verzögerte Signaländerung aufgrund der Verzögerung und eine Zunahme der Amplitude bei zunehmender Setgrösse. Diese Regionen scheinen in den eigentlichen 'scanning' Prozess involviert zu sein, da der Signalverlauf der experimentellen Manipulation folgt und die Intensität des Signals durch die Menge der verarbeiteten Information variiert wird.

Der linke PFC (siehe Abbildung 7.6b) zeigte keine Veränderungen in der ansteigenden Flanke des Signals aufgrund der Verzögerung, jedoch eine deutliche Verlängerung aufgrund der Verschiebung des Zielreizes und eine Signalzunahme durch grösser werdende Sets (siehe Tabelle 7.3). Diese Änderungen können durch den Rehearsalprozess bedingt sein, welcher zur Überbrückung der Verzögerung notwendig ist. Da sich jedoch keine Veränderungen beim Onset zeigten, ist nicht auszuschliessen, dass diese Region auch in den Abruf der Information involviert ist.

Prozesse, die erst nach Beendigung des Suchprozesses beginnen, sollten eine verzögerte Signaländerung und keinen Setgrösseneffekt zeigen. Dies war der Fall im präcentralen Sulcus, in der SMA, im Motorcortex (siehe Abbildung 7.6c) sowie im Thalamus. Diese Regionen sind Teil des prämotorischen und motorischen Systems und zeigen daher die erwarteten Aktivierungsmuster. Sie sind an der Antwortvorbereitung und der Ausführung der motorischen Reaktion beteiligt.

Der frühe Beginn der Signalintensitätsänderung in allen untersuchten Regionen, und dies unabhängig von der Verzögerung, kann darauf zurückgeführt werden, dass die Dauer der nächsten Verzögerung nicht antizipierbar ist. Beim Erscheinen des Hinweisreizes beginnen alle involvierten Areale zu arbeiten.

Geblockte Darbietung Zum Vergleich der 'geblockten' und der randomisierten Darbietungsform wurde die Signalstärke in den einzelnen Zeitschritten zwischen den beiden Formen verglichen. Im Vergleich der beiden Bedingungen ohne Verzögerung zeigte sich in keiner Region ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Darbietungsformen (randomisiert vs. geblockt; siehe Tabelle 7.4). Die dieser Auswertung zugrundeliegenden gemittelten Signalverläufe für alle Areale finden sich in Anhang B wieder.

ROI	Bedingung ohne Verzögerung		Bedingung mit Verzögerung	
	Links	Rechts	Links	Rechts
SMA/Gyrus Cinguli med.	n.s		0.0002	
Gyrus präcentralis inferior	n.s.	n.s.	0.0039	0.0001
Primärer Motorcortex	n.s		n.s.	
Thalamus links	n.s		n.s.	
Vordere Insel	n.s.	n.s.	n.s.	0.0056
Cuneus/Precuneus	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Lobus parietalis posterior	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gyrus frontalis medius	n.s.	n.s.	0.0051	n.s.

Tabelle 7.4: *p-Werte der t-Tests (gepaart) für den Vergleich zwischen randomisierter und geblockter Darbietung für die Bedingung mit und ohne Verzögerung für die untersuchten ROIs.*

In den prämotorischen Arealen der SMA/Gyrus Cinguli und dem Gyrus präcentralis zeigten sich ein beidseitiger Darbietungseffekt beim Vergleich der beiden Verzögerungsbedingungen gegeneinander. Interessanterweise zeigte sich in der vorderen Insel (Scanning-Areal) dieser Darbietungseffekt jedoch nur in der rechten Hemisphäre, nicht aber in der dominanten, der linken Hemisphäre. Im linken PFC, als Rehearsal/Retrieval Modul angenommen (siehe Tabelle 6.1), zeigte sich ebenfalls ein Darbietungseffekt beim Vergleich der beiden Verzögerungsbedingungen.

7.2.3 Diskussion von fMRT-Experiment 2

7.2.3.1 Reaktionszeitdaten

Wie beim ersten fMRT-Experiment entsprechen die RTs auch bei diesem Experiment den Ergebnissen aus den behavioralen Experimenten. Es zeigt sich wiederum ein setgrössenunabhängiger Aktivierungsprozess und ein mit zunehmender Setgrösse zunächst steigender,

dann abflachender Verifikationsprozess. Bei den Fehlerraten zeigte sich ein leicht verändertes Muster als bei den RT-Experimenten. Wo sich normalerweise ein Setgrösseneffekt einstellt, zeigte sich hier ein verzögerungsabhängiger Effekt. Die RT-Vorteile, die sich durch die 'geblockt-nach-Verzögerung' Darbietung ergeben, zeichneten sich nur tendenziell ab.

Es sei jedoch wiederum angemerkt, dass die Anzahl der Trials in den fMRT-Experimenten weit unter der Anzahl an Trials in den RT-Experimenten lag (180 vs. 1080 bzw. 1440). Dies kann die kleinen Unterschiede in der Fehlerrate und die schwach ausgeprägten RT-Vorteile bei geblockter Darbietung erklären und weist darauf hin, dass sich die Anzahl der Probanden und Messungen für eine weitreichende statistische Aussage an der unteren Grenze befindet. Trotz dieser Einschränkungen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die zugrundeliegenden Prozesse in vergleichbarer Weise ablaufen wie in den RT-Experimenten.

7.2.3.2 Bildgebende Resultate

Die gefundenen Aktivierungsmuster entsprechen dem Aktivierungsmuster des ersten fMRT-Experiments. Es besteht auch eine Übereinstimmung mit der wachsenden Zahl an Befunden aus der Literatur zum System des verbalen Arbeitsgedächtnisses (Buckner et al., 1998b,c; Jonides et al., 1998).

Randomisierte Darbietung Unter Zuhilfenahme der zeitlichen Auflösung von fMRT konnten Regionen, die Informationen aktivieren und aufrechterhalten, von Regionen unterschieden werden, die diese Informationen verarbeiten, in diesem Fall also auf Treffer durchsuchen. Aufgrund der Tatsache, dass die qualitativen Muster der RT-Resultate der fMRT-Studie den Resultaten der RT-Experimente entsprechen, kann davon ausgegangen werden, dass die Teilprozesse in beiden Experimenten in gleicher Weise abliefen.

Es zeigte sich, dass die vordere Insel (beidseits) zusammen mit dem posterioren Parietallappen (BA 7, 39, 40) mit Gedächtnissuchprozessen korreliert. Beide Regionen zeigten klare Signalverlaufsänderungen aufgrund von Setgrössen- und Verzögerungsänderungen (siehe Abbildung 7.7). Raichle et al. (1994) argumentieren, dass die vordere Insel jeweils dann aktiviert wird, wenn Prozesse automatisiert sind. Diese Automatisierung wurde bereits in einem Zeitrahmen von weniger als 15 Minuten beobachtet. Aufgrund der Übungstrials vor der eigentlichen Messung und der allgemeinen Erfahrung der Probanden mit psychologischen Experimenten erscheint es plausibel, dass die Probanden innerhalb sehr kurzer Zeit die Gedächtnissuche prozeduralisieren und automatisieren können, so dass dieser Prozess an tieferliegende Strukturen delegiert werden kann. Daher wird argumentiert, dass die vordere Insel eine wichtige Rolle im eigentlichen Gedächtnissuchprozess spielt und der Parietallappen für den phonologischen Speicher (Jonides et al., 1998; Paulesu et al., 1993) und den Gedächt-

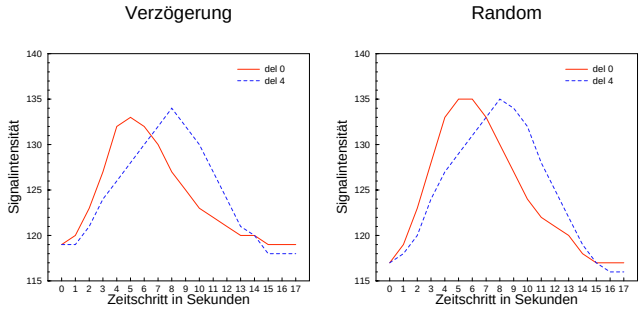


Abbildung 7.7: *Signalverläufe des gemessenen fMRT-Signals als eine Funktion der Verzögerung für die linke vorder Insel (links) und Lobus parietalis posterior (rechts).*

nissuchprozess verantwortlich ist. Trotzdem erscheint es überraschend, dass die Aktivierung im Parietallappen, der generell als Speicherort von Wissen verschiedenster Modalität bekannt ist, eine zeitliche Veränderung aufgrund der Verzögerung zeigt. Dieser Befund kann dahingehend erklärt werden, dass die eigentlichen Items erst dann aktiviert werden, wenn sie verarbeitet werden.

Die mediale parietale Region (Precuneus und Cuneus) zeigte sowohl eine Signalverschiebung als auch Setgrösseneffekte. Aus der Literatur geht hervor, dass diese Region die mentale Vorstellung (mental imagery) unterstützt (Fletcher et al., 1995, 1996). Dies legt den Schluss nahe, dass die Probanden neben einer verbalen Repräsentation auch eine (visuelle) Vorstellung der Buchstabensets aufrufen.

Der linke PFC zeigte keine Signalverschiebung, aber einen Setgrösseneffekt, was darauf hindeutet, dass diese Region in die Aktivierung und Aufrechterhaltung der Aktivierung der Information involviert ist (siehe Abbildung 7.8). Tulving et al. (1994) argumentierten, dass der linke PFC für den semantischen Gedächtnisabruf verantwortlich ist. Weitere Befunde belegen, dass der linke PFC generell am Abruf verbaler Information und der Aufrechterhaltung des Aufmerksamkeitsfokus beteiligt ist (Smith et al., 1998; Buckner et al., 1998c). Dementsprechend wird argumentiert, dass der linke PFC die Buchstabensets aktiviert und die Verzögerung überbrückt, jedoch nicht am eigentlichen Suchprozess beteiligt ist.

Die Unterschiede im Signalverlauf zwischen den Verzögerungsbedingungen sind im rechten PFC weniger deutlich. Dies entspricht der Argumentation von Buckner et al. (1998b), dass der rechte PFC eine amodale Funktionsweise hat (Buckner, 1996; Schacter et al., 1997). Seine Aktivierungen scheinen nicht aufgabenspezifisch, sondern generellerer Natur zu sein. Rechts-hemisphärische Aktivierung zeigt sich vor allem bei Arbeitsgedächtnisaufgaben und episodischem Abruf, und in eingeschränktem Masse auch bei semantischem Abruf (MacLeod

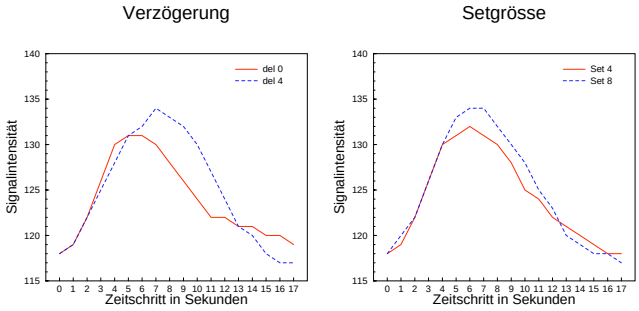


Abbildung 7.8: *Signalverläufe des gemessenen fMRT-Signals im linken Gyrus frontalis medius als eine Funktion der Verzögerung (links) und der Setgrösse (rechts).*

et al., 1998; Buckner et al., 1998a). Da die gegebene Aufgabe eine semantische Gedächtnisaufgabe ist, erscheint die rechtshemisphäre Aktivierung plausibel, und es überrascht nicht, dass die Signalveränderungen aufgrund von Verzögerungs- und Setgrössenvariationen marginal sind. Dies unterstützt die Sichtweise, dass der rechte PFC keine aufgabenspezifische Rolle spielt, sondern eher mit dem generellen Aufwand (Effort) korreliert.

Geblockte Darbietung In der Bedingung ohne Verzögerung zeigten sich in den untersuchten Regionen keine signifikanten Veränderungen des Signalverlaufs aufgrund der Darbietungsform. Dies ist insofern nicht verwunderlich, als in beiden Darbietungsformen bei gleichzeitiger Präsentation des Hinweis- und Zielreizes alle Prozesse schnell ablaufen können. Für kleine Unterschiede in der Entstehung der Signalveränderungen, die sich aufgrund der RT-Ergebnisse (siehe Kapitel 5.4) im Bereich von ~ 50 Millisekunden abspielen, erscheint die zeitliche Auflösung des gemessenen Signals wie auch die Bildwiederholrate zu grob.

Unterschiede in der Bedingung mit Verzögerung zwischen den Darbietungsformen zeigten sich nur in den prämotorischen Arealen der SMA/Gyrus Cinguli, im inferioren Gyrus Präcentralis (siehe Abbildung 7.9 links), der rechten vorderen Insel und im linken PFC. Der primäre motorische Cortex zeigte hingegen keinen Darbietungseffekt (siehe Abbildung 7.9 rechts). Der Darbietungsseffekt in der rechten vorderen Insel deutet darauf hin, dass die Initialisierung des Prozesses links lateralisiert ist, und die rechte Hemisphäre erst später, zum eigentlichen Zeitpunkt des Beginns des Scannens, mitaktiviert wird.

Im Gegensatz zur vorderen Insel zeigte keines der parietalen Areale Signaländerungen aufgrund der Darbietungsform. Dies ist insofern überraschend, als beiden Arealen eigentliche Scanningprozesse zugeschrieben wurden (siehe Kapitel 7.2.3.2). Dies deutet darauf hin, dass in diesen Regionen im Gegensatz zur Inselregion unterschiedliche Prozesse ablaufen. Es kann

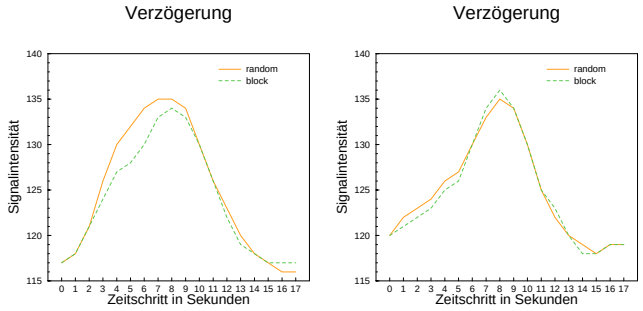


Abbildung 7.9: *Signalverläufe des gemessenen fMRT-Signals als Funktion der Darbietungsform (geblockt vs. randomisiert) im linken Sulcus präcentralis inferior (links) und im primären Motorcortex (rechts).*

angenommen werden, dass die Bereitstellung der Wissenseinheiten durch die Präsentation des Zielreizes bedingt ist, jedoch nicht von antizipatorischen Prozessen beeinflusst wird.

Der rechte PFC zeigte keinen signifikanten Darbietungseffekt. Dies unterstützt die Annahme, dass der Aktivierung des rechten PFC nicht aufgabenspezifische, sondern amodale Verarbeitungsprozesse zugrundeliegen. Diese Aktivierung ist also mehr unter dem Aspekt eines generellen Aufwandes zu verstehen.

Aus dem Vergleich der geblockten und der randomisierten Darbietung wird deutlich, dass die Regionen, die einen Signalstärkeeffekt zeigen, an der eigentlichen Verarbeitung der Setinformation beteiligt sind. Die peripheren Areale, sprich die Areale der perzeptuellen und motorischen Verarbeitung, zeigen keine Signalverlaufsänderungen infolge antizipatorischer Einflüsse. Die prämotorischen und eigentlichen Scanningareale zeigen jedoch eine Beeinflussung durch die Darbietungsform.

7.3 Diskussion der fMRT-Experimente

In beiden fMRT Experimenten entsprachen die qualitativen Muster der Reaktionszeiten den Daten aus den behavioralen Experimenten. Es zeigte sich eine leicht erhöhte Fehlerrate bei den fMRT-Experimenten im Vergleich zu den behavioralen Experimenten. In Anbetracht der Anzahl der Trials, die deutlich unter der Anzahl der Trials in den behavioralen Experimenten lag, ist dies jedoch nicht weiter erstaunlich. Es ist anzunehmen, dass sich die Resultate der beiden fMRT-Experimente bei einer höheren Trialzahl den Resultaten der behavioralen Experimente angleichen würden. Generell kann also davon ausgegangen werden, dass die zu-

grundeliegenden Prozesse identisch waren und sich keine signifikanten Beeinträchtigungen der Leistungen aufgrund der Untersuchungsbedingungen der fMRT ergaben.

Zur Bewältigung von Gedächtnisabrufaufgaben wird ein Netzwerk von Arealen aktiviert, welches stark auf die linke Hemisphäre lateralisiert ist. Dieses Netzwerk umfasst die perzeptuellen Areale des Gyrus lingualis und fusiformis, die an der Wortenkodierung beteiligt sind.

Die Aktivierungen im inferioren Gyrus präcentralis, in der SMA/Gyrus cinguli und im primären motorischen Cortex dienen der handlungsorientierten motorischen Planung.

Die insuläre Aktivierung zusammen mit dem posterioren Parietallappen bewerkstelligen die Suche im KZG. Das Aktivierungsmuster des posterioren Parietallappens legt den Schluss nahe, dass die eigentliche Information erst dann aktiviert wird, wenn sie wirklich gebraucht wird. Dies unterstützt die Annahme, dass der zentrale Knotenpunkt eines Sets aktiviert wird (Indexing) und erst bei der Gedächtnissuche die einzelnen Items aktiviert werden.

Im zweiten Experiment, das zur Differenzierung der einzelnen Teilprozesse konzipiert war, konnte kein Areal bestimmt werden, das ausschliesslich der Aktivierung von Gedächtnisinformationen diente. Alle Areale zeigten Signalverlaufsänderungen in Abhängigkeit von der Verzögerung und/oder der Setgrösse. Die links-frontale Aktivierung scheint jedoch an der Aktivierung der Buchstabensets beteiligt zu sein und hält anschliessend die Information über die Verzögerung hinweg in diesem aktivierten Zustand. Dadurch bedingt sich die Verlängerung der hämodynamischen Reaktion.

Kapitel 8

Allgemeine Diskussion

Hauptziel dieser Arbeit war die Untersuchung von Gedächtnisabrufprozessen und die Differenzierung von Aktivierungs- und Verifikationsprozessen. Gedächtnisabruf kann prinzipiell in zwei grundlegende Prozesse unterteilt werden. Ein erster Prozess, der *Aktivierungsprozess*, aktiviert gespeicherte Gedächtnisinhalte vom Langzeitgedächtnis ins Kurzzeitgedächtnis, und ein zweiter Prozess, der *Verarbeitungsprozess*, verarbeitet diese aktivierte Information im Arbeitsgedächtnis.

Die Durchführung von Reaktionszeitexperimenten erlaubt es, diese beiden Prozesse zu trennen, und ihre eigentliche Dauer zu bestimmen. Dabei zeigt sich, dass der Aktivierungsprozess ein weitgehend setgrössenunabhängiger Prozess ist. Auch wenn sich dieser Effekt im ersten RT-Experiment nicht in allen Bedingungen ergab, so zeigte sich im zweiten RT-Experiment eine graduelle RT-Abnahme mit zunehmender Verzögerung. Die eigentliche Suche im Gedächtnis, der Verifikationsprozess, zeigt wie erwartet eine deutliche Zunahme der RT mit grösser werdenden Sets, wobei diese Zunahme nicht linear verlief, sondern bei grösseren Sets (> 6 Items) abflachte.

Durch die Verwendung der fMRT lassen sich die bei der Bewältigung dieser Aufgabe involvierten Hirnregionen sowie die Zugehörigkeit zwischen einzelnen Teilprozessen und der Aktivierung in spezifischen Hirnarealen bestimmen. Dabei zeigte sich, dass aufgrund der zeitlichen Auflösung des gemessenen Signals und der zeitlichen Variationen des experimentellen Paradigmas sich mittels fMRT unterschiedliche Prozesse differenzieren lassen. FMRT erscheint ein vielversprechendes Instrument zur Differenzierung der zerebralen Korrelate von kognitiven Prozessen zu sein.

Beteiligte Hirnareale Die an der Bewältigung der Gedächtnisabrufaufgabe beteiligten Areale lassen sich in unterschiedliche Gruppen unterteilen. Es zeigten sich Aktivierungen im extrastriären Cortex und den extrastriären Rindenregionen des basalen Occipital- und

Temporallappens. Die Aktivierung dieser Areale hat mit der visuellen Erkennung und Enkodierung der Stimuli zu tun.

Die aktivierten Regionen im posterioren Parietallappen wie auch auf der medialen Seite des Parietal- und Occipitallappens spiegeln die interne Repräsentation der gelernten und abgerufenen Sets wider. Die vordere Inselregion (bilateral), in Zusammenarbeit mit dem posterioren Parietallappen, konnte als der Ort bestimmt werden, der die Verarbeitung der Information bewerkstelligen.

Weiter zeigte sich der linke präfrontale Cortex am Abruf und der Aufrechterhaltung der Aktivierung beteiligt. Der rechte präfrontale Cortex seinerseits scheint keine spezifischen Aufgaben zu übernehmen, sondern in generellere Aspekte der Aufgabe involviert zu sein. Dies entspricht der sich immer deutlicher abzeichnenden Hemisphärenasymmetrie bezüglich Gedächtnisabrufprozessen (Buckner et al., 1998b). Die linke Hemisphäre ist sowohl in der visuellen Enkodierung wie auch bei höheren kognitiven Prozessen vermehrt in spezifische, lokale Komponenten der Aufgabe involviert, die rechte Seite dagegen eher in globalere und aufgabenübergreifende Aspekte der jeweiligen Aufgabe.

Die Aktivierungen im präcentralen Sulcus, in SMA und im motorischen Cortex konnten mit der Vorbereitung, Planung und Ausführung der motorischen Reaktion in Zusammenhang gebracht werden.

Aktivierungsprozess In den behavioralen Experimenten zeigte sich, dass die Aktivierung von Gedächtnisinhalten ein von der Menge zu aktivierender Information unabhängiger Prozess ist. Generell bedarf es ca. 200 ms, um gespeicherte Informationen aus dem Langzeitgedächtnis ins Kurzzeitgedächtnis zu überführen. Die kurze Dauer, wie auch die Grössenunabhängigkeit, weist darauf hin, dass dieser Prozess weitgehend automatisch verläuft und nicht von 'top-down' Prozessen gesteuert wird. Die alleinige Präsenz eines Hinweisreizes reicht aus, um das Aktivierungsniveau damit vernetzter Knotenpunkte zu erhöhen.

In Experimenten mit Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter erwähnt wurden, zeigte sich, dass dieser Aktivierungsprozess auch bei leicht bis mittelschwer amnestischen Patienten noch weitgehend automatisch verläuft, und erst bei schwer beeinträchtigten Patienten Störungen dieses Prozesses zu beobachten sind. (Thöne & Zysset, 1998).

Bei den bildgebenden Experimenten liess sich keine Region bestimmen, die ausschliesslich für die Aktivierung von Gedächtnisinhalten zuständig ist. Da dieser Prozess automatisch verläuft und von kurzer Dauer ist, ist es möglich, dass die lokalen Signaländerungen dieses Prozesses gegenüber der Vielzahl der Aktivierung zu schwach sind oder nicht zu differenzieren ist? Aufgrund der begrenzten Anzahl von Schichten im zweiten fMRT-Experiment ist nicht auszuschliessen, dass extrastriäre Areale, die im zweiten Experiment nicht erfasst wurden,

ein verzögerungsunabhängiges Signalverlaufsmuster zeigen. Dies konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht werden.

Ein möglicher Kandidat für den Aktivierungsprozess ist der linke präfrontale Cortex, wobei diese Region ebenfalls an der Aufrechterhaltung der Aktivierung beteiligt ist. In dieser Region zeigten sich keine Verschiebungen des Signalverlaufs aufgrund der Variation der Verzögerung, jedoch ein Amplitudeneffekt durch die Variation der Setgrösse.

Verarbeitungsprozess Wie bereits bei Sternberg (1966, siehe auch (Luce, 1986)) beschrieben, zeigte der Verarbeitungsprozess einen setgrössenabhängigen Effekt. Die Reaktionszeiten stiegen mit zunehmender Setgrösse an, wobei der Anstieg nicht linear war, sondern eine abflachende Tendenz zeigte. Es ist bis heute nicht geklärt, wieso die Scanningrate bei grösseren Sets abflacht (Conway & Engle, 1994; Zysset & Pollmann, 1999). Ein möglicher, noch zu überprüfender Erklärungsansatz besteht darin, dass bei grösser werdenden Sets die Verarbeitungsstrategie von einer verbalen in eine visuelle wechselt (siehe weiter unten).

Die bildgebenden Experimente zeigten, dass die Suche im Kurzzeitgedächtnis durch die vordere Insel in Zusammenarbeit mit dem posterioren Parietallappen bewerkstelligt wurde. Beide Regionen zeigten deutliche Signalveränderungen aufgrund der Variation der Verzögerung und der Setgrösse.

Verbale vs. visuelle Repräsentation Die Tatsache, dass die Probanden auch eine visuelle Vorstellung der Items benutzten, lässt die Behauptung offen, dass das modifizierte Sternbergparadigma keine rein verbale Aufgabe darstellt. Es ist denkbar, dass die Aufgabe auch durch einen visuellen Abgleich zu lösen ist. Eine mögliche Erklärung für die abflachenden RT-Kurven bei grösseren Sets besteht darin, dass sich die Modalität der Verarbeitung verändert, z.B. dass bei grösser werdenden Sets die Strategie unbewusst von einer verbalen zu einer visuellen wechselt. Sets der Grösse 6 und 8 scheinen dabei jedoch gerade an der Grenze zu sein, bei der die Aufgabe sowohl verbal wie visuell gelöst werden kann. Bei grösseren Sets erscheint es plausibel, anzunehmen, dass die Gedächtnissuche auf eine rein visuelle Wiedererkennung wechselt. Dies bleibt jedoch eine Hypothese, da die Befunde zur eindeutigen Klärung nicht vorhanden sind.

Insofern ist es unklar, ob die Suche im Gedächtnis auf einer verbalen oder visuellen Basis vonstatten geht. Es sei angemerkt, dass die Probanden auch schwache Aktivierungen im linken fronto-opercularen Cortex (Broca's Area) zeigten. Diese Region liess sich jedoch schwer von der Inselaktivierung abgrenzen, und somit wurden sie nicht weiter untersucht. Fronto-operculare Aktivierung wurde mit subvocalen Rehearsalprozessen in Verbindung gebracht (Paulesu, Frith & Frackowiak, 1993), was für eine verbale Suche sprechen würde. Für eine

visuelle Verarbeitung spricht hingegen die Aktivierung in der Region des Cuneus/Precuneus. Diese Region wurde in Verbindung mit 'mental imagery' Prozessen gebracht (Fletcher, Frith, Grasby, Shallice, Frackowiak & Dolan, 1995), was in diesem Kontext einer visuellen Vorstellung der Sets entsprechen würde. Visuelle und verbale Prozesse können auch gemeinsam auftreten, sie schliessen sich also nicht gegenseitig aus.

Dies würde der Vorstellung entsprechen, dass die Items einzeln abgerufen werden. Dies steht im Einklang mit der Aussage der Aktivierungsprozesse der RT-Experimente, dass die Aktivierung der Sets einer Indexierung entspricht, die Sets also als Ganzes aktiviert werden, und die einzelnen Items erst bei der eigentlichen Suche individuell aktiviert werden. Die gespeicherte Information scheint durch die Präsentation des Hinweisreizes aktiviert zu werden. Die vordere Insel verarbeitet, im Zusammenspiel mit dem posterioren Parietallappen, diese bereitgestellte Information, und die prämotorischen und motorischen Areale führen die aus dieser Verarbeitung resultierende Handlung aus.

Funktionelle Magnetresonanztomographie Trotz der relativ aufwendigen Technik hat sich fMRT als wertvolles Instrument zur Erweiterung unseres Verständnisses über das menschliche Gehirn erwiesen. Die Anwendung dieser Technik auf experimentalpsychologische Fragestellungen besteht erst seit 5 Jahren, so dass in absehbarer Zeit noch wesentliche Entwicklungen im Bereich der Messung des MRT-Signals, der Vorverarbeitung und statistischen Auswertung der MRT-Daten wie auch der Präsentation der Daten zu erwarten sind.

Diese hier vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass unter der Verwendung innovativer experimenteller Designs neue Erkenntnisse gewonnen werden können. Durch die zeitliche Verzögerung einzelner Prozesse konnte auch eine Veränderung des MRT-Signalverlaufs erfasst werden. Diese Methode zur Differenzierung und Lokalisation kognitiver Prozesse im Gehirn lässt sich auch auf weitere Fragestellungen überführen. In diesem Sinne erweiterte die vorliegende Arbeit die Anwendungsmöglichkeiten von fMRT um einen weiteren experimentellen Ansatz.

Anhang A

Eine kurze Einführung in die Neuroanatomie des menschlichen Gehirns

Anatomische Gliederung des Zentralnervensystems

Die grosse zusammenhängende Gewebsmasse, die man als Zentralnervensystem bezeichnet, unterteilt man in Gehirn und Rückenmark[1]. Das in der Schädelhöhle gelegene Gehirn stellt die kraniale Fortsetzung des Rückenmarks dar. Das Oberflächenrelief des Gehirns lässt eine komplizierte Gliederung in mehrere Unterabteilungen erkennen: Man unterscheidet das Nachhirn, das Hinterhirn, das Mittelhirn, das Zwischen- und Endhirn. Ein Flüssigkeit enthaltendes Hüllsystem (Meningen) umgibt sämtliche Teile des Zentralnervensystems von aussen. Ein ebenfalls Flüssigkeit enthaltendes Hohlraumsystem findet sich im Innern: der Zentralkanal im Rückenmark und die Ventrikel (Kammern) im Gehirn.

An der Oberfläche des End- und Kleinhirns findet sich eine zusammenhängende Schicht grauer Substanz, die End- bzw. die Kleinhirnrinde (Cortex), darunter ein breites Lager weisser Substanz. Entfernt man das Kleinhirn und die beiden Endhirnhemisphären, so bleibt vom Zentralnervensystem der Hirnstamm, *Truncus encephali*, und das Zwischenhirn, *Diencephalon*, übrig. Der Hirnstamm besteht aus dem *Mesencephalon* (Mittelhirn) und *Rhombencephalon* (*Pons* und *Medulla oblongata*). Das Diencephalon besteht aus Thalamus und Hypothalamus.

Der Thalamus, der mit dem Neocortex eine funktionale Einheit bildet, ist die zentrale Umschaltstelle für sensorische Afferenzen und er erhält Efferenzkopien aus den unteren

[1] Eine vollständige Einführung in die Anatomie des Zentralnervensystem findet sich z.B. bei Afifi und Bergman (1998) oder bei Zenker (1985).

Schichten des Neocortex. Der Hypothalamus hingegen ist anatomisch und funktionell eng mit dem limbischen System verbunden. Es gibt keine direkten Verbindungen vom Thalamus zum Hypothalamus, aber der Hypothalamus unterhält Efferenzen zu den dorsomedialen Thalamuskernen. Der Hypothalamus beeinflusst die höheren kognitiven, sensorischen und motorischen Funktionen über das autonome Nervensystem.

Abbildung A.1 zeigt die anatomischen Richtungsbezeichnungen beim Menschen.

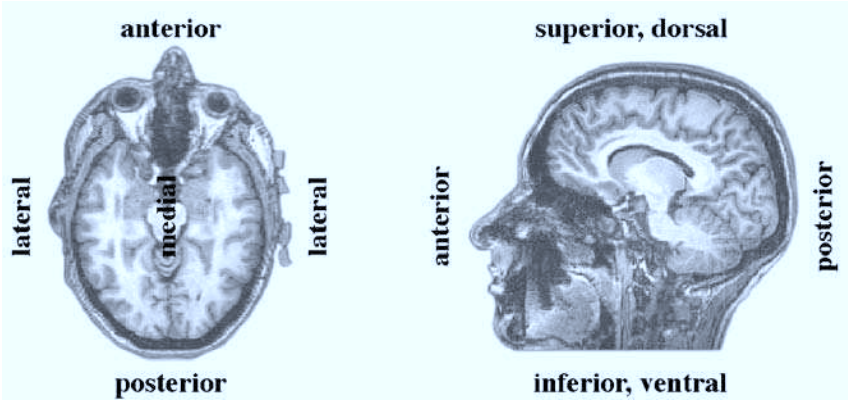


Abbildung A.1: *Anatomische Richtungsbezeichnungen anhand eines Axialschnittes (links) und eines Sagittalschnittes (rechts).*

Hirnhäute Der Schädel ist innen mit Meningen ausgekleidet. Die Hirnhäute bestehen aus 3 Schichten: der äusseren, dicken und undehnbaren *Dura Mater*, der mittleren *arachnoiden Membran*, die der Dura anliegt, darunter der subarachnoidale Spalt mit Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) und den grossen Gefässen. Den Windungen des Gehirns liegt die dritte Haut, die elastische *Pia Mater*, eng an.

Gehirn und Rückenmark 'schwimmen' in der CSF, die sowohl Verletzungen der Hirnmasse durch plötzliche mechanische Einwirkungen verhindert, als auch dem Sauerstoffaustausch dient. Die CSF wird in Blutgefässen der vier Ventrikel aus Blutplasma gebildet. Die extraventrikuläre CSF wird von den Capillaren gebildet und kommuniziert frei mit der ventrikulären CSF.

Blutversorgung und Ventrikel Es lassen sich vier Ventrikel unterscheiden, wovon die ersten beiden Ventrikel paarweise auftreten. Die beiden Seitenventrikel (I. und II. Ventrikel) bilden zusammen zwei widderhornförmige Hohlräume im Endhirn. Sie sind mit dem III. Ventrikel verbunden, der einen unpaaren, spaltförmigen Raum im Diencephalon bildet. Seine Wände werden von dorsal nach basal vom Epithalamus, Thalamus und dem Hypothalamus

gebildet. Er geht über in den IV. Ventrikel, der zwischen Kleinhirn und Hirnstamm liegt und sich in den Zentralkanal verjüngt.

Anatomische Unterteilung des Cortex

Der Cortex überdeckt tieferliegende Strukturen wie das limbische System und die Basalganglien und umgibt die Strukturen des Zwischenhirns. Bei höheren Säugetieren und den Menschen ist der Cortex stark gefaltet, wobei die Einfaltungen als Sulci und die Ausstülpungen als Gyri bezeichnet werden. Abbildung A.2 zeigt die wichtigsten Sulci und Gyri sowie die 4 Lappen der beiden Grosshirnrinden.

Diese Einfaltungen ermöglichen eine Erhöhung der cortikalen Oberfläche. Ein ungefalteter Cortex umfasst eine Oberfläche von 2200 bis 2400 cm^2, wobei bei einem gefalteten Cortex etwa zwei Drittel der Oberfläche in der Tiefe der Sulci liegen.

Der Cortex besteht aus zwei symmetrischen Hemisphären die aus mehreren übereinanderliegenden Schichten von Nervenzellen bestehen. Diese Schichten haben zusammen eine Dicke von 4-5 mm und setzen sich aus Zellkörpern und Nervenästen (Axonen und Dendriten) und Blutgefässen zusammen. Aufgrund ihrer hohen Dichte an Zellkörpern erscheinen diese Schichten als bräunlich-grau, weshalb man sie auch 'graue Substanz' nennt. Die darunter liegenden Schichten bestehen hauptsächlich aus myelinisierten und unmyelinisierten Nervenfasern, was ihnen eine weissliche Farbe verleiht, weshalb man diese Schichten und Bahnen 'weisse Substanz' nennt. Die weisse Substanz besteht aus Nervenbahnen, die die einzelnen Hirnareale und tieferliegende Strukturen miteinander verbinden.

Generell lassen sich die beiden Hälften des Cortex in 4 Lappen unterteilen (siehe Abbildung A.2). Diese Regionen haben unterschiedliche Funktionen und lassen sich aufgrund anatomischer Strukturen (vor allem Sulci) gegeneinander abgrenzen. Die 4 Lappen sind der Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitallappen. Der Sulcus centralis begrenzt den Frontallappen gegenüber dem Parietallappen, und die Fissura lateralis trennt den Temporallappen vom Frontal- und Parietallappen. Der Occipitallappen ist durch den Sulcus parieto-occipitalis vom Parietal- und Temporallappen getrennt. Die beiden Hemisphären sind durch die Fissura centralis getrennt.

Cytoarchitektonische Unterteilung des Cortex

Der Cortex kann jedoch auch auf einer mikroskopischen Ebene unterteilt werden. Einserseits kann dies aufgrund der funktionellen Bedeutung geschehen oder andererseits durch die Mikroanatomie der Zelltypen und ihrer Organisation. Dies bezeichnet man generell als Cytoarchitektur - cyto bedeutet 'Zelle' - und hängt mit der Anzahl und Art der vorkommenden

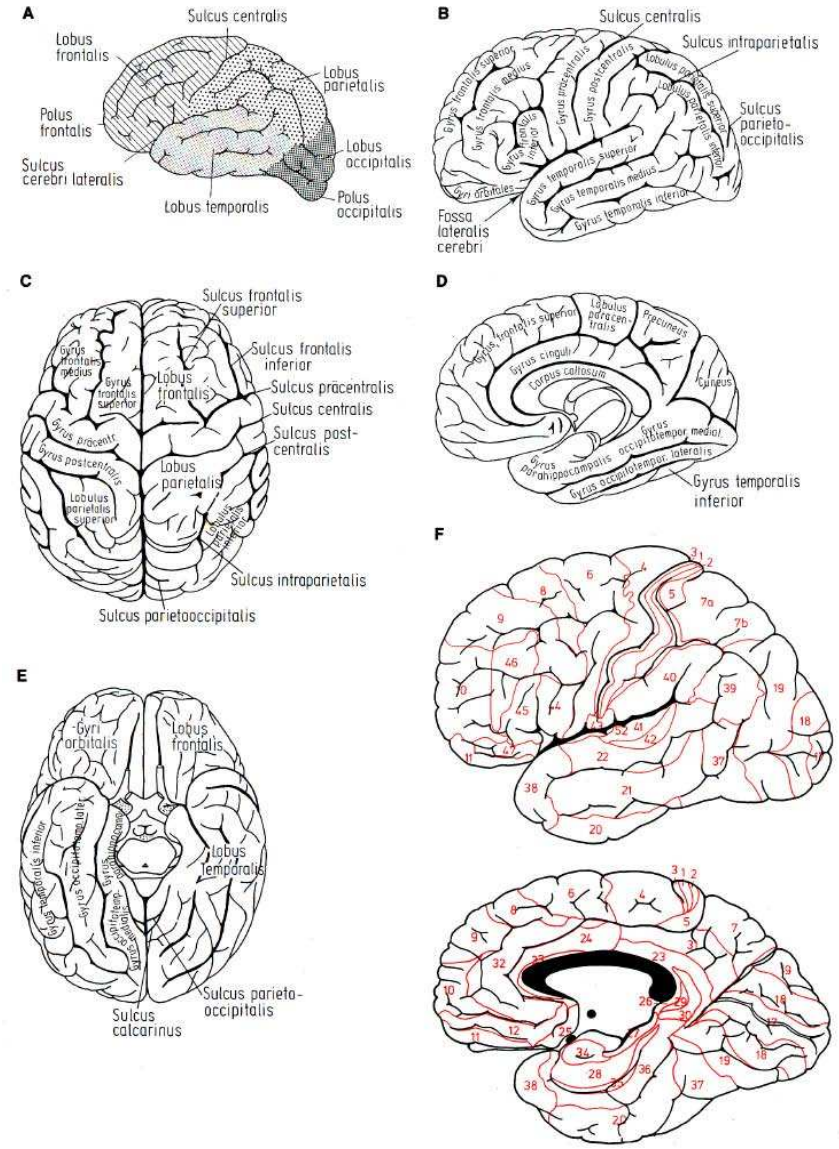


Abbildung A.2: **A** *Die Lappen der Grosshirnhemisphären.* **B** *Linke Seitenansicht des Hirnmantels und seiner Gliederung in Sulci und Gyri.* **C** *Die Gyri und Sulci des Endhirnmantels in der Ansicht von oben.* **D** *Die Gyri und Sulci des Hirnmantels in der Ansicht von der medialen Fläche.* **E** *Die Gyri und Sulci des Hirnmantels: Ansicht von der basalen Fläche.* **F** *Die cytoarchitektonischen Rindenfelder der lateralen (oben) und medialen (unten) Oberfläche der Grosshirnhemispäre nach K. Brodmann (Nach Sobotta & Becher, 1962).*

Zellen zusammen. Es ermöglicht eine detaillierte Analyse des Nervengewebes unterschiedlicher Areale und die Bezeichnung von Arealen, wo die zelluläre Struktur Ähnlichkeiten aufweist. Die ersten Ansätze in dieser Richtung unternahm Korbinian Brodmann zu Beginn dieses Jahrhunderts. Brodmann (1909) identifizierte ungefähr 50 unterschiedliche Regionen aufgrund ihrer unterschiedlichen zellulären Morphologie und Organisation und numerierte sie. Diese Nummern werden noch heute zur Beschreibung corticaler Areale verwendet (siehe Abbildung A.2 F). Im weiteren Verlauf werden sowohl die Numerierung der Areale nach Brodmann (Brodmann Area; BA) wie auch die anatomische Bezeichnung verwendet.

Funktionelle Unterteilung des Cortex

Die Lappen des Cortex erfüllen eine Vielzahl funktioneller Rollen in der neuronalen Verarbeitung von Information. Grössere Systeme können innerhalb eines jeden Lappens lokalisiert werden, wobei die Zuordnung einzelner Systeme zu den Lappen nicht 'eins-zu-eins' geschieht und eine beträchtliche Überlappung besteht. Die hier folgende Unterteilung entspricht einer groben Zuordnung von Funktionen zu Hirnarealen.

Motorische Areale des Frontallappens Der Frontallappen spielt eine entscheidende Rolle in der Planung und Ausführung von Bewegungen. Dies beinhaltet den Gyrus präcentralis (BA 4), welcher auch als Motorischer Cortex bezeichnet wird, und sich anterior vom Sulcus centralis befindet. Der primäre Motorcortex ist für die Steuerung der willkürlichen Bewegungen zuständig. Anterior vom Motorcortex befinden sich zwei weitere motorische Felder, und zwar der prämotorische Cortex (BA 6) auf der lateralen Seite des Frontallappens und das supplementäre Motorfeld (supplementary motor area, SMA), welches dorsal von BA 6 liegt und bis in die mediale Seite des Frontallappens reicht. SMA unterhält enge Verbindungen zum Motorcortex und scheint für die Integration und Programmierung von sequentiellen Bewegungen verantwortlich.

Das am weitesten anterior liegende Gebiet des Frontallappens, der Präfrontalcortex (PFC), ist in höhere Aspekte der motorischen Kontrolle und der Planung und Ausführung von Verhalten involviert. Der PFC lässt sich unterteilen in den dorsolateralen PFC (DLPFC), welcher auf der lateralen Seite anterior vom Gyrus präcentralis liegt, den ventrolateralen PFC (VLPFC), welcher ventral vom DLPFC liegt, und den orbitofrontalen Cortex. Die Trennung zwischen DLPFC und VLPFC verläuft entlang dem Sulcus frontalis medialis. Der orbitofrontale Cortex liegt auf der anterioren-ventralen Oberfläche des PFC und reicht medial bis zu den limbischen Strukturen hin.

Somatosensorische Areale des Parietallappens Der somatosensorische Cortex befindet sich auf dem Gyrus postcentralis und den anliegenden Arealen (BA 1, 2 und 3). Die Regionen erhalten Efferenzen von den somatosensorischen Schaltstellen im Thalamus und repräsentieren Informationen über Berührung, Schmerz, Temperatur und die Stellung der Glieder. Das primäre somatosensorische Areal (SI) liegt direkt caudal vom Sulcus centralis, und ein sekundäres somatosensorisches Areal (SII) liegt ventral von SI.

Visuelle Verarbeitung im Occipitallappen Der primäre visuelle Cortex (auch striärer Cortex oder V1 genannt, BA 17) erhält Efferenzen aus den spezifischen visuellen Thalamuskernen. Beim Menschen liegt der grösste Teil von V1 auf der medialen Seite des Occipitallappens und ist von aussen nicht sichtbar. In diesem Gebiet werden die visuellen Reize wie Farbe, Helligkeit, Orientierung, und Bewegung kodiert.

Der primäre visuelle Cortex ist umgeben vom extrastriären Cortex (BA 18 und 19). Diese visuellen Areale enthalten teils redundante Abbildungen der visuellen Umwelt, aber jedes Areal ist spezialisiert auf die Analyse spezifischer Aspekte der Information. Es lassen sich zwei grundlegende Verarbeitungsachsen definieren, die beide ihren Ursprung im striaten Cortex haben. Der ventrale (oder 'WAS') Verarbeitungsweg geht von V1 in den Temporallappen und übermittelt Stimuluseigenschaften und deren Verknüpfungen, wobei die Information letzten Endes zur Objekt-Diskrimination und -Identifikation verwendet wird. Die dorsale (oder 'WO') Verarbeitungsachse projektiert von V1 in den Parietallappen und führt Information über die Bewegung und Lokalisation von Stimuli mit sich.

Auditorische Verarbeitung im Temporallappen Der primäre auditorische Cortex befindet sich im superioren Teil des Temporallappens in den Tiefen der Sylvischen Fissur (siehe Abbildung A.2). Diese Region repräsentiert den primären auditorischen Cortex, AI, und das auditorische Assoziationsareal, AII, welches posterior zu AI liegt (BA 41 und 42). Area 22, welche den auditorischen Cortex umgibt, unterstützt die Verarbeitung von auditorischen Stimuli.

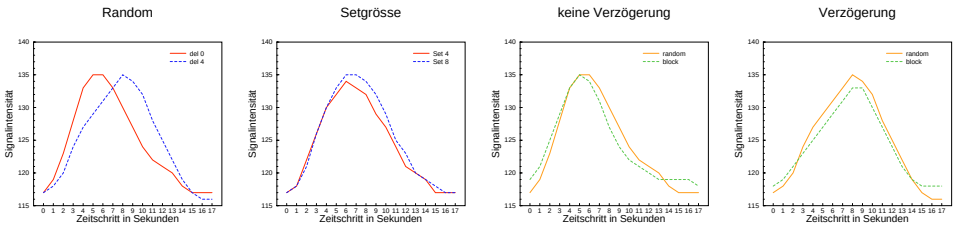
Assoziationsareale Areale, die keine motorischen oder sensorischen Areale sind, werden traditionell als Assoziationscortex bezeichnet. Generell erhalten diese Areale Informationen aus mehreren Modalitäten und erfüllen Aufgaben, die nicht rein sensorisch oder motorisch sind. Die Ausführung höherer kognitiver Prozesse ist die Eigenschaft assoziativer Areale in Zusammenarbeit mit den sensorischen und motorischen Arealen.

Anhang B

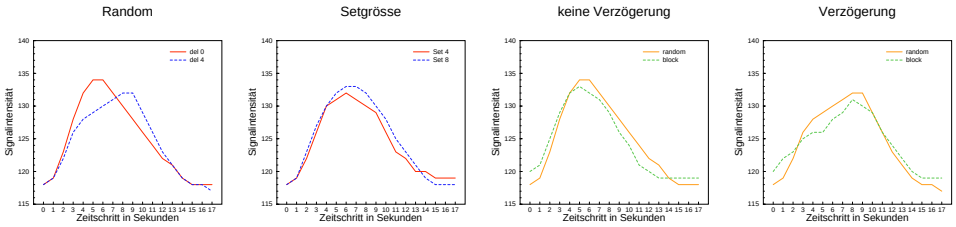
Signalverläufe der untersuchten Areale

Die folgenden Graphiken zeigen die über die 9 Probanden gemittelten Zeitverläufe für die einzelnen ROIs geplottet nach Verzögerung (linke Spalte) und Setgrösse (zweite Spalte v.l.) und den Vergleich der randomisierten Bedingung gegen die 'geblockte' Bedingung ohne Verzögerung (dritte Spalte v.l.) und mit Verzögerung (rechte Spalte).

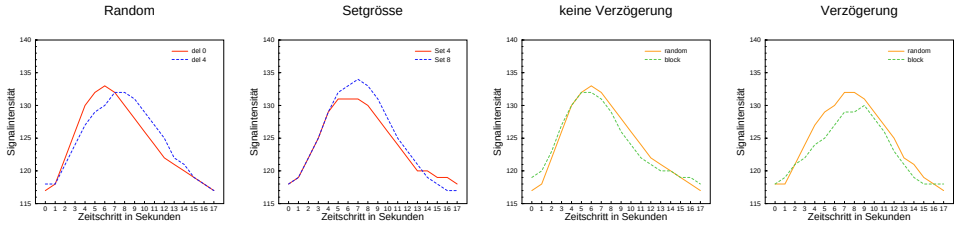
Lobus parietalis posterior links



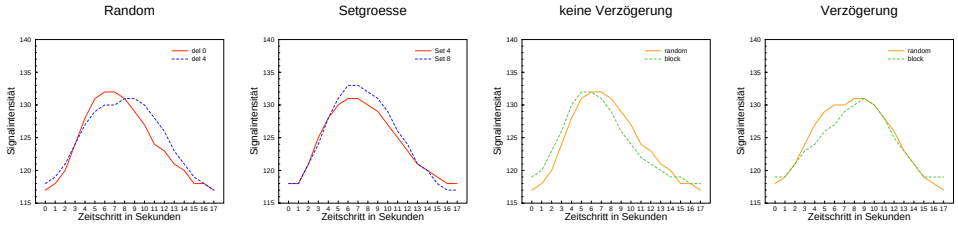
Lobus parietalis posterior rechts



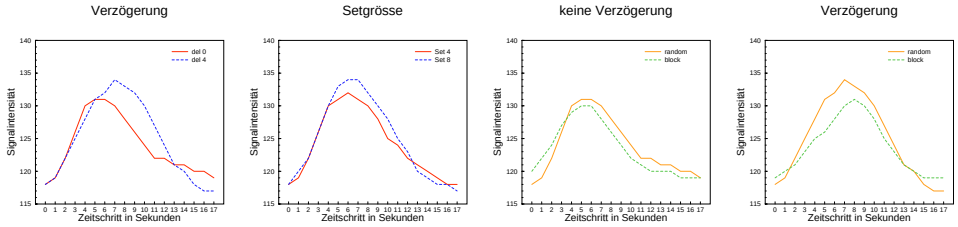
Cuneus/Precuneus links



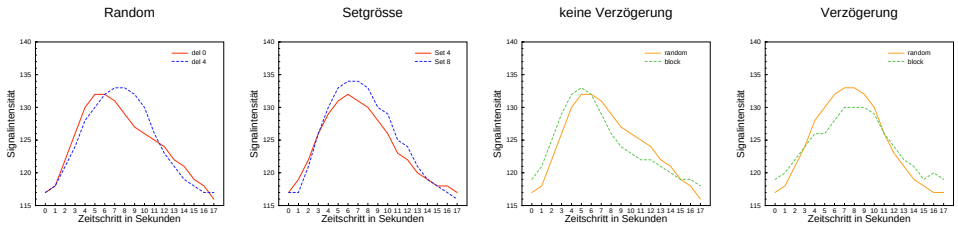
Cuneus/Precuneus rechts



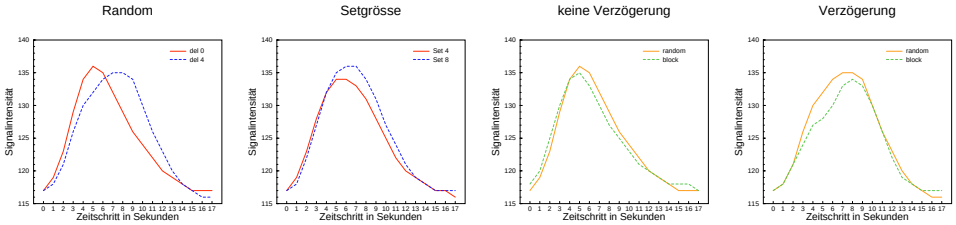
Gyrus frontalis medius links



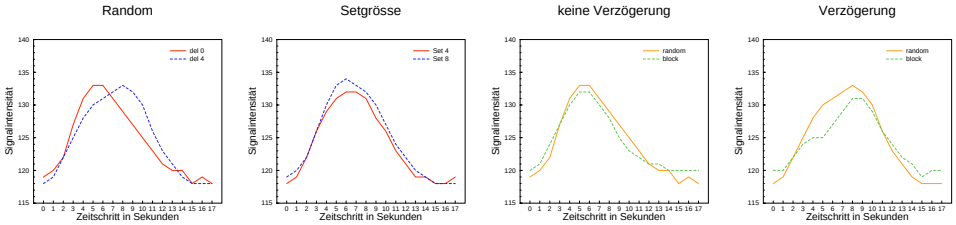
Gyrus frontalis medius rechts



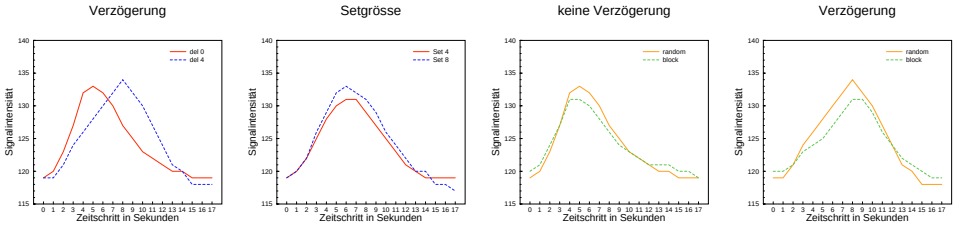
Sulcus präcentralis inferior links



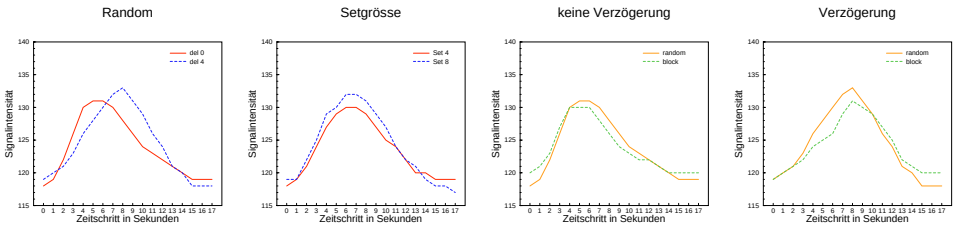
Sulcus präcentralis inferior rechts



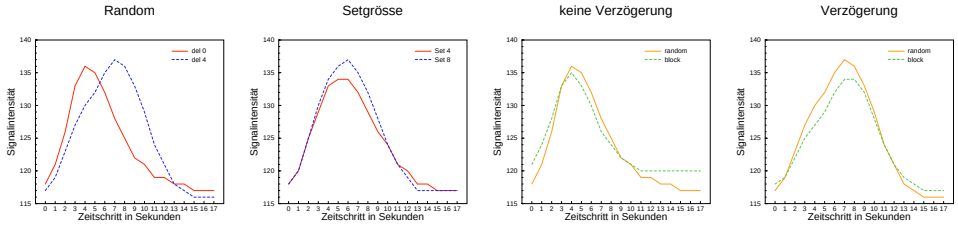
Vordere Insel links



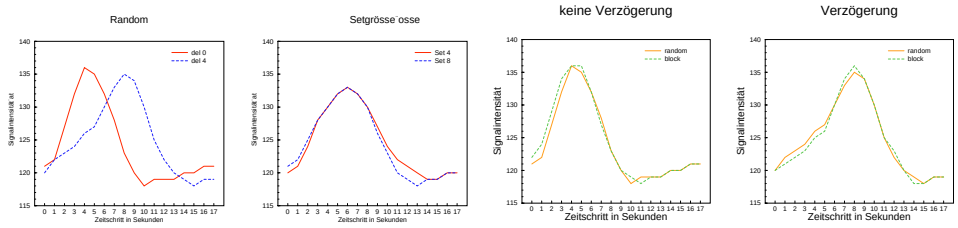
Vordere Insel rechts



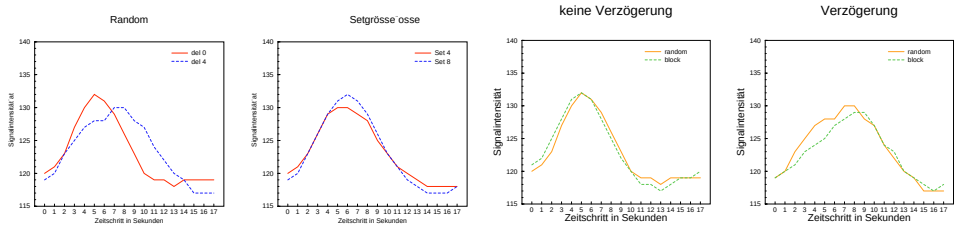
SMA bilateral



Motorisches Handfeld rechts



Thalamus links



Literatur

Afifi, A. & Bergmann, R. (1998). *Functional Neuroanatomy: Text and Atlas.* McGraw-Hill: New York.

Anderson, J. (1976). *Language, Memory, and Thought.* Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Anderson, J. (1983). *The Architecture of Cognition.* Cambridge, Mass: Harvard UP.

Anderson, J. & Bower, G. (1973). *Human Associative Memory.* Washington: Winston.

Atkinson, R. & Juola, J. (1974). Search and decision processes in recognition memory. In D. Krantz, R. Atkinson, R. Luce & P. Suppes (Hrsg.), *Contemporary developments in mathematical psychology* (S. 242–293). San Francisco: Freeman.

Atkinson, R. & Shiffrin, R. (1968). Human memory: a proposed system and its control processes. In K. Spence & J. Spence (Hrsg.), *The psychology of learning and motivation: advances in research and theory*, Band 2 (S. 89–195). New York: Academic Press.

Awh, E., Jonides, J., Smith, E., Schumacher, E., Koeppe, R. & Katz, S. (1996). Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: Evidence from positron emission tomography. *Psychological Science*, *7(1)*, 25–31.

Baddeley, A. (1986). *Working Memory.* Oxford: Oxford UP.

Baddeley, A. (1996). Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *49 A(1)*, 5–28.

Baddeley, A. & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. Bower (Hrsg.), *Recent Advances in Learning and Motivation*, Band 8 (S. 47–89). New York: Academic Press.

Bandettini, P., Jesmanowicz, A., Wong, E. & Hyde, J. (1993). Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, *30*, 161–173.

Bandettini, P. & Wong, E. (1998). Echo-planar magnetic resonance imaging of human brain activation. In F. Schmitt, M. Stehling & R. Turner (Hrsg.), *Echo-Planar Imaging: Theory, Technique and Application* Kapitel 15, (S. 493–530). Berlin: Springer.

Bandettini, P., Wong, E., Tikofsky, R. & Hyde, J. (1992). Time course EPI of human brain function during task activation. *Magnetic Resonance in Medicine*, *25*, 390–397.

Barnard, P. (1985). Interacting cognitive subsystems: A psycholingusitic approach to short-term memory. In A. Ellis (Hrsg.), *Progress in the Psychology of Language*, Band 2 (S. 197–258). London: Lawrence Erlbaum.

Bekerian, D. & Baddeley, A. (1980). Saturation advertising and the repetition effect. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *19*, 17–25.

Belliveau, J., Kennedy, D., McKinstry, R., Buchbinder, B., Weisskoff, R., Cohen, M., Vevea, J., Brady, T. & Rosen, B. (1991). Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, *254*, 716–719.

Beringer, J. (1995). *ERTS: Experimental Run Time System*. BeriSoft Coorperation.

Brewer, J., Zhao, Z., Desmond, J., Glover, G. & Gabrieli, J. (1998). Making memories: Brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science*, *281*, 1185–1187.

Brierley, J. (1977). Neuropathology of amnesic states. In C. Whitty & O. Zangwill (Hrsg.), *Amnesia* (S. 199–223). London: Butterworths.

Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellaufbaus*. Leipzig: J.A. Barth.

Buckner, R. (1996). Beyond HERA: Contributions of specific prefrontal brain areas to long-term memory retrieval. *Psychonomic Bulletin & Review*, *3(2)*, 149–158.

Buckner, R., Goodman, J., Burock, J., Rotte, M., Koutstaal, W., Schacter, D., Rosen, B. & Dale, A. (1998a). Functional-anatomic correlates of object priming in humans as revealed by rapid presentation event-related fMRI. *Neuron*, *20*, 285–296.

Buckner, R., Koutstaal, W., Schacter, D., Dale, A., Rotte, M. & Rosen, B. (1998b). Functional-anatomic study of episodic retrieval: II. selective averaging of event-related fMRI trials to test the retrieval success hypothesis. *Neuroimage*, *7*, 163–175.

Buckner, R., Koutstaal, W., Schacter, D., Wagner, A. & Rosen, B. (1998c). Functional-anatomic study of episodic retrieval using fMRI: I. retrieval effort versus retrieval success. *Neuroimage*, *7*, 151–162.

Buckner, R., Petersen, S., Ojemann, J., Miezin, F., Squire, L. & Raichle, M. (1995). Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks. *The Journal of Neuroscience*, *15(1)*, 12–29.

Buckner, R., Raichle, M., Miezin, F. & Petersen, S. (1996). Functional antomic studies of memory retrieval for auditory words and visual pictures. *Journal of Neuroscience*, *16*, 6219–6235.

Burrows, D. & Okada, R. (1975). Memory retrieval from long and short lists. *Science*, *188*, 1031–1033.

Cabeza, R. & Nyberg, L. (1997). Image cognition: an empirical review of PET studies with normal subjects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*, 1–26.

Cohen, J., Perlstein, W., Braver, T., Nystrom, L., Noll, D., Jonides, J. & Smith, E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, *386*, 604–607.

Conway, A. & Engle, R. (1994). Working memory and retrieval: A resource-dependent inhibition model. *Journal of Experimental Psychology: General*, *123(4)*, 354–373.

Corbetta, M., Miezin, F., Dobmeyer, S., Shulman, G. & Petersen, S. (1991). Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *Journal of Neuroscience*, *11*, 2383–2402.

Courtney, S., Ungerleider, L., Keil, K. & Haxby, J. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, *386*.

Cowan, N. (1988). Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychological Bulletin*, *104(2)*, 163–191.

Cowan, N. (1995). *Attention and Memory: An Integrated Framework*. New York: Oxford UP.

Craik, F. & Watkins, M. (1973). The role of rehearsal in short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *12*, 599–607.

von Cramon, D. (1996). Neurobiologie des Arbeitsgedächtnisses. In H. Möller, F. Müller-Spahn & G. Kurtz (Hrsg.), *Aktuelle Perspektiven der biologischen Psychiatrie* (S. 1–11). Wien: Springer.

Descombes, X., Kruggel, F. & von Cramon, D. (1998). fMRI signal restoration using a spatio-temporal Markov Random Field preserving transitions. *Neuroimage*, *8(4)*, 340–349.

Desmond, J., Gabrieli, J. & Glover, G. (1998). Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: Evidence for a distinction between selection and search. *Neuroimage*, *7*, 368–376.

DeYoe, E., Bandettini, P.and Neitz, J., Miller, D. & Winans, P. (1994). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the human brain. *Journal of Neuroscience Methods*, *54*, 171–187.

Donders, F. (1868). Over de snelheid van psychische processen. onderzoekingen gedaan in het physiologisch laboratorium der utrechtsche hoogeschool (S. 92–120). in Englische übersetzt von W.G. Koster, 1969, *Acta Psychologica, 30*, 412-431.

Dymond, R., Norris, D., Pollmann, S. & Zysset, S. (1999). Application of double voxel functional spectroscopy to event-related cognitive experiments. *Magnetic Resonance in Medicine*, *41*, 217–223.

Engle, R., Kane, M. & Tuholski, S. (1998). Inidividual differences in working memory capacity and what they tell us about controlled attention, general fluid intelligence and functions of the prefrontal cortex. In P. Shah & A. Miyake (Hrsg.), *Models of Working Memory*. Cambridge: Cambridge UP.

Fletcher, P., Frith, C., Grasby, P., Shallice, T., Frackowiak, R. & Dolan, R. (1995). Brain systems for encoding and retrieval of auditory-verbal memory: An in vivo study in humans. *Brain*, *118*, 401–416.

Fletcher, P., Frith, C. & Rugg, M. (1997). The functional neuroanatomy of episodic memory. *Trends in Neuroscience*, *20*, 213–233.

Fletcher, P., Shallice, T., Frith, C., Frackowiak, R. & Dolan, R. (1996). Brain activity during memory retrieval. *Brain*, *119*, 1587–1596.

Fox, P. & Raichle, M. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *83*, 1140–1144.

Frahm, J., Bruhn, H., Merboldt, K. & Hänicke, W. (1992). Dynamic MRI of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *2*, 501.

Friston, K., Frackowiak, K., Mazziotta, J. & Evans, A. (1994). Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Human Brain Mapping*, *1*, 210–220.

Frith, C., Friston, K., Liddle, P. & Frackowiak, R. (1991). Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proceedings of the Royal Society of London*, *244*, 241–246.

Fuster, J. (1989a). *The Prefrontal Cortex* (2nd Ed.). New York: Raven Press.

Fuster, J. (1989b). Prefrontal cortex and the bridging of temporal gaps in the perception-action cycle. In Conference of the National Institute of Mental Health et al. (Bd.), *The Development and Neural Bases of Higher Cognitive Functions*, Band 608 of *Annuals of the NY Academy of Science* (S. 318–336). Philadelphia, Pennsylvania: The New York Academy of Science.

Goldman-Rakic, P. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. In J. Grafman, K. Holyoak & F. Boller (Hrsg.), *Structure and Functions of the Human Prefrontal Cortex*, Band 769 of *Annuals of the NY Academy of Science* Kapitel 4, (S. 71–84). New York: The New York Academy of Sciences.

Goldman-Rakic, P., Bates, J. & Chaffee, M. (1992). The prefrontal cortex and internally generated motor acts. *Current Opinion in Neurobiology*, *2*, 830–835.

Grafman, J. (1989). Plans, actions, and mental sets: Managerial knowledge units in the frontal lobes. In E. Perecman (Hrsg.), *Integration theory and practice in clinical neuropsychology* (S. 93–138). Hillsdale,N.J.: Erlbaum.

Grafman, J. (1994). Neuropsychology of the prefrontal cortex. In D. Zaidel (Hrsg.), *Neuropsychology*, Band 8 of *Handbook of Perception and Cognition* (S. 159–181). San Diego: Academic Press.

Haxby, J., Maisog, J. & Courtney, S. (1998). Multiple regression analysis of effects of interest in fMRI time series. In P. Fox, J. Lancaster & K. Friston (Hrsg.), *Mapping and Modeling the Human Brain*. New York: Wiley.

James, W. (1890). *The principles of Psychology*. New York: Henry Holt.

Jernigan, T. & Cermak, L. (1994). Structural basis of memory. In A. Kertesz (Hrsg.), *Localization and Neuroimage in Neuropsychologie*, Band 20 of *Foundations of Neuropsychology* Kapitel 20, (S. 599–620). San Diego: Academic Press.

Jones, W. & Anderson, J. (1987). Short- and Long-term memory retrieval: A comparison of the effects of information load and relatedness. *Journal of Experimental Psychology: General*, *116*, 137–153.

Jonides, J., Schumacher, E., Smith, E., Koeppe, R., Awh, E., Reuter-Lorenz, P., Marsheutz, C. & Willis, C. (1998). The role of parietal cortex in verbal working memory. *The Journal of Neuroscience*, *18(13)*, 5026–5034.

Jonides, J., Smith, E., Koeppe, R., Awh, E., Minoshima, S. & Mintun, M. (1993). Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*, *363*, 623–625.

Klimesch, W. (1988). *Struktur und Aktivierung des Gedächtnisses.* Bern: Verlag Hans Huber.

Klimesch, W. (1995). Gedächtnispsychologische Repräsentationen und ihre möglichen neuronalen Grundlagen. In D. Dörner & E. van der Meer (Hrsg.), *Das Gedächtnis* (S. 3–18). Göttingen: Hogrefe.

Kluwe, R. (1990). Gedächtnis und Wissen. In H. Spada (Hrsg.), *Allgemeine Psychologie* Kapitel 3, (S. 115–188). Bern: Hans Huber Verlag.

Köchli, V. & Marincek, B. (1998). *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* Berlin: Springer.

Kruggel, F., Descombes, X. & von Cramon, D. (1998). Preprocessing of fMRI data sets. In *Workshop on Biomedical Image Analysis* (S. 211–220). Los Alamitos: IEEE Computer Press.

Kruggel, F. & Lohmann, G. (1996). BRIAN (brain image analysis) - a toolkit for the analysis of multimodal brain datasets. In Lemke, H., Vannier, M., Inamura, K. & Farman, A. (Hrsg), *Computer Assisted Radiology. Proceedings of the International Symposium on Computer and Communication Systems for Image Guided Diagnosis and Therapy, Paris.* Amsterdam: Elsevier.

Kwong, K., Belliveau, J., Chesler, D., Goldberg, I., Weisskoff, R., Poncelet, B., Kennedy, D., Hoppel, B., Cohen, M., Turner, R., Cheng, H., Brady, T. & Rosen, B. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Science of USA*, *89*, 5675–5679.

Lamb, M., Robertson, L. & Knight, R. (1990). Component mechanisms underlying the processing of hierarchically organized patterns: Inference from patients wiht unilateral cortical lesions. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *16(3)*, 471–483.

Lohmann, G. (1998). 3D-registration of anatomical and functional fmrt data. Technical report, Max-Planck-Institute of Cognitive Neuroscience.

Luce, R. (1986). *Response Time: Their Role in Inferring Elementary Mental Organization.* New York: Oxford UP.

Luria, A. (1966). *The higher cortical functions of man.* New York: Basic Books.

Luria, A. (1969). Frontal lobe syndroms. In Vinke & Bruyn (Hrsg.), *Handbook of clinical neurology*, Band 2. Amsterdam: North Holland Publishing Company.

MacLeod, A., Buckner, R., Miezin, F., Petersen, S. & Raichle, M. (1998). Right anterior prefrontal cortex activation during semantic monitoring and working memory. *Neuroimage*, *7*, 41–48.

Magin, R., Liburdy, R. & Persson, B. (1992). *Biological Effects and Saftey Aspects of Nuclear Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy*, Band 649 of *Annals of the New York Academy of Sciences.* New York: The New York Academy of Science.

Mansfield, P. (1977). Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics*, *C10*, L55–L58.

Martinez, A., Moses, P., Frank, L., Buxton, R., Wong, E. & Stiles, J. (1997). Hemispheric asymmetries in global and local processing: evidence from fMRI. *Neuroreport*, *8(7)*, 1685–1689.

McCarthy, R. & Warrington, E. (1990). *Cognitive Neuropsychologie: A Clinical Introduction.* San Diego: Academic Press.

McClelland, J. & Rumelhart, D. (1986). *Parallel Distributed Processing. Explorations in Microstructure of Cognition. Vol 2: Psychological and Biological Models.* Cambridge Mass.: M.I.T. Press.

Milner, B., Petrides, M. & Smith, M. (1985). Frontal lobes and the temporal organization of memory. *Human Neurobiology*, *4*, 137–142.

Mishkin, M. (1993). Cerebral memory circuits. In T. Poggio & D. Glaser (Hrsg.), *Exploring Brain Functions: Models in Neuroscience* Kapitel 9, (S. 113–125). New York: John Wiley & Sons Ltd.

Moscovitch, M. (1982). Multiple dissociations of function in amnesia. In L. Cermak (Hrsg.), *Human memory and amnesia* (S. 337–370). Hillsdale,NJ: Erlbaum.

Moscovitch, M. (1992). Memory and working-with-memory: a component process model based on modules and central systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*, 257–267.

Neisser, U. (1967). *Cognitive Psychology.* New York: Appleton.

Norman, D. (1968). Towards a theory of memory and attention. *Psychological Review*, *75*, 522–536.

Norman, D. & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R. Davidson, G. Schwartz & D. Shapiro (Hrsg.), *Consciousness and self-regulation. Advances in research and theory*, Band 4 (S. 1–18). New York: Plenum Press.

Ogawa, S. & Lee, T. (1990). Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magnetic Resonance in Medicine*, *16*, 9–18.

Ogawa, S., Tank, D., Menon, R. Ellermann, J., Kim, S., Merkle, H. & Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonsance imaging. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, *89*, 5951–5955.

Oldfield, R. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, *9*, 97–113.

Pardo, J., Pardo, P., Janer, K. & Raichle, M. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *87(1)*, 256–259.

Paulesu, E., Frith, C. & Frackowiak, R. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, *362*, 342–345.

Pauling, L. & Coryell, C. (1936). The magnetic properties and structure of hemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, *22*, 210–216.

Pelegrini, M., Zysset, S., Kruggel, F. & von Cramon, D. (eingereicht). Analysis of fMRI time-series with multiple regression and hemodynamic modeling: a event-related memory experiment. *Human Brain Mapping*.

Petersen, S., Fox, P., Posner, M., Mintun, M. & Raichle, M. (1988). Positron emission tomographiv studies of the cortical anatomy of single word processing. *Nature*, *331*, 585–589.

Petersen, S., Fox, P., Posner, M., Mintun, M. & Raichle, M. (1989). Positiron emission tomographic studies of the processing of single words. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *1*, 153–170.

Petrides, M. (1989). Frontal lobe and memory. In F. Boller & J. Grafman (Hrsg.), *Handbook of Neuropsychology*, Band 3 (S. 75–90). Amsterdam: Elsevier.

Petrides, M. (1991a). Functional specialization within the dorsolateral frontal cortex for serial order memory. *Proceedings of the Royal Society of Medicine, Series B*, *246*, 299–306.

Petrides, M. (1991b). Monitoring of selections of visual stimuli and the primate frontal cortex. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, *246*, 293–298.

Petrides, M. (1994). Frontal lobes and working memory: evidence frominvestigations of the effects of cortical excisions in nonhuman primates. In F. Boller & J. Grafman (Hrsg.), *Handbook of Neuropsychology*, Band 9 Kapitel 3, (S. 59–82). Amsterdam: Elsevier.

Petrides, M. (1995). Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. In J. Grafman, K. Holyoak & F. Boller (Hrsg.), *Structure and Functions of the Human Prefrontal Cortex*, Band 769 of *Annuals of the NY Academy of Science* Kapitel 4, (S. 85–96). New York: The New York Academy of Sciences.

Petrides, M., Alivisatos, B. & Evans, A. (1995). Functional activation of the human ventrolateral frontal cortex during mnemonic retrieval of verbal information. *Proceedings of the Natioanl Academy of Science USA*, *92*, 5803–5807.

Petrides, M. & Milner, B. (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychogia*, *20*, 249–262.

Raichle, M., Fiez, J., Videen, T., MacLeod, A.-M., Pardo, J., Fox, P. & Petersen, S. (1994). Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cerebral Cortex*, *4*, 8–26.

Roland, P. (1993). *Brain activation.* New York: Wiley-Liss.

Rosen, B., Buckner, R. & Dale, A. (1998). Event-related functional mri: Past, present, and future. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, *95*, 773–780.

Rugg, M. (1998). Memories are made of this. *Science*, *281*, 1151–1152.

Rugg, M., Fletcher, R., Frith, C., Frackowiak, R. & Dolan, R. (1996). Differential response of the prefrontal cortex in successful and unsuccesfull memory retrieval. *Brain*, *119*, 2073–2083.

Rumelhart, D., Smolensky, P., McClelland, J. & Hinton, G. (1986). Schemata and sequential thought processes in PDP models. In D. McClelland, J.L. Rumelhart (Hrsg.), *Parallel distributed processing: Explorations in the microstructure of cognition: Vol.2. Psychological and biological models* (S. 7–57). Cambridge, MA: MIT Press.

Sanders, J. (1995). Magnetic Resonance Imaging. In W. Orrison, J. Lewine, J. Sanders & M. Hartshorne (Hrsg.), *Functional Brain Mapping* Kapitel 4, (S. 145–185). St. Louis: Mosby.

Sanders, J. & Orrison, W. (1995). Functional magnetic resonance imaging. In W. Orrison, J. Lewine, J. Sanders & M. Hartshorne (Hrsg.), *Functional Brain Mapping* Kapitel 7, (S. 239–319). St. Louis: Mosby.

Sawaguchi, t. & Goldman-Rakic, P. (1991). D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: Involvement in working memory. *Science*, *251*, 947–950.

Schacter, D. (1987). Memory, amnesia, and frontal lobe dysfunction. *Psychobiology*, *15*, 21–36.

Schacter, D., Alpert, N., Savage, C., Rauch, S., Albert, M., Schneider, F., Grodd, W. & Machulla, H.-J. (1996). Conscious recollection and the human hippocampal formation: Evidence from positron emission tomography. *Proceedings of the Natioanl Academy of Science USA*, *93*, 321–325.

Schacter, D., Buckner, R., Koutstaal, W., Dale, A. & Rosen, B. (1997). Late onset of the anterior prefrontal activity during true and false recognition: An event-related fmri study. *Neuroimage*, *6*, 259–269.

Schenk, J. (1992). Health and physiological effects of human exposure to whole-body four-tesla magnetic fields during mri. In R. Magin, R. Liburdy & B. Persson (Hrsg.), *Biological Effects and Safety Aspects of Nuclear Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy* (S. 285–301). New York: The New York Academy of Science.

Schmitt, F., Stheling, M. & Turner, R. (1998). *Echo-Planar Imaging: Theory, Technique and Application.* Berlin: Springer.

Schneider, F., Grodd, W. & Machulla, H.-J. (1996). Untersuchung psychischer Funktionen durch funktionelle Bildgebung mit Positronenemissionstomographie und Kernspintomographie. *Nervenarzt*, *67*, 721–729.

Schneider, W. & Shiffrin, R. (1977). Controlled and automatic human information processing I: Detection, search, & attention. *Psychological Review*, *84*, 1–66.

Schubert, T., von Cramon, D., Niendorf, T., Pollmann, S. & Bublak, P. (1998). Cortical areas and the control of self-determined finger movements: an fmri study. *Neuroreport*, *9*, 3171–3176.

Shallice, T. & Vallar, G. (1990). The impairment of auditory-verbal short-term storage. In G. Vallar & T. Shallice (Hrsg.), *Neuropsychological impairments of shor-term memory* (S. 11–53). New York: Cambridge UP.

Shiffrin, R. (1975). Short-term store: the basis for a memory system. In F. e. a. Restle (Hrsg.), *Cognitive theory*, Band 1 (S. 193–218). Hillsdale, N.J.: Erlbaum.

Shiffrin, R. & Schneider, W. (1977). Controlled and automatic processing: Ii. Perceptual learning, automatic attending, and a general theory. *Psychological Review*, *84*, 127–190.

Shimamura, A. (1995). Memory and frontal lobe function. In M. Gazzaniga (Hrsg.), *The Cognitive Neurosciences* (1 Ed.) Kapitel 51, (S. 803–813). Boston: Bradford.

Shimamura, A., Janowsky, J. & Squire, L. (1991). What is the role of frontal lobe damage in memory disorders? In H. Levin, H. Eisenberg & A. Benton (Hrsg.), *Frontal lobe function and dysfunction* (S. 173–198). New York: Oxford UP.

Smith, E., Jonides, J. & Koeppe, R. (1996). Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cereba Cortex*, *6*, 11–20.

Smith, E., Jonides, J., Marshuetz, C. & Koeppe, R. (1998). Components of verbal working memory: Evidence from Neuroimaging. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, *95*, 876–882.

Sobotta, J. & Becher, H. (1962). *Atlas der Anatomie des Menschen.* München: Urban & Schwarzenberg.

Springer, S. & Deutsch, G. (1993). *Linkes - rechtes Gehirn: funktionale Asymmetrien.* Heidelberg: Spektrum Verlag.

Squire, L. (1987). *Memory and Brain.* New York: Oxford UP.

Squire, L. & Cohen, N. (1984). Human memory and amnesia. In G. Lynch, J. McGaugh & N. Weinberger (Hrsg.), *Neurobiology of Memory and Learning* (S. 3–64). New York: Guilford Press.

Squire, L., Ojemann, J., Miezin, F., Petersen, S., Videen, T. & Raichle, M. (1992). Activation of the hippocampus in normal humans: A functional anatomical study of memory. *Proceedings of the Natioanl Academy of Science USA*, *89*, 1837–1841.

Stehling, M., Turner, R. & Mansfield, P. (1991). Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science*, *254*, 43–50.

Sternberg, S. (1966). High-speed scanning in human memory. *Science*, *153*, 652–654.

Sternberg, S. (1969). The discovery of processing stages: Extensions of Donders' method. *Acta Psychologica*, *30*, 276–315.

Symonds, C. (1966). Disorders of memory. *Brain*, *89(4)*, 625–644.

Talairach, P. & Tournoux, J. (1988). *A Stereotactic Coplanar Atlas of the Human Brain.* Stuttgart: Thieme.

Thoene, A., Zysset, S. & von Cramon, D. (eingereicht). Retrieval from long-term memory in patients with brain injuries. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.*

Thöne, A. & Zysset, S. (1998). Aktivierung von Information aus dem Langzeitgedächtnis bei hirngeschädigten Patienten. In Lachnit, H., Jacobs, A. & Rösler, F. (Hrsg), *Experimentelle Psychologie: Abstracts der 40. Tagung experimentell arbeitender Psychologen* (S. 369). Lengerich: Pabst.

Thulborn, K., Waterton, J. & Matthews, P. e. a. (1982). Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high fields. *Biochim Biophys Acta*, *714*, 265–270.

Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Hrsg.), *Organization of Memory* (S. 381–403). New York: Academic Press.

Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory.* New York: Oxford UP.

Tulving, E., Kapur, S., Craik, F., Moscovitch, M. & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proceedings of the Natioanl Academy of Science USA*, *91*, 2016–2020.

Vallar, G. & Shallice, T. (1990). *Neuropsychological impairments of short term memory.* Cambridge, England: Cambridge UP.

Wagner, A., Gabrieli, J., Desmond, J., Joaquim, S. & Glover, G. (1996). Prefrontal mediation of episodic memory performance. *Society of Neuroscience Abstracts*, *22*, 719.

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

Wallesch, C. (1985). Two syndromes of aphasia occuring with ischemic lesions involving the left basal ganglia. *Brain and Language*, *25*, 357–361.

Warrington, E., Logue, V. & Pratt, R. (1971). The anatomical localisation of selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Neuropsychologia*, *9*, 377–387.

Wickens, D., Moody, M. & Dow, R. (1981). The nature and timing of the retrieval process and of interference effects. *Journal of Experimental Psychology: General*, *110*, 1–20.

Wickens, D., Moody, M. & Vidulich, M. (1985). Retrieval time as a function of memory set size, type of probes, and interference in recognition memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *11*, 154–164.

Worden, M. & Schneider, W. (1995). Cognitive task design for FMRI. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, *6*, 253–270.

Worsley, K. & Friston, K. (1995). Analysis of fmri time-series revisted again. *Neuroimage*, *2*, 173–181.

Xiong, J., Gao, J., Lancaster, J. & Fox, P. (1996). Assessment and optimization of functional MRI analysis. *Human Brain Mapping*, *4*, 153–167.

Yu, B., Zhang, W., Jing, Q., Peng, R., Zhang, G. & Simon, H. (1985). STM capacity for chinese and english language material. *Memory & Cognition*, *13*, 202–207.

Zenker, W. (Bd.). (1985). *Markoskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*, Band 3 of *Nervensystem, Haut und Sinnesorgane*. München: Urban & Schwarzenberg.

Zola-Morgan, S. & Squire, L. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annual Review of Neuroscience*, *16*, 547–563.

Zysset, S. & Pollmann, S. (1999). Retrieval from secondary memory: Detailed analysis of process components. *European Journal of Cognitive Psychology*, *11(1)*, 87–104.

Lebenslauf

Name:	Stefan Zysset
geboren am:	24.8.65 in Ventura/Californien, USA
Nationalität:	Schweizer / US Amerikaner
Schulbildung:	
1972 - 1981	Besuch der Primarschule und Sekundarschule in Fribourg/Schweiz
1981 - 1986	Besuch des Gymnasium St. Michel in Fribourg/Schweiz
1982 - 1983	Austauschjahr in Libby/Montana, USA mit High School Abschluss
Jun. 86	Maturität Typus C
1986 - 1987	obligatorischer Militärdienst
Studium:	
1987 - 1989	3. Semester Studium Bauingenieurwesen an der ETH Zürich/Schweiz
1989 - 1995	Studium der Psychologie an der Universität Fribourg
Jun. 95	Lizentiat in Allgemeiner Psychologie an der Universität Fribourg mit Angewandter Psychologie und Neurobiologie als Nebenfächer
Sept. 91 - Sept. 94	wissenschaftlicher Hilfsassistent am Institut für Allgemeine Psychologie der Universität Fribourg/Schweiz
July Aug. 92	Forschungspraktikum am Institut für Medizinische Psychologie, Ludwig-Maximillian-Universität, München
July 95 - März 96	wissenschaftlicher Assistent am Institut für Allgemeine Psychologie der Universität Fribourg
April 96 - Sept. 98	Promotionsstipendium des Max-Planck-Instituts für neuropsychologische Forschung in Leipzig
seit Okt. 98	Forschungsstipendium des Max-Planck-Instituts für neuropsychologische Forschung in Leipzig

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, daß die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt wurde und daß die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken in der Arbeit als solche kenntlich gemacht worden sind.

Stefan Zysset

Leipzig, den 4. Dezember 1999

MPI SERIES IN COGNITIVE NEUROSCIENCE

1 Anja Hahne

Charakteristika syntaktischer und semantischer Prozesse bei der auditiven Sprachverarbeitung: Evidenz aus ereigniskorrelierten Potentialstudien

2 Ricarda Schubotz

Erinnern kurzer Zeitdauern: Behaviorale und neurophysiologische Korrelate einer Arbeitsgedächtnisfunktion

3 Volker Bosch

Das Halten von Information im Arbeitsgedächtnis: Dissoziationen langsamer corticaler Potentiale

4 Jorge Jovicich

An investigation of the use of Gradient- and Spin-Echo (GRASE) imaging for functional MRI of the human brain

5 Rosemary C. Dymond

Spatial Specificity and Temporal Accuracy in Functional Magnetic Resonance Investigations

6 Stefan Zysset

Eine experimentalpsychologische Studie zu Gedächtnisabrufprozessen unter Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie